

Hemostáza a tehotenské komplikácie

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

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

Ide o prehľadový článok o hemostáze a jej úlohe v gravidite. Tehotenstvo je náročné obdobie pre hemostatický systém. Hemostáza zasahuje do procesu implantácie blastocysty a placentácie. Udržiava optimálne prekrvenie placenty, zabezpečuje rýchle a adekvátne zrážanie počas pôrodu. Mnohé koagulačné proteíny sú exprimované na začiatku embryonálneho vývoja a hrajú úlohu mimo koaguláciu v proliferácii a diferenciácii buniek. Vrodená a získaná trombofília sa považuje za rizikový faktor neúspešnej reprodukcie a tehotenských komplikácií. Avšak je nedostatok silných dôkazov pre asociáciu nepriaznivých tehotenských výsledkov s trombofíliou v gravidite.

Kľúčové slová: tehotenstvo, hemostáza, trombofília, tehotenské komplikácie

Hemostasis and pregnancy complications

This is a review article on hemostasis and its role in pregnancy. Pregnancy is a difficult time for haemostatic system. Hemostasis interferes with the process of blastocyst implantation and placentation. Hemostasis maintains optimal blood supply to the placenta, providing quick and adequate precipitation during childbirth. Many coagulation proteins are expressed early in embryonic development and play role outside of coagulation in proliferation and differentiation of cells. Congenital and acquired thrombophilia is considered a risk factor for unsuccessful reproduction and pregnancy complications. However, there is a paucity of strong evidence associated with adverse pregnancy outcomes and thrombophilia in pregnancy.

Key words: pregnancy, hemostasis, thrombophilia, pregnancy complications

Vask. med., 2016, 8(2): 52–55

Úvod

Tehotenstvo významnou mierou ovplyvňuje hemostatický systém. Požiadavky na hemostázu matky, plodu a v uteroplacentárnej cirkulácii sú odlišné a protichodné. Základnou úlohou hemostázy v gravidite je udržiavať kontinuálny extravaskulárny prietok materskej krvi placentou, optimálne prekrvenie placenty bez aktivácie koagulačnej kaskády a počas pôrodu zabezpečiť rýchle a adekvátne zrážanie s cieľom zastaviť krvácanie a chrániť rodičku pred vykrvácaním. Hemostáza je nevyhnutná na udržanie gravidity. Zasahuje do procesu implantácie blastocysty a placentácie. Bunky trofoblastu exprimujú koagulačné komponenty, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi, majú antikoagulačné a antifibrinolytické účinky a regulujú placentárnu hemostázu. Mnohé koagulačné proteíny plodu pôsobia mimo koaguláciu a ovplyvňujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Normálna implantácia placenty v mieste invázie trofoblastu do špirálových artérií je sprevádzaná tvorbou malého nesignifikantného množstva fibrínu – výsledok aktivácie koagulácie v uteroplacentárnych cievach. Nadmerné ukladanie fibrínu v špirálových artériách poškodí uteroplacentárnu cirkuláciu. Lokálna hemostáza v cievach placenty je kontrolovaná kombináciou faktorov matky a plodu, ktoré kooperatívne regulujú aktivitu koagulačného systému na rozhraní materskej krvi a fetálneho trofoblastu (1, 2, 3).

Zmeny v hemostáze pôsobia ako fyziologická „záchranná sieť“ v peripartálnom období, ale v určitých situáciách zvyšujú riziko tehotenských komplikácií. Pre matku toto riziko začína od koncepcie a pretrváva do postnatálneho obdobia. Riziká pre plod sú preeklampsia, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvy plod, abrupcia placenty, predčasný odtok plodovej vody, rekurentné potraty. U žien so získanou alebo vrodenou trombofíliou sú tieto riziká vyššie. Rutinný skrining trombofílie sa napriek tomu v súčasnosti neodporúča pre jeho neistý prínos pre tehotenské komplikácie a nedostatok dôkazov pre efektívnu intervenciu.

Niektoré laboratórne testy sú nepresné. Napríklad hladina prirodzených inhibítorov zrážania (antitrombín (AT), proteín C (PC), proteín S (PS)) môže byť ovplyvnená tehotenstvom, cirkulujúcimi estrogénmi, pridruženými chorobami a navyše okrem klinických dôsledkov sú pozitívne a negatívne výsledky často nesprávne chápané a interpretované. Ak sa aj laboratórne potvrdí asociácia trombofílie s tehotenskými komplikáciami, absolútne riziko nepriaznivých výsledkov je nízke, zvyčajne pre odlišnú patogenézu.

V súčasnosti vzhľadom na kvalitné umelé reprodukčné technológie so stúpajúcou tehotenskou populáciou, pribúda počet žien vo vyššom veku, ktoré majú už pred otehotnením viac zdravotných komplikácií. Preto testovanie na vrodené a získané trombofílie je v klinickej praxi čoraz bežnejšie, napriek platným obmedzeniam.

Zmeny v hemostáze počas fyziologického tehotenstva

Tehotenstvo sprevádza zvýšený koagulačný potenciál, znížený antikoagulačný potenciál a znížená fibrinolýza. Preto tento stav môžeme definovať ako protrombotický stav.

Zmeny v hemostáze sú zamerané na: a) prevenciu krvácania v čase implantácie trofoblastu a pôrodu, b) optimálne prekrvenie placenty, udržanie laminárneho prietoku v intervólnom priestore, c) zabránenie úniku plodovej vody a zníženie pôrodnického krvácania. Zmeny v hemostáze počas fyziologického tehotenstva sú uvedené v tabuľke 1 (4).

Koagulačný systém

Koncentrácia koagulačných faktorov VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogén, von Willebrandov faktor (vWF) je signifikantne zvýšená počas celého tehotenstva. Protrombín a faktor V sú nezmenené. Faktor XIII je vo včasnom štádiu gestácie zvýšený, postupne klesá na 50 % v čase pôrodu. Pokles faktora XI je pravdepodobne zo zvýšenej konzumpcie a/alebo ide o fyziologické zníženie ako protiváha pri zvýšení ostatných koagulačných faktorov (5).

Počas fyziologického tehotenstva je zvýšená tvorba trombínu a trombocyty vykazujú in vitro zvýšenú tendenciu k agregácii po podaní agonistov. Účinok aktivovaných trombocytov na placentáciu je odlišný od ich hemostatickej funkcie. Materské trombocyty na povrchu en-

dovaskulárneho trofoblastu aktivované extracelulárnou matrix uvoľňujú solubilné faktory, prostredníctvom ktorých podporujú migráciu a diferenciáciu extravilózneho trofoblastu. Podporujú infiltráciu trofoblastu do špiralových artérií, a tak prispievajú k fyziologickému remodelingu ciev (6). Celková fibrinolytická kapacita je počas tehotenstva znížená, ale po pôrode sa rýchlo normalizuje.

Inhibítory koagulácie

Heparín kofaktor II a alfa₁ antitrypsín sú zvýšené. Trombomodulín (TM) je kontinuálne zvýšený počas celého tehotenstva s rýchlym poklesom po pôrode. Hladina voľného PS je znížená a jeho významný pokles je počas pôrodu cisárskym rezom a pri infekcii. Pri viac ako 50 % fyziologických graviditách sa od 20. týždňa vyvíja rezistencia na aktivovaný proteín C (APC rezistencia). Predpokladá sa, že zmeny v koncentrácii prirodzených inhibítorov slúžia na udržanie rovnováhy koagulácie a fibrinolýzy. Inhibitor tkanivovej cesty (TFPI) reguluje hladinu tkanivového faktora (TF) a lokálnu placentárnu hemostázu. TFPI je prítomný aj v plodovej vode. Nie je doposiaľ známe, či má úlohu iba v koagulácii, alebo súvisí aj s embryonálnym vývojom.

Inhibitor aktivátora plazminogénu typ 1 (PAI-1) uvoľňovaný z endotelových buniek a placenty, sa v poslednej fáze tehotenstva zvýši 3 – 4-násobne. PAI – typ 2 (PAI-2), ktorého primárnym zdrojom je placenta (vilózne bunky), sa zistí v plazme počas prvého trimestra tehotenstva, postupne jeho koncentrácia stúpa a maximálne hodnoty (160 mg/l) dosahuje počas pôrodu. Trombínom aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI) je zvýšený v treťom trimestri gravidity (7).

Zmeny v uteroplacentárnej cirkulácii

Na úspešnú graviditu je nevyhnutný normálny vývoj placenty a adekvátna fetomaternálna cirkulácia. Placentárne cievy (na strane matky alebo plodu) sú dynamické štruktúry, ktoré sú v prípadoch abnormálnej placencie a invázie trofoblastu významne poškodené. Trofoblast má vlastnosti endotelových buniek a môže regulovať mieru aktivácie koagulačnej kaskády v intervilóznom priestore. Bunky trofoblastu exprimujú na svojom povrchu heparan sulfát, PC, PZ, ktoré slúžia ako antikoagulant a ktoré udržiavajú laminárny prietok krvi cez intervilózný priestor. Na rozdiel od endotelových buniek v iných orgánoch, trofoblast stále prezentuje aktívnu placentárnu izoformu TF. Táto izoforma má vyššiu afinitu k faktoru VIIa a môže viesť k zvýšenej aktivácii koagulačnej kaskády. Jedným

Tabuľka 1. Zmeny v hemostáze počas fyziologického tehotenstva

Hemostáza	Zvýšené	Znížené	Bez zmeny
Systémová			
Koagulačné faktory	II, V, VII, VIII, IX, X, XII	XIII, XI	
Antikoagulačné faktory	solubilný TM	PS	PC, AT
Adhezívne proteíny	vWF		
Fibrinolytické proteíny	PAI-1, PAI-2	t-PA	TAFI
Tkanivový faktor		monocyty TF	solubilný TF
Mikropartikuly a APA	MP		APA
Lokálna placentárna			
	TF	TFPI	
<i>Vysvetlivky: TM – trombomodulín, PS – proteín S, PC – proteín C, AT – antitrombín, vWF – von Willebrandov faktor, PAI – inhibitor aktivátora plazminogénu, TAFI – trombínom aktivovaný inhibitor fibrinolýzy, t-PA – tkanivový aktivátor plazminogénu, TF – tkanivový faktor, TFPI – inhibitor tkanivovej cesty, APA – antifosfolipidové protilátky (4)</i>			

z hlavných patologických procesov, ktoré sú pozorované pri všetkých tehotenských komplikáciách je trombóza a vaskulárne abnormality placenty vo fetomaternálnom rozhraní (8, 9).

Zmeny v hemostáze a tehotenské komplikácie

Hemostáza je dôležitou súčasťou obranných systémov organizmu, ktoré sa aktivujú pri pôsobení rôznych odlišných patofyziologických mechanizmov ako odpoveď na rôzne stimuly a je zahrnutá do patogenézy tehotenských komplikácií (preeklampsia, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvy plod, predčasný pôrod, predčasný odtok plodovej vody). Zvýšená aktivácia koagulácie a zvýšená generácia trombínu prispievajú k rozvoju trombotických lézií v uteroplacentárnej cirkulácii. Predpokladá sa, že zvýšená generácia trombínu je výsledkom niekoľkých mechanizmov: 1. decíduálne krvácanie (hemorágie) s tvorbou retro-placentárneho koagula, 2. infekcia/zápal plodovej vody, 3. zvýšená maternálna systémová zápalová odpoveď, 4. deficit antikoagulačných proteínov.

V tehotenstve trombín ovplyvňuje mnohé systémy: 1. stimuluje sekréciu matrix metaloproteinázy (MMP) z decíduálnych buniek, ktorá môže degradovať extracelulárnu matrix chorioamniotickej membrány, 2. aktivuje myometrium a kontrakcie maternice, čo môže viesť k predčasnému pôrodu, 3. má inhibičný efekt na produkciu TFPI endotelovými bunkami, 4. v komplexe s TM a systémom PC kontroluje rast a prežívanie buniek trofoblastu a udržiava antikoagulačné vlastnosti placentárnych buniek. Zvýšená tvorba trombínu je zahrnutá do patogenézy tehotenských komplikácií (10).

Placenta (syncytiotrofoblast) je bohatým zdrojom TF, ktorého hladina je regulovaná, aby sa zabezpečila rovnováha medzi TF s prokoagulačným účinkom a TFPI s antikoagulačným

účinkom. Nedostatočná inhibícia TF poškodí implantáciu, aktivuje placentárnu hemostázu, zvýši sa lokálna prokoagulačná aktivita, čo nepriaznivo ovplyvní vývoj embrya. Porucha rovnováhy TF-TFPI je zahrnutá do patogenézy tehotenských komplikácií (11).

Proteoglykány (PG) exprimované v placente majú antikoagulačné, protizápalové a proangiogenné vlastnosti. Pri zníženej expresii PG zvýši sa tvorba trombínu v placente, čo nepriaznivo ovplyvní angiogénu a zápalovú odpoveď u žien s preeklampiou a intrauterinnou retardáciou plodu.

Dysfunkcia endotelu s hyperkoaguláciou sú príčinou intravaskulárnych mikrotrombov. Vzniká ischémia, pristupuje oxidatívny stres a prehlbuje sa dysfunkcia endotelu. Tento cirkulus vitiosus udržiava trombózu v uteroplacentárnej cirkulácii. To vedie k placentárnym léziám, ktoré sú pozorované u žien s tehotenskými komplikáciami (preeklampsia, abrupcia placenty, IUERP, mŕtvy plod). V patogenéze tehotenských komplikácií sa dysfunkcii endotelu pripisuje väčší význam ako vrodenej trombofilii (12, 13).

Tehotenské komplikácie – preeklampsia, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvy plod, abrupcia placenty, predčasný odtok plodovej vody, sú klinické prejavy niekoľkých patologických procesov (infekcia, zápal, trombóza, endokrinné ochorenia, imunologické, genetické, environmentálne faktory), pričom patológia placentárnych ciev a zvýšená generácia trombínu sú prítomné pri všetkých tehotenských komplikáciách.

Vrodená trombofília a tehotenské komplikácie

Úloha trombofilie pri tehotenských komplikáciách je predmetom diskusií a kontroverzných názorov. Väčšina žien s trombofiliou má fyziologické tehotenstvo. Vysoké percento žien

Tabuľka 2. Asociácia trombofílie s tehotenskými komplikáciami

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

Vysvetlivky: F V Leiden – faktor V Leiden, IURP – intrauterinná rastová retardácia plodu, VTE – venózne tromboembolizmus, FII 20210 – faktor II 20210, F XIII – faktor FXIII, TM – trombomodulín, EPCR – endotelový receptor proteínu C, PAI – inhibítor aktivátora plazminogénu, IVF – in vitro fertilizácia (14)

s tehotenskými komplikáciami má trombofíliu, ale celková sila dôkazov je slabá (tabuľka 2) (14). Priame dôkazy asociácie sa odvolávajú na vysokú prevalenciu trombofílie u žien s tehotenskými komplikáciami a nepriame dôkazy sa opierajú o laboratórny a histologický nález (aktivácia koagulácie, zvýšený komplex trombín-antitrombín, zvýšená hladina tromboxanu, znížená hladina prostacyklínu, stimulácia endotelu, mikrotromby v placente, ischemia/infarkt placenty, trombóza intervillózných, špirálových artérií). Avšak tieto zmeny nie sú špecifické, sú aj u žien bez trombofílie. Tehotenské komplikácie sú takmer vždy asociované s ischemickými léziami, infarktom placenty a trombózou placentárnych ciev. Príčinou je porucha uteroplacentárnej cirkulácie, ktorej etiológia je multifaktoriálna a trombofília je len jeden z faktorov, ktoré sú zahrnuté do patogenézy týchto stavov (15, 16, 17).

Hemostáza a zlyhanie implantácie

Jedna z hypotéz o neúspešnej implantácii embrya po in vitro fertilizácii (IVF) uvažuje o úlohe vrodenej a získanej trombofílie. Predpokladá sa, že invázia maternálnych ciev syncytiotrofoblastu môže byť ovplyvnená lokálnou trombózou v mieste implantácie, čo vedie k poruche uteroplacentárnej cirkulácie zodpovednej za zlyhanie implantácie embrya.

Neúspešné IVF cykly sú spôsobené mnohými faktormi, zahŕňajúc trombogenicitu lekárskej technológie v dôsledku vysokej hladiny estrogén-gestagén, prítomnosť trombogénnych rizikových faktorov a predispozície k intravaskulárnej koagulácii u žien, ktoré potrebujú IVF.

Počas IVF prebiehajú zmeny v hemostáze. Najmä hormonálna stimulácia ovárií je sprevádzaná zvýšenou hladinou vWF, FV, FVIII, fibrinogénu, APC rezistenciou, zníženou aktivitou prirodzených inhibítorov zrážania. Mechanizmus zvýšenej koagulácie a jej vplyv na IVF nie je jasný. Vzťah medzi predispozíciou k intravaskulárnej koagulácii a neúspešnej asistovanej reprodukcii je predmetom diskusií. Je známe, že ženy s trombofíliou majú zvýšené riziko spontánnych abortov a rekurentné zlyhanie implantácie.

Súvislosť trombogénnych rizikových faktorov s potratmi a opakovaným zlyhaním implantácie po IVF je hlavne pri simultánnom výskyte niekoľkých trombogénnych mutácií a polymorfizmov (18, 19).

Hemostáza a preeklampsia

Jedna z teórií upozorňuje na dysfunkciu endotelu a dysbalanciu hemostázy. Dysfunkcia endotelu vedie k zvýšenej expresii TF a zvýšenému uvoľneniu kyslíkových radikálov a antiangiogénnych faktorov. Porušená je interakcia trombocytov s endotelovou bunkou. Výsledkom sú depozity fibrínu, lokálna aktivácia hemostázy na bunkách syncytiotrofoblastu, uteroplacentárna trombóza, placentárna ischemia a infarkt placenty. Zmeny v hemostáze a fibrinolýze zahŕňajú zvýšenú expresiu prokoagulačných proteínov (inhibítor aktivátora plazminogénu – PAI, vonWillebrandov faktor – vWF, fibronektín, trombomodulín), zníženú koncentráciu antikoagulačných proteínov (AT, PC, PS), zvýšenú koncentráciu faktora VIII, zvýšený obrat fibrinogénu, zvýšený komplex trombín-antitrombín (TAT), fragmenty 1+2 (F1+2), zvýšenú hladinu plazminogénu a trombocytopeniu (20, 21, 22).

Intrauterinná retardácia plodu (IURP)

Predpokladá sa, že hemostáza zasahuje aj do procesu IURP. Kľúčovú úlohu má angiostatín – antiangiogénny peptid, ktorý je generovaný z plazminogénu. Častým nálezom je trombotizácia intervillózneho priestoru, aktivácia trombocytov perivillózne, lokálna aktivácia hemostázy na cytotrofoblaste a znížená lokálna antikoagulačná aktivita pri alterovanej funkcii glykozaminoglykánov v placente.

Získaná trombofília a tehotenské komplikácie

Tehotenské placentárne vaskulárne komplikácie spôsobené antifosfolipidovými protilátkami (APA) vedú k placentárnej insuficiencii a zahŕňajú preeklampsiu, intrauterinnú retardáciu plodu, predčasný pôrod, spontánne potraty pred 10. týždňom tehotenstva a narodenie mŕtveho dieťaťa. Mechanizmus účinku APA je rôznorodý. APA ovplyvňujú endotelové bunky, apoptózu, funkciu trombocytov, syntézu prostaglandínov, aktivitu PC, PS, PZ, endotelový receptor PC (ERPC), aktiváciu komplementu s následným uvoľnením tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), sprostredkujú disrupciu anexinu A5 a jeho neschopnosť viazať sa na povrch trofoblastu, čo spôsobí placentárnu trombózu, nekrozu a stratu plodu. APA tiež inhibujú diferenciáciu trofoblastu a placentáciu. Antifosfolipidový syndróm je asociovaný s placentárnou vaskulárnou trombózou, decidualnou vaskulopatiou, s depozitmi fibrínu v intervillóznom priestore a infarktom placenty (23, 24).

Záver

Napriek novým poznatkom o úlohe hemostázy a koagulačného procesu v tehotenstve, mechanizmus zodpovedný za tehotenské komplikácie u žien s trombofíliou nie je presne vysvetlený. Predpokladá sa, že lokálne faktory ovplyvňujú koaguláciu, fibrinolýzu a placentárne cievy. Etiológia tehotenských komplikácií je multifaktoriálna a trombofília, ktorá potencie zmeny v hemostáze počas tehotenstva, je len jeden z rizikových faktorov tehotenských komplikácií.

Literatúra

1. Griffin CT, Srinivasan Y, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. A role thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development. *Science*. 2001;293:1666–1670.
2. Mackman N. Role of Tissue Factor in Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1015–1022.
3. Mackman N, Davis GE. Blood Coagulation and Blood Vessel Development: Is Tissue Factor the Missing Link? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2364–2366.

4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114:409–414.
5. Breme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Berst Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16:153–168.
6. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:125–130.
7. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica reports.* 2005;1:1–5.
8. Kashif M, Isermann B. Role of the coagulation system in development. *Thromb Res.* 2013;131(Suppl.1):14–17.
9. Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res.* 2005;115(Suppl 1):55–63.
10. O’Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:385–396.
11. Kashif M, Hellwig A, Hashemolhosseini S, et al. Nuclear factor erythroid-derived 2(Nfe2) regulates JunD DNA-binding activity via acetylation: a novel mechanism regulating trophoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2012;287:5400–5411.
12. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and Placenta-Mediated Complications. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5:e0034.
13. Simcox LE, Ormisher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:28418–28428; doi:10.3390/ijms161226104
14. Brenner B. Clinical Management of Thrombophilia Related Placental Vascular Complications. *Blood.* 2004;103:4003–4009.
15. Sood R, Sholl L, Iserman B, et al. Maternal Par4 and platelets contribute to defective placenta formation in mouse embryos lacking thrombomodulin. *Blood.* 2008;112:585–591.
16. Sato Y, et al. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation, platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries. *Blood.* 2005;196:428–435.
17. Mannucci PM, Duga S. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004;104: 1243–1252.
18. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum.Fertil.* 2008;11:246–253.
19. Lodigiani C, diMicco P, Ferrazzi P, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Women s Health.* 2011;7:425–431.
20. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
21. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672–683.
22. Ahmed A, Cudmore MJ. Can the biology of VEGF and haem oxygenases help solve pre-eclampsia? *Biochem Soc. Trans.* 2009;37:1237–1242.
23. Mytopher K. Acquired hemophilia A presenting post partum. *CMAJ.* 2007;177:339–341.
24. Rand JH, Arslan AA, WU XX, et al. Reduction of circulating Annexin A5 levels and resistance to Annexin A5 anticoagulans activity in women with recurrent spontaneous pregnancy losses. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:182–188.

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

HEMO MEDIKA s. r. o.,
Centrum hemostázy a trombózy, Košice
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
mhulikova@hemomedika.sk
