

Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią

Assessment of uterine arteries Doppler in the first half of pregnancy in women with thrombophilia

Kornacki Jakub, Wirstlein Przemysław, Skrzypczak Jana

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ocena jakości przepływów krwi w tętnicach macicznych u kobiet z trombofilią wrodzoną i zespołem antyfosfolipidowym w 1. połowie ciąży.

Materiał i metody: U 20 kobiet z trombofilią, w tym u 15 z trombofilią wrodzoną i u 5 z zespołem antyfosfolipidowym (APS) dokonano w 12 i 20 tygodniu ciąży dopplerowskiej oceny przepływu krwi w tętnicach macicznych w Klinice Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2010-2012. Takie same badania przeprowadzono u 20 wieloródek z nieobciążonym wywiadem położniczym. Wszystkie pacjentki z trombofilią otrzymywały w momencie włączenia do badań enoxaparynę lub enoxaparynę i kwas acetylosalicylowy. Pacjentki z grupy kontrolnej nie otrzymywały ani heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) ani kwasu acetylosalicylowego. Podczas badania dopplerowskiego każdorazowo dokonywano pomiaru wartości wskaźnika pulsacji (PI) w obu tętnicach macicznych oraz zwracano uwagę na obecność wczesnorozkurczowego „wcięcia” („notch”) w fali przepływu krwi. W ostatecznej analizie brano pod uwagę średnią wartość PI z obu tętnic macicznych oraz porównywano występowanie obustronnego zjawiska „wcięcia” w tętnicach macicznych w obu grupach.

Wyniki: Średnie wartości PI w tętnicach macicznych w 12 tygodniu ciąży u ciężarnych z trombofilią i w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio 1,82 (1,00-3,13) i 1,52 (1,30-1,88), co nie różniło się istotnie statystycznie ($p=0,08$). Średnia wartość PI w tętnicach macicznych w 20 tygodniu ciąży była istotnie wyższa u kobiet z trombofilią aniżeli w grupie kontrolnej ($p=0,026$). Częstość występowania obustronnego zjawiska „wcięcia” w 12 tygodniu ciąży wyniosła 40% u pacjentek w grupie badanej i 0% w grupie kontrolnej ($p=0,03$). Różnicy istotnej statystycznie nie zaobserwowano w tym zakresie w 20 tygodniu ciąży.

Wnioski:

1. Przepływ krwi w tętnicach macicznych u pacjentek z trombofilią w 12 i 20 tygodniu ciąży charakteryzuje się podwyższonym oporem mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.
2. Występowanie zaburzeń przepływu łożyskowego u ciężarnych z trombofilią nie może być tłumaczone jedynie zmianami zakrzepowymi w naczyniach łożyska.

Słowa kluczowe: **trombofilia wrodzona / zespół antyfosfolipidowy / badanie dopplerowskie / tętnice maciczne / łożysko/heparyny drobnocząsteczkowe /**

Adres do korespondencji:

Jakub Kornacki
Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel./fax.: +48 61 84 19 327, tel. 691361293
e-mail:kuba.kornacki@wp.pl

Otrzymano: 20.07.2012
Zaakceptowano do druku: 20.11.2012

Kornacki J, et al. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią.

Abstract**Objectives:** Assessment of uterine artery blood flow in women with congenital thrombophilia and antiphospholipid syndrome (APS) in the first half of pregnancy**Material and methods:** Uterine arteries blood flow was assessed in a Doppler examination in 20 women with thrombophilia (15 with congenital thrombophilia, 5 with APS) at 12 and 20 weeks gestation at the Division of Reproduction, Poznan University of Medical Sciences, between 2000 and 2012. The control group consisted of 20 multiparous pregnant women with no history of pregnancy complications. All patients with thrombophilia received enoxaparin or aspirin before enrollment into the study. Patients from the control group did not receive any antithrombotic prophylaxis. The mean Pulsatility Index (PI) of both uterine arteries and the presence or the absence of the "notch" was assessed, both at 12 and 20 weeks gestation in each patient from the study and from the control groups.**Results:** Mean PI values in the uterine arteries at 12 weeks in patients with thrombophilia and in controls were 1.82 (1.00-3.13) and 1.52 (1.30-1.88), respectively ($p=0.08$). Mean PI value in the uterine arteries was 1.27 (0.61-2.48) in women with thrombophilia at 20 weeks, which turned out to be significantly higher ($p=0.026$) than in the control group 1.07 (0.8-1.24). The bilateral "notch" was found at 12 weeks gestation in 40% of patients with thrombophilia vs. 0% in the control group ($p=0.03$). There was no significant difference between the groups in this parameter at 20 weeks.**Conclusions:**

1. An increased impedance of flow was found in the uterine arteries in patients with thrombophilia at 12 and 20 weeks gestation in spite of antithrombotic prophylaxis.
2. Thrombotic episodes in patients with thrombophilia cannot be explained solely by the presence of placental thrombosis

Key words: **inherited thrombophilia / antiphospholipid syndrome / Doppler ultrasonography / uterine arteries / placenta / low molecular weight heparin /**

Wstęp

Wśród licznych zmian fizjologicznych zachodzących w układzie krążenia u ciężarnej, istotnym jest znaczny wzrost przepływu krwi przez macicę [1], z ok. 50 ml/min. w 10 tygodniu ciąży do około 500 ml/min. w końcowych tygodniach ciąży. Zmiany te są możliwe dzięki, między innymi, przebudowie ścian dystalnych odcinków tętnic spiralnych będących końcowymi gałęziami tętnic macicznych [2, 3]. Naczynia te z wysokooporowych tętniczek ulegają przeobrażeniu, pod wpływem migrującego trofoblastu, w niskooporowe, wysokoobjętościowe naczynia przypominające żyły [2]. Powyższy proces migracji, a następnie inwazji trofoblastu w ściany tętnic spiralnych, odpowiedzialny za transformację naczyń, odbywa się dwuetapowo [2, 3]. Pierwszy etap ma miejsce około 6-8 tygodnia ciąży, drugi około 14-18 tygodnia [2, 3].

Wykazano, że upośledzona i niedostateczna przebudowa ścian tętnic spiralnych w 1. połowie ciąży może przyczyniać się do rozwoju różnych patologii 2. połowy ciąży, których wspólną cechą patofizjologiczną jest zmniejszenie przepływu łożyskowego [4, 5]. Należą do nich między innymi stan przedrzucawkowy, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR), śmierć płodu czy oddzielenie łożyska [6]. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w 1. i 2. trymestrze ciąży wydaje się aktualnie najbardziej przydatną z punktu widzenia klinicznego metodą oceny przepływu łożyskowego krwi w 1. połowie ciąży [7]. Dzięki temu badaniu możliwa też jest pośrednia ocena prawidłowości inwazji trofoblastu i następujących zmian naczyniowych w krążeniu maczyno-łożyskowym [8, 9].

Występowanie trombofilii, a zwłaszcza obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, uważa się za jeden z czynników mogących usposabiać do zaburzeń inwazji trofoblastu oraz powstawania łożyska (placentacji) [10].

Jakkolwiek, jak dotąd, nie poznano do końca mechanizmów,

na drodze których trombofilia wrodzona czy zespół antyfosfolipidowy (APS) mogą przyczyniać się do nieprawidłowości w procesie placentacji, to wyniki badań wskazują, że mało prawdopodobne by odbywało się to jedynie na drodze zakrzepicy naczyń doczesnej czy kosmówki [11, 12].

Sugerowanymi mechanizmami, w przypadku przeciwciał antyfosfolipidowych, jest ich bezpośrednie wiązanie do komórek trofoblastu prowadzące między innymi do: 1) zmniejszonej proliferacji trofoblastu, 2) upośledzonej inwazyjności, 3) nasilenia apoptozy, oraz 4) indukcji reakcji zapalnej [13].

Cel pracy

Celem pracy była ocena jakości przepływów krwi w tętnicach macicznych u kobiet z trombofilią wrodzoną i zespołem antyfosfolipidowym w 1. połowie ciąży.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 40 ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2010-2012.

Grupę badaną stanowiło 20 kobiet z trombofilią (trombofilia wrodzoną i zespołem antyfosfolipidowym) w 1. połowie ciąży. Do grupy badanej zakwalifikowano tylko te ciężarne z trombofilią, które przed 12 tygodniem ciąży rozpoczęły stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) lub LMWH i kwasu acetylosalicylowego (ASA). Heparyna drobnocząsteczkowa stosowana była przynajmniej w dawce profilaktycznej. Kwas acetylosalicylowy stosowany był w dawce 75 mg na dobę.

U wszystkich ciężarnych z grupy badanej trombofilia została rozpoznana przed ciążą, w tym u 7 mutacja genu czynnika V, u 4 niedobór białka S, u 2 mutacja genu protrombiny G 20210A, u 1 niedobór białka C, u 1 niedobór aktywności antytrombiny, i u 5 zespół antyfosfolipidowy.

Kornacki J, et al. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią.

Wśród ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym u 2 stwierdzano obecność wszystkich 3 rodzajów przeciwciał antyfosfolipidowych tzn. przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), antykoagulant tocznia (LA) oraz przeciwciała przeciwko beta 2 glikoproteinie 1 (β_2 GP₁), u 2 pacjentek LA, a u 1 aCL.

Grupę kontrolną utworzyło 20 zdrowych ciężarnych (wieloródek) z nieobciążonym wywiadem położniczym i z prawidłową wartością BMI (18,5-25) przed ciążą. Pacjentki z grupy kontrolnej nie otrzymywały ani heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) ani kwasu acetylosalicylowego. Żadna z kobiet z grupy kontrolnej nie chorowała w przeszłości na choroby autoimmunologiczne, ani nie stosowała leków steroidowych.

U każdej pacjentki z obu grup dokonano dwukrotnie, w 12 i 20 tygodniu ciąży, ultrasonograficznej oceny przepływu krwi w tętnicach macicznych.

Średni wiek ciężarnych w grupie badanej wyniósł 30,9 lat a, w grupie kontrolnej 29,6 ($p=0,363$).

Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy rozpoznawany był w oparciu o kryteria kliniczne, w tym położnicze, oraz laboratoryjne, zgodnie z ustaleniami z Sydney z 2005 roku [14]. Oznaczeń przeciwciał antyfosfolipidowych dokonywano w Pracowni Hemostazy i Genetyki Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu, która posiada certyfikat TUV Rheinland ISO9001.

Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) i przeciwciała przeciw β_2 glikoproteinie 1 (β_2 GP₁) były wykrywane metodą ELISA z wykorzystaniem standaryzowanych surowic, a antykoagulant tocznia (LA) wykrywany był przy użyciu testu krzepnięciaowego APTT.

Diagnostyka trombofilii wrodzonej

Badania mutacji genu czynnika V oraz wariantu G20210A genu protrombiny wykonywano za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy – PCR i porównania polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych – RFLP.

Wolne białko S oznaczano dwustopniową metodą immunochemiczną ELISA.

Oznaczanie białka C było oparte na metodzie chromogennej. W metodzie tej poziom zaktywowanego białka C jest determinowany przez jego hydrolizę za pomocą zastosowanego substratu chromogennego.

Aktywność antytrombiny była oznaczana przy użyciu metody chromogennej, w której aktywność resztkowego czynnika Xa jest odwrotnie proporcjonalna do aktywności antytrombiny.

Wszystkie oznaczenia zostały wykonane w Pracowni Hemostazy i Genetyki Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu.

Ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych

Badanie przepływu krwi w tętnicach macicznych wykonywano, zarówno w 12, jak i 20 tygodniu ciąży przy użyciu sondy brzusznej. Tętnice maciczne lokalizowano obustronnie, w miejscu ich skrzyżowania z tętnicami biodrowymi zewnętrznymi.

Pomiaru dokonywano 1 cm poniżej skrzyżowania, z zachowaniem kąta pomiaru względem naczynia poniżej 30°. Każdorazowo dokonywano pomiaru wartości wskaźnika pulsacji (PI) w obu tętnicach macicznych oraz zwracano uwagę na obecność

wczesnorozkurczowego „wcięcia” („notch”) w fali przepływu krwi. W ostatecznej analizie brano pod uwagę średnią wartość PI z obu tętnic macicznych oraz porównywano występowanie obustronnego zjawiska „wcięcia” w tętnicach macicznych w obu grupach.

Ultrasonograficzne badania dopplerowskie wykonywano przy użyciu aparatu Philips HDI 4000 wyposażonego w głowicę 3,5 i 5MHz, pracującego w czasie rzeczywistym i posiadającego opcję pulsacyjnego oraz kolorowego Dopplera.

Analiza statystyczna

Do oceny istotności statystycznej użyto testów: t- testu dla rozkładu normalnego cechy (wiek pacjentek); testu Manna-Whitneya dla rozkładu nieparametrycznego cechy (wartość PI w tętnicach macicznych w 12 i 20 tygodniu ciąży); oraz testu Fisher Exact Test do porównania równości rozkładu cechy (analiza występowania obustronnego zjawiska „wcięcia” w tętnicach macicznych).

Za wyniki istotne statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka kliniczna pacjentek z trombofilią została przedstawiona w tabeli I.

Średnie wartości PI w tętnicach macicznych w 12 tygodniu ciąży u ciężarnych z trombofilią i w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio 1,82 (1,00- 3,13) i 1,52 (1,30-1,88), co nie różniło się istotnie statystycznie ($p=0,08$).

Średnia wartość PI w tętnicach macicznych w 20 tygodniu ciąży była istotnie wyższa u kobiet z trombofilią aniżeli w grupie kontrolnej ($p=0,026$). Wartości te wynosiły odpowiednio 1,27 (0,61-2,48) oraz 1,07 (0,8-1,24).

Częstość występowania obustronnego zjawiska „wcięcia” w 12 tygodniu ciąży wyniosła 40% u pacjentek w grupie badanej i 0% w grupie kontrolnej ($p=0,03$). Różnicy istotnej statystycznie nie zaobserwowano w tym zakresie w 20 tygodniu ciąży.

Wyniki pomiarów PI w tętnicach macicznych w grupie badanej i kontrolnej w 12 i 20 tygodniu ciąży przedstawiono odpowiednio na rycinie 1 i 2. Odsetek występowania obustronnego zjawiska „wcięcia” w tętnicach macicznych w 12 i 20 tygodniu ciąży przedstawiono na rycinie 3.

Na rycinie 4 przedstawiono falę przepływu krwi w tętnicy macicznej w 20 tygodniu ciąży, w której wartość PI przekracza 95 centyl dla danego tygodnia ciąży [8].

Dyskusja

Rezultaty pracy, mimo stosunkowo niewielkiej liczebności grup, wskazują dość wyraźnie na częstsze występowanie nieprawidłowości w przepływie krwi w tętnicach macicznych, wyrażone zwiększonym oporem przepływu, u ciężarnych z różnymi postaciami trombofilii, w porównaniu do wieloródek z nieobciążonym wywiadem położniczym. Objawia się to częstszym występowaniem zjawiska obustronnego „wcięcia” w fali przepływu krwi w tętnicach macicznych pod koniec I trymestru ciąży u pacjentek z trombofilią oraz wyższymi wartościami wskaźnika pulsacji w połowie ciąży.

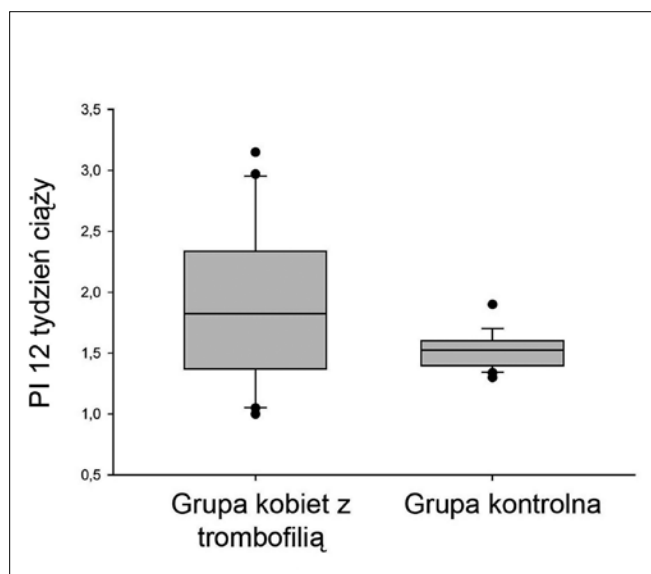
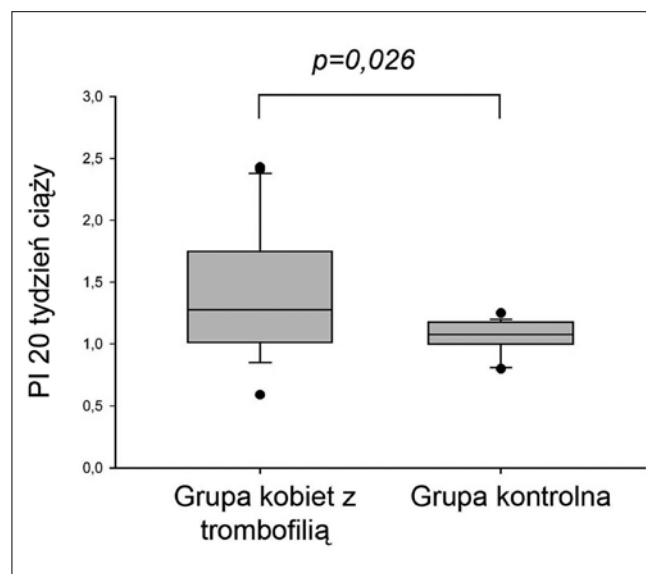
Wyniki uzyskane w badaniach własnych w 20 tygodniu ciąży są zgodne z rezultatami pracy Coka i wsp. [15], którzy stwierdzili istotnie wyższe wartości, zarówno wskaźnika pulsacji, jak i wskaźnika oporu w tętnicach macicznych u ciężarnych

Kornacki J, et al. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna, w tym przeszłość położnicza, u kobiet z trombofilią.

Nr	Ciąża	Typ	LMWH	ASA	T	Por <10	Por ≥ 10	IUFD	IUGR	PE	PP	PA
1	II	białko S	2x0,6	-	1x	-	-	-	-	-	-	-
2	IV	APS 3+	0,6	+	-	1x	1x	2x	2x	2x	2x	-
3	III	APS 3+	0,8	+	-	1x	-	-	1x	1x	1x	-
4	IV	aCL	0,4	+	-	2x	1x	-	-	-	-	-
5	III	LA	0,4	-	-	1x	1x	1x	-	-	-	-
6	IV	LA	0,6	+	-	1x	2x	-	-	-	-	-
7	I	białko S	0,4	-	-	-	2x	-	-	-	-	-
8	III	cz. V	0,4	-	-	-	2x	-	-	-	-	-
9	II	białko S	2x0,6	-	1x	-	-	-	-	-	-	-
10	II	cz.V	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	III	cz.V	2x0,6	-	1x	-	-	1x	1x	1x	1x	-
12	II	cz.II	2x0,6	+	1x	-	-	-	-	-	-	-
13	V	cz.V	0,4	-	-	1x	3x	1x	-	-	-	-
14	III	cz.V	0,4	-	-	-	-	-	1x	-	2x	1x
15	III	cz.V	0,4	+	-	-	1x	1x	-	-	-	-
16	I	AT	0,6	-	1x	-	-	-	-	-	-	-
17	IV	białko C	0,4	+	-	-	3x	-	-	-	-	-
18	III	cz. II	0,4	+	-	1x	1x	-	-	-	-	-
19	V	białko S	0,4	-	-	-	3x	-	-	-	-	-
20	IV	cz.V	0,8	-	-	1x	2x	-	-	-	-	-

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, ASA – kwas acetylosalicylowy, T – zakrzepica w przeszłości, Por <10 – poronienie przed 10 tygodniem ciąży, Por ≥10 – poronienie w lub po 10 tygodniu ciąży, IUFD – śmierć płodu, IUGR – wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, PE – stan przedrzucawkowy, PP – poród przedwczesny, PE – przedwczesne oddzielenie łożyska, APS – zespół antyfosfolipidowy (APS 3+ – obecne wszystkie 3 przeciwciała antyfosfolipidowe), LA – antykoagulant tocznia, PA – przeciwciała antykardiolipinowe, aβ₂ GP₁ – przeciwciała przeciwko beta-2 glikoproteinie-1, AT – niedobór aktywności antytrombiny

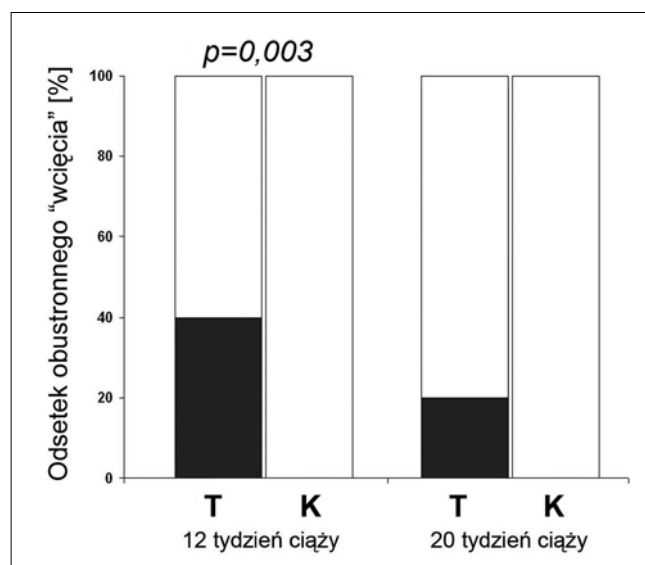
**Rycina 1.** Średnie wartości PI w tętnicach macicznych w 12 tygodniu ciąży u pacjentek z trombofilią oraz w grupie kontrolnej.**Rycina 2.** Średnie wartości PI w tętnicach macicznych w 20 tygodniu ciąży u pacjentek z trombofilią oraz w grupie kontrolnej.

Kornacki J, et al. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią.

z trombofilią w porównaniu do zdrowych wieloródek, z nieobciążonym wywiadem położniczym. W badaniu powyższych autorów, podobnie jak w materiale własnym, wszystkie ciężarne z trombofilią otrzymywały leki przeciwzakrzepowe; w pracy Coka i wsp. [15] tylko enoxaparynę w dawce profilaktycznej (0,4 mg na dobę), a w naszym badaniu enoxaparynę w różnych dawkach lub enoxaparynę i kwas acetylosalicylowy. Mimo profilaktyki przeciwzakrzepowej, jaką otrzymywały pacjentki w obu badaniach, jakość przepływu krwi w tętnicach macicznych u pacjentek z trombofilią była w obu przypadkach gorsza niż w grupie kontrolnej. Wynikać to może z coraz częściej postulowanego złożonego mechanizmu, jaki leży u podłoża zwiększonego ryzyka niepowodzeń położniczych u ciężarnych z trombofilią, zwłaszcza z zespołem antyfosfolipidowym [13, 16, 17].

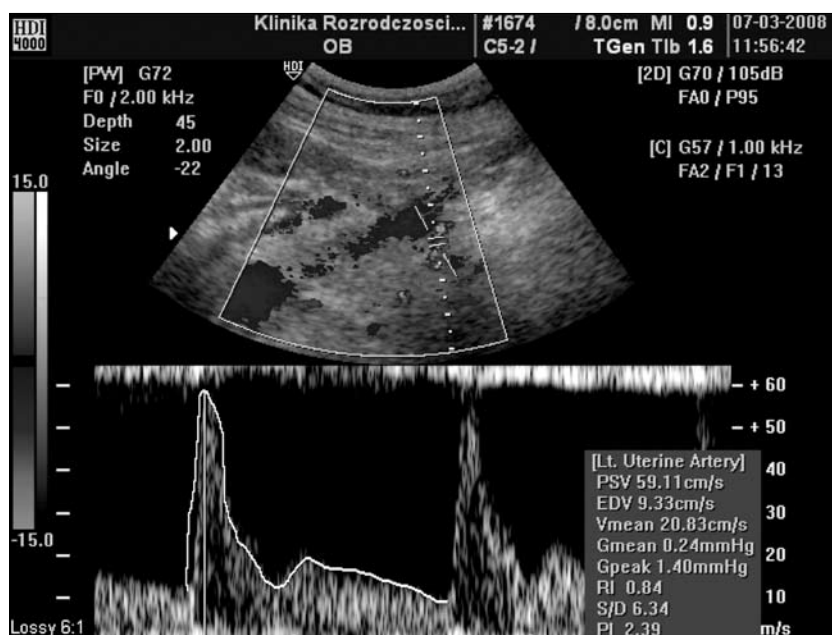
Aktualnie bowiem, w świetle najnowszych badań dotyczących kobiet z APS [18, 19, 20], trudno jest tłumaczyć zwiększoną częstość poronień i innych patologii ciąży związanych z nieprawidłowym przepływem łożyskowym, jedynie epizodami zakrzepowymi w łożysku. Sugeruje się między innymi, że obecność przeciwciał antyfosfolipidowych może wywoływać bezpośredni, niekorzystny wpływ na proces inwazji trofoblastu, między innymi w mechanizmie zwiększonej apoptozy czy zmniejszonej proliferacji jego komórek [18, 19, 20]. Biorąc pod uwagę te potencjalne oddziaływania, łatwiej jest wytłumaczyć obecność podwyższonego oporu przepływu krwi w tętnicach macicznych w 1. i 2. trymestrze ciąży u pacjentek z trombofilią mimo stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego. Wyjaśnienie to odnosi się głównie do ciężarnych z APS. Trudniej z kolei wytłumaczyć wyższe wartości PI i częstszą obecność „wcięcia” w tętnicach macicznych u kobiet z wrodzoną trombofilią, mimo stosowanego leczenia, bo nie uzasadnia tego ani obecność okołokosmkowych złożeń fibryny ani występowanie trombofilii płodowej [12].

W warunkach fizjologicznych, prawidłowy przebieg I i II fazy inwazji trofoblastu w ściany tętnic spiralnych warunkuje istotne zwiększenie przepływu łożyskowego manifestujące się



Rycina 3. Odsetek występowania obustronnego zjawiska „wcięcia” w tętnicach macicznych w 12 i 20 tygodniu ciąży u pacjentek z trombofilią (T) oraz w grupie kontrolnej (K).

stałym obniżaniem wartości PI w tętnicach macicznych pomiędzy 11 a 20 tygodniem ciąży [8]. Innym odzwierciedleniem powyższych zmian fizjologicznych jest stopniowe zanikanie zjawiska obustronnego „wcięcia” w fali przepływu krwi w tętnicach macicznych [8]. Gomez i wsp. [8] zaobserwowali, że występuje ono u około 40% ciężarnych między 11 a 14 tygodniem ciąży i tylko u około 15% między 20 a 24 tygodniem ciąży. W badaniach własnych zaobserwowaliśmy także, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, zmniejszoną częstość występowania zjawiska „wcięcia” w 20 tygodniu ciąży w porównaniu do 12 tygodnia. W grupie kontrolnej dotyczyło to jednak tylko występowania jednostronnych zmian, ponieważ obustronny *notch* nie



Rycina 4. Nieprawidłowy kształt fali przepływu krwi w 20 tygodniu ciąży u pacjentki z trombofilią.

był obserwowany u żadnej z 20 pacjentek. Z kolei u 4 spośród 20 pacjentek z trombofilią, u których stwierdzano obustronny *notch* w 12 tygodniu, zjawisko to utrzymywało się także w 20 tygodniu ciąży. U wszystkich tych ciężarnych średnie wartości PI w tętnicach macicznych w 12 tygodniu ciąży były szczególnie wysokie - 2,45, 2,97, 2,75 i 2,8 przy średniej wartości PI w 12 tygodniu ciąży u pacjentek z trombofilią, uzyskanej w badaniach własnych, wynoszącej 1,82. Interesujące, że u 3 z powyższych pacjentek stwierdzano trombofilię wrodzoną (2 – mutacja cz. V, 1 – mutacja cz. II), a u 1 APS. Między innymi Bats i wsp. [21], Le Thi Huong i wsp. [22] oraz Carbillon i wsp. [23] wykazali, że utrzymywanie się tego zjawiska po 20 tygodniu ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem stanu przedrzucawkowego, IUGR oraz śmierci płodu u kobiet z APS.

W odniesieniu do uzyskanych rezultatów badań własnych najwięcej kontrowersji budzi efekt stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej u ciężarnych z trombofilią. Jak pokazują badania eksperymentalne, kwas acetylosalicylowy, a zwłaszcza heparyna drobnocząsteczkowa, wydają się mieć pozytywny wpływ na zjawisko placentacji, między innymi poprzez przywrócenie właściwej inwazyjności i proliferacji trofoblastu u pacjentek z przeciwciałami antyfosfolipidowymi [24, 25, 26]. Właściwości te mogą tłumaczyć zaobserwowane przez nas obniżenie średniej wartości PI w tętnicach macicznych u wszystkich pacjentek z trombofilią w 20 tygodniu ciąży, w porównaniu do 12 tygodnia. Z kolei fakt utrzymywania się wyższych wartości w grupie badanej niż kontrolnej oraz wcześniej wspomniany brak zaniku obustronnego „wcięcia” w tętnicach macicznych u części pacjentek z trombofilią wskazywać może na ograniczoną skuteczność LMWH i aspiryny w profilaktyce zaburzeń przepływu łożyskowego. Świadczy o tym też nierzadkie występowanie poważnych powikłań ciąży u kobiet z trombofilią mimo stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej [12, 27, 28]. W odniesieniu do LMWH może to wynikać z niedawno postulowanej zwiększonej sekrecji czynników antyangiogennych przez łożysko, w przypadku stosowania heparyn drobnocząsteczkowych [17]. Jak wiadomo zwiększony poziom czynników antyangiogennych u ciężarnych, między innymi rozpuszczalnej formy receptora typu 1 dla VEGF (sFlt-1), istotnie koreluje z częstością występowania stanu przedrzucawkowego i IUGR [29, 30]. Próba wyjaśnienia tych skomplikowanych interakcji może być przydatna w lepszym zrozumieniu niedostatecznej skuteczności współczesnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zapobieganiu powikłaniom ciąży u kobiet z trombofilią.

Wnioski

1. Przepływ krwi w tętnicach macicznych u pacjentek z trombofilią w 12 i 20 tygodniu ciąży charakteryzuje się podwyższonym oporem mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.
2. Występowanie zaburzeń przepływu łożyskowego u ciężarnych z trombofilią nie może być tłumaczone jedynie zmianami zakrzepowymi w naczyniach łożyska.

Praca została zrealizowana z funduszy MNiSW
nr N N407056637

References

1. Pillitteri A. Growing Fetus. In: Study guide to Accompany Maternal and Child Health Nursing: Care of the Childbearing and Childrearing Family. Ed. Pillitteri A. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009, 191-216.
2. Robertson W, Brosens I, Dixon H. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1975, 5, 47-65.
3. De Wolf F, Wolf-Peeters C, Brosens I, [et al.]. The human placental bed: Electronmicroscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980, 137, 58-70.
4. Roberts J, Pearson G, Cutler J, [et al.]. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension.* 2003, 41, 437-445.
5. Redman C, Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science.* 2005, 308, 1592-1594.
6. Kornacki J, Skrzypczak J. Stan przedrzucawkowy - dwie postacie tej samej choroby. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 432-437.
7. Gomez O, Figueras F, Martinez J, [et al.]. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006, 28, 802-808.
8. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, [et al.]. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 32, 128-132.
9. Sagol S, Oezinkay E, Oeztekin K, [et al.]. The Comparison of Uterine Artery Doppler Velocimetry with the Histopathology of Placental Bed. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 1999, 39, 324-329.
10. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, [et al.]. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss; characterization of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005, 64, 462-467.
11. Di Simone N, Meroni P, D'Asta M, [et al.]. Pregnancies Complicated with Antiphospholipid Syndrome: The Pathogenic Mechanism of Antiphospholipid Antibodies. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1108, 505-514.
12. Skrzypczak J, Jasiński P, Wirstlein P, [et al.]. Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 652-663.
13. Meroni P, Gerosa M, Raschi E, [et al.]. Updating on the pathogenic Mechanisms of the Antiphospholipid Antibodies - Associated Pregnancy Loss. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2008, 34, 332-337.
14. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, [et al.]. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006, 4, 295-306.
15. Cok T, Tarim E, Iskender C. Comparison of uterine artery Doppler in pregnant women with thrombophilia treated by LMWHs and without thrombophilia. *Arch Gynecol Obstet.* 2012, 286, 575-579.
16. De Carolis S, Botta A, Santucci S, [et al.]. Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2011, 38, 116-124.
17. Carroll T, Mulla M, Han C, [et al.]. Modulation of Trophoblast Angiogenic Factor Secretion by Antiphospholipid Antibodies is Not Reversed by Heparin. *Am J Reprod Immunol.* 2011, 66, 286-296.
18. Lyden T, Vogt E, Ng A, [et al.]. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol.* 1992, 22, 1-14.
19. Stthoeger Z, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993, 90, 6464-6467.
20. Ormoy A, Yacobi S, Matalon S, [et al.]. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture. *Lupus.* 2003, 2, 573-578.
21. Bats A, Lejeune V, Cynober E, [et al.]. Antiphospholipid syndrome and second- or third- trimester fetal death; follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 114, 125-129.
22. Huong L, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, [et al.]. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2006, 45, 332-338.
23. Carbillon L, Uzan M, Kettaneh A, [et al.]. Preeclampsia and antiphospholipid syndrome. Uterine artery Doppler evaluation. *Rev Med. Interne.* 2006, 27, 111-116.
24. Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, [et al.]. Heparin and low dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2061-2065.
25. Di Simone N, Caliendo D, Castellani R, [et al.]. Low- molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod.* 1999, 14, 489-495.
26. Di Simone N, Meroni P, D'Asta M, [et al.]. Pathogenic role of anti-(beta)2 - glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum Reprod. Update.* 2007, 13, 189-196.
27. Backos M, Rai R, Baxter N, [et al.]. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynecol.* 1999, 106, 1019-1027.
28. Branch D, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003, 101, 1333-1344.
29. Levine R, Lam C, Qian C, [et al.]. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic factors in Preeclampsia. *N Eng J Med.* 2006, 355, 992-1005.
30. Thadani R, Mutter W, Wolf M, [et al.]. First trimester Growth Factor and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Risk for Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 770-775.