

Univerzita Karlova v Praze
Pedagogická fakulta

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2015

Andrea Kořatová

Univerzita Karlova v Praze

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Trombofilní stavy během těhotenství

Trombophilic states during pregnancy

Andrea Košatová

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Učitelství pro střední školy

Studijní obor: Biologie

2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Trombofilní stavy během těhotenství vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Českém Brodě dne 8.4.2015

.....

Podpis

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé diplomové práce RNDr. Edvardu Ehlerovi, PhD. za jeho cenné rady, pomoc, vstřícnost a trpělivost při vedení této práce. Děkuji primáři MUDr. Peteru Salajovi za myšlenku směru praktické části a Doc. RNDr. Lubomíru Hroudovi, CSc. za zprostředkování toho nejlepšího kontaktu pro tuto část. Velmi děkuji vedení PRONATAL medical group - Doc. MUDr. Tonko Mardešićovi, CSc. a MUDr. Vladimíru Sobotkovi - za důvěru a umožnění realizace výzkumu, který byl pro tuto diplomovou práci proveden. Mé ohromné díky patří vedoucí Genetické laboratoře PRONATALu RNDr. Marcele Kosařové, CSc., která mi věnovala spoustu svého volného času při získávání potřebných informací a podkladů a byla mi velkou inspirací. V neposlední řadě musím poděkovat svým dvěma synům, kteří mě po celou dobu studia podporovali, pomohli mi s překladem cizojazyčných textů a měli pochopení.

Abstrakt

Cílem tohoto textu je shrnutí poznatků o vlivu trombofilních stavů na průběh těhotenství a prezentace výsledků získaných zjišťováním výskytu vrozených trombofilií u žen s poruchou plodnosti a jejich vlivu na úspěšnost asistované reprodukce. Je určen těm, které tato problematika zajímá – ať už jsou to odborníci, studenti lékařských oborů nebo ženy, které plánují těhotenství nebo se jim nedaří otěhotnět. Teoretická část čerpá z literatury psané předními českými odborníky v této oblasti, a z odborných časopisů pro lékaře. Nezbytností jsou i zahraniční zdroje. Praktická část byla vypracována s laskavým svolením vedení centra asistované reprodukce PRONATAL s.r.o.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus, trombofilie, tromboprophylaxe, gravidita, mutace, screening

Abstract

The aim of this thesis is to summarize the available data concerning the influence of trombophilic states on the process of pregnancy and to present the results obtained by investigating the prevalence of congenital trombophilia in infertile women and its influence on the success rate of assisted reproduction. It is aimed at those interested in the problematics – be it professionals, medical students or women planning pregnancy or cannot get pregnant. The theoretical part draws data from literature written by leading Czech experts in the field and from scientific journals, included are also foreign sources. The practical part was executed with the kind permission of the PRONATAL s.r.o. centre for assisted reproduction.

Key words: venous thromboembolism, trombophilia, trombophylaxis, gravidity, mutation, screening

Obsah

1. Úvod.....	4
2. Teoretická východiska práce.....	5
2.1. Trombofilní stavy.....	5
2.1.1. Vrozené trombofilní stavy.....	7
2.1.2. Získané trombofilní stavy.....	11
2.1.3. Neurčené/ smíšené trombofilní stavy.....	14
2.2. Laboratorní a klinická diagnostika trombofilních stavů.....	17
2.3. Trombofilní stavy a těhotenství.....	19
2.3.1. Změny hemokoagulace v těhotenství.....	21
2.3.2. Skupiny těhotných se zvýšeným rizikem.....	22
2.3.3. Klinické projevy a diagnostika trombofilních stavů v těhotenství.....	23
2.3.4. Prevence a léčba.....	27
2.4. Porodnické komplikace spojené s trombofilními stavy.....	30
2.4.1. Těhotenské ztráty.....	31
2.4.2. Císařský řez a období šestinedělí.....	38
2.5. Trombofilní stavy u pacientek s poruchou plodnosti.....	39
2.5.1. Příčiny poruch plodnosti, diagnostika a léčba.....	40
2.5.2. Metody asistované reprodukce.....	43
2.5.3. Rizika asistované reprodukce spojená s trombofilními stavy.....	46
3. Praktická část.....	49
3.1. Výskyt hereditárních trombofilních mutací u žen s poruchou plodnosti a jejich vliv na úspěšnost asistované reprodukce.....	49
3.1.1. Vymezení cílů a formulace hypotéz.....	51
3.1.2. Charakteristika a popis sledovaného souboru.....	52
3.1.3. Metody výzkumu.....	52
3.1.4. Výsledky výzkumu.....	52
4. Diskuse.....	62
5. Závěr.....	65
6. Seznam použitých informačních zdrojů.....	66
7. Slovník pojmů.....	68

1. Úvod

Tromboembolická nemoc představuje nejčastější neporodnickou příčinu úmrtí gravidních žen. Jako tromboembolickou nemoc označujeme klinicky manifestní hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Vznik tohoto onemocnění je vždy multifaktoriálním procesem s podílem dočasných, získaných, či prostředím podmíněných rizik a vrozených determinant. Za trombofilní stav (též trombofilii) se pak považuje zvýšená tendence ke vzniku trombóz a jejich recidivám.

Samo těhotenství je trombofilním stavem. Je to dáno komplexními změnami v hemostáze během gravidity, distenzí žil v důsledku změn hladiny ženských hormonů a útlakem cév těhotnou dělohou. Riziko vzniku tromboembolismu v těhotenství pak výrazně zvyšuje kombinace s dalšími protrombotickými faktory mezi které patří i vrozené trombofilie.

Hluboká žilní trombóza představuje relativně vzácnou komplikaci těhotenství a šestinedělí. Nejzávažnější následek hluboké žilní trombózy dolních končetin je plicní embolie, která je jednou z nejčastějších příčin mateřské morbidity a mortality. Embolické příhody patří po krvácivých stavech k nejobávanějším hematologickým komplikacím v porodnictví. Vrozené či získané trombofilní stavy jsou nejčastějším příčinným faktorem specifické těhotenské morbidity, zahrnující opakované těhotenské ztráty, nitroděložní růstovou retardaci plodu, nitroděložní smrt plodu, těžké formy předčasného odlučování placenty a preeklampsie.

Včasná diagnostika trombofilních stavů v těhotenství, ať již hereditárních či získaných, a racionální profylaktická opatření mohou výrazně minimalizovat výskyt tromboembolie a porodnických komplikací.

2. Teoretická východiska práce

2.1. Trombofilní stavy

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy, patofyziologicky a statisticky spojené se zvýšeným rizikem trombózy. Nejvýznamnější klinickou manifestací trombofilie je venózní tromboembolismus (VTE), který je častou příčinou morbidity a mortality lidí po celém světě, zejména v rozvinutých státech. Jedná se o vznik krevních sraženin (trombů) v hlubokém žilním řečišti vedoucí k částečné nebo úplné obstrukci žilního toku, přičemž se může stav komplikovat následným uvolněním trombu a jeho embolizací vedoucí k obstrukci plicních tepen. K vrozeným poruchám spojeným se zvýšeným rizikem vzniku trombózy patří deficiencie antitrombinu, proteinu C a proteinu S, Leidenská mutace genu V. faktoru a mutace genu protrombinu G20210A. Také dysfibrinogenemie, syndrom lepivých destiček a srpkovitá anemie jsou spojeny s vyšším rizikem VTE. K získaným trombofilním poruchám řadíme především antifosfolipidový syndrom a stavy vznikající v průběhu života za rizikových situací (operace, traumata, imobilizace, těhotenství, tumory, záněty, hormonální antikoncepce apod.). Trombofilní stavy jsou i smíšené/neurčené etiologie a sem patří hyperhomocysteinemie, zvýšená hladina faktorů VIII, IX a XI, APC rezistence při absenci faktoru V Leiden, deficit heparinového kofaktoru II a nedostatek faktoru XII. Rozdělení trombofilních stavů ukazuje tabulka 2.1. Relativní riziko rekurence VTE u pacientů s trombofiliemi je méně významné než riziko první epizody VTE. Dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem v primární prevenci není u nosičů trombofilií doporučována, ale krátkodobá profylaxe nízkomolekulárním heparinem v rizikových situacích je plně indikována. Riziko opakovaného VTE je lehce zvýšené u pacientů s mutací faktoru V Leiden nebo s mutací v genu pro protrombin, středně zvýšené u osob se zvýšenou hladinou faktoru VIII nebo s antifosfolipidovým syndromem. Dalšími významnými prediktory rekurence trombózy jsou idiopatický VTE, reziduální trombóza, proximální lokalizace trombózy a zvýšená hladina D-dimerů po ukončení léčby. Na rozdíl od VTE většina vrozených trombofilií není významná pro vznik arteriální trombózy.

U žen s trombofiliemi je cca 2x vyšší riziko ztráty plodu, intrauterinní retardace růstu plodu, placentární abrupce, těžké preeklampsie a HELLP syndromu. Porodnické

komplikace, zejména opakované spontánní potraty nebo intrauterinní úmrtí plodu, mohou být první manifestací antifosfolipidového syndromu. U pacientek s trombofilními poruchami a komplikacemi předchozích gravidit je během dalších těhotenství užitečná farmakologická profylaxe.

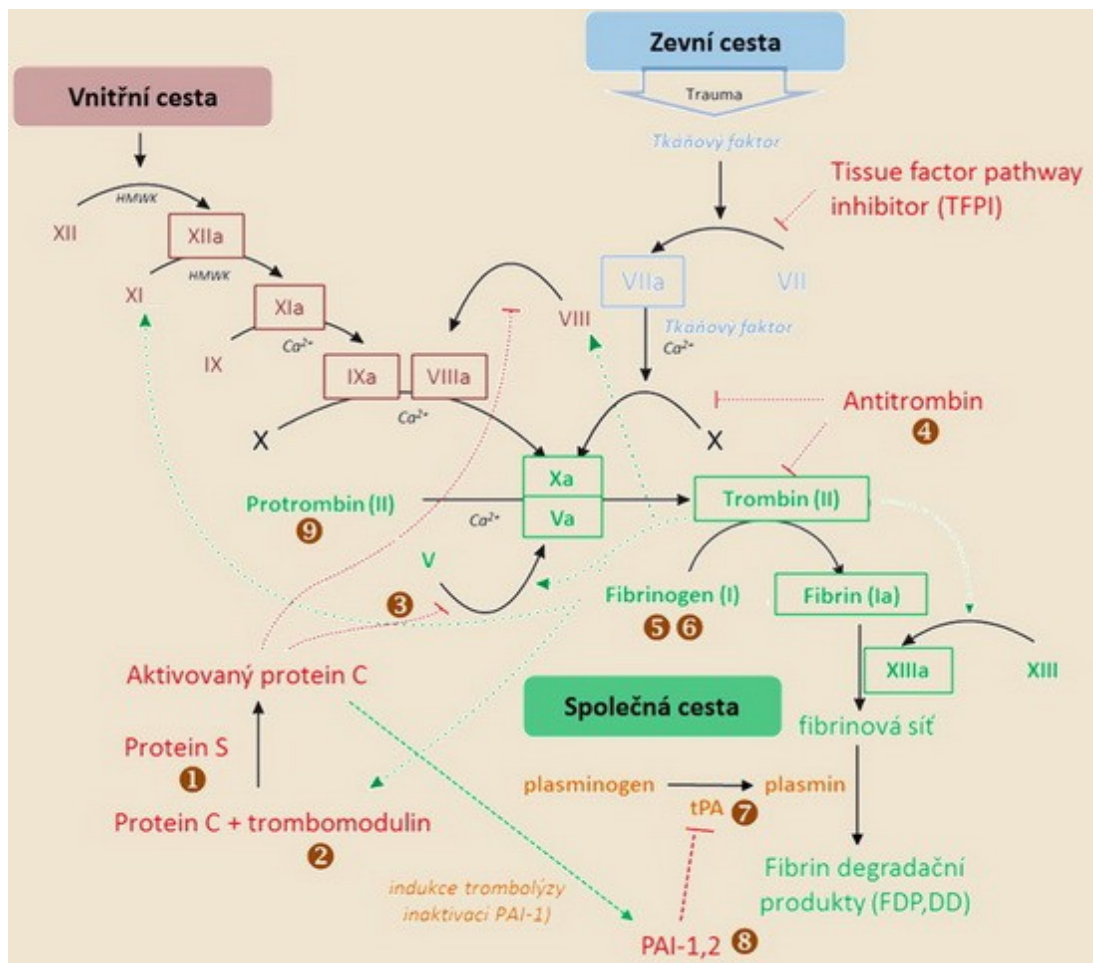
Tab. 2.1 Rozdělení rizikových faktorů (trombofilních stavů) (Widimský a kol., 2011)

Vrozené trombofilní stavy	Získané trombofilní stavy	Trombofilní stavy smíšené/ neurčené
<ul style="list-style-type: none"> • rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) v důsledku mutace faktoru V Leiden (FVL), Cambridžská mutace • mutace protrombinu (20210 G-A) • deficit antitrombinu • deficity proteinu C a proteinu S <p><i>Pozn.: termolabilní mutace metylentetrahydrofolát reduktázy (C677T MTHFR) při hyperhomocysteinemii se dnes nepovažuje za trombofilní stav.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • vyšší věk • těhotenství a šestinedělí • hormonální terapie (kontraceptiva a substituční terapie) • trauma, imobilizace, velké chirurgické a ortopedické operace (určité riziko i při menších výkonech) • malignity • myeloproliferativní onemocnění, nefrotický syndrom, jaterní onemocnění, DIC, paroxysmální noční hemoglobinurie • antifosfolipidový syndrom • syndrom lepivých destiček 	<ul style="list-style-type: none"> • hyperhomocysteinemie • vysoká hladina faktoru VIII • APC rezistence při absenci faktoru V Leiden • abnormality fibrinolýzy (t-PA, PAI-1, plazminogen) • dysfibrinogenemie a hyperfibrinogenemie • deficit heparinového kofaktoru II • nedostatek faktoru XII • vysoká hladina faktoru IX a XI

Trombofilie je tedy stav, kdy je v cévním systému – arteriálním, žilním nebo mikrocirkulaci – zvýšená dispozice k tvorbě trombů, ke které však ještě nedošlo. Někdy trombofilie také označujeme jako hyperkoagulační stav. Původně se trombofilii nazývaly jen stavy spojené s hyperkoagulací v žilním systému. Dnes už víme, že trombofilie jsou i dědičné s jasně definovanými změnami v lidském genomu (Kvasnička, 2003). Výskyt vrozené trombofilie je cca 40/ 100 000 nemocných, tj. asi 5x vyšší než u hemofilie (Widimský a kol., 2011).

Aby nedošlo k neúčelné aktivaci koagulačního systému, je proces krevního srážení regulován, většinou zpětně vazebně, tzv. inhibitory koagulace (obr. 2.1). K nim patří plazmatické proteiny (antitrombin, protein C, protein S, protein annexin V) a inhibitory na povrchu endotelu (inhibitor cesty tkáňového faktoru a trombomodulin). Inhibitory koagulace řídí celý proces krevního srážení tak, aby proběhl jen v místě poranění cévy a dál se již nešířil, a deficit těchto inhibitorů je spojen s trombofilii (Kvasnička, 2003).

Obr. 2.1 Koagulační kaskáda



(zdroj: <http://www.cmp-manual.wbs.cz/8101-Koagulační-kaskáda.html>)

2.1.1 Vrozené trombofilní stavy

Původcem vrozené trombofilie jsou dědičné změny ve sledu stavebních aminokyselin. Do roku 1993 byly jedinými známými vrozenými trombofiliemi deficiencie inhibitorů. Díky rozvoji vědy a popisu sekvence většiny lidského genomu dnes víme, že geneticky je u některých jedinců podmíněný jak nedostatek některého z přirozených inhibitorů koagulace či porucha jeho funkce, tak i zvýšená produkce koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy (protrombinu, faktoru VIII, IX, XI, fibrinogenu a inhibitoru aktivátoru plazminogenu). Příčinou trombofilie může být i dysfunkce nebo nedostatek některého koagulačního faktoru, selhání aktivace fibrinolýzy, metabolické poruchy nebo autoimunita (Kvasnička, 2003). Prevalenci vrozených rizikových faktorů v běžné populaci, u nemocných s trombofilií a s anamnézou tromboembolické nemoci (TEN) a relativní riziko TEN ukazuje tabulka 2.2.

Mutace faktoru V Leiden

Mutace FV Leiden byla popsána v roce 1993 a je nejčastější dosud známou vrozenou trombofilií s výskytem v bělošské populaci kolem 4,8 % (Kessler, 2006). Leidenská mutace je autozomálně dominantně dědičná jednobodová mutace v genu pro hemokoagulační faktor V lokalizovaném na 1. chromozómu (OMIM 612309), při níž dochází k poruše koagulačního systému – krevní srážlivost je zvýšená. Mutace vzniká záměnou nukleotidu guaninu za adenin (pozice 1961, exon 10) v genu pro faktor V, čímž dochází k substituci aminokyseliny argininu za glutamin v peptidickém řetězci. Důsledkem je rezistence faktoru V k aktivovanému proteinu C (tzv. APC rezistence, APC-R), který je potřebný pro degradaci faktoru V a VIII. Tím dochází k ovlivnění hemokoagulace, protože protein C ztrácí funkci přirozeného inhibitoru koagulační kaskády. Leidenská mutace je stará asi 20–30 tisíc let a nevyskytuje se u africké a asijské populace. V Evropě má dle Widimského (2011) prevalenci 3–7 % u zdravých, 20–25 % u jedinců s TEN a okolo 50 % u pacientů s trombofilií. Riziko trombóz u heterozygotů je asi 7x vyšší, u homozygotů 80x, u žen užívajících hormonální antikoncepci až 35x. U osob s heterozygotní formou dochází k trombózám často jen tehdy, když se tento defekt kombinuje s dalšími protrombotickými riziky (pooperační stav, imobilizace, užívání estrogenní hormonální antikoncepce, těhotenství, obezita). Faktor V Leiden je zodpovědný za 90–95 % případů APC-R (Widimský a kol., 2011).

Variantou jednobodové mutace genu pro hemokoagulační faktor V je mutace faktoru V Cambridge, která je lokalizována v nukleotidu 1091 a má menší prediktivní hodnotu.

Mutace v genu pro protrombin G20210A

Protrombinová mutace (mutace v genu pro FII) patří mezi tři jednoznačně nejrozšířenější genetické dispozice k trombofilii v evropské populaci. Byla prokázána v roce 1996 jako jednobodová mutace. Záměna nukleotidu guaninu za adenin na pozici 20210 genu pro faktor II zvyšuje hladinu protrombinu v plazmě, což způsobuje zvýšenou náchylnost k žilní trombóze. V normální populaci má prevalenci asi 2,3 %, u mladých osob kolem 7 % a u osob s pozitivní rodinnou anamnézou TEN až 18 %. Mutace v genu pro protrombin zvyšuje riziko žilní trombózy 2,8 x, heterozygotní nositelé mají zhruba trojnásobně větší riziko trombózy než jedinci bez mutace. Zvýšený výskyt mutace protrombinu G20210A je

popisován také u idiopatických trombóz porty a cerebrovaskulárních mozkových příhod. Bývá spojována s vyšší hladinou protrombinu a často asociuje s Leidenskou mutací FV a deficitem proteinu S (Widimský a kol., 2011). Gen pro FII se nachází na jedenáctém chromozomu (OMIM 188050) a mutace v 3' oblasti genu, která se nepřepisuje do proteinu, proto neexistuje specifické funkční koagulační vyšetření.

Deficit antitrombinu

Deficit antitrombinu (AT, dříve antitrombinu III) je hlavním rizikovým faktorem pro vznik žilní tromboembolické nemoci. AT inaktivuje trombin a některé další koagulační faktory, a má tedy antikoagulační účinek. Vrozený deficit se vyskytuje v rodinách s projevem trombóz u dětí a mladých osob (přes 70 % nositelů defektu má první projevy trombózy do 30 let, vzácně do 10 let věku). Dědičnost je autozomálně dominantní a četnost deficitu antitrombinu bývá 1 na 5000. Prevalence u zdravé populace je 0,2–0,5 %, u nemocných s TEN okolo 1 %, ale představuje až 4x větší riziko trombózy než FV Leiden. Deficit antitrombinu byl poprvé popsán v roce 1964 jako autozomálně dominantní onemocnění, přičemž homozygotní forma je neslučitelná se životem (Widimský a kol., 2011). Tento typ trombofilie se nevyskytuje často, ale při případné trombóze je zodpovědný za její závažnější průběh. Významný je hlavně u žen, které užívají antikoncepci nebo hormonální substituci, tedy estrogeny, které samy o sobě hladinu antitrombinu snižují. Gen pro antitrombin je lokalizován na 1. chromozomu (OMIM 613118). Druhotně je deficit AT pozorován při dysfunkci jater, ledvin, či jeho spotřebováním při intravaskulární koagulaci, u nemocných s polytraumaty, při sepsi nebo u těhotenských gestóz (Kvasnička, 2003).

Deficit proteinu C a S

V roce 1981 byl popsán **deficit** inhibitoru koagulace **proteinu C** (PC), který bývá též provázen výskytem trombóz u dětí a mladých osob. Prevalence deficitu PC je u zdravé populace 2 % (Widimský a kol., 2011). Riziko žilní trombózy u osob s nedostatkem PC je asi desetkrát vyšší než u osob s jeho normální hladinou. Gen pro tento deficit je lokalizován na 2. chromozomu a existují desítky mutací tohoto genu (OMIM 176860). Druhotně k němu dochází u septických stavů. Aktivita PC je závislá na vitamínu K a proto se při zahájení léčby antagonisty vitamínu K (warfarin) může projevit tzv. prokoagulační

stav, kdy paradoxně hrozí riziko žilní trombózy. Z těchto důvodů je doporučováno zahájit antikoagulační léčbu warfarinem vždy spolu s heparinem, který není tak citlivý na nedostatek vitamínu K. (Warfarin blokuje syntézu vitamin K-dependetních koagulačních faktorů) (Kessler, 2002; Kvasnička, 2003).

Mezi vrozené trombofilní stavy patří i **deficit proteinu S (PS)**, kterým je postiženo 1–5 % nemocných s žilní trombózou (Kvasnička, 2003). Dědičnost je autozomálně dominantní, lokace je na 3. chromozomu (OMIM 612336). Heterozygot s deficitem PS má 5–10krát vyšší tendenci k žilní trombotizaci. PS způsobuje degradaci aktivního FV a FVIII. V těhotenství, patrně vlivem estrogenů, dochází k deficitu PS fyziologicky (Kvasnička, 2003). Deficit proteinu S byl prokázán v roce 1984 u rodin s vyšším výskytem žilních tromboembolií (Widimský a kol., 2011).

Dysfibrinogenemie, syndrom lepkavých destiček, srpkovitá anémie

Dysfibrinogenemie může být způsobena mutacemi ve třech genech, které dohromady tvoří molekulu fibrinogenu (FI). Zatím bylo nalezeno 260 různých druhů vrozené dysfibrinogenemie a u 100 z nich byla zjištěna mutace DNA, přepisu mRNA nebo syntézy bílkoviny. Z nich je asi 55 % asymptomatických, 25 % vyvolává krvácení a u 20 % byl naopak zjištěn sklon k trombotizaci (Kvasnička, 2003). Je popsáno několik mechanismů, které při dysfibrinogenemii vedou k trombofilii. Je to chabá vazba trombinu na fibrin, který jej uvolňuje zpět do okolí, neschopnost defektního fibrinu stimulovat tkáňový aktivátor plazminogenu t-PA a tím fibrinolýzu, porušená vazba t-PA na vytvořený fibrin a porušená vazba plazminogenu na fibrin. Výskyt dysfibrinogenemií je v populaci velmi nízký (0,8 %), většinou je omezen jen na členy rodiny probanda, ale výrazně zvyšuje výskyt trombózy v šestinedělí nebo je spojen se ztrátami plodu (Widimský a kol., 2011).

Syndrom lepkavých destiček (Sticky Platelet Syndrome – SPS) je autozomálně dominantní dědičné onemocnění destiček charakterizované arteriálními a žilními tromboembolickými příhodami. SPS se vyznačuje hyperagregabilitou destiček v plazmě bohaté na destičky za přítomnosti adenosin difosfátu (ADP) a adrenalinu (typ I), samotného adrenalinu (typ II) nebo samotného ADP (typ III). Klinicky se SPS projevuje u pacientů s nestabilní anginou pectoris, akutním infarktem myokardu, tranzientními ischemickými atakami, iktem,

trombózou sítnice, trombózou periferních arterií a žilní tromboembolií. SPS se preferenčně vyskytuje u pacientů s nevysvětlitelnými trombózami zejména v arteriálním řečišti, které bývají v souvislosti s emočním stresem (Widimský a kol., 2011).

Srpkovitá anémie je autosomálně recesivní dědičné onemocnění, které se projevuje změnou tvaru červených krvinek. Tato změna je způsobená mutací v genu pro hemoglobin, při níž je na 6. pozici v β -řetězci valin místo kyseliny glutamové (vzniká hemoglobin označovaný jako „HbS“). Takto vzniklá molekula HbS vykazuje odlišné vlastnosti a ve své deoxygenované podobě se molekuly hemoglobinu shlukují a deformují krvinku. To snižuje flexibilitu buňky a má za následek mnoho různých komplikací. Průměrná délka života lidí postižených touto nemocí je 42 let u mužů a 48 let u žen.

Tab. 2.2 Prevalence vrozených rizikových faktorů v populaci, u nemocných s trombofilií a s anamnézou TEN a relativní riziko TEN (Widimský a kol., 2011)

	Běžná populace	První epizoda TEN	Nemocní s trombofilií	Relativní riziko TEN
Antitrombin	0,18	1,1	4	5
Protein C	0,2	3,2	8	6
Protein S	1,3	3,1	13	2,4
Mutace faktoru V Leiden	6	21	52	6,6
Mutace FII G/ A	2,3	6,2	18	2,8

2.1.2. Získané trombofilní stavy

Získané trombofilie vznikají v průběhu života za rizikových situací (operace, traumata, imobilizace, těhotenství, tumory, záněty, hormonální antikoncepce apod.). S rizikem vzniku TEN musíme rovněž počítat u pacientů s myeloproliferativními onemocněními, kde je vznik trombózy indikací k zahájení nebo zintenzivnění cytoredukční léčby, u pacientů s nefrotickým syndromem, jaterním onemocněním, diseminovanou intravaskulární koagulací. Vysoce rizikový je antifosfolipidový syndrom. Přehled získaných trombofilií je uveden v tabulce 2.1.

Antifosfolipidový syndrom

Nejvýznamnější a také nejčastěji uváděnou získanou trombofilií je antifosfolipidový syndrom (lupus antikoagulans, APS). Jde o syndrom s velmi pestrým klinickým obrazem a dosud ne zcela detailně objasněnou patogenezi. Antifosfolipidový syndrom představuje získané autoimunitní onemocnění s trombofilní dispozicí charakterizovanou cévními okluzemi a/ nebo těhotenskou morbiditou za přítomnosti antifosfolipidových protilátek. Tyto autoprotiátky představují velkou a heterogenní skupinu cirkulujících imunoglobulinů, které jsou rozpoznávány jako protilátky antikardiolipinové, jako protilátky namířené proti β 2-glykoproteinu I nebo jako lupus antikoagulans. Pojem antifosfolipidový syndrom byl do klinické a laboratorní praxe zaveden v polovině osmdesátých let jako jednotka definovaná klinickými a laboratorními kritérii, přičemž k diagnóze je nutné splnění minimálně jednoho kritéria klinického a jednoho laboratorního. Ke klinickým patří žilní či arteriální trombózy, komplikace v těhotenství a trombocytopenie, k laboratorním přítomnost lupus antikoagulans v plazmě nebo antikardiolipinových protilátek či protilátek proti β 2-glykoproteinu I v séru nebo plazmě (Widimský a kol., 2011).

Ostatní získané trombofilní stavy (operace, traumata, imobilizace, těhotenství, tumory, záněty, hormonální antikoncepce)

Operace, traumata, imobilizace, těhotenství, tumory, záněty, hormonální antikoncepce, to všechno jsou trombofilní stavy, které můžeme označit jako získané. Vznikají v průběhu života za rizikových situací a mohou vést ke vzniku VTE a jeho závažných komplikací. V akutní fázi jde o plicní embolii (PE), následně o vznik potrombotického syndromu.

Velmi vysokým rizikem vzniku tromboembolické nemoci (TEN) jsou charakterizovány **velké kostní operace a závažná traumata**. Prevalence venograficky detekované žilní trombózy u pacientů s velkými ortopedickými operacemi (totální náhrada kyčelního a kolenního kloubu, fraktura proximálního femuru) bez profylaxe se pohybuje v rozmezí 41–85 %, prevalence proximální žilní trombózy mezi 5–36 %, PE pak mezi 0,9–28 %, z toho fatální PE hrozí 0,1–7,5 % pacientů. Pacienti s velkým traumatem bez adekvátní profylaxe mají riziko TEN přesahující 50 % (Malý a kol., 2013). Incidenci žilních trombóz

značně omezilo rutinní zavedení profylaxe pooperačního tromboembolismu heparinem, která je od počátku 90. let používána ve všech chirurgických oborech (Kvasnička, 2003). V ortopedii, všeobecné chirurgii a urologii snižuje nefrakcionovaný heparin riziko fatální plicní embolie asi o dvě třetiny, u pacientů podstupujících operace břicha nebo pánve snižuje nízkomolekulární heparin riziko symptomatické TEN asi o čtyři pětiny (Malý a kol., 2013).

Střední riziko vzniku žilní TEN mají **imobilizovaní** (ležící) **pacienti**. Uplatňuje se u nemocných po iktech, po úrazech, fixacích končetin a při nedostatku místa a pohybu pro dolní končetiny při dlouhých cestách dopravním prostředkem. Při těchto situacích je porušena funkce svalstva dolních končetin jako pumpy pro žilní průtok. V Leidenské studii byla četnost žilní trombózy u imobilizovaných nemocných 15,6 % a u chodících pouze 1,7 % (Widimský a kol., 2011). Svou roli zde hrají i další, přidružené, rizikové faktory, jako jsou vyšší věk nemocného, obezita, aj.

Nádorová onemocnění jsou komplikována krvácivými i trombotickými příhodami. Příčiny změn hemostatické rovnováhy jsou různorodé a vyplývají z povahy nádorového onemocnění, odezvy imunitního systému, změn provázejících komplikace nádorových onemocnění a z faktorů, které provázejí jejich agresivní léčbu. Žilní TEN na jedné straně signalizuje možnou dosud nepoznanou malignitu, na druhé straně často provází a komplikuje malignitu již rozpoznanou. Při pitvě nemocných s prokázanými nádorovými chorobami se nachází až u 50 % žilní či méně často arteriální tromboembolie. Získaný trombofilní stav u nádorových chorob je potencován dalšími přidruženými rizikovými faktory, jako jsou operace, chemoterapie, antiangiogenní léky či imobilizace (Malý a kol., 2013).

Vyšší aktivita krevních destiček a vyšší aktivita monocytově makrofágového systému se uplatňuje při **zánětlivých onemocněních**. Monocytární aktivita má za následek výraznější expresi tkáňového faktoru a tím aktivitu zevního systému aktivace hemostázy (Widimský a kol., 2011). Podle studie Medenox je četnost VTE u nemocných s akutními infekcemi 15,5 %. Sepse je provázena významným hyperkoagulačním stavem, který kromě jiných důsledků, nese s sebou i významnější riziko žilní tromboembolie (Malý a kol., 2006).

První popis případu žilní trombózy spojené s užíváním **hormonální antikoncepce** byl popsán v roce 1961. Trombogenicita antikoncepce byla poté potvrzena řadou autorů. Podle studie světové zdravotnické organizace (WHO) zvyšuje perorální antikoncepce 4x riziko žilních tromboembolií a stejné výsledky přinesla i Leidenská studie v roce 1995. U žen, které užívají perorální antikoncepci a jsou FV Leiden heterozygotní, se zvyšuje riziko žilní trombózy 35x, u homozygotní formy dokonce 50–100x (Widimský a kol., 2011). Riziko je přitom přímo úměrné dávce estrogenu a je vyšší u preparátů s gestageny III. generace (Kessler, 2006). Perorální antikoncepce může zapříčinit i sekundární APC-R (FVL), manifestuje deficit PS a AT (Widimský a kol., 2011).

Zvýšení rizika žilních tromboembolií bylo prokázáno i u žen užívajících **hormonální substituční terapii** (HRT). Poslední studie ukazují, že HRT je zatížena asi dvoj- až čtyřnásobným rizikem žilní trombózy. Dávka estrogenů je při této léčbě tak nízká, že prakticky vylučuje závislost trombózy na dávce estrogenů, přesto je četnost žilní trombózy srovnatelná s četností u žen, které užívají perorální antikoncepci. Příčinou bude zřejmě vyšší věk žen, neboť četnost žilní trombózy u žen v premenopauze je významně nižší než u žen po klimakteriu. Současný výskyt pretrombotické dispozice (FV Leiden, mutace v genu pro protrombinu G20210A) u žen užívajících HRT násobí relativní riziko vzniku žilní trombózy (Widimský a kol., 2011). V tomto případě je provedení laboratorního screeningu před uvažovanou náhradní léčbou estrogény považováno za ekonomicky efektivní (Kessler, 2006).

Rizikům spojeným s **graviditou** je věnována samostatná kapitola.

2.1.3. Neurčené/ smíšené trombofilní stavy

Třetí skupinu trombofilních stavů je možné označit jako neurčené/ smíšené. Jde o hyperhomocysteinemii, vysokou hladinu F VIII, IX, XI, rezistenci proti aktivovanému proteinu C (APC-R) při absenci FV Leiden, abnormality tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), abnormality plazminogenu, dysfibrinogenemii, hypofibrinogenemii, deficit heparinového kofaktoru II, nedostatek F XII. Jedná se o kombinaci vrozených dispozic a získaných faktorů.

Hyperhomocysteinemie

Hyperhomocysteinemie je metabolická porucha, která je způsobena mutací v genu pro cystathion beta-syntázu nebo reduktázu metylen tetrahydrofolátu (MTHFR). Homocystein je aminokyselina, která vzniká při normálním metabolismu u lidí a jiných savců z aminokyseliny methionin. Při mutaci MTHFR se záměnou cytosinu tyminem narůstá hladina homocysteinu až o 25 % a způsobuje hyperhomocysteinemii, která se v homozygotní formě vyskytuje až u 8–10 % kavkazské populace. Riziko trombózy narůstá u nositelů této mutace zejména v šestinedělí (Kvasnička, 2003).

Vysoká hladina faktoru VIII, IX a XI

Riziko TEN stoupá i se **zvýšenou hladinou F VIII** (Widimský a kol., 2011). Určitou souvislost zde nalézáme s krevní skupinou jedince, kdy jedinci s krevní skupinou 0 mají méně F VIII než ostatní. Tento typ trombofilie je poměrně častý, vyskytuje se asi u 11 % populace a u 25 % nemocných se žilní trombózou. U těchto osob je šestkrát větší riziko vzniku žilní trombózy než u lidí s normální hladinou F VIII. Poměrně často se vyskytují i recidivy po ukončené antikoagulační léčbě. Svou roli na incidenci zde hraje i prodělaný zánět (Kvasnička, 2003). (Chybějící F VIII způsobuje hemofilii typu A).

Zvýšení F IX (Christmasův faktor) naopak zánětem způsobeno není. Předpokládá se zde vliv genetické mutace vyvolávající poruchu translace. Zajímavé je zde zjištění, že nález vyšší hladiny F IX u žen, které užívají hormonální antikoncepci, je naopak spojen s nižším výskytem žilních trombóz. Nelze zde tedy vyloučit zatím neznámý projektivní fenomén estrogenů (Kvasnička, 2003). (Deficit F IX způsobuje hemofilii B).

Translační poruchu je možné předpokládat i při **zvýšení F XI**, jehož výskyt v populaci se odhaduje na 10 % (Widimský a kol., 2011). Není však známo, zda je tento typ trombofilie vyvolán dědičnou mutací, či zda je spojen se zvýšenou tvorbou F XI ve stáří, kdy se výskyt žilních trombóz rapidně zvyšuje (Kvasnička, 2003). (Deficit F XI je příčinou vzácné hemofilie C).

APC rezistence při absenci faktoru V Leiden

Asi u 5% nemocných není rezistence faktoru V k aktivovanému proteinu C dána odchylkou faktoru V. Vyskytuje se v přítomnosti antifosfolipidového syndromu, při vysoké hladině faktoru VIII, faktoru II nebo při velmi nízkém proteinu S, v těhotenství nebo při podávání orálních antikoagulancií.

Abnormality fibrinolýzy (t-PA, PAI-1, plazminogen)

Kongenitální poruchy fibrinolytického systému bývají ojedinělé a bez většího klinického dopadu. Jsou charakterizovány zvýšenými hodnotami inhibitoru plazminogenového aktivátoru (PAI-1), snížením plazminogenu a vyššími hladinami tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA). U žilní i arteriální trombózy je prevalence 5–10 %. Nemocní s poruchami fibrinolýzy mají častější arteriální postižení (Widimský a kol., 2011).

Dysfibrinogenemie a hyperfibrinogenemie

Výskyt dysfibrinogenemií je v populaci velmi nízký (0,8 %), většinou je omezen jen na členy rodiny probanda, ale výrazně zvyšuje výskyt trombózy v šestinedělí nebo je spojen se ztrátami plodu. Zvýšené hladiny fibrinogenu nalézáme kromě těhotenství při zánětu, u maligních procesů a v pooperačním průběhu. Získané snížené hodnoty fibrinogenu jsou popisovány při diseminované intravaskulární koagulaci, u těžkých onemocnění jater, při trombolytické léčbě a výrazném krvácení (Widimský a kol., 2011).

Deficit heparinového kofaktoru II

Tento deficit je velmi vzácný. Heparinový kofaktor II (HC II) je vedle antitrombinu dalším inhibitorem trombinu závislým na heparinu. Vrozený nedostatek HCII byl poprvé popsán v roce 1985 a zdá se, že jeho dědičnost je autozomálně dominantní. Získaný nedostatek HC II byl pozorován u osob s chorobami jater a při systémové aktivaci koagulace, kdy je spotřebováván. Snížení hladin HC II bylo zjištěno u pacientů se srpkovitou anemií a při HIV infekci. Vrozený nedostatek HC II byl nalezen ve stejné četnosti jak mezi asymptomatickými jedinci, tak u nemocných s trombotickými komplikacemi. Samotný deficit pravděpodobně není závažným rizikovým faktorem TEN, ale může k jejímu vzniku přispívat (Widimský a kol., 2011).

Nedostatek faktoru XII

Riziko trombózy může zvýšit i deficit F XII (Hagemanův faktor). Jedná se o vzácnou genetickou poruchu s četností výskytu asi 1:1 000 000 (u Asiátů je méně častá). F XII je důležitý pro aktivaci trombolýzy a jeho nedostatek vede k jejímu potlačení. Tato porucha však nepůsobí nadměrné krvácení, protože aktivní F XII nemá rozhodující vliv na tvorbu trombinu (Kvasnička, 2003; Widimský a kol., 2011).

2.2. Laboratorní a klinická diagnostika trombofilních stavů

Diagnostika trombofilních stavů směřuje jednak k průkazu trombózy či tromboembolismu samotného a jednak ke zjištění jejich příčiny. Součástí vyšetření je také sledování dalšího vývoje koagulačního stavu a odpovědi na léčbu. Diagnostika trombózy je klinická, zobrazovací a laboratorní.

Ke klinickým testům, kromě posouzení výše zmíněných příznaků, patří pozitivita tzv. napínacích manévrů Homanova znamení (bolestivost v lýtku při dorzální flexi nohy – přitážení prstů k bérce) a plantární znamení (bolestivost při poklepu na plosku nohy). Bývá zjišťována i bolestivost při otřesu lýtkových svalů.

K zobrazovacím metodám patří především ultrazvukové vyšetření (nyní většinou barevná duplexní sonografie), k detekci trombózy bérceových žil event. tzv. impedanční pletyzmografie. Je-li to nezbytné, provádí se kontrastní rentgenová flebografie s nástřikem žil dolních končetin kontrastní látkou. K průkazu plicní embolizace lze využít scintigrafie (ventilačně-perfúzní sken), plicní angiografie nebo spirálního CT. V některých případech může být přínosným vyšetřením i prostý snímek plic, který se však provádí spíše za účelem diferenciací diagnostiky k vyloučení komplikací nebo jiné příčiny přítomné symptomatologie budící podezření z embolizační příhody.

V rámci laboratorní diagnostiky provádíme vyšetření koagulačních testů. Jejich principem je stanovení času potřebného k vytvoření fibrinového vlákna, který se měří po přidání reagencie k testovanému vzorku. K detekci vrozených či získaných nedostatků faktorů vnějšího koagulačního systému se používá Quickův test (protrombinový test, tromboplastinový test), který se pro standardizaci vyšetření vyjadřuje v jednotkách INR.

APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) testuje vnitřní koagulační systém. Důležitým vyšetřením je vyšetření D-dimerů, které slouží jako markery tromboembolických stavů. Jejich zvýšená hodnota svědčí o aktivaci fibrinolytických mechanismů v situaci, kdy se již vytvořila fibrinová koagula. K doplnění koagulačního nálezu slouží i krevní obraz. Z hlediska koagulace je důležitým parametrem hematokrit, množství hemoglobinu a počet krevních destiček. Laboratorní vyšetření se doplňuje o biochemické testy. Jedná se o standardní stanovení jaterních testů, bílkovinného metabolismu a určení hladiny homocysteinu v plazmě.

Vždy přesná, i když ne vždy dostupná a navíc dražší, jsou genetická vyšetření. Přítomnost trombofilních mutací se zjišťuje moderními metodami molekulární genetiky (mutace FV Leiden, mutace v genu pro protrombin, mutace v genu pro MTHFR a další).

Názory na indikace screeningu laboratorně prokázané trombofilie se různí. Podle často citovaných názorů je laboratorní screening trombofilních odchylek indikován u osob s vysokou pravděpodobností záchyty (tab. 2.3). Podle jiných názorů je třeba tuto indikaci posuzovat komplexně, je tedy třeba vzít v úvahu 2 aspekty: pravděpodobnost záchyty trombofilního stavu u dané osoby a praktický dopad zjištěných laboratorních výsledků (Kessler, 2006). Vzhledem k multifaktoriální patogenezi trombózy, je znalost přítomnosti hereditární trombofilní mutace významná u dosud asymptomatických osob s očekávaným nebo již aktuálním výskytem dalších činitelů zvyšujících riziko trombózy. Svůj význam bude mít jistě vyšetření ženy před první rozvahou o hormonální antikoncepci nebo před plánovaným těhotenstvím. Komplexní vyšetření trombofilních stavů je však velmi nákladné a plošný screening u mladých žen před nasazením hormonální antikoncepce je podle ekonomických výpočtů málo efektivní (Kessler, 2006).

Tab. 2.3 Osoby s vysokou pravděpodobností záchytu trombofilie (Kessler, 2006)

- žilní tromboembolismus před 45. rokem
- opakovaný žilní tromboembolismus
- trombóza v neobvyklé lokalizaci
- tepenná trombóza před 35. rokem věku
- tromboembolická příhoda + pozitivní RA u přímých příbuzných
- rekurentní spontánní potrat nebo předčasný porod
- přímí příbuzní osob s vrozenou trombofilií
- trombóza vzniklá při účinné antikoagulační léčbě

2.3. Trombofilní stavy a těhotenství

Gravidita a šestinedělí je fyziologický navozený, získaný trombofilní stav, který má 4–10x větší riziko tromboembolické nemoci s incidencí 0,5–1/ 1000 těhotných. Riziko žilní trombózy a plicní embolie je dle Widimského (2011) 5x větší u těhotných žen v porovnání s netěhotnými ženami stejného věku. Na 100 000 těhotných lze pozorovat 60 plicních embolií a 1 úmrtí. Mortalita tedy činí 1/ 100 000. Riziko žilní tromboembolie stoupá s průběhem gravidity a je 2–3x větší v šestinedělí a po porodu císařským řezem. Žilní tromboembolie představuje častou příčinu mateřské úmrtnosti (Widimský a kol., 2011). V americké populaci je výskyt žilní trombózy 1,72 na 1000 porodů a mortalita 1,1 na 100 000 porodů. Riziko je větší u žen nad 35 let, u černošek, obézních, nosiček vrozených trombofilií, u pacientek se srdečními chorobami, se srpkovitou anémií a při souběžných infekčních komplikacích (James et al., 2006). Vztah nejvýznamnějších trombofilií k výskytu trombózy v těhotenství je uveden v tabulce 2.4.

Těhotenství má zvláštní klinický význam, neboť trombotická příhoda se manifestuje nejen klasickým způsobem, ale často komplikacemi v těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie. Předpokládá se, že 65 % žen s uvedenými těhotenskými poruchami trpí nějakou formou trombofilních stavů. Nejčastěji se vyskytujícími trombofiliemi jsou antifosfolipidový syndrom, rezistence k aktivovanému proteinu C, nejvíce zastoupená mutací faktoru V (Leidenská mutace), mutace genu pro protrombin (PG20210A), deficit proteinu S, deficit proteinu C, deficit antitrombinu III a hyperhomocysteinémie, nejčastěji zastoupená homozygotní formou deficitu metylentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR)

(Křepelka, 2007). Zvýšená frekvence komplikací těhotenství u pacientek s antifosfolipidovým syndromem je známa více než 20 let. V roce 1993 byla prokázána u pacientek s hyperhomocysteinémií a od roku 1996 jsou opakovaně publikovány studie mapující výskyt výše uvedených komplikací gravidity u nosiček trombofilií. Omezený počet studií a nejednotnost ve stratifikaci pacientek nedovolují zatím přesnější zhodnocení rizika komplikací těhotenství u jednotlivých trombofilních stavů. Nicméně jsou k dispozici výsledky jedné velké a několika menších kontrolovaných studií, které prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech (Kessler, 2006).

Tab. 2.4 Riziko VTE u gravidních nosiček laboratorně prokázaných trombofilií (Kessler, 2006)

Trombofilie	Prevalence u těhotných s VTE	Relativní riziko VTE v graviditě	Pravděpodobnost VTE/1000 gravidit
Heterozygotní FV Leiden	20–46	5–16	2–3
Homozygotní FV Leiden	2–4	20–40	40
Heterozygotní G20210A	6–26	3–15	3–5
Smišený heterozygot FV Leiden + G20210A	7–9	9–107	10–50
Deficit antitrombinu	1–19	7–64	4–333
Deficit proteinu C	2–14	4–7	1–9
Deficit proteinu S	1–12	2–3	1–3
Zvýšená hladina FVIII	18	4–5	2–3

2.3.1. Změny hemokoagulace v těhotenství

Příčiny většího rizika žilní tromboembolie v těhotenství jsou komplexního charakteru. Vstupují sem změny hemostázy, změny reologické a útlak cév zvětšenou dělohou. Jsou splněny všechny tři podmínky Virchowovy triády, což jsou základní situace vedoucí ke vzniku trombózy. Tvoří ji:

- stáza krevního toku
- poškození endotelu
- hyperkoagulační stav

Díky hormonálně podmíněnému snížení žilního tonu a tlaku zvětšené dělohy na pánevní žíly dochází ke stáze krevního toku. Z žilní hypertenze v pánevním řečišti vzniká endoteliální dysfunkce a vzestupem hladiny několika prokoagulačních faktorů, změnou hladiny proteinu S, získanou rezistencí k aktivovanému proteinu C a poruchou fibrinolýzy pak vzniká hyperkoagulační stav. Výrazně se zvyšuje plazmatická koncentrace koagulačních faktorů I, VII, VIII, IX a X. Faktory II, V a XII zůstávají beze změny nebo jsou zvýšeny jen mírně. Koncentrace faktorů XI a XIII se snižuje. Plazmatická hladina faktoru I (fibrinogenu) se začíná zvyšovat již v prvním trimestru a v průběhu třetího trimestru dosahuje o 50 % vyšší koncentrace než před těhotenstvím. Vysoká hladina fibrinogenu způsobuje zvýšení hodnot sedimentace erytrocytů v graviditě. V průběhu porodu pak dochází k poškození cévního endotelu (Křepelka, 2007).

Aktivita přirozených inhibitorů koagulace se v těhotenství snižuje. Gravidita snižuje aktivitu fybrinolytického systému redukcí hladiny aktivátoru plazminogenu. Signifikantně klesá hladina celkového i volného proteinu S, hladina proteinu C a antitrombin III se nemění. Dochází ke snížení citlivosti vůči aktivovanému proteinu C. Protrombinový, trombinový a aktivovaný parciální tromboplastinový čas jsou mírně zkráceny, krvácivost a srážlivost zůstávají nezměněny. Předpokládá se, že uvedené změny představují přirozenou ochranu organismu ženy, omezující riziko krvácení po porodu placenty. Hladiny koagulačních faktorů se normalizují dva týdny po porodu (Křepelka, 2007).

Za rizikové faktory pro žilní tromboembolii v graviditě se považují (Dulíček a kol., 2006):

- věk nad 35 let
- obezita (BMI nad 35)

- rozsáhlé varixy na dolních končetinách
- multigravidita
- imobilizace v graviditě
- kouření
- pozitivní rodinná či osobní anamnéza tromboembolie
- známý vrozený či získaný trombofilní stav

2.3.2. Skupiny těhotných se zvýšeným rizikem

Skupiny těhotných se zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy a plicní embolie, které je třeba dispenzarizovat, ukazuje tabulka 2.5. Závažným rizikovým faktorem u těhotné ženy je výskyt TEN v předešlé graviditě. Retrospektivní studie prokázaly, že u 7,5–15 % žen s anamnézou TEN v minulém těhotenství dojde k trombóze i během následující gravidity (Binder a kol., 2004). Nejvyšším rizikem je zatížena kombinace anamnestické hluboké žilní trombózy a známý trombofilní stav, kdy se riziko rekurence v graviditě pohybuje kolem 20 %. Pacientky s diagnostikovaným trombofilním stavem mají riziko trombózy 13 %, u pacientek s anamnézou hluboké žilní trombózy bez trombofilie je riziko 7 %. Ženy se sekundární hlubokou žilní trombózou nemají vyšší riziko rekurence, byla-li vyvolávající příčina odstraněna (Křepelka, 2007).

Rizikové skupiny uvedené v tabulce 2.5 pod bodem a) dispenzarizuje ženský lékař v době před porodem a v době poporodní. Rizikové pacientky by měly mít specifikované riziko tromboembolie laboratorním vyšetřením hemostázy zhodnocené hematologem. Doporučuje se vyšetřit trombocyty, fibrinogen, APTT, tromboplastinový čas, antitrombin, protein C, protein S, D-dimery, APC rezistenci (protein C, protein S, D-dimery, APC-R pouze u recidivujících trombóz).

U skupiny b) dispenzarizace odpadá. Předpokládá se, že jde o skryté stavy vzniklé v průběhu porodu nebo šestinedělí (75 % žilních trombóz nastává v předporodní době, naopak v poporodní době se vyskytuje 66 % plicních embolií (Widimský a kol., 2011).

Tab. 2.5 Doporučený postup prevence u těhotných žen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu dle míry rizika (Widimský a kol., 2011)

Riziková skupina	Rizikové faktory TEN	Anamnéza TEN	Prevence TEN
Nízké riziko	heterozygotní forma FV Leiden, FII 20210A s negativní anamnézou žilní tromboembolie	<ul style="list-style-type: none"> a) žilní trombóza vznikla v rizikové situaci, která již pominula, a nejednalo se o graviditu či antikoncepci b) bez prokázaného vrozeného trombofilního stavu 	<ul style="list-style-type: none"> a) kompresivní punčochy b) cvičení s dolními končetinami c) Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 (lze kojít) d) LMWH – individuální zvážení u žen s dalšími rizikovými faktory – v dávce preventivní od III. trimestru gravidity e) poučení ženy o prvních příznacích DVT a plicní embolie
Střední riziko	deficit antitrombinu, proteinu C a S, FV Leiden nebo FII 20210A v homozygotní formě či kombinovaný trombofilní stav – mutace FV Leiden a FII 20210 A v heterozygotní formě	<ul style="list-style-type: none"> a) žilní trombóza v anamnéze v časové souvislosti s graviditou či antikoncepcí bez prokázaného trombofilního stavu b) idiopatická – spontánní trombóza bez prokázaného trombofilního stavu 	<ul style="list-style-type: none"> a) kompresivní punčochy b) cvičení s dolními končetinami c) Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 d) LMWH – kontroly anti Xa e) zahájení profylaxe nejméně od 20. týdne, v případě trombofilních stavů od 2. poloviny těhotenství, u deficitu AT po celou dobu gravidity f) poučení o prvních příznacích DVT a plicní embolie
Vysoké riziko	žilní trombóza s prokázaným trombofilním stavem	<ul style="list-style-type: none"> a) anamnéza 2 a více příhod bez ohledu na okolnosti vzniku bez prokázaného trombofilního stavu b) anamnéza jedné, idiopatické, život ohrožující tromboembolie bez prokázaného trombofilního stavu 	<ul style="list-style-type: none"> a) kompresivní punčochy b) cvičení s dolními končetinami c) Warfarin v šestinedělí s cílovým INR mezi 2–3 d) LMWH – dávka nejméně poloviční terapeutické adjustované s anti Xa dle použitého heparinu e) termím – nejméně od III. trimestru, ale po individuálním zhodnocení i dříve f) poučení o prvních příznacích DVT a plicní embolie

2.3.3. Klinické projevy a diagnostika trombofilních stavů v těhotenství

Trombofilní stavy způsobují specifickou těhotenskou morbiditu. Kromě rozvoje hluboké žilní trombózy v graviditě jsou trombofilie dávány do souvislosti se syndromem

rekurentních těhotenských ztrát, předčasným porodem a dalšími komplikacemi spojenými s těhotenstvím. Primárním orgánem, který je zasažen chorobnými projevy, je placenta. Trombotické projevy placenty se morfologicky manifestují ve formě infarktů a nekróz, funkčně pak způsobují rozvoj placentární insuficience s projevy chronické tísně plodu a nitroděložní růstovou restrikcí. Vaskulární trombotické projevy lze detekovat v mateřském i fetálním kompartmentu (Křepelka, 2007). Projevy trombofilie v těhotenství ukazuje tabulka 2.6.

Tab. 2.6 Projevy trombofilií v graviditě (Křepelka, 2007)

Typ trombofilie	Komplikace těhotenství				
	rekurentní potraty	IUGR	preeklampsie	HELLP	abrupce placenty
dATIII	++	++	+	-	-
dPC	+	++	+	-	-
dPS	+	++	+	+	
dysfibrinogenémie	+	+	-	-	-
APC-r	++	++	++	+	++
FVL	++	++	++	+	+
MTHFR C677T	+	+	+	-	++
hyperhomocysteinémie	+	+	++	++	++
PG20210A	+	+	+	-	-
APS	++	++	++	+	-
kombinace trombofilií	++	++	+	+	-

IUGR – nitroděložní růstová retardace plodu, HELLP – hemolýza, zvýšení jaterních funkcí, trombocytopenie (tzv. HELLP syndrom), dATIII – deficit antitrombinu III, dPC – deficit proteinu C, dPS – deficit proteinu S, APC-r – rezistence vůči aktivovanému proteinu C, FVL – mutace faktoru V Leiden, MTHFR 677T – mutace genu pro metylenetetrahydrofolát reduktázu – termolabilní forma, PG20210A – mutace genu pro protrombin, APS – antifosfolipidový syndrom
 Stupeň příčinné souvislosti: + pravděpodobná souvislost, ++ prokázaná souvislost, - neprokázaná souvislost

Syndrom rekurentních potratů je nejčastěji spojován s antifosfolipidovým syndromem. Typické jsou opakované ztráty, tedy tři a více po sobě jdoucí potraty v období fetálního vývoje gravidity. Dvojnásobné riziko opakovaných těhotenských ztrát znamenají hereditární trombofilní mutace, zejména FV Leiden a mutace v genu pro protrombin G20210A. Leidenská mutace je nejčastější vrozenou trombofilií vůbec, a lze ji dle Křepelky (2007) prokázat u 5–9 % evropské populace, u 20 % jedinců při první příhodě hluboké žilní trombózy a u 50 % případů opakované hluboké žilní trombózy. Mutace

v genu pro protrombin G20210 A je diagnostikována u 2 % populace a u 6 % jedinců po prvním onemocnění hlubokou žilní trombózou, a je druhou nejrozšířenější trombofilní mutací. Předčasný porod jako projev trombofilního stavu není jednoznačně prokázán (Křepelka, 2007).

Hluboká žilní trombóza a její komplikace v podobě plicní embolie představují jednu z nejčastějších neporodnických komplikací vyskytujících se v graviditě. Plicní embolie stojí na prvním místě v neporodnických příčinách úmrtnosti gravidních žen. Nepoznaná a neléčená žilní trombóza těhotných představuje asi 25% riziko vzniku plicní embolie, která je zatížena 15% rizikem mortality. Význam fyzikálního vyšetření a rozbor anamnézy k diagnostice hluboké žilní trombózy je velmi omezený. Bolesti a otoky dolních končetin jsou v graviditě relativně časté, proto se na výše uvedené nelze spolehnout (Procházka, 2012). Hluboká žilní trombóza bývá v těhotenství často zkreslena těhotenskými změnami. Při trombóze dolních končetin může být vzniklý edém zaměněn za ortostatické edémy, které jsou v těhotenství běžné. Bolest v lýtku může být způsobena deficitem magnézia. Hodnoty D-dimerů v graviditě jsou fyziologicky zvýšené, velmi často tedy jejich stanovení k vyloučení hluboké žilní trombózy nevede. Mezi typické příznaky trombózy v těhotenství patří jednostranná bolest končetiny při došlápnutí, dorzální flexi nebo při palpaci. Díky tlaku zvětšené dělohy na pánevní žíly a dolní dutou žílu, a útlaku levé společné pánevní žíly pravostrannou společnou pánevní tepnou, je většina hlubokých trombóz v graviditě (90 %) lokalizována na levostranné pánevní žíly (Procházka, 2012). Nejčastější místo kde trombóza vzniká, je ileofemorální oblast (Mitic, 2011). V lýtku se trombóza objevuje v 9 % případů (Procházka, 2012).

Při plicní embolii se vyskytují nespecifické příznaky, jako jsou tachypnoe či dyspnoe, tachykardie a bolest na hrudi. Tyto příznaky se však vyskytují i u tří čtvrtin žen v normálním těhotenství (Skalická a kol., 2002).

Diagnostické postupy trombofilních stavů spočívají v podrobném anamnestickém šetření týkajícím se výskytu trombotických, ale i krvácivých projevů u rodičky, případně pokrevních příbuzných. Při objektivních vyšetřeních se pátrá po tromboembolických projevech či následcích (varixy, chronická žilní insuficience).

V rámci laboratorní diagnostiky se provádí vyšetření základního koagulačního profilu a aktuální hyperkoagulace se posuzuje dle hodnot tzv. hyperkoagulačních markerů. V případě odhalení hyperkoagulačního stavu, který není vysvětlován jen těhotenstvím samotným, se provádí vyšetření k odhalení vrozené či získané dispozice k trombóze, tedy vrozené trombofilii.

Názory na indikace screeningu laboratorně prokázaných trombofilií nejsou jednotné. Podle často citovaných názorů je laboratorní screening trombofilních odchylek indikován u osob s vysokou pravděpodobností záchytu (tab. 2.3). Podle jiných názorů je třeba tuto indikaci posuzovat komplexně a vzít v úvahu pravděpodobnost záchytu trombofilního stavu u dané osoby a praktický dopad zjištěných laboratorních výsledků.

Vyšetření je indikováno v případě dvou a více po sobě jdoucích potratech u ženy bez úspěšného ukončení gravidity porodem zdravého novorozence, nevysvětleného nitroděložního úmrtí plodu ve druhém nebo třetím trimestru gravidity, těžké preeklampsie, která vznikla před 34. týdnem těhotenství, významné, nevysvětlené růstové retardace plodu koncem druhého či v průběhu třetího trimestru gravidity, netraumatické hluboké žilní nebo intraarteriální trombózy, mozkové mrtvice či tranzitorní ischemické příhody, v případě hluboké žilní trombózy u příbuzných v přímé linii s vrozenou trombofilní mutací, deficitem antirombinu III u příbuzných v první linii a nevysvětlené autoimunitní trombocytopenie (De Stefano a kol., 2002; Simioni, 2006).

Diagnostika žilní trombózy a plicní embolie se v těhotenství neliší od zásad u jiných nemocných. Bolestivost, event. otok inguinální krajiny musí u lékaře vzbudit vážné podezření na pánevní trombózu. Pacientku je třeba hospitalizovat již při pouhém podezření na hlubokou žilní trombózu. Diagnóza žilní trombózy u těhotných je diagnostický problém. Kontrastní flebografie není optimální, protože je invazivní a zatěžuje zářením. Nejvhodnějším testem je kompresní ultrasonografie, kterou je však třeba při negativním nálezu opakovat druhý a třetí den a při negativním nálezu ještě po týdnu (Widimský a kol, 2011).

Cenné pro diagnózu plicní embolie je echokardiografické vyšetření, EKG a RTG snímek plic a plicní perfuzně-ventilační sken. Neinvazivní metody detekce žilní trombózy dnes

prakticky nahrazují kontrastní flebografií, nicméně v graviditě před rozhodnutím o indikaci antikoagulační léčby (jsou-li výsledky neinvazivních vyšetření nejednoznačné) lze indikovat výjimečně i toto vyšetření, protože riziko ozáření plodu je malé. Kombinace RTG hrudníku, ventilačně-perfuzního skenu a plicní arteriografie vystavuje plod méně než 0,5 radu, což je dávka, která ve většině studií nevedla ke vzniku významného rizika. Spirální CT je senzitivní pro emboly centrálně uložené a je méně citlivá pro periferní emboly (Widimský a kol, 2011).

2.3.4. Prevence a léčba

Žilní tromboembolie je závažné, ale správnou prevencí do jisté míry eliminovatelné onemocnění. Pozornost se soustřeďuje na precizní diagnostiku a terapii všech možných stavů, které k nim vedou. Prvořadým cílem je předcházet vzniku všemožných komplikací, úkolem jejich léčby je pak zvládat je bez dalších následků.

Výskyt tromboembolických komplikací je v těhotenství dle Malého (2013) asi desetkrát pravděpodobnější, než je průměrné riziko u netěhotných žen v reprodukčním věku. Tromboembolická nemoc je se svými 20 % proti 17 % všech úmrtí z důvodů krvácení nejčastější příčinou mateřské mortality (Malý a kol., 2013). Kromě tromboembolismu se trombofilní stavy v graviditě mohou projevit i komplikacemi spojenými přímo s těhotenstvím, jako jsou opakované potraty a jiné. Studie provedené v posledních letech prokazují, že pouze 20 % žen s trombofilií a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence (Poul, 2006).

Jednou z nejdůležitějších činností v rámci zabezpečení preventivních programů je depistáž trombofilní dispozice. Ta je z hlediska prevence TEN zaměřena na ženy a těhotné, u nichž lze předpokládat především dědičnou zátěž rizika tromboembolie a patří sem osoby s (Dulíček a kol, 2006):

- pozitivní anamnézou TEN v rodině nebo vlastního dosavadního předchorobí
- VTE v mladistvém věku (do 45 let)
- VTE v neobvyklé lokalizaci (trombóza jiná než pánevní či dolních končetin)
- recidivující VTE
- trombózou vzniklou za současné účinné antikoagulační léčby
- popř. jiné významné okolnosti

V anamnéze pátráme po následujících informacích:

- prodloužené krvácení (protrahované menzes, krvácení při čištění zubů, samovolné epistaxe)
- neobvyklé hematomy (po drobných poraněních)
- předchozí pooperační krvácení či trombóza
- zvýšená dispozice ke krvácení – trombóze – v rodině
- přidružené onemocnění (játra, ledviny)
- léky

Cílem antitrombotických opatření v těhotenství je (Malý a kol, 2013):

- předcházet TEN
- zabránit progresi žilní tromboembolie
- zabránit recidivám TEN
- zabránit vzniku pozdních komplikací TEN
- předcházet opakovaným ztrátám plodu a komplikacím těhotenství
- podílet se na programu řízené reprodukce s minimalizací rizika tromboembolických komplikací

Hlavním lékem při tromboembolické nemoci v těhotenství je heparin a léky jemu podobné (nízkomolekulární heparin). Antagonisté vitamínu K (warfarin) procházejí placentou, a nejsou proto pro nebezpečí teratogenity doporučovány (Widimský a kol., 2011). Způsobují embryonální polymalformace, které se projevují u 6–10 % novorozenců. Největší riziko embryopatie je mezi 6–12. týdnem gestace (Cowchock, 1996). Léčba kumariny není vhodná ani pro riziko krvácení jak plodu, tak i matky, které přetrvává po celé těhotenství. Rovněž přímé inhibitory trombinu procházejí placentou a nejsou v těhotenství doporučovány (Widimský a kol., 2011).

Dle ACCP (American College of Chest Physicians) Guidelines z roku 2012 je k prevenci a léčbě žilního tromboembolismu **u těhotných žen** doporučen nízkomolekulární heparin (dále LMWH) místo dříve používaného nefrakcionovaného heparinu (dále UFH). U žen, které dlouhodobě užívají antikoagulační terapii a otěhotní, je doporučováno nahradit antagonisty vitamínu K (VKA) nízkomolekulárním heparinem již od prvního trimestru, a pokračovat po celou dobu těhotenství. Těhotné s akutní VTE se léčí adjustovanou dávkou LMWH a antenatálně se doporučuje opět spíše LMWH než VKA. Podávání antikoagulační

léčby u těchto pacientek je pak doporučeno minimálně 6 týdnů po porodu a celková délka antikoagulační léčby by měla být minimálně 3 měsíce. U všech těhotných žen s předchozí VTE se doporučuje poporodní profylaxe po dobu 6 týdnů profylaktickou nebo střední dávkou LMWH nebo VKA s cílovým INR 2,0–3,0 raději než žádná profylaxe. Pokud má těhotná žena nízké riziko recidivy VTE doporučuje se spíše jen klinické sledování než předporodní farmakologická profylaxe. V případě středního až vysokého rizika recidivy VTE je doporučeno předporodní použití profylaktické nebo střední dávky LMWH. U těhotných bez předchozí VTE v anamnéze, které jsou nosičkami homozygotní mutace v genu pro faktor V Leiden nebo homozygotní mutace v genu pro protrombin G20210A a mají pozitivní rodinnou anamnézu VTE, se doporučuje předporodní profylaxe profylaktickou nebo střední dávkou LMWH a poporodní profylaxe po dobu 6 týdnů profylaktickou nebo střední dávkou LMWH nebo VKA s cílovým INR 2,0–3,0. U těhotných žen se všemi ostatními trombofilními stavy a bez předchozí VTE, které mají pozitivní rodinnou anamnézu VTE, je doporučeno předporodní klinické sledování a poporodní profylaxe profylaktickou nebo střední dávkou LMWH anebo poporodní profylaxe VKA s cílovým INR 2,0–3,0 (kromě žen, které mají deficit proteinu C nebo S).

U žen se zvýšeným rizikem VTE **po císařském řezu** z důvodu přítomnosti jednoho závažného nebo alespoň dvou menších rizikových faktorů se doporučuje farmakologická tromboprophylaxe pomocí LMWH nebo mechanická profylaxe (elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese) u pacientek s kontraindikacemi k antikoagulační léčbě. V případě, že žena podstupující císařský řez má velmi vysoké riziko VTE a řadu dalších rizikových faktorů tromboembolie, které přetrvávají i dále v šestinedělí, doporučuje se kombinovat preventivní dávky LMWH s mechanickou profylaxí (s elastickými punčochami nebo intermitentní pneumatickou kompresí). U vybraných pacientek s vysokým rizikem, u nichž přetrvávají významné rizikové faktory, je doporučeno rozšířit profylaxi na dobu šesti týdnů po propuštění z nemocnice.

U kojících žen, které užívají warfarin, acenokumarol nebo UFH a přejí si dále kojit, není třeba medikaci měnit a přecházet na LMWH. U žen, které LMWH již užívají se LMWH doporučuje ponechat. Užívání přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) nebo perorální

inhibitory faktoru X (rivaroxaban, apixaban) se u kojících doporučuje nahradit jinými antikoagulancii.

U žen podstupujících metody asistované reprodukce se dle ACCP Guidelines rutinní profylaxe trombózy nedoporučuje, ale pokud se jedná o ženy podstupující asistovanou reprodukci, u kterých vznikl závažný ovariální hyperstimulační syndrom, se doporučuje profylaxe trombózy pomocí LMWH po dobu 3 měsíců. U žen s opakovanými častými potraty (tři a více potratů před 10. týdnem těhotenství) se doporučuje vyšetření antifosfolipidových protilátek. Pro ženy, které splňují laboratorní kritéria pro antifosfolipidový syndrom a splňují i klinická kritéria pro antifosfolipidový syndrom založená na anamnéze 3 a více těhotenských ztrát, se doporučuje podávání profylaktických nebo středních dávek LMWH nebo UFH antepartálně v kombinaci s nízkou dávkou aspirinu (75–100 mg/ den) (Gordon a kol., 2012).

Kladné výsledky při podávání LMWH u žen podstupujících metody asistované reprodukce dokládá i studie publikovaná v roce 2010 na portálu Reproductive Bio Medicine Online. Studie sledovala 273 párů s opakovanými poruchami implantace. 84 žen z těchto párů bylo rizikových z důvodu některého typu získaného nebo vrozeného trombofilního stavu. Po celou dobu těhotenství byly těmto pacientkám podávány profylaktické dávky LMWH s pozitivním výsledným efektem.

Účinek léčby LMWH se u těhotných laboratorně monitoruje podle hladiny inhibice faktoru Xa. Důvodem k monitoraci je fyziologická změna hmotnosti a hemostázy, ke kterým dochází v průběhu gravidity.

2.4. Porodnické komplikace spojené s trombofilními stavy

V těhotenství dochází ke stavu fyziologické hyperkoagulace a těhotenství samo se považuje za rizikový faktor trombofilie. V současné době se celá řada studií zaměřuje na vztah trombofilie a výskytu závažných komplikací v těhotenství. Do příčinné souvislosti bývá především dáváno opakované potrácení, intrauterinní úmrtí plodu, růstová retardace plodu a preeklampsie.

Otázka, zda je nosičství trombofilie příčinou časných spontánních potratů, je stále

kontroverzní. Poul (2006) uvádí, že snížení hladiny kyseliny listové v séru spolu s hyperhomocysteinémií je nezávislým rizikovým faktorem pro opakované předčasné ztráty plodu. Existují studie, které prokazují vztah trombofilií k rozvoji preeklampsie. Závažnou komplikací těhotenství je abrupce placenty, která je zatížena vysokým rizikem perinatálního úmrtí a závažné novorozenecké i mateřské morbidity v důsledku hemoragického šoku a koagulopatie. Právě u těchto těžkých forem abrupce placenty lze prokázat trombofilní stav ve 20–60 % případů. U žen s těžkými formami nitroděložní růstové retardace plodu, zejména v případech, které se rozvíjejí koncem druhého a začátkem třetího trimestru, lze prokázat trombofilní stav až v 69 %. Existují též studie dokládající vztah FV Leiden a předčasného porodu. Rovněž antifosfolipidový syndrom je často uváděn jako příčinný faktor porodu před termínem. Naproti tomu defekt genu pro MTHFR není sám o sobě spojen s vyšším rizikem předčasného porodu, pouze vyskytuje-li se v kombinaci s jinou trombofilií a není-li provedena substituce kyselinou listovou (Křepelka, 2007).

Mezi nejzávažnější a nejčastější život ohrožující komplikace v porodnictví patří tzv. diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), kterou spouštějí výše uvedené patologické stavy. Jde o koagulační dysbalanci mezi trombinem a plazminem (Binder a kol., 2004). Při DIC dochází k patologicky zvýšené koagulační aktivitě s tvorbou trombů v periferní cirkulaci a k postupnému vyčerpávání koagulačních faktorů, což následně vede ke zvýšení krvácivosti.

2.4.1. Těhotenské ztráty

Jak již bylo uvedeno v předchozích kapitolách, kromě žilního tromboembolismu se trombofilní stavy v graviditě mohou manifestovat i dalšími komplikacemi, jejichž společným patogenetickým mechanismem je trombóza v placentárním řečišti. Jde o spontánní potrat, porod mrtvého plodu, retardaci intrauterinního růstu plodu, preeklampsii, HELLP syndrom a abrupci placenty.

Samovolný potrat

Potratem (*abortus*) rozumíme ukončení těhotenství zánikem embrya nebo plodu před porodem. Dle vyhlášky ministerstva zdravotnictví ČR č. 11/ 1988 Sb., je potrat definován

jako ukončení těhotenství ženy, při němž:

- plod neprojevuje ani jednu ze známek života a jeho porodní hmotnost je nižší než 1000 g a pokud ji nelze zjistit, jestliže je těhotenství kratší než 28 týdnů
- plod projevuje alespoň jednu ze známek života a má porodní hmotnost nižší než 500 g, ale nepřežije 24 hodin
- z dělohy ženy bylo vyňato plodové vejce bez plodu, anebo těhotenská sliznice

Problémem této definice však je nerespektování úspěchů současné neonatologie, díky které se při životě daří udržet i velmi časně narozené plody. Z tohoto důvodu je v některých zemích potrat definován pouze stářím plodu a hovoří se o něm v případě vypuzení plodu mladšího než 20 až 22 týdnů.

Příčiny potratu mohou být pak jak na straně matky, tak na straně plodu.

Příčiny na straně plodu:

- chromozomální porucha
- genetická porucha

Příčiny na straně matky:

- anomálie dělohy
- interní onemocnění matky (trombofilie)
- infekce matky
- úraz matky

Nejčastějším důvodem spontánních potratů jsou chromozomální abnormality plodu. Opakované spontánní potraty, definované jako tři po sobě jdoucí spontánní potraty v řadě, postihují 1 až 2 % žen v reprodukčním věku. Jeden až dva spontánní potraty prodělá během života až 5 % žen. Opakované spontánní potraty tvoří heterogenní skupinu s množstvím nejrůznějších vyvolávajících příčin, zahrnujících například protrombotické stavy, strukturální anomálie dělohy, chromozomální anomálie a endokrinní poruchy. Avšak až u 80 % případů zůstává vyvolávající příčina neobjasněna. Nicméně současně dostupné důkazy naznačují možnou souvislost mezi opakovanými potraty a výskytem trombofilií. Těhotenství samo o sobě představuje hyperkoagulační stav a těhotné ženy s trombofilií jsou více ohroženy trombózou a komplikacemi ohrožujícími těhotenství. Výskyt maternální trombofilie je jasně spojován s těhotenskými ztrátami ve druhém

trimestru těhotenství. Lézí, kterou u všech těchto těhotenství nacházíme nejčastěji, je placentární infarkt. Pomalé průtoky a velký povrch v meziklkových prostorech vytvářejí rizikové podmínky pro vznik infarktu. Důvody těhotenských ztrát v prvním trimestru jsou hůře definovatelné. Částečně to může být způsobeno obtížemi v hodnocení spontánních abortů v prvním trimestru. Problém mohou představovat nesprávné identifikace raného těhotenství. Odhady naznačují, že přestože je ztraceno asi 40 % koncepcí, pouhých 15 % z nich je klinicky rozpoznatelných. V každém případě však není pochyb o tom, že nosičství trombofilních mutací zvyšuje riziko žilní i arteriální tromboembolické nemoci. Během gravidity riziko tromboembolických komplikací dle Bindera (2004) stoupá asi šestinásobně oproti riziku mimo těhotenství. Logicky se pak nabízí závěr, že kombinace nosičství trombofilní mutace s těhotenstvím tato rizika ještě zvyšuje. Do hry vstupuje vyvíjející se plod a placenta jako orgán, který jeho vývoj zabezpečuje. Je nasnadě, že placenta jako bohatě vaskularizovaný orgán by měla být ohrožena změnami na jednom z předních míst. Na druhé straně je třeba konstatovat, že o koagulaci v době těhotenství a všech aktivačních a kompenzatorních mechanismech nevíme příliš mnoho (Binder, 2004).

Syndrom rekurentních potratů je nejčastěji spojován s antifosfolipidovým syndromem. Antifosfolipidové protilátky způsobují aborty především ve druhém trimestru gravidity nebo mohou zapříčinit odumření plodu. Zvýšená frekvence komplikací těhotenství u této trombofilie je známa více než 20 let (Kessler, 2006). Dvojnásobné riziko opakujících se těhotenských ztrát znamenají hereditární trombofilní mutace. Jedná se zejména o mutaci FV Leiden, která je nejčastější vrozenou trombofilií vůbec, a mutaci G20210A v genu pro protrombin, což je druhá nejrozšířenější trombofilní mutace (Křepelka, 2007).

V roce 1993 byla souvislost mezi trombofilií a opakovanými aborty prokázána u pacientek s hyperhomocysteinémií a od roku 1996 jsou opakovaně publikovány studie mapující výskyt výše uvedených komplikací gravidity u nosiček dalších trombofilií. Omezený počet studií a nejednotnost ve stratifikaci pacientek nedovolují zatím přesnější zhodnocení rizika komplikací těhotenství u jednotlivých trombofilních stavů. Nicméně jsou k dispozici výsledky jedné velké a několika menších kontrolovaných studií, které prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech (Kessler, 2006).

Porod mrtvého plodu

Příčiny odumření plodu in utero mohou být různé. Někdy je úmrtí plodu spojeno s dramatickou situací (úraz, rozsáhlá abrupce placenty), která vyžaduje rychlou chirurgickou intervenci. Většinou však k odumření plodu dojde plíživě bez větších varovných klinických symptomů. K nejčastějším příčinám patří strangulace pupečnickem, placentární insuficience, vrozené vývojové vady, infekce, hlavně virové atd. Autolytické procesy v odumřelém plodu a narušení uteroplacentární bariéry vedou k postupnému vyplavování tromboplasticky aktivních látek do oběhu těhotné, což vede k aktivaci koagulace se spotřebou koagulačních faktorů, včetně fibrinogenu a antitrombinu III a k prodloužení základních koagulačních časů (aPTT, PT a TT). Tento stav se vyvine u 25 až 30 % takto postižených těhotných, nejčastěji 4 až 5 týdnů po odumření plodu. Jedná se o velmi závažný stav, který je spojen s vysokou mateřskou morbiditou a mortalitou. Při odtoku plodové vody riziko ještě narůstá a případně připojená infekce může situaci výrazně zhoršit. Smrt matky je zapříčiněná vykrvácením, poměrně často plicní embolií plodovou vodou nebo přidruženou sepsí. Někdy je velmi obtížné určit, jak dlouhý časový interval uplynul od odumření plodu do doby stanovení diagnózy (Binder, 2004).

Včasná diagnóza mrtvého plodu a jeho rychlé porození nebo potracení předejde hemokoagulačním komplikacím. Většinou lékaře na podezření intrauterinní smrti plodu přivede sama těhotná, která přestane vnímat jeho pohyby, pociťuje ochabnutí prsů a celkově se necítí dobře. Intrauterinní úmrtí plodu je diagnostikováno na základě chybění srdeční činnosti plodu. Spalding, zalomení páteře, porušené držení a hydrops značí, že plod je mrtvý déle jak 48 hodin. Vyvolání potratu nebo porodu mrtvého plodu musí předcházet komplexní hemokoagulační vyšetření. Plně indikováno je preventivní podávání nízkomolekulárního heparinu, v případě, že se již objevily známky konzumpce fibrinogenu, se podávají terapeutické dávky. Během 48 hodin by mělo dojít k postupné normalizaci fibrinogenu a je možné indukovat porod nebo potrat. Profylakticky jsou podávána antibiotika a v případě potratu se provede velmi šetrná revize děložní dutiny (Binder, 2004).

Retardace intrauterinního růstu

Intrauterinní růstovou retardací plodu (IUGR – intrauterine growth retardation) jako samostatnou nozologickou jednotku poprvé popsal v roce 1963 newyorský pediatri Lubchenco. Intrauterinní růstová retardace je onemocnění různé klinické závažnosti, postihující 2–5 % živě rozených dětí, které mají oproti novorozencům bez IUGR 8x vyšší perinatální úmrtnost a 10x vyšší četnost dlouhodobých zdravotních problémů. Jako růstovou retardací plodu označujeme opoždění růstu a vývoje plodu o 3–4 týdny podle ultrazvukové biometrie ve vztahu ke gestačnímu stáří (Dostálová, Gerychová, 2008).

Nitroděložní poruchy růstu jsou multifaktoriální. Mohou být způsobeny faktory fetálními (chromozomální aberace, infekce, vrozené vývojové vady plodu), placentárními (infarkty placenty, abrupce, nádor placenty, pupečnickové anomálie) a mateřskými (genetické, rasové a nutriční faktory). Intrauterinní růstovou retardací může být plod ohrožen i v souvislosti s preeklampií (viz dále) v důsledku snížení placentární perfuze, což v těžkých případech může vyústit v intrauterinní smrt (Binder a kol., 2004). Dalšími faktory ovlivňujícími růst plodu jsou závažná interní onemocnění matky jako chronická vaskulární onemocnění, renální poruchy, inzulin dependentní diabetes mellitus, kolagenózy, trombofilie matky apod. Nemalou roli při možném vzniku poruchy vývoje a růstu plodu hraje užívání drog a léků, nepříznivá porodnická anamnéza, expozice škodlivin a kouření. I přes velké množství faktorů způsobujících IUGR je přesná etiologie stále neznámá.

Předčasná abrupce placenty

Abrupce placenty patří mezi nejčastější příčiny krvácení a následné poruchy koagulačních mechanismů v těhotenství. Jedná se o předčasné odloučení placenty od děložní stěny před porodem plodu. Incidence se pohybuje mezi 0,5–3,5 %. Nejvíce ohroženými skupinami jsou těhotné s hypertenzí, diabetem a preeklampií. Dalšími rizikovými faktory abrupce placenty jsou léky s vazokonstrikčním účinkem, drogy a kouření. V dnešní době je velmi častou příčinou trauma, zvláště při dopravních nehodách nebo sportu. Abrupce placenty se však může objevit i u zdánlivě zdravých těhotných, kde nelze vystopovat žádné varovné příznaky v předchorobí. Klinicky němé placentární infarkty mohou predisponovat předčasnou separaci placentárního koláče od děložní stěny. V posledních letech se obrací

pozornost na ženy nositelky některé z vrozených trombofilních mutací nebo antifosfolipidového syndromu (Binder a kol., 2004).

Abrupce placenty ohrožuje na prvním místě život plodu přímo úměrně rozsahu odloučené části placenty. Náhle se sníží plocha, na které dochází k výměně krevních plynů a látkové výměně mezi matkou a plodem. Výsledkem je různý stupeň restrikce přívodu kyslíku, který v lepším případě plod kompenzuje centralizací oběhu. To vede k intrauterinní růstové restrikci plodu (IUGR). Je-li rozsah abrupce větších rozměrů, dochází k akutnímu hypoxickému ohrožení až anoxii plodu, která může vyvrcholit jeho intrauterinní smrtí. Plod je rovněž ohrožen různým stupněm anémie z krvácení do uteroplacentárního prostoru.

Na druhém místě, a to většinou až po odumření plodu, je ohrožena na životě matka. Postupně dochází ke spotřebě fibrinogenu a trombocytů v uteroplacentárním prostoru. U těžkých případů tvořící se retroplacentární hematom dráždí děložní svalovinu, což vyvolá reakci myometrálních vláken, objevují se děložní kontrakce až děložní hypertonus. Situace plodu, pokud je ještě naživu, se zhoršuje prohlubující se hypoxií. Protrahovaný děložní hypertonus vede k ischemii v samotných svalových vláknech dělohy a těhotná si stěžuje na silné bolesti.

Jediným kauzálním řešením je ukončení těhotenství. U drtivé většiny případů, je-li plod živý a dostatečně zralý, volíme primárně císařský řez. V lehčích případech, kdy je porod v běhu a plod nejeví známky hypoxie, je možné, za přísného kontinuálního monitorování stavu plodu, dokončit porod vaginální cestou. Je-li plod mrtvý a nejsou-li podmínky k rychlému dokončení porodu vaginální cestou, je abrupce placenty jedna z mála indikací k ukončení těhotenství císařským řezem z vitální indikace matky. U nezralých plodů, a známkách malého stupně odloučení placenty, se zaujímá expektační postoj. Těhotná je hospitalizována, pečlivě se monitoruje stav plodu, celkové klinické příznaky a hemokoagulační parametry těhotné. Při opakování atak krvácení se těhotenství ukončuje císařským řezem bez ohledu na maturitu plodu. Z koagulačního hlediska je vhodná preventivní antikoagulační terapie – malé dávky nízkomolekulárního heparinu.

Preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom

Preeklampsie je idiopatické multisystémové onemocnění, při kterém dochází k poškození vitálně důležitých parenchymatózních orgánů, především ledvin, jater, mozku, plic, placenty, krvetvorného systému a cév. Preeklampsie se objevuje pouze u humánní gravidity včetně šestinedělí. Jedná se o závažné onemocnění podílející se na zvýšení mateřské a perinatální mortality i morbidity a také na zvýšení prematurity (až ve 40 %) a intrauterinní růstové retardace. Při preeklampsii je signifikantně zvýšené riziko abrupce placenty (Binder a kol., 2004). Incidence tohoto onemocnění se v Evropě pohybuje mezi 4–8 %, z toho u primipar v rozmezí 10–14 % a u multipar 5–7 %, a dá se předpokládat, že s přibývajícím věkem rodiček bude její výskyt ještě stoupat (Dostálová, Gerychová, 2008).

Preeklampsie je charakterizována triádou příznaků – hypertenze, proteinurie a otoky a její etiopatogeneze není doposud uspokojivě objasněna. Plně rozvinuté onemocnění může vyvrcholit záchvatem křečí s bezvědomím – tzv. **eklamptickým záchvatem**, který může končit smrtí matky i plodu. Další závažnou komplikací je subkapsulární hematom jater nebo přímo otevřená ruptura jater provázená silným krvácením do břišní dutiny. Tento stav se mnohdy vyvine zcela neočekávaně a nebývá vždy v korelaci se závažností laboratorních nálezů a dosavadními klinickými projevy onemocnění (Binder a kol., 2004).

Poruchy hemokoagulačních mechanismů se pokládají za charakteristický znak provázející preeklampsii. Předpokládá se, že primární příčinou je endoteliální poškození a aktivace trombocytů, které v kontaktu s narušenou endoteliální vrstvou přispívají k jeho dalšímu poškození. V takto poškozené mikrocirkulaci dochází k aktivaci koagulačních faktorů a ukládání fibrinových vláken. Fibrinová depozita a následné cévní spazmy vedou k lokálním poruchám cirkulace a ke krvácení. Není však názorová jednotna týkající se frekvence a rozsahu změn. Výsledky běžných hemokoagulačních testů jsou u většiny nemocných, dokonce i žen s eklampsií, normální (aPTT, PT, hladiny fibrinogenu). Speciální, více senzitivní testy, jako jsou míra koagulační aktivity FVIII, hladina antigenu FVIII, hladina antitrombinu III, stanovení trombin-antitrombinového komplexu, fibrinopeptidu A a fibrinových monomerů prokazují aktivaci koagulačních mechanismů u procentuálně velkého počtu nemocných. Současně jsou zvýšené hladiny fibrin degradačních produktů a D-dimerů a α 2-antiplasminu jako projev aktivace fibrinolytického

systemu. U žen s preeklampií jsou v placentě, játrech i ledvinách ve zvýšené míře nalezena depozita fibrinu. Závažným prognostickým znamením progresu onemocnění je trombocytopenie. Není však objasněno zda etiologie vzniku koagulopatie je v souvislosti s preeklampií nebo je příčinou vzniku preeklampsie. Poslední teorie udává, že poškození vaskulární endoteliální vrstvy v systémové a uteroplacentární cirkulaci hraje hlavní roli v aktivaci destiček a tvorbě fibrinu. Spekuluje se o úloze vrozených i získaných trombofilních stavů v etiologii této pozdní těhotenské komplikace (Binder a kol, 2004).

Samostatně nebo v souvislosti s preeklampií se může vyskytnout **HELLP syndrom**. Jedná se o jednu z nejzávažnějších komplikací gravidity a název tohoto závažného onemocnění vychází z laboratorního nálezu popisujícího tento stav: hemolysis (H), elevated liver enzymes (EL), low plateletes count (LP). Incidence je 1 na 150–300 porodů. Příčina tohoto stavu je nejasná, předpokládají se podobné mechanismy vzniku jako při preeklampsii, v jejichž důsledku dochází k poškození endotelu. Na základě vytvoření intrahepatálních a subkapsulárních hematomů napínajících jaterní kapsulu vzniká epigastrická bolest, která je dominujícím klinickým příznakem při HELLP syndromu (Dostálová, Gerychová, 2008). Bolest je provázena nauzeou a zvracením, někdy je postižen i pankreas. Bolesti se šíří do zad a jsou velmi silné. U 50 % případů nenalezneme žádné zjevné varovné příznaky. Zákeřnost HELLP syndromu spočívá v tom, že od prodromálních příznaků do plného rozvoje uplyne velmi krátká doba, někdy jen 48 hodin (Binder a kol., 2004).

2.4.2. Císařský řez a období šestinedělí

Císařským řezem je v České republice ukončeno asi 20 % těhotenství a tento počet stále narůstá. Je to způsobeno stoupajícím počtem rodiček starších 30 let, tedy žen s vyšším rizikem nemoci nesouvisející s těhotenstvím a porodem, a s vyšším rizikem abnormálně probíhajících gravidit. V rámci úspěšnosti metod asistované reprodukce u neplodných párů stoupá počet vícečetných těhotenství, která jsou též v mnoha případech indikována k ukončení císařským řezem. Standardními indikacemi k ukončení gravidity touto cestou je fetopelvicový a kefalopelvicový nepoměr, včestné překážky (tumory, myomy), pelveolýza, symfyzeolýza, stavy po operacích dělohy, placenta praevia, předčasná abrupce placenty, poruchy vypuzovacích sil, horečka za porodu, nepravidelné uložení plodu, poloha koncem

pánevním, naléhání a výhřez pupečníku, vícečetné těhotenství, opakovaný císařský řez, herpes genitalis a umírající nebo mrtvá matka.

Císařský řez je abdominální porodnická operace. Výskyt komplikací po císařském řezu je přibližně šestkrát častější než po spontánním porodu. Nejčastěji se jedná o krvácení, embolie, poškození močového měchýře nebo tenkého střeva, infekce a kýlu v jizvě.

V šestinedělí je riziko vzniku trombotických komplikací asi 15–35násobné (Procházka, 2012). Období šestinedělí v kombinaci s vrozenou trombofilií představuje významný rizikový faktor pro rozvoj žilního tromboembolismu (VTE). Dokládá to i studie provedená v letech 1996–2003 na pracovištích FN Hradec Králové, která měla za cíl stanovit výskyt VTE u žen s FV Leiden v souvislosti s graviditou a šestinedělím. Ve sledovaných skupinách bylo 224 žen s FV Leiden v heterozygotní formě v souvislosti s 460 graviditami a 40 žen s FV Leiden v homozygotní formě v souvislosti se 70 graviditami. Frekvence výskytu VTE v těchto skupinách byla porovnána s výskytem VTE v kontrolní skupině 201 žen s 422 graviditami, u kterých byla tato mutace vyloučena. Ve skupině s FV Leiden v heterozygotní formě došlo 44x k VTE, z toho v 17 případech během těhotenství a 27 žen bylo postiženo VTE po porodu. U 5 žen byla VTE komplikována plicní embolií. Výskyt VTE je v tomto souboru 9,6 %. V souboru u žen s homozygotní formou mutace došlo k VTE u 14 žen (20 %), z toho u 5 před porodem a u 9 žen po porodu. V kontrolním souboru došlo k rozvoji VTE pouze 1x. Výskyt VTE v kontrolním souboru je 0,24 %. Ze statistického vyhodnocení vyplývá, že počet VTE v obou souborech žen s FV Leiden dosáhl statistické významnosti v porovnání s kontrolním souborem. Gravidita a šestinedělí tedy představují významný rizikový faktor pro rozvoj VTE u žen s FV Leiden jak v heterozygotní, tak zejména v homozygotní formě (Dulíček a kol., 2005).

2.5. Trombofilní stavy u pacientek s poruchou plodnosti

O poruše plodnosti hovoříme tehdy, nedojde-li ke koncepci po jednom roce pravidelného nechráněného pohlavního styku. Většina autorů uvádí, že tento problém se týká 10–15 % všech párů, které se snaží o otěhotnění. Při volbě optimálního léčebného postupu řešení poruch plodnosti je nutné zohlednit celou řadu faktorů, a to pravděpodobnost spontánní koncepce bez jakékoli léčby, naději na dosažení těhotenství po zahájení léčby, náročnost

zvoleného léčebného postupu a věk ženy (po dosažení věku 35 let se snižuje naděje na úspěšnou léčbu a zužuje se prostor pro expektativní a méně invazivní léčebné postupy).

V této souvislosti je nutné zdůraznit relativně malou efektivitu lidské reprodukce pohybující se pouze kolem 25–29 % v každém ovulačním cyklu. Pouze 90 % skutečně fertálních párů otěhotní během prvního roku snahy o koncepci a 95 % během prvních dvou let (Mardešić a kol., 2013).

2.5.1. Příčiny poruch plodnosti, diagnostika a léčba

Je třeba rozlišovat neplodnost (sterilitu) primární a sekundární. O primární sterilitě hovoříme při naprosté absenci početí přes pravidelný nechráněný pohlavní styk po dobu jednoho roku. Sekundární sterilitou míníme stav, kdy i přes pravidelný nechráněný pohlavní styk po dobu jednoho roku nedošlo k žádnému novému početí poté, co v minulosti k oplodnění došlo. Jako příčina poruchy plodnosti je v 5 % diagnostikován cervikální faktor, v 35 % snížená plodnost muže, v 5 % závažná porucha plodnosti muže, v 35 % jsou to jiné příčiny (tubární, endometrióza, imunologické) a ve 20 % se důvod nedaří stanovit (Mardešić a kol., 2013).

Anovulace

Nejčastější příčinou problémů s otěhotněním na straně ženy je anovulace, tedy nepřítomnost ovulace. Poruchy růstu folikulu a následné ovulace jsou způsobeny chybou ve fungování hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy. Nejvíce zastoupenou skupinou je normogonadotropní anovulace, která velmi často postihuje ženy s polycystickými ovarii. Za anovulačními cykly stojí dále hypogonadotropní hypogonadismus, kdy k navození normální steroidogeneze a folikulogeneze potřebujeme vysoké dávky FSH spolu s minimálně 150 IU LH denně. Hypergonadotropní hypogonadismus znamená selhání ovarii a jedinou terapeutickou možností v léčbě sterility je dárčovství oocytů.

Kauzální léčbou ovulační dysfunkce je indukce ovulace. U žen s dostatečnou hladinou estrogenů je metodou první volby použití antiestrogenů, které působí na všechny estrogen-dependentní orgány a tkáně. Efekt léčby je vhodné sledovat monitorováním folikulogeneze pomocí vaginální sonografie (folikulometrie). Je-li pomocí antiestrogenů dosaženo ovulačních cyklů, k 75 % otěhotnění dojde během prvních 3 měsíců léčby. Při neúspěšné

medikaci antiestrogeny je indikována indukce ovulace pomocí gonadotropinů (Mardešić a kol., 2013).

Tubární sterilita a děložní abnormality

Tubární sterilita je způsobena neprůchodností vejcovodů (nejčastěji u žen po prodělaných gynekologických zánětech) nebo nepřítomností vejcovodů. Tento typ sterility je klasickou indikací pro mimotělní oplodnění. Chirurgické řešení má smysl zvažovat pouze u těch párů, kde poškození vejcovodů je jedinou příčinou neplodnosti.

Asi ve 4 % je příčinou poruch otěhotnění **děložní abnormalita**. Jedná-li se však o infertilitu, tedy opakované těhotenské ztráty, stoupá pravděpodobnost děložního faktoru na 15–25 %. Na možnou přítomnost intrauterinní patologie často mohou upozornit anamnestické údaje, jako hypermenorea, intermenstruační krvácení a hypomenorea či amenorea. Ve vztahu k poruše fertility mohou být i děložní myomy, při kterých, pokud jsou v těsném kontaktu s endometriem a komprimují děložní dutinu, je třeba chirurgická intervence.

Vyšetřovací metodou v diagnostice tubárního i děložního faktoru sterility, která však stále více (někdy ke škodě věci) ustupuje do pozadí, je hysterosalpingografie. Jedná se o rentgenovou metodu, při které se děložní dutina plní kontrastní látkou a její průnik vejcovody se dokumentuje na rentgenovém snímku. Novou techniku umožňující vyšetření struktur v malé pánvi a především adnex přináší transvaginální hydrolaparoskopie. Jedná se o metodu, která je kombinací minihysteroskopie, chromopertubace (metoda zjišťující průchodnost vejcovodů), fimbrioskopie a dle potřeby i salpingoskopie. Dominující vyšetřovací metodou v diagnostice děložního faktoru sterility je hysteroskopie, tedy endoskopická vyšetřovací metoda umožňující zobrazení děložní dutiny a ústí vejcovodů. Její výhodou je možnost okamžité korekce patologického nálezu, případně cílené biopsie. Laparoskopie je stálým „zlatým standardem“ v kompletní diagnostice tuboperitoneálního faktoru sterility a v rozhodování o dalším postupu při léčbě neplodnosti. Výhodou této metody je možnost kombinovat diagnostický a terapeutický výkon v malé pánvi při současném vyšetření děložní dutiny.

Významně se zvyšující úspěšnost metod asistované reprodukce nepochybně omezila rozvoj a význam chirurgických postupů u párů s poruchou plodnosti. V konfrontaci s výsledky mimotělního oplodnění byly vypracovány skórovací systémy pro objektivní hodnocení závažnosti tubárního faktoru a racionální indikaci tubární rekonstrukční operace. Diagnostická laparoskopie tak ustupuje do pozadí v těch případech, kde mimotělní oplodnění (IVF) představuje nejvhodnější a nejúspěšnější léčbu (Mardešić a kol., 2013).

Endometrióza

Ve 30–50 % s problémem otěhotnění souvisí endometrióza, jejíž incidence se v ženské populaci pohybuje v rozmezí 6–10 %. Jde o gynekologické onemocnění, při kterém dochází k růstu endometria (děložní sliznice) mimo dělohu. Během menstruačního cyklu podléhá endometrium vlivu pohlavních hormonů a v místech výskytu endometriózy dochází k cyklickému krvácení a rozvoji chronického zánětu. Typickým projevem endometriózy jsou bolesti v malé pánvi různé intenzity a sterilita. Předpokládá se zde porucha ovulace a endokrinních funkcí. Chování ložisek endometriózy ovlivňuje proces implantace a vývoje embrya.

V terapii se využívá kombinace chirurgické léčby s léčbou hormonální. Naději na otěhotnění při minimální a mírné endometrióze zvyšuje chirurgické odstranění ložisek. Stejně tak korekce tuboperitoneálního faktoru neplodnosti při těžké endometrióze s normalizací pánevní anatomie zvýší naději na spontánní koncepci. Je však vždy nezbytné zvážit očekávaný benefit chirurgického zákroku oproti riziku závažného snížení ovariální rezervy v případě příliš radikálního či nešetrného výkonu. Z metod asistované reprodukce se úspěšně uplatňuje intrauterinní inseminace po stimulaci gonadotropiny a mimotělní oplodnění (Mardešić a kol., 2013).

Cervikální a imunologické faktory neplodnosti

Cervikální faktor představuje poměrně častou příčinu neplodnosti. Souvisí se složením a množstvím cervikálního hlenu, kterých je třeba k efektivnímu průniku spermií přes děložní hrdlo. K diagnostice je vhodný tzv. Kremerův test, který se provádí v období ovulace, kdy se po pohlavním styku v cervikálním hlenu hodnotí pohyblivost spermií.

Významně sníženou nadějí na spontánní koncepci mají i páry s imunologicky podmíněnou sterilitou. Přítomné protilátky mohou negativně ovlivňovat fyziologický transport spermií a oocytů. Může docházet k narušení interakce gamet při fertilizaci a negativně může být ovlivněn i vývoj časného embrya. Nerušený kontakt pohlavních buněk a vývoj časného preimplantačního embrya s vysokou nadějí na úspěšnou implantaci a těhotenství umožňuje mimotělní oplodnění, případně v kombinaci s intracytoplazmatickou injekcí spermie.

Mužský faktor neplodnosti

Celosvětově lze sledovat nárůst počtu párů s andrologicky podmíněnou poruchou plodnosti. Při středně závažném postižení spermiogeneze umožní standardní IVF (viz kapitola 2.5.2.) kontakt oocytu s ještě dostatečným počtem spermií pro fertilizaci *in vitro* (ve zkumavce) v těch případech, kdy oligospermie neumožňuje koncepci *in vivo* (v přirozených podmínkách). Při azospermii se tato situace řeší intracytoplazmatickou injekcí spermie (podrobněji v kapitole 2.5.2.). Volba optimálního léčebného postupu musí vždy vycházet z přesného diagnostického zhodnocení typu a závažnosti poruchy (Mardešić a kol, 2013).

2.5.2. Metody asistované reprodukce

Při asistované reprodukci dochází k manipulaci se zárodečnými buňkami nebo s embryi. Obvykle se k ní přistupuje po selhání medikamentózní či chirurgické léčby, avšak zvyšující se efektivita metod asistované reprodukce vede jednoznačně k rozšiřování indikací pro léčbu touto cestou. Od roku 1978, kdy se narodilo první „dítě ze zkumavky“ došlo v přístupu k léčbě párů s poruchou plodnosti k převratným změnám. Mimotělní oplodnění, které bylo původně zamýšlené jako léčba žen s odstraněnými či poškozenými vejcovody, se ukázalo jako mimořádně efektivní léčba prakticky všech poruch plodnosti.

Intrauterinní inseminace (IUI)

Metoda intrauterinní inseminace (IUI) spočívá v zavedení spermií tenkým plastovým katétreem přes cervix do děložní dutiny. Předpokladem IUI je zpracování ejakulátu v laboratoři a následná inseminace promytých kapacitovaných spermií do dutiny děložní co nejbliže okamžiku ovulace. Cílem laboratorního zpracování ejakulátu je odstranění prostaglandinů, infekčních agens a antigeně působících proteinů. Další výhodou tohoto

postupu je odstranění nepohyblivých spermií, leukocytů a nezralých forem zárodečných buněk – výsledkem je zvýšení fertilizačního potenciálu spermií díky snížení koncentrace lymfokinů, cytokinů a koncentrace volných kyslíkových radikálů. IUI lze provádět ve spontánním ovulačním cyklu nebo po stimulaci (antiestrogeny či gonadotropiny). Cílem stimulace je navození monofolikulárního ovulačního cyklu u žen s oligoovulací, případně navození růstu dvou až maximálně tří kodominancích folikulů zvyšujících pravděpodobnost úspěšné fertilizace (pacientka musí akceptovat riziko vícečetné gravidity). V případě neočekávané nadměrné reakce na podanou dávku hormonů je nutné cyklus buď přerušit a ženu poučit o vysokém riziku vícečetné gravidity v případě nechráněného styku, anebo lze IUI cyklus konvertovat na IVF cyklus s odběrem oocytů a následném přenosu jednoho (maximálně dvou) embryí do dělohy (Mardešić a kol., 2013).

S ohledem na zvyšující se úspěšnost mimotělního oplodnění a současně stále více se prosazující koncept přenosu jediného vysoce kvalitního embrya do děložní dutiny doporučují někteří významní autoři od této metody ustoupit. Přesto je IUI u párů s nevysvětlitelnou poruchou plodnosti, se sníženou plodností muže a v případě cervikálního faktoru sterility většinou metodou první volby.

In vitro fertilizace (IVF)

Při in vitro fertilizaci (IVF) dochází k oplodnění mimo tělo ženy. Původní indikací této metody byly chybějící nebo nefunkční vejcovody. V současné době se k IVF přistupuje i v případech, kdy selhaly všechny ostatní metody. Mimotělní oplodnění však není pouze nejúspěšnější léčbou sterility, ale stává se součástí mnohem komplexnější péče o páry se známými reprodukčními riziky. Vývoj v oblasti genetiky umožnil vyšetřovat řadu závažných geneticky podmíněných chorob u embryí ještě před přenosem do dělohy. Tento postup umožňuje přenášet do dělohy pouze geneticky zdravá embrya, a tak ženě eliminovat rizika spojená s pozdějším přerušением těhotenství v případě průkazu postižení plodu.

Indikace pro léčbu párů s poruchou plodnosti metodou IVF:

- tubární sterilita
- snížená plodnost muže

- sterilita při endometrióze
- imunologicky podmíněná sterilita
- sterilita „nevysvětlitelná“ (idiopatická)
- dárcovství oocytů
- „náhradní“ mateřství

IVF probíhá v několika krocích:

- indukce superovulace
- odběr oocytů
- fertilizace
- embryotransfer

Při indukci superovulace dochází k ovariální stimulaci pomocí gonadotropinů a k multifolikulární odpovědi ovaria. Hormonální příprava v souvislosti s IVF představuje oblast, ve které došlo v průběhu let pravděpodobně k největším změnám a která významně přispěla ke zvýšení efektivity mimotělního oplodnění. Ovariální stimulace musí být především bezpečná, musí respektovat fyziologické reprodukční procesy a nesmí negativně ovlivňovat funkci žlutého tělíska a receptivitu endometria. Jakmile je prokázána přítomnost zralých folikulů, dochází k odběru oocytů. Nejpoužívanější metodou je ultrazvukem vedená punkce zralých folikulů, která se provádí ambulantně v krátkodobé narkóze. Folikuly se aspirují do nádoby s kultivačním médiem a následně se v embryologické laboratoři identifikují v mikroskopu. Na základě morfologických kritérií se nejprve určí stadium zralosti oocytů a poté se inkubují. Následně se do kultivačního média s oocyty přidají spermie a čeká se, zda dojde k fertilizaci. Pokud se zdaří, provádí se za 2–5 dnů poševní cestou, tenkou kanylou přes hrdlo děložní, embryotransfer. Úspěšnost po přenosu 1 embrya se pohybuje těsně nad 40 % (bez rizika vícečetného těhotenství), resp. těsně pod 50 % po přenosu 2 embryí (s rizikem dvojčetného těhotenství až 27 %). „Nadpočetná“ embrya je možné zamrazit (kryokonzervace) a použít v dalším cyklu. Úspěšnost kryotransferu je téměř srovnatelná s embryotransferem „živých“ embryí, dosahuje více než 30 % (Mardešić a kol., 2013).

Intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI)

Zásadní obrat v terapii andrologicky podmíněné poruchy plodnosti přinesla intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI). Principem této metody je přímá injekce

jediné spermie do cytoplasmy zralého oocyty. Nejprve je vybraná spermie znehybněna, nasáta do mikropipety a poté je pomocí mikromanipulačního zařízení vpravena do oocyty. Metoda se používá při sníženém počtu spermií nebo jejich nedostatečné pohyblivosti, přítomnosti imunologického faktoru či při plánované preimplantační genetické diagnostice. S pomocí této metodiky je možná i léčba velké části mužů s azoospermií. ICSI nezajišťuje jen samotnou fertilizaci oocyty, nýbrž obchází přirozené molekulární a mechanické bariéry cervixu, dělohy, vejcovodu a kumulo-oocytárního komplexu, které musí spermatická buňka překonat na cestě ke spontánní fertilizaci (Mardešić a kol., 2013).

2.5.3. Rizika asistované reprodukce spojená s trombofilními stavy

Trombózy a tromboembolická nemoc patří k nejzávažnějším komplikacím stimulace v programu asistované reprodukce. Nejčastěji k nim dochází v rámci rozvoje těžké formy ovariálního hyperstimulačního syndromu s incidencí 0,5–1 % na léčebný cyklus

Ovariální hyperstimulační syndrom

Ovariální hyperstimulační syndrom (dále jen OHSS) se vyskytuje jako komplikace ovariální stimulace před IVF. Při ní se pomocí gonadotropinů stimulují ovaria a vyvolává se jejich multifolikulární odpověď. Asi ve 4 % případů se stimulace vymkne kontrole a dojde k OHSS (Binder a kol., 2004).

Pro OHSS je charakteristický masivní únik intravazální tekutiny do „třetího prostoru“ a dochází k hemokoncentraci, která zvyšuje hematokrit až na 55 %, leukocytóze nad 25 000 leukocytů na mm³, oligurii a elektrolytové dysbalanci. Tento klinicky závažný stav může být komplikován hepatorenálním selháním nebo tromboembolickou nemocí. Patogeneze vzniku těžké formy OHSS není dosud objasněna. Substance vyvolávající arteriolární vazodilataci a následný únik tekutiny bohaté na proteiny je pravděpodobně látka produkovaná hyperstimulovanými vaječníky. Prokázaná byla role exogenního nebo endogenního hCG (humánní choriogonadotropin) na iniciaci celého procesu. Zvýšení hematokritu a viskozity krve spolu se změnami koagulačních parametrů jsou udávány jako hlavní faktory vzniku trombóz. Prevalence trombóz u těžké formy OHSS se pohybuje okolo 0,78 % (Machač a kol., 2007).

Výskyt vrozených trombofilií – mutace FV Leiden, mutace protrombinu G20210A, mutace MTHFR C677T, deficit proteinu C a S a deficit antitrombinu – u pacientek s těžkou formou OHSS zjišťovala studie prováděná v letech 2003–2006 na Gynekologicko-porodnické klinice LF UP a FN Olomouc. Do studie bylo zahrnuto 50 sterilních žen (věkové rozmezí 22–40 let), u kterých byla stimulace v programu IVF komplikována rozvojem těžké formy OHSS (skupina A). Kontrolní skupinu B tvořilo 93 sterilních pacientek (věkové rozmezí 22–38 let) z programu asistované reprodukce léčených metodou IVF, jejichž stimulace nebyla komplikována rozvojem OHSS. Ve skupině C bylo 196 zdravých žen (věk 21–35 let) s nekomplikovaným těhotenstvím, které porodily na Gynekologicko-porodnické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2000–2004.

Ve sledovaném souboru A s 50 pacientkami s těžkou formou OHSS molekulárně genetické vyšetření odhalilo 7 mutací FV Leiden (heterozygot) a 17 mutací MTHFR 677 (heterozygot). U 3 pacientek byla zjištěna jak mutace FV (heterozygot), tak mutace MTHFR 677 (heterozygot). Deficit proteinu S byl diagnostikován u 1 ženy. Žádná mutace protrombinu G20210A, deficitu proteinu C ani deficitu antitrombinu nebyla prokázána. Skupina B s 93 pacientkami po IVF bez OHSS obsahovala 11 prokázaných mutací FV Leiden (heterozygot), 36 mutací MTHFR 677 (heterozygot), 1 mutaci MTHFR (homozygot) a 1 deficit proteinu S. Nebyla zjištěna žádná mutace protrombinu, rovněž hodnoty antitrombinu a proteinu C byly fyziologické. Ve skupině C, kde bylo 196 zdravých pacientek, bylo prokázáno 10 případů mutace FV (heterozygot), 84 mutací MTHFR 677 (heterozygot) a 7 mutací MTHFR 677 (homozygot). U 2 pacientek byla zjištěna mutace protrombinu G20210A (heterozygot). Jiné trombofilní mutace v této skupině nebyly diagnostikovány.

Z výše uvedených důvodů bylo statistické hodnocení provedeno pouze u mutace FV Leiden a MTHFR 677. Na souboru 50 sterilních pacientek se stimulací v programu IVF, která byla komplikována rozvojem těžké formy OHSS, nebyla prokázána vyšší prevalence mutace FV Leiden než u sterilních pacientek bez OHSS v kontrolní skupině. Nosičství této mutace neznamená dle studie zvýšené riziko rozvoje OHSS při stimulaci v programu IVF. Výsledky studie však ukazují na statisticky signifikantní zvýšení prevalence určitých trombofilních stavů u pacientek s poruchou otěhotnění. Při porovnání souborů sterilních

pacientek se zdravou populací byla prokázána vyšší prevalence mutace FV Leiden, což naznačuje možnou souvislost mezi sterilitou a určitým typem trombofilie (Machač a kol., 2007).

3. Praktická část

3.1. Výskyt hereditárních trombofilních mutací u žen s poruchou plodnosti a jejich vliv na úspěšnost asistované reprodukce

Cílem praktické části této diplomové práce bylo zjištění rozsahu výskytu trombofilních mutací u žen s poruchou plodnosti a jejich vlivu na úspěšnost asistované reprodukce. V této souvislosti jsem oslovila jedno z největších center asistované reprodukce v České republice, které navíc od roku 2012 provádí vyšetření trombofilních mutací plošně u všech svých pacientek.

PRONATAL medical group je skupina nestátních zdravotnických center se zaměřením na diagnostiku a léčbu všech typů poruch plodnosti včetně mimotělního oplodnění (IVF – in vitro fertilizace). Zařízení poskytuje komplexní služby v oblasti asistované reprodukce, reprodukční gynekologie, andrologie a urologie, IVF, embryologie a reprodukční genetiky. Kromě dvou pražských poboček skupinu tvoří pracoviště v Teplicích, Karlových Varech, Českých Budějovicích a Kolíně.

Zakládajícím členem skupiny PRONATAL medical group je pražské Sanatorium PRONATAL, které zahájilo svou činnost v roce 1996. Od roku 2002 je jeho součástí oddělení lékařské genetiky, jako specializované pracoviště poskytující služby v oblasti genetického poradenství a laboratorních vyšetření pro neplodné páry. Právě rozvoj poznatků o genetickém pozadí řady poruch reprodukce dal vznik novému odvětví lékařské genetiky – reprodukční genetice. Reprodukční genetika se specializuje na prekoncepční a preimplantační genetickou diagnostiku a časný prenatalní screening a vyvíjí se v bezprostředním kontaktu se zdokonalujícími se metodami asistované reprodukce, molekulární genetiky a cytogenetiky. Specializované genetické poradenství klinickými genetiky je poskytováno pacientům IVF center PRONATAL a Genetická laboratoř Sanatoria PRONATAL zajišťuje na základě indikací odborných lékařů veškerá potřebná vyšetření nezbytná pro kvalitní diagnostiku a bezpečnou a úspěšnou léčbu neplodnosti.

Na základě úvodní genetické konzultace vedené lékařským genetikem s infertilním párem, jejíž součástí je i genealogická analýza, se v indikovaných případech realizuje cytogenetické vyšetření, případně cílená DNA diagnostika mutací v genech se vztahem

k neplodnosti: mutace v *CFTR* genu způsobující cystickou fibrózu, pankreatickou nedostatečnost, zvýšenou hustotu hlenu v reprodukčních orgánech, vrozenou bilaterální absenci chámovodů (CBAVD) u mužů, u opakovaně potrácejících žen a u žen s rodinnou anamnézou tromboembolické nemoci se indikuje vyšetření trombofilních mutací (Leidenské mutace FV a mutace G20210A v genu pro protrombin). U mužů se sníženou kvalitou spermogramu se vyšetřují mikrolece na chromozomu Y, které mohou být příčinou snížené plodnosti až neplodnosti mužů. Podle výsledků cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření je pár před IVF cyklem obeznámen s riziky pro potomky a v případě potřeby je zajištěna cílená preimplantační a nebo prenatalní genetická diagnostika. V případě, že jeden z rodičů je nosičem balancované strukturní chromozomální aberace (balancované translokace nebo inverze), je součástí IVF cyklu preimplantační diagnostika chromozomálních aberací metodou FISH. Preimplantační vyšetření je velmi raná forma prenatalní diagnostiky, která se provádí v časných vývojových stádiích embryí (3. nebo 5. den po oplodnění) před jejich přenosem do dělohy a rozlišuje se mezi preimplantační genetickou diagnostikou (PGD) a preimplantačním genetickým screeningem (PGS). PGD je cílené vyšetření konkrétní genetické příčiny, například chromozomální aberace nebo známé mutace v genu způsobující monogenní chorobu přenášenou v rodině z generace na generaci. PGS, tedy preimplantační screening aneuploidií všech 24 chromozomů, se provádí u infertilních párů s opakovanými reprodukčními neúspěchy, a cílem je zvýšit pravděpodobnost úspěšnosti IVF cyklu. Cílem PGD i PGS je výběr „zdravého“ embrya, které se poté přeneso do dělohy. Zákonnou povinností IVF centra je rovněž genetické vyšetření anonymních dárců spermií a dárkyní vajíček (vyšetření karyotypu, mutací v *CFTR* genu, nově i vyšetření delece exonu 7 a 8 v genu *SMN1*).

Právě z důvodu podílu trombofilních genetických faktorů na etiologii infertility byl v roce 2012 v zařízeních PRONATAL do rutinní praxe zaveden plošný screening trombofilních mutací. Doposud byla tato genetická vyšetření prováděna výhradně na základě genetické konzultace a následného doporučení klinického genetika. Testy tak podstupovaly jen ženy s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou spojenou s trombofilními stavy, případně byly realizovány u žen se syndromem rekurentních těhotenských ztrát. Od roku 2012 je každá pacientka s diagnostikovanou poruchou plodnosti vyšetřena na přítomnost

hereditární trombofilní mutace FV Leiden a mutace G20210A v genu pro protrombin. Testy jsou prováděny rovněž u dárkyní oocytů. V případě pozitivního výsledku nemohou být vajíčka dárkyně použita a je tak zamezeno šíření těchto dvou nejčastějších hereditárních trombofilií do populace. Přítomnost mutací se zjišťuje vyšetřením krve metodami molekulární genetiky (real-time PCR). Ženy z rizikových skupin pak vyžadují intenzivní léčbu při přípravě na těhotenství a také v průběhu samotného těhotenství a porodu (viz kapitola 2.3.4.).

Management pacientek, u kterých byla prokázána TM, je řešen individuálně a neexistuje inifikovaný postup léčby. Lékař – gynekolog zvažuje rodinnou a osobní anamnézu, zejména reprodukční historii pacientky. Zohledňuje, zda je pacientka sterilní či infertilní. Pacientky v riziku (opakovaně potrácející pacientky, pacientky s výskytem trombotické příhody v rodině) jsou odesílány na specializované hematologické oddělení a hematolog rozhoduje o dalším postupu. Rizikovou skupinou jsou i neplodné pacientky – příjemkyně darovaných oocytů, které jsou většinou ve vyšší věkové kategorii.

3.1.1. Vymezení cílů a formulace hypotéz

Cílem této práce bylo zjistit prevalenci TM u žen s poruchou plodnosti a míru vlivu těchto mutací na úspěšnost asistované reprodukce. Záměrem bylo vyhodnotit přínos plošného screeningu trombofilních mutací (dále jen TM) prováděný v Sanatoriu PRONATAL od roku 2012 u všech jeho klientek, tedy u pacientek léčených pro poruchy plodnosti a u dárkyní oocytů. Chtěli jsme vysledovat, zda prevalence vrozených trombofilií u žen s poruchou plodnosti je vyšší než v běžné populaci. Do hodnocení výsledků jsme zařadili rovněž data z let 2009–2011, kdy se vyšetření na přítomnost TM u těchto pacientek provádělo pouze na základě genetické konzultace a následného doporučení klinického genetika. Monitorovali jsme celkový výskyt TM, podíl Leidenské mutace FV (dále jen FV) a mutace G20210A v genu pro protrombin (dále jen FII), výskyt heterozygotní a homozygotní formy a složené mutace v genech pro oba koagulační faktory. Zároveň jsme chtěli zhodnotit úspěšnost asistované reprodukce u pacientek, u kterých byla TM prokázána.

3.1.2. Charakteristika a popis sledovaného souboru

Do sledovaného souboru bylo zařazeno 3585 klientek Sanatoria PRONATAL, které byly v období od 1.1.2009 do 31.12.2014 vyšetřeny na přítomnost TM. Jednalo se o ženy s poruchou plodnosti a dárkyně oocytů. Tento soubor jsme rozdělili do 3 skupin. Skupina A zastupovala běžnou populaci a byla tvořena pouze dárkyněmi oocytů (n = 387). Skupinu B tvořily ženy s poruchou plodnosti, které vyšetření TM podstoupily na základě plošného screeningu, tedy ženy bez osobní nebo rodinné protrombotické zátěže (n = 2653). Tato vyšetření byla indikována gynekology na základě doporučení Společnosti lékařské genetiky (SLG) a byla provedena u všech pacientek podstupujících hormonální stimulaci včetně dárkyní oocytů. Do skupiny C jsme zařadili neplodné pacientky, kterým bylo vyšetření TM indikováno na základě genetické konzultace z důvodu pozitivní osobní nebo rodinné protrombotické anamnézy (opakované spontánní potraty, výskyt TM v rodině apod.) (n = 545).

3.1.3. Metody výzkumu

Výsledky byly zjišťovány analýzou a zpracováním dat. K dispozici jsme měli digitalizované údaje a zdravotnickou dokumentaci infertilních pacientek a dárkyní oocytů. Záchyt TM v rámci plošného screeningu jsme zjišťovali z počítačové databáze, TM diagnostikované v předchozích letech (2009–2011) jsme dohledali v archivu. Osobně jsme s klientkami nehovořili. Pracovali jsme výhradně s daty Sanatoria PRONATAL v Praze.

3.1.4. Výsledky výzkumu

Záchyt trombofilních mutací u klientek centra asistované reprodukce PRONATAL v letech 2009–2014 (skupina A + B + C)

V období 2009–2014 bylo na přítomnost TM v genu pro FII a FV Leiden vyšetřeno celkem 3585 žen (3198 pacientek léčených pro poruchy plodnosti a 387 dárkyní oocytů). V této skupině bylo diagnostikováno celkem 348 TM (9,7 %). Z toho bylo 99 heterozygotních mutací v genu pro FII (2,8 %), 246 heterozygotních mutací FV Leiden (6,9 %) a 3 složené formy, kdy byla zachycena heterozygotní mutace v genech pro oba koagulační faktory (0,1 %). Přehled všech vyšetřených a diagnostikovaných trombofilních mutací v jednotlivých letech ukazuje tabulka 3.1.

Tab. 3.1 Počet všech vyšetřených a diagnostikovaných trombofilních mutací v letech 2009–2014 bez rozlišení indikace (pacientky léčené pro poruchy plodnosti, dárkyně oocytů, plošný screenig i genetická indikace)

Rok	Počet všech provedených vyšetření TM/N/D	Počet všech zachycených TM/N/D	TM FII heterozygotní/N/D	TM FV heterozygotní/N/D	TM FII + FV (složená forma) heterozygotní/N/D
2009	64/64/0	5/5/0	1/1/0	4/4/0	0
2010	117/117/0	12/12/0	4/4/0	8/8/0	0
2011	166/166/0	20/20/0	10/10/0	10/10/0	0
2012	1001/952/49	101/96/5	29/28/1	70/66/4	2/2/0
2013	1008/877/131	87/67/20	27/24/3	60/43/17	0
2014	1229/1022/207	123/107/16	28/26/2	94/80/14	1/1/0

Vysvětlivky: TM – trombofilní mutace, N – neplodné pacientky, D – dárkyně oocytů, FII – mutace G20210A v genu pro protrombin, FV – mutace FV Leiden

Záchyt trombofilních mutací u dárkyní oocytů na základě plošného screeningu – běžná populace (skupina A)

Skupinu A tvořilo 387 žen, které se v Sanatoriu PRONATAL rozhodly darovat oocyty. Tuto skupinu můžeme považovat za soubor zastupující běžnou populaci. Vyšetřením bylo prokázáno celkem 41 TM (10,6 %). V 6 případech se jednalo o heterozygotní mutaci v genu pro FII (1,6 %) a ve 35 případech o heterozygotní mutaci FV Leiden (9 %). Homozygotní forma ani složená forma mutace v genech pro oba koagulační faktory nebyly prokázány. Přehled o vyšetřených a diagnostikovaných formách TM u dárkyní oocytů ukazuje tabulka 3.2. (Dárkyně oocytů podstupují vyšetření TM plošně teprve od roku 2012, kdy byl zaveden plošný screening).

Tab. 3.2 Počet vyšetřených a diagnostikovaných TM u dárkyní oocytů (plošný screening 2012–2014)

Rok	Počet všech vyšetření TM u dárkyní oocytů	Počet všech zjištěných TM u dárkyní oocytů (% výskytu)	TM FII heterozygotní u dárkyní oocytů (% výskytu)	TM FV heterozygotní u dárkyní oocytů (% výskytu)
2012	49	5 (10,2 %)	1 (2 %)	4 (8,2 %)
2013	131	20 (15,3 %)	3 (2,3 %)	17 (13 %)
2014	207	16 (7,7 %)	2 (1 %)	14 (6,8 %)

Vysvětlivky: TM – trombofilní mutace, FII – mutace G20210A v genu pro protrombin, FV – mutace FV Leiden

Záchyt trombofilních mutací u pacientek s poruchou plodnosti na základě plošného screeningu – infertilní pacientky bez rodinné či osobní protrombotické zátěže (skupina B)

Skupinu B tvořilo 2653 žen s poruchou plodnosti, které vyšetření TM absolvovaly na základě plošného screeningu. Jednalo se o ženy, jejichž osobní ani rodinná anamnéza nebyla zatížena protrombotickým rizikovým faktorem. V této skupině bylo diagnostikováno celkem 259 TM (9,8 %). Z tohoto počtu bylo 76 mutací v genu pro FII heterozygot (2,9 %), 180 mutací FV Leiden heterozygot (6,8 %) a 3 složené formy mutace v genu pro FII a FV Leiden heterozygot (0,1 %). Přehled o vyšetřených a diagnostikovaných formách trombofilních mutací u infertilních pacientek, které byly na přítomnost TM vyšetřeny na základě plošného screeningu (bez genetické indikace) ukazuje tabulka 3.3. (Plošný screening je v Sanatoriu PRONATAL prováděn od roku 2012).

Tab. 3.3 Počet vyšetřených a diagnostikovaných TM u žen léčených pro poruchy plodnosti v rámci plošného screeningu v letech 2012–2014

Rok	Počet vyšetření TM v rámci PS u neplodných	Počet zjištěných TM u neplodných PS (% výskytu)	TM FII heterozygotní u neplodných PS (% výskytu)	TM FV heterozygotní u neplodných PS (% výskytu)	TM FII + FV (složená forma) heterozygotní u neplodných PS (% výskytu)
2012	873	90 (10,3 %)	26 (3 %)	62 (7,1 %)	2 (0,2 %)
2013	819	66 (8,1 %)	24 (2,9 %)	42 (5,1 %)	0
2014	961	103 (10,8 %)	26 (2,7 %)	76 (7,9 %)	1 (0,1 %)

Vysvětlivky: TM – trombofilní mutace, PS – plošný screening, FII – G20210A v genu pro protrombin, FV – mutace FV Leiden

Záchyt trombofilních mutací u pacientek s poruchou plodnosti na základě genetické konzultace – infertilní pacientky s osobní nebo rodinnou protrombotickou zátěží (skupina C)

Ve skupině C bylo 545 žen, které vyšetření TM podstoupily na základě genetické konzultace. Klinický genetik doporučil vyšetření TM z důvodu osobní nebo rodinné anamnézy (opakované potrácení, výskyt TM v rodině apod.). V této skupině bylo zachyceno celkem 49 TM (9 %). Ve 31 případech se jednalo o mutaci FV Leiden heterozygot (5,7 %) a v 18 případech šlo o mutaci FII heterozygot (3,3 %). Výskyt TM u pacientek, které byly na přítomnost TM vyšetřeny na základě genetické konzultace, ukazuje tabulka 3.4.

Porovnání záchytu trombofilních mutací ve sledovaných skupinách přináší tabulka 3.5. Ve skupině zastupující běžnou populaci zaznamenáváme vyšší výskyt mutace FV Leiden heterozygot a klesající tendenci u mutace v genu pro FII heterozygot. Ve skupině pacientek s nejvyšším rizikem je tomu naopak. V tomto případě dosahuje výskyt mutace v genu pro FII heterozygot vyšších hodnot, než uvádí odborná literatura v běžné populaci.

Tab. 3.4 Počet vyšetřených a diagnostikovaných TM u pacientek léčených pro poruchy plodnosti na základě genetické konzultace v letech 2009–2014

Rok	Počet všech vyšetření TM na základě GK (neplodné)	Počet všech zjištěných TM na základě GK (% výskytu)	TM FII heterozygotní (% výskytu)	TM FV heterozygotní (% výskytu)
2009	64	5 (7,8 %)	1 (1,6 %)	4 (6,25 %)
2010	117	12 (10,3 %)	4 (3,4 %)	8 (6,8 %)
2011	166	20 (12 %)	10 (6 %)	10 (6 %)
2012	79	6 (7,6 %)	2 (2,5 %)	4 (5,1 %)
2013	58	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
2014	61	4 (6,6 %)	0	4 (6,6 %)

Vysvětlivky: GK – genetická konzultace, TM – trombofilní mutace, FII – mutace G20210A v genu pro protrombin, FV – mutace FV Leiden

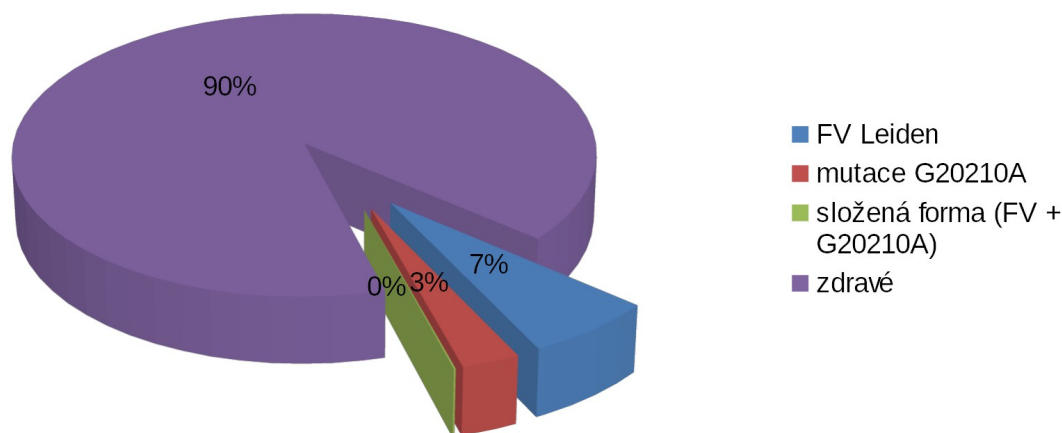
Tab. 3.5 Porovnání záhytu trombofilních mutací v jednotlivých sledovaných skupinách

Skupina	Počet žen ve skupině	Výskyt TM (% výskytu)	TM FII heterozygotní (% výskytu)	TM FV heterozygotní (% výskytu)	TM FII + FV heterozygotní (% výskytu)
A	387	10,6	1,6	9	0
B	2653	9,8	2,9	6,8	0,1
C	545	9	3,3	5,7	0

Vysvětlivky: A – dárkyně oocytů (běžná populace), B – infertilní pacientky bez osobní a rodinné zátěže, C – infertilní pacientky s osobní nebo rodinnou zátěží, TM – trombofilní mutace, FII – mutace G20210A v genu pro protrombin, FV – mutace FV Leiden

Informaci o výskytu TM u všech pacientek léčených pro poruchy plodnosti poskytuje graf 3.1. Jedná se o infertilní pacientky, které byly vyšetřeny na přítomnost TM v genu pro FII a FV Leiden v roce 2009–2014, tedy na základě genetické konzultace i plošného screeningu. Celkem bylo v tomto období vyšetřeno 3198 žen a TM byla diagnostikována v 307 případech, což je téměř 10 %. TM v genu pro FII byla zachycena 93x (2,9 %), mutace FV Leiden 211x (6,6 %). Ve 3 případech byla prokázána TM v genech pro oba koagulační faktory. Vše v heterozygotní formě.

Graf 3.1 Podíl výskytu trombofilních mutací u všech pacientek léčených pro neplodnost v Sanatoriu PRONATAL v letech 2009–2014 (plošný screening i genetická konzultace)



Úspěšnost asistované reprodukce u pacientek s prokázanou trombofilní mutací v centru asistované reprodukce PRONATAL

Pro vyhodnocení úspěšnosti asistované reprodukce u pacientek s vrozenou trombofilií jsme vybrali skupinu 12 žen, u kterých byla TM zjištěna v letech 2012–2014 na základě genetické konzultace vedené klinickým genetikem (viz tab. 3.4). Vyšetření TM bylo indikováno z důvodu výskytu některé z forem TM v rodině nebo z důvodu pozitivní osobní anamnézy pacientky.

U vybraných infertilních pacientek jsme se snažili vysledovat způsob a úspěšnost léčby neplodnosti. Cílem bylo zjistit, jaký vliv na aplikovaný postup léčby neplodnosti měla diagnostika výskytu TM. V lékařské dokumentaci jsme se u 12 vybraných pacientek snažili monitorovat jejich rodinné genetické dispozice a jejich reprodukční historii, způsob a délku léčby neplodnosti a její úspěšnost. Ne vždy se však požadované údaje podařilo dohledat. Případ každé pacientky je velmi specifický. Léčba neplodnosti je pro neplodné páry velmi citlivá a intimní záležitost a ne vždy se jim podaří tuto cestu hladce zvládnout. Některé páry započatou léčbu z různých důvodů nedokončí, některým se podaří v průběhu léčby spontánně otěhotnět, někdy se odhalí u ženy zdravotní problém, který je potřeba řešit před vlastní stimulací a některé páry v průběhu léčby změni centrum asistované reprodukce

a údaje pak nejsou kompletní. Úlohu zde hrají i zpětné vazby ze strany pacientek, které po dokončení léčby v IVF centru přechází do péče svého gynekologa a výsledek úspěšně započatého těhotenství často Sanatoriu PRONATAL nenahlásí, i když jsou o to při odchodu z péče PRONATALu požádány.

Ve skupině 12 pacientek s poruchou plodnosti, které byly, nebo dosud jsou, v péči Sanatoria PRONATAL, bylo 9 pacientek s mutací FV Leiden a 3 pacientky s mutací v genu pro FII. Obě mutace v heterozygotní variantě (viz tab. 3.6). U 2 pacientek s diagnostikovanou TM chybí další záznamy ve zdravotnické dokumentaci, a proto byly ze skupiny posuzovaných vyřazeny. Do výsledného hodnocení bylo tedy zahrnuto 10 pacientek, z nichž 8 mělo mutaci FV Leiden a 2 mutaci G20210A v genu pro protrombin. U 4 z těchto hodnocených byla TM potvrzena v roce 2012, u 2 v roce 2013 a 4 pacientky zjistily nosičství některé z TM na základě genetického vyšetření v roce 2014. V polovině případů se jednalo o primární sterilitu. 3 pacientky měly v anamnéze prodělané spontánní nebo zamlklé potraty před zjištěním TM, 1 pacientka podstoupila v minulosti umělé ukončení těhotenství a 1 pacientka ze skupiny prodělala po čtyřech spontánních koncepcích 2 spontánní potraty, 1krát umělé ukončení těhotenství a jednou porodila zdravé donošené dítě. (Ani v jednom z případů umělého ukončení těhotenství neznáme indikaci). Všechny sledované pacientky byly po zjištění přenašečství TM odeslány gynekologem na specializované hematologické pracoviště.

Na základě informací získaných ze zdravotnických dokumentací 10 sledovaných pacientek bylo zjištěno, že po prokázání TM hematolog v další případné graviditě doporučil podávání profylaktické nebo střední dávky nízkomolekulárního heparinu u šesti z nich. Většinou se jednalo o 0,4 mg enoxaparinu a počátek aplikace byl zpravidla indikován již od počátku stimulace ovarií. Po prokázání přítomnosti TM byl u 4 pacientek ze skupiny proveden embryotransfer (pacientka 1/2012, 2/2012, 3/2012 a 2/2013). S profylaktickými dávkami LMWH se podařilo otěhotnět a porodit živé, zdravé a donošené dítě 2 z nich. Jednalo se o pacientky 1/2012 a 3/2012. Obě tyto ženy se v minulosti podrobily neúspěšným intrauterinním inseminacím a embryotrasferům končícím selháním implantace nebo spontánním potratem bez přípravy na těhotenství pomocí LMWH. U pacientek 2/2012 a 2/2013 došlo po embryotransferu k selhání implantace. Pacientka 2/2012 měla

v minulosti již 3 nezdařené embryotransfery. U pacientky 2/2013 byl průběh léčby zkomplikován hyperstimulačním syndromem, který měl po odběru oocytů za následek závažné gynekologické komplikace. Ze čtyř absolvovaných IVF cyklů této pacientky (2/2013) byl v odběru oocytů úspěšný pouze jeden, a to ten, který byl kryt LMWH. Implantace embrya se však nepodařila. Situace se navíc, stejně jako u pacientky 2/2012 komplikovala mužským faktorem neplodnosti. Zbývající pacientky (4/2012, 1/2013, 1/2014, 2/2014, 3/2014 a 4/2014) neabsolvovaly po záchytu TM žádný IVF cyklus, embryotransfer, ani intrauterinní inseminaci v pražském Sanatoriu PRONATAL a je možné, že jsou v péči jiného pracoviště, případně léčbu dosud zvažují. Možné je i spontánní otěhotnění. V pražském PRONATALu jim též mohlo být provedeno pouze první vstupní vyšetření. Jedna z těchto pacientek (4/2014) zřejmě jen podstoupila vyšetření TM v rámci genetické konzultace. Její dokumentace je vedena pouze v genetické laboratoři a obsahuje výhradně záznam osobní a rodinné anamnézy bez gynekologické historie.

Ve sledované skupině 10 žen s diagnostikovanou poruchou plodnosti, u kterých byla po genetické konzultaci a indikovaném genetickém vyšetření prokázána trombofilní mutace a následně doporučena léčba nízkomolekulárním heparinem během gravidity, se tedy ze 4 embryotransferů narodily 2 zdravé děti a 2 gravidity skončily neúspěchem. Příčinou neúspěchu však mohou být i jiné faktory, jako je mužský faktor neplodnosti, či jiné gynekologické příčiny, kterými byla anamnéza těchto pacientek zatížena.

Údaje získané ze zdravotnické dokumentace a orientační kazuistiku jednotlivých pacientek ukazuje tabulka 3.6. Pacientky jsou označeny pro naši potřebu vytvořeným pořadovým číslem/rok, ve kterém byly na přítomnost TM vyšetřeny, respektive jim byla TM diagnostikována. Ve sloupcích uvedené bez LMWH/s LMWH znamená počet výkonů bez léčby (případně profylaxe) nízkomolekulárním heparinem/počet výkonů s léčbou (případně profylaxí) nízkomolekulárním heparinem. Například pacientka 1/2012 byla vyšetřena na přítomnost TM v roce 2012 a byla jí diagnostikována TM v genu pro FII. V minulosti absolvovala 1 intrauterinní inseminaci (IUI) bez LMWH (před vyšetřením TM) a 1 in vitro fertilizaci (IVF) též bez LMWH. Podstoupila 1 embryotransfer (ET) bez LMWH a poté 2 embraotransfery již s LMWH (po diagnostice TM byla odeslána k hematologovi a ten doporučil podávání LMWH v případné další graviditě). 1x u této ženy došlo k selhání

implantace (SI) před záchytem TM a k jednomu samovolnému potratu (SAB), který proběhl již po diagnostice TM a s profylaktickou dávkou LMWH. Pacientka neměla v anamnéze žádné umělé ukončení těhotenství (UUT v A). Úlohu zde nehrál ani mužský faktor neplodnosti (Male fa). V osobní anamnéze (OA) měla pacientka thyreopatii (TP) a byl zde i výskyt TM v rodině (RA +). Po diagnostice TM a s profylaktickou dávkou LMWH nakonec žena porodila 1 zdravé donošené dítě.

Tab. 3.6 Zjištěné anamnestické údaje pacientek léčených pro poruchy plodnosti s trombofilní genetickou indikací (osobní nebo rodinná zátěž)

Pacientka	TM	IUI bez LMWH / s LMWH	IVF bez LMWH / s LMWH	ET bez LMWH / s LMWH	SI bez LMWH / s LMWH	SAB bez LMWH/ s LMWH	UUT v A	Male fa	OA	RA	Porod bez LMWH/ s LMWH
1/2012	FII	1/0	1/0	1/2	1/0	0/1	0	-	TP	+	0/1
2/2012	FV	0/0	2/1	3/1	2/1	1/0	0	+		+	0/0
3/2012	FV	1/0	1/0	1/1	1/0	1/0	0	+			0/1
4/2012	FV	0/0	2/0	2/0	2/0	0/0	0	+			0/0
1/2013	FII	0/0				2/	1	-	TP		2/
2/2013	FV	0/0	3/1	0/1	0/1	0/0	0	+			0/0
1/2014	FV	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1	1	-			0/0
2/2014	FV	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0	0	+			0/0
3/2014	FV	0/0	3/0	6/0	6/0	0/0	0	-	PO		0/0
4/2014	FV							-	TP		

Vysvětlivky: pacientka pořadové číslo/rok vyšetření TM, TM – trombofilní mutace, IUI – intrauterinní inseminace, IVF – in vitro fertilizace, ET – embryotransfer, SI – selhání implantace, SAB – samovolný potrat, UUT v A – umělé ukončení těhotenství v anamnéze, male fa – mužský faktor poruch plodnosti, OA – osobní anamnéza, RA – rodinná anamnéza, bez LMWH/s LMWH – bez léčby pomocí LMWH/s léčbou pomocí LMWH, TP – thyreopatie, PO – polycystická ovaria

Vzhledem k úzké specifčnosti jednotlivých kazuistik a malému souboru sledovaných žen jsme již výsledky s jinou skupinou pacientek neporovnávali. Uvedená data předkládáme jako ukázkou někdy složité cesty k vytuženému dítěti.

Shrnutí výsledků výzkumu

Analýzou dat a zdravotnické dokumentace pacientek s poruchou plodnosti bylo zjištěno, že výskyt heterozygotní TM FV Leiden se pohybuje v rozmezí hodnot, které literatura uvádí u běžné populace, a výskyt heterozygotní TM v genu pro protrombin G20210A je mírně vyšší, než uváděná horní hranice. Na základě plošného screeningu TM u žen s poruchou plodnosti bylo diagnostikováno 6,8 % mutace FV Leiden heterozygot a 2,9 % mutace v genu pro FII heterozygot. V případě výskytu TM v genu pro FII heterozygot

u infertilních pacientek s protrombotickou osobní nebo rodinnou zátěží je toto číslo vyšší a ukazuje prevalenci dokonce 3,3 %. (V literatuře FV Leiden heterozygot u běžné populace 3–8,8 %, mutace v genu pro FII heterozygot 2–2,4 %). Díky plošnému screeningu se podařilo zachytit 3 heterozygotní mutace v genech pro oba koagulační faktory, což značí několikanásobné zvýšení rizika vzniku trombotické příhody. Běžnou populaci nám ve výzkumu zastupovala skupina dárekyní oocytů, ve které jsme zaznamenali výskyt TM v genu pro FII heterozygot 1,6 % a TM FV Leiden heterozygot 9 %, tedy mírně vyšší prevalenci heterozygotní TM FV Leiden, než je u běžné populace uváděno. Znamená to, že detekcí mutace FV Leiden u běžné populace může být potvrzena větší prevalence této vrozené dispozice k trombofilii, než literatura dosud uvádí. Vzhledem k tomu, že kombinace nosičství TM a dalšího protrombotického rizikového faktoru, kterým je v životě ženy těhotenství, porod, šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce v menopauze nebo operace či dlouhé cestování několikanásobně zvyšuje riziko vzniku TEN, vidíme plošný screening TM jako smysluplný. Díky jednorázovému vyšetření pak můžeme případné komplikace plynoucí z těchto rizik správnou prevencí částečně eliminovat.

Úspěšnost asistované reprodukce u infertilních pacientek s diagnostikovanou TM byla hodnocena na malém vzorku žen. Záchyt TM a následné podávání profylaktických dávek nízkomolekulárního heparinu však v 50 % přineslo kýžený výsledek. Ze 4 pacientek, které po opakovaných reprodukčních neúspěších absolvovaly embryotransfer, se podařilo otěhotnět, donosit a porodit zdravé dítě 2 z nich.

4. Diskuse

Tromboembolická nemoc představuje nejčastější neporodnickou příčinu úmrtí gravidních žen. Samo těhotenství je označováno jako trombofilní stav, kdy riziko tromboembolických komplikací několikanásobně stoupá. Gravidní ženy jsou asi 7–10x více ohroženy vznikem žilní trombózy a plicní embolie ve srovnání s netěhotnými ženami stejného věku. Šestinedělí pak představuje stav s rizikem asi 15–35x vyšším (Procházka, 2012).

Mimo vzniku trombóz se ve spojení s těhotenstvím mohou objevit další komplikace vedoucí k potratům či předčasným porodům. Trombotická příhoda se v graviditě často manifestuje tzv. těhotenskými ztrátami, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie. Předpokládá se, že 65 % žen s uvedenými těhotenskými poruchami trpí nějakou formou trombofilie. U těžkých forem abrupce placenty lze prokázat trombofilní stav ve 20–60 % případů. U žen s těžkými formami nitroděložní růstové retardace plodu, zejména v případech, které se rozvíjejí koncem druhého a začátkem třetího trimestru, je trombofilní stav přítomen až v 69 % (Křepelka, 2007).

Není pochyb o tom, že kombinace těhotenství s nosičstvím hereditární trombofilní mutace uvedená rizika dále násobí. Nejčastější dosud známou vrozenou trombofilií je mutace v genu pro faktor V (FV Leiden, Leidenská mutace), jejíž incidence se v bělošské populaci pohybuje v rozmezí 3–9 %. Druhou nejčastější genetickou dispozicí k trombofilii je mutace G20210A v genu pro protrombin (faktor II, FII) s prevalencí v běžné populaci okolo 2 %.

Praktická část této diplomové práce sledovala výskyt trombofilních mutací v genu pro FII a FV Leiden u žen s poruchou plodnosti. S laskavým svolením vedení jednoho z největších center asistované reprodukce v České republice jsme měli možnost vyhodnotit přínos detekce těchto dvou nejrozšířenějších trombofilních mutací u pacientek s touto diagnózou. Pracoviště navíc od roku 2012 provádí plošný screening trombofilních mutací v genu pro FII a FV Leiden u všech svých pacientek s poruchou plodnosti a u žen, které zde chtějí darovat oocyty.

V období let 2009–2014 bylo v pražském Sanatoriu PRONATAL na trombofilní mutace FII a FV Leiden vyšetřeno celkem 3585 žen. Z tohoto počtu vyšetřených bylo 3198 žen léčených pro poruchy plodnosti a 387 dárkyní oocytů.

Ve skupině žen s poruchou plodnosti bylo zachyceno 6,6 % mutace FV Leiden heterozygot a 2,9 % mutace v genu pro FII heterozygot. V porovnání s daty, která jsou uváděna našimi předními odborníky, je námi zjištěné procento výskytu v případě mutace FV Leiden srovnatelné, a v případě mutace FII mírně vyšší, oproti výskytu v běžné populaci. Prevalenci mutace FV Leiden v heterozygotní formě u běžné populace uvádí Kvasnička (2003) 5 %, Kessler (2006) 4,8 %, Křepelka (2007) 5–9 % a Widimský a kol. (2011) 3–7 %. V Časopise českých lékařů v roce 2010 uvádí Kvasnička do té doby nepublikovaná data, a to prevalenci heterozygotní formy FV Leiden 8,83 %. Heterozygotní forma trombofilní mutace v genu pro FII se v běžné populaci vyskytuje v rozmezí 2–2,4 % – Křepelka (2007) udává 2 %, Widimský a kol. (2011) 2,3 %. Tentokrát se neliší ani citace Kvasničky z roku 2010 (opět dosud nepublikovaná data), která uvádí prevalenci heterozygotů v genu pro FII v české populaci 2,48 % (Kvasnička, 2010).

Pokud ze skupiny infertilních žen vyselektujeme ženy s protrombotickou osobní nebo rodinnou zátěží, vyskytuje se mutace v genu pro FII dokonce ve 3,3 %. Zaznamenáváme tedy zvýšení výskytu této mutace ve skupině rizikových infertilních žen ve srovnání s údaji uváděnými v literatuře u běžné populace. V předkládané diplomové práci je běžná populace představována skupinou 387 dárkyní oocytů, kde jsme zaznamenali výskyt heterozygotní mutace v genu pro FII 1,6 % a výskyt heterozygotní FV Leiden 9 %. Z těchto údajů vyplývá, že detekcí mutace FV Leiden bude zřejmě potvrzena větší prevalence této mutace v běžné populaci, než je dosud udávána.

Zároveň nás zajímala úspěšnost asistované reprodukce u infertilních žen, které jsou nosičkami trombofilní mutace. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 10 žen, které se v PRONATALu léčí pro poruchy plodnosti a jejichž anamnéza je zatížena opakovanými spontánními potraty nebo výskytem trombofilní mutace v rodině. V této skupině po diagnostice trombofilní mutace podstoupily v rámci asistované reprodukce embryotransfer 4 ženy. Všem byla již od stimulace ovarií aplikována profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu. Z celkového počtu 4 embryotransferů se narodily 2 zdravé

děti a 2 embryotransfery skončily selháním implantace. Nutno však zmínit, že se ve všech čtyřech případech jednalo o ženy, které se v minulosti opakovaně podrobily neúspěšným intrauterinním inseminacím a embryotrasferům končícím selháním implantace nebo spontánním potratem.

I přes to, že jsou trombofilní stavy nepřehlédnutelným faktorem souvisejícím s poruchou plodnosti a těhotenskými ztrátami, dají se jejich případné následky správnou prevencí do jisté míry eliminovat. Studie prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech (Kessler, 2006). V dnešní medicíně je již plně akceptována zásada aktivního přístupu k prevenci trombofilních stavů u těhotných žen, zejména v šestinedělí.

Uvažuje se o tom, že nosičství trombofilní mutace s sebou nese určitou selekční výhodu, např. snížení rizika masivnějšího krvácení po porodu. Jejich přítomnost však znamená mnohonásobně vyšší riziko pro ženy při užívání hormonální antikoncepce, v graviditě, při porodu i v šestinedělí. Trombofilie jsou rizikovým faktorem vzniku žilní trombózy a plicní embolie při operaci, či dlouhém cestování, kdy dochází ke stázi krevního oběhu. Z tohoto pohledu je znalost přítomnosti hereditární trombofilní mutace významná u dosud asymptomatických osob s očekávaným nebo již aktuálním výskytem dalších činitelů zvyšujících riziko trombózy. Jednorázové vyšetření tak dává informaci pro celý další život využitelnou během gravidit, či úvahách o hormonální antikoncepci, o stimulaci ovaríí, o estrogenní substituci v menopauze, při zvažování léčby antiestrogeny, ale i při operaci, či dlouhém cestování.

5. Závěr

Vrozené i získané trombofilní stavy představují riziko vzniku tromboembolické nemoci a specifických poruch gravidity. Kombinace nosičství hereditární trombofilní mutace s těhotenstvím, které je samo označováno jako hyperkoagulační stav, pak rizika vzniku těchto komplikací dále násobí. Soubor dat, který jsme měli k dispozici, ukázal, že určitý typ trombofilní mutace se vyskytuje u žen s poruchou plodnosti častěji, než dosud uvádí literatura u běžné populace. Plošným screeningem, tedy vyšetřením provedeným rutinně, bez genetické indikace, bylo u infertilních žen diagnostikováno téměř 10 % vrozených trombofilií. V případě, že užití profylaktických nebo terapeutických dávek nízkomolekulárního heparinu u žen s genetickou dispozicí k trombofilii umožňuje nebezpečí vzniku komplikací souvisejících s graviditou výrazně omezit, je včasné odhalení přítomnosti vrozené trombofilie cestou ke zvýšení úspěšnosti asistované reprodukce a k minimalizaci těhotenských ztrát.

6. Seznam použitých informačních zdrojů

Literatura:

- Binder, T., 2004. *Je nosičství trombofile příčinou časných spontánních potratů v prvním trimestru?* Gynekologie po promoci 3/2004, str. 55-59
- Binder, T., Salaj, P., Vavřínková, B., 2004. *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii*. Praha: Triton. ISBN 80-7254-540-X
- Cowchock, S., 1996. *Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome*. Lupus 10/1996, str. 467-492
- De Stefano, V., Rossi, E., Paciaroni, K., at al., 2002. *Screening for inherited thrombophilia indications and therapeutic implications*. Haematologica 2/2002, str. 1095-1108
- Dostálová, Z., Gerychová, R., 2008. *Rizika těhotenství a porodu*. Interní medicína pro praxi 9/2008, str. 418-421
- Dulíček, P., Malý, J., Kalousek, I., Beránek, M., Pecka, M., 2005. *Výskyt venózního tromboembolismu u pacientek s Leidenskou mutací v souvislosti s graviditou a šestinedělím*. Česká gynekologie 2/2005, str. 133-138
- Dulíček, P., Penka, M., Binder, T., Unzeitig, V., 2006. *Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví*. Sekce pro trombózu a hemostázu ČHS ČLS JEP, 2006, str. 1-8
- Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schünemann, H. J., 2012. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*. Chest 2/2012, str. 7-47
- James, A. H., Jamison, M. G., Brancazio, L. R., Myers, E. R., 2006. *Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 5/2006, str. 1311-1315
- Kessler, P., 2006. *Trombofilní stavy*. Interní medicína pro praxi 9/2006, str. 374-379
- Křepelka, P., 2007. *Trombofilie a těhotenství*. Postgraduální medicína 1/2007, str. 87-90
- Kvasnička, J., 2010. *Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi*. Časopis českých lékařů 2010, str. 424-427
- Kvasnička, J., 2003. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha: Grada. ISBN 80-7169-993-4

Machač, Š., Procházka, M., Lubušský, M., 2007. *Prevalence vrozených trombofilií u pacientek s těžkou formou ovariálního hyperstimulačního syndromu*. Praktická gynekologie 3/2007, str. 125-128

Malý, J., Kessler, P., Gumulec, J., Buliková, A., Penka, M., Malý, R., Dulíček, P., 2013. *Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci*. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-2878-3

Malý, J., Dulíček, P., Penka, M., Malý, R., Gumulec, J., 2006. *Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii*. Sekce pro trombózu a hemostázu ČHS ČLS JEP, 2006, str. 1-6

Mardešić, T., Chládek, D., Kosařová, M., Lonský, P., 2013. *Diagnostika a léčba poruch plodnosti*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4458-2

Mitic, G., 2011. *Clinical Characteristics and Type of Thrombophilia in Women with Pregnancy – Related Venous Thromboembolic Disease*. Gynecologic and Obstetric Investigation 5/2011, str. 103-108

Poul, H., 2006. *Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci*. Sekce pro trombózu a hemostázu ČHS ČLS JEP, 2006, str. 1-12

Procházka, P., 2012. *Flebotrombóza v těhotenství*. Lékařské listy 4/2012, str. 11-13

Simioni, P., 2006. *Who should be tested for thrombophilia?* Current Opinion in Hematology 9/2006, str. 337-343.

Skalická, H., Chochola, M., Mrázek, V., Vařejka, P., Jirát, S., Heller, S., Urbánková, J., Aschermann, M., Karetová, D., 2002. *Trombóza a těhotenství: Hluboká žilní trombóza*. Kardiologická revue 4/2002, str. 273-275

Widimský, J., Malý, J. a kol., 2011. *Akutní plicní embolie a žilní trombóza*. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-466-7

Internetové zdroje:

www.lekarske.slovníky.cz

www.omim.org

www.pronatal.cz

www.researchgate.net

www.thrombosis.cz

www.wikiskripta.eu

7. Slovník pojmů

A	
abort	potrat
abdominální	břišní
amenorea	vynechání menstruačního krvácení
angiografie	zobrazení cévního řečiště pomocí kontrastní látky a RTG
antagonista	opačně působící
antenatální	stadium od početí k porodu
antiangiogenní	působící proti vzniku cév
APTT /Activated Partial Thromboplastin Time/	aktivovaný parciální tromboplastinový čas - test k vyšetření koagulace krve
arterie	tepna
arteriografie	zobrazení tepenného řečiště pomocí kontrastní látky a RTG
azoospermie	nepřítomnost spermií v ejakulátu
C	
cervix	děložní hrdlo
cytoredukční	zaměřený na snížení počtu buněk
D	
D-dimer	konečný produkt degradace fibrinu, vyšetřuje se při podezření na HŽT nebo PE
diseminovaná intravaskulární koagulace /DIC/	patologicky zvýšená koagulační aktivita
dysfibrinogenemie	strukturální poruchy fibrinogenu vedoucí k defektní tvorbě fibrinu
dyspnoe	dušnost, ztížené dýchání
E	
echokardiografie	ultrazvukové vyšetření srdce (též ECHO)
eklampsie	záchvat tonicko-klonických křečí těhotné ženy
embryotransfer /ET/	přenos embrya do děložní dutiny

endometrióza	růst endometria mimo dělohu
endometrium	děložní sliznice
endoskopie	vyšetření tělních dutin a dutých orgánů pomocí optického přístroje
endotel	výstelka cév
epigastrium	nadbříšek
epistaxe	krvácení z nosu
erythrocyty	červené krvinky
F	
femur	stehenní kost
fetopelvický	týkající se plodu a pánve
fibrinolýza	proces rozpouštění krevní sraženiny, trombu (též trombolýza)
flebotrombóza	krevní sraženina v žíle (nejčastěji v dolní končetině)
FSH	folikuly stimulující hormon
H	
hematokrit	poměr mezi objemem červených krvinek a plné krve
hematom	krevní výron
hemokoncentrace	zahuštění krve
hemoragie	krvácení
hemostáza	zástava krvácení
hepatorenální	týkající se jater a ledvin
hydrops	nahromadění tekutiny v tělních dutinách či tkáních
hypermenorea	silné menstruační krvácení
hypomenorea	slabé menstruační krvácení
hypotenze	nízký krevní tlak
hysteroskopie	endoskopická metoda k vyšetření děložního hrdla a děložní dutiny
HŽT	hluboká žilní trombóza
I	

ICSI /Intracytoplasmic Sperm Injection/	intracytoplazmatická injekce spermií (injekce spermií do vajíčka)
iktus	cévní mozková příhoda
ileofemorální	týkající se oblasti kyčelní a stehenní
implantace	zachycení a uhníždění oplodněného vajíčka v děložní sliznici
imunoglobulin	protilátka
infertilita	neschopnost ženy donosit a porodit životaschopné dítě
inguinální	tříselný
INR /International Normalized Ratio/	jednotka vyjadřující hodnotu Quickova testu
insuficience	nedostatečnost, selhávání
intrauterinní	nitroděložní
intravazální	uvnitř cév
invazivní	pronikající, vnikající
IU /International Unit/	mezinárodní jednotka
K	
kefalopelvický	týkající se hlavy (hlavičky) a pánve
koagulopatie	porucha krvácení, zvýšená krvácivost
kompresní ultrasonografie	diagnostická zobrazovací metoda
kontrastní flebografie	vyšetření průchodnosti žil za pomoci RTG a kontrastní látky
kryoemryotransfer /KET/	přenos "rozmraženého" embrya (po předchozí kryokonzervaci) do děložní dutiny
kryokonzervace	metoda zmrazení a uchování buněk nebo tkání (vajíček, spermií, embryí)
L	
leukocytóza	zvýšený počet leukocytů
leukocyty	bílé krvinky
LH	luteinizační hormon
LMWH /Low Molecular Weight Heparin/	nízkomolekulární heparin
M	

makrofágy	buňka přirozené imunity
maligní	zhoubný
MESA/ mikro TESE	metoda odsátí spermií z nadvarlete
monocyt	druh bílé krvinky
morbidity	nemocnost
mortalita	úmrtnost
multipara	vícekrát rodící žena
myeloproliferativní	charakterizovaný chorobně zvýšenou tvorbou krvinek a trombocytů v kostní dřeni
myometrium	svalová vrstva dělohy
N	
nauzea	zvracení
nefrotický	týkající se ledvin
O	
obstrukce	zúžení, ztížení průchodnosti dutým orgánem
oligoovulace	ovulace v delších časových intervalech
oligospermie	snížené množství spermií v ejakulátu
oligurie	snížené vylučování moči
oocyt	samičí pohlavní buňka (vajíčko)
ovarium	vaječník
P	
pankreas	slinivka břišní
partus	porod
pelveolýza	rozvolnění pánevních spojů
perfuze	průtok krve tkání, orgánem
perfuzně-ventilační sken	vyšetření sledující průtok krve plicemi a distribuci vzduch v plicích
peritoneum	pobřišnice
perorální	podávaný ústy

PGD /Preimplantation Genetic Diagnosis/	preimplantační genetická diagnostika
PGS /Preimplantation Genetic Screening/	preimplantační genetický screening
PICSI /Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection/	modifikace metody ICSI, k oplodnění jsou použity pouze vybrané (zralé) spermie
pletysmografie	vyšetření prokrvení periferie končetin
prevalence	výskyt, obecné rozšíření
primipara	poprvé rodící žena
profylaxe	prevence, ochrana před určitou nemocí
proteinurie	přítomnost bílkoviny v moči
PT /Prothrombin Time/	viz Quickův test
Q	
Quickův test	koagulační test, udává rychlost přeměny protrombinu na trombin
R	
retroplacentární	za (resp. pod) placentou
RTG	rentgen, rentgenové vyšetření
ruptura	roztržení, prasknutí
S	
salpingoskopie	endoskopické vyšetření vejcovodu
screening	vyšetřování za účelem vyhledávání chorob
spalding	podkládání lebečních kostí
spazmus	svalová křeč, stah
spirální CT /Computed Tomography/	radiologická vyšetřovací metoda
sterilita	neplodnost, neschopnost oplodnění
strangulace	zaškrcení
subkapsulární	uložený pod pouzdrem, kapsulou
symfyzeolýza	rozvolnění vazivového aparátu pánve
symptomatický	příznačný

T	
tachypnoe	zrychlené dýchání
tranzientní	přechodný, dočasný
trombinový test /TT/Thrombin Time/	koagulační test zkoumající štěpení fibrinogenu trombinem
trombocytopenie	snižené množství trombocytů
trombocyty	krevní destičky
tromboembolie	vmetení krevní sraženiny do cévy
tromboflebitida	zánět žil
trombolýza	proces rozpouštění krevní sraženiny, trombu (též fibrinolýza)
tuba	vejcovod
tuboperitoneální	týkající se vejcovodu a peritonea
U	
UFH /Unfractionated Heparin/	klasický, nefrakcionovaný heparin
uteroplacentární	týkající se dělohy a placenty
uterus	děloha
V	
véna	žíla
venografie	zobrazení žilního řečiště pomocí kontrastní látky a RTG
venózní	žilní
VKA /Vitamin K Antagonist/	antagonista vitamínu K
VTE /Venous Thromboembolism/	žilní tromboembolismus