

lek. Joanna Świder-Musielak

***Ocena stanu układu hemostazy w ciążach powikłanych stanem
przedrzucawkowym oraz małopłytkowością izolowaną
o różnej etiologii.***

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grzegorz H. Bręborowicz

Katedra i Klinika Perinatologii i Ginekologii

Wydziału Lekarskiego II

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Poznań, 2019

Podziękowania

Składam serdecznie podziękowania:

*Promotorowi, prof. dr. hab. Grzegorzowi H. Bręborowiczowi za wskazywanie kierunków
pracy naukowej, wsparcie i poświęcony czas;*

Rodzinie, za miłość i jej konsekwencje;

Przyjaciołom, za wiarę w moje możliwości;

Wszystkim, którzy mieli wkład w powstanie niniejszej rozprawy.

*Rozprawę dedykuję
moim ukochanym dzieciom, Mariannie i Maksymilianowi oraz mężowi, Bartoszowi*

Źródła finansowania badań

Badania prowadzone w ramach projektu sfinansowane zostały z funduszy otrzymanych w ramach grantów przyznawanych młodym naukowcom przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w roku 2014 (nr tematu: 502-14-02218336-41126) oraz w roku 2017 (nr tematu: 502-14-02218346-41126).

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	9
1. Wstęp	12
1.1. Układ hemostazy	12
1.1.1. Metody oceny stanu układu hemostazy	15
1.2. Nadciśnienie tętnicze w ciąży	17
1.2.1. Klasyfikacja i diagnostyka różnicowa chorób nadciśnieniowych w ciąży	18
1.2.2. Stan przedrzucawkowy a układ hemostazy ciężarnej	20
1.3. Małopłytkowość wikłająca przebieg ciąży	23
1.3.1. Małopłytkowość wikłająca przebieg ciąży - przyczyny i diagnostyka	23
1.3.1. Małopłytkowość izolowana w ciąży	26
1.3.2. Postępowanie i leczenie małopłytkowości wikłających przebieg ciąży	27
2. Cele pracy	31
3. Materiał	32
3.1. Podział badanej populacji ciężarnych	33
3.1.1. Grupa kontrolna (n=28)	33
3.1.2. Grupa pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (PE) (n=35)	33
3.1.3. Grupa pacjentek z małopłytkowością izolowaną (TP) (n=30)	35
4. Metody badawcze	37
4.1. Badania laboratoryjne	37
4.1.1. Tromboelastometria rotacyjna (ROTEM)	38
4.1.1.1. Testy i parametry oceniane w tromboelastometrii rotacyjnej	40
4.1.1.2. Metodyka badania tromboelastometrycznego	45
4.1.2. Metodyka oznaczania standardowych parametrów oceny układu hemostazy	46
4.1.2.1. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)	46
4.1.2.2. Czas protrombinowy (PT), wskaźnik protrombinowy (PI) i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)	47
4.1.2.3. Stężenie fibrynogenu	47

4.1.2.4. Stężenie D-dimerów	48
4.1.3. Metodyka wykonywania innych badań laboratoryjnych.....	48
4.1.3.1. Morfologia krwi obwodowej.....	49
4.1.3.2. Parametry biochemiczne.....	49
4.1.3.3. Ocena białkomoczu	50
4.2. 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi	51
4.3. Ultrasonograficzna ocena dobrostanu i wzrastania płodu	51
4.4. Parametry charakteryzujące przebieg porodu i stan noworodka.....	53
4.5. Analiza statystyczna	54
5. Wyniki	56
5.1. Charakterystyka pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedzucawkowym.....	56
5.1.1. Dane demograficzne i kliniczne dotyczące przebiegu ciąży i porodu oraz stanu noworodka	56
5.1.2. Dane laboratoryjne.....	65
5.2. Charakterystyka pacjentek z grupy z małopłytkowością izolowaną	70
5.2.1. Dane demograficzne i kliniczne dotyczące przebiegu ciąży i porodu oraz stanu noworodka	70
5.2.2. Dane laboratoryjne.....	75
5.3. Wyniki badań oceniających stan układu hemostazy w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym.....	77
5.3.1. Wyniki tromboelastometrii rotacyjnej	77
5.3.2. Wyniki standardowych badań układu hemostazy (APTT, PT, PI, INR, fibrynogen, D-dimery)	83
5.3.3. Zależność pomiędzy wynikami tromboelastometrii a wynikami standardowych badań układu hemostazy.....	85
5.4. Zależność między wynikami tromboelastometrii i wynikami standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych stanu przedzucawkowego w grupie ciężarnych z preeklampsją	90

5.5. Wartości dyskryminacyjne parametrów tromboelastometrii dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego, ciężkiego stanu przedrzucawkowego oraz stanu przedrzucawkowego powikłanego małopłytkowością	94
5.6. Wyniki badań oceniających stan układu hemostazy w grupie pacjentek ciężarnych z małopłytkowością izolowaną	96
5.6.1. Wyniki tromboelastometrii rotacyjnej	96
5.6.2. Wyniki standardowych badań układu hemostazy (APTT, PT, PI, INR, fibrynogen, D-dimery)	100
5.6.3. Zależność pomiędzy wynikami tromboelastometrii a wynikami standardowych badań układu hemostazy	102
5.7. Zależność między wynikami tromboelastometrii i wynikami standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych i zmian w badaniach laboratoryjnych w przebiegu małopłytkowości izolowanej w ciąży	105
5.8. Wartości dyskryminacyjne parametrów tromboelastometrii rotacyjnej dla wystąpienia małopłytkowości izolowanej oraz małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wklajających ciążę	108
6. Dyskusja	111
6.1. Zastosowanie tromboelastometrii rotacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem położnictwa	114
6.2. Ocena układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym	116
6.2.1. Tromboelastometria rotacyjna w ocenie układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym	116
6.2.2. Standardowe badania układu hemostazy oraz ich korelacje z parametrami tromboelastometrii rotacyjnej w ocenie stanu układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym	125
6.2.3. Zależność między wynikami tromboelastometrii rotacyjnej oraz standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów stanu przedrzucawkowego	131
6.2.4. Tromboelastometria rotacyjna w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego, ciężkiego stanu przedrzucawkowego oraz stanu przedrzucawkowego powikłanego małopłytkowością	132
6.3. Ocena układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną	134

6.3.1. Tromboelastometria rotacyjna w ocenie układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną	134
6.3.2. Standardowe badania układu hemostazy oraz ich korelacje z parametrami tromboelastometrii rotacyjnej w ocenie stanu układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną	140
6.3.3. Zależność między wynikami tromboelastometrii rotacyjnej oraz standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych i zmian w badaniach laboratoryjnych w przebiegu małopłytkowości izolowanych w ciąży	143
6.3.4. Tromboelastometria rotacyjna w predykcji wystąpienia małopłytkowości izolowanych w ciąży oraz powikłań u matki, płodu i noworodka	146
6.4. Podsumowanie	147
7. Wnioski.....	150
8. Streszczenie.....	152
9. Summary	155
Piśmiennictwo.....	158

Wykaz stosowanych skrótów

α - kąt alfa

A_x- amplituda spójności skrzepu (reakcji) w czasie x

AC- obwód brzucha (ang. *abdominal circumference*)

ACOG- Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ang. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

AEDV- brak przepływu końcoworozkurczowego (ang. *absent end-diastolic velocity*)

AFLP- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (ang. *acute fatty liver of pregnancy*)

A-IPF- całkowita frakcja niedojrzałych płytek krwi (ang. *absolute immature platelet fraction*)

ALP- fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*)

ALT- aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)

ANA- przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*)

APL- przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. *antiphospholipid antibodies*)

APS- zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome*)

APTT- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*)

AST- aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*)

ATIII- antytrombina III (ang. *antithrombin III*)

BPD- wymiar dwuciemienny (ang. *biparietal diameter*)

CFT- czas tworzenia się skrzepu (ang. *clot formation time*)

CMV- cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus*)

CPR- wskaźnik mózgowo-pępowinowy (ang. *cerebro-placental ratio*)

CRL- długość ciemieniowo-siedzeniowa (ang. *crown-rump length*)

CT- czas krzepnięcia (ang. *clotting time*)

DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. *diastolic blood pressure*)

DIC- zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*)

DUB- dobowy utrata białka

DZM- dobowy zbiórka moczu

EDTA- kwas wersenowy (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*)

EFW- szacowana masa płodu (ang. *estimated fetal weight*)

FDP- produkty degradacji fibryny/fibrynogenu (ang. *fibrin/fibrinogen degradation products*)

FGR- ograniczenie wzrastania płodu (ang. *fetal growth restriction*)

FL- długość kości udowej (ang. *femoral length*)

fT₃- wolna trójiodotyronina (ang. *free triiodothyronine*)

fT₄- wolna tyroksyna (ang. *free thyroxine*)

GT- małopłytkowość ciężarnych (ang. *gestational thrombocytopenia*)

Hb- hemoglobina

HBV- wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*)

HC- obwód głowy (ang. *head circumference*)

HCV- wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*)

HESC- ludzkie komórki podścieliska endometrium (ang. *human endometrial stromal cells*)

HIV- ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)

Htk- hematokryt krwi

HUS- zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *hemolytic-uremic syndrome*)

INR- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*)

ITP- pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *immune thrombocytopenia*)

IVIG- dożylna immunoglobulina (ang. *intravenous immunoglobulin*)

LDH- dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

LI_x- wskaźnik lizy skrzepu w czasie x

MCE- maksymalna sprężystość skrzepu (ang. *maximum clot elasticity*)

MCF- maksymalna spójność skrzepu (ang. *maximum clot firmness*)

MCA- tętnica środkowa mózgu (ang. *middle cerebral artery*)

ML- maksymalna liza skrzepu (ang. *maximum lysis*)

MPV- średnia objętość płytek krwi (ang. *mean platelet volume*)

OUN- ośrodkowy układ nerwowy

PAI-1 i PAI-2- inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. *plasminogen activator inhibitor*) 1 i 2

PAR-1- receptor aktywowany przez proteazę-1 (ang. *protease-activated receptor-1*)

PCT- hematokryt płytkowy

PE- stan przedzucawkowy, preeklampsja (ang. *preeclampsia*)

PFA-100®- ang. *Platelet Function Analyzer- 100®*)

PI- wskaźnik protrombinowy (ang. *prothrombin index*)

PI- wskaźnik pulsacji (ang. *pulsatility index*)

PLT- stężenie płytek krwi

POC– przyłózkowe (dot. metody diagnostycznej/ urządzenia) (ang. *point-of-care*)

PPH- krwotok poporodowy (ang. *postpartum hemorrhage*)

PT- czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*)

r- współczynnik korelacji Pearso

R- współczynnik korelacji Spearmana

REDV- wsteczny przepływ końcoworozkurczowy (ang. *reversed end-diastolic velocity*)

krzywa ROC- ang. *Receiver Operating Characteristic curve*

ROTEM- tromboelastometria rotacyjna

SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. *systolic blood pressure*)

nSGA- za mały w stosunku do wieku ciążowego (zastosowane w odniesieniu do noworodka) (ang. [neonatal] *small for gestational age*)

SLE- toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*)

SLS- laurylosiarczan sodu (ang. *sodium lauryl sulfate*)

TAFI- aktywowany przez trombinę inhibitor fibrynolizy (ang. *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*)

TAT- kompleks trombina-antytrombina

TEG- tromboelastografia

TF- czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*)

TFPI-1 i TFPI-2- inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*) 1 i 2

TP- małopłytkowość (ang. *thrombocytopenia*)

tPA- tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*)

TPO- trombopoetyny (ang. *thrombopoietin*)

TSH- hormon tyreotropowy (ang. *thyroid stimulating hormone*)

TTP- zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*)

uPA- aktywator plazminogenu typu urokinazy (ang. *urokinase-type plasminogen activator*)

UA- tętnica pępowinowa (ang. *umbilical artery*)

UAS- skala tętnic macicznych (ang. *uterine artery score*)

UtA- tętnica maciczna (ang. *uterine artery*)

UV- żyła pępowinowa (ang. *umbilical vein*)

vWF- czynnik von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*)

1. Wstęp

Układ hemostazy jest zespołem ściśle regulowanych mechanizmów fizjologicznych, których rola polega przede wszystkim na zatrzymaniu krwawienia po uszkodzeniu ściany naczynia krwionośnego, utrzymaniu integralności ściany naczyń krwionośnych (w tym głównie śródbłonna), zapewnieniu prawidłowego przepływu krwi poprzez utrzymanie jej w stanie płynnym, usuwaniu skrzepów krwi po odtworzeniu ciągłości ściany naczynia. Poszczególne składowe układu, czyli śródbłonek naczyń, płytki krwi, osoczowe elementy układu krzepnięcia i składowe układu fibrynolizy są wzajemnie zależne oraz podlegają wpływom innych czynników, takich jak procesy zapalne czy immunologiczne. Elementy te muszą pozostawać w stanie dynamicznej równowagi, aby nie doszło do rozwoju często groźnych dla zdrowia i życia powikłań.

Liczne zmiany w układzie hemostazy prowadzące do stanu nadkrzepliwości są nieodłączną składową prawidłowego przebiegu ciąży. Stanowią mechanizm adaptacyjny, który ma za zadanie chronić przed nadmierną utratą krwi podczas porodu, a jednocześnie zabezpieczać prawidłowy przepływ krwi przez naczynia jednostki maczyno-łożyskowej w czasie trwania ciąży. Niestety wzmożona, nieprawidłowa aktywacja układu krzepnięcia między innymi w naczyniach jednostki maciczo-łożyskowej może prowadzić do pojawienia się powikłań ciąży takich jak stan przedrzucawkowy, choroba zakrzepowo-zatorowa lub wpływać na przebieg innych, w tym przewlekłych, chorób wnikających ciążę.

Wiedza w zakresie patomechanizmów prowadzących do wystąpienia powikłań ciąży, w których obserwować można różnorodne zaburzenia krzepnięcia jest wciąż znacznie ograniczona, a badania diagnostyczne stosowane w rutynowym postępowaniu niestety nie dają całościowego wglądu w stan układu hemostazy i jego poszczególnych elementów. Stanowi to jedną z przyczyn istniejących wciąż problemów w zakresie profilaktyki, wczesnego wykrywania oraz zapobiegania wystąpieniu ciężkich powikłań maczyno-łożyskowych oraz postępowania terapeutycznego.

1.1. Układ hemostazy¹⁻⁴

Proces hemostazy składa się z hemostazy pierwotnej oraz procesu krzepnięcia i fibrynolizy. W procesach hemostazy pierwotnej, po uszkodzeniu ściany naczynia, dochodzi do jego

skurczu i szybkiego formowania się czopu płytkowego w miejscu urazu. Następuje adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi. Następnie dochodzi do ekspresji czynnika tkankowego (ang. *tissue factor*; TF), głównie przez komórki macierzy podśródbłonkowej naczyń. Rolą TF jest aktywacja „kaskady krzepnięcia”, w której to dochodzi do sukcesywnej aktywacji osoczowych proteaz serynowych, tak zwanych czynników krzepnięcia. Proces ten prowadzi do powstania nierozpuszczalnego włókniaka (fibryny) i formowania skrzepu. Aby nie doszło do nadmiernego wykrzepiania krwi, równoległe, zachodzą przeciwstawne procesy antykoagulacyjne, w tym przede wszystkim fibrynoliza. Głównym białkiem układu fibrynolizy jest plazmina. Proteaza ta powstaje z plazminogenu pod wpływem trombiny. Rozkłada ona włókniak. Jej zadaniem jest też degradacja czynników krzepnięcia i aktywacja układu dopełniacza. Na wszystkich poziomach procesów krzepnięcia i fibrynolizy dochodzi do ich regulacji ze pomocą substancji pełniących rolę aktywatorów i inhibitorów.

W latach 60-tych XX wieku powstał model układu hemostazy oparty na tzw. kaskadzie krzepnięcia, którego podstawowymi elementami są osoczowe czynniki krzepnięcia. Wyróżniano w nim dwie drogi aktywacji, wewnątrzpochodną i zewnątrzpochodną, które następnie zbiegają się tworząc tak zwany szlak wspólny. Obecnie ogólnie akceptowana teoria układu hemostazy opiera się na tak zwanym modelu komórkowym, w którym to uzupełniono dotychczasową teorię o niezbędną rolę elementów komórkowych w procesie hemostazy. Zaznacza się bardzo istotną rolę płytek krwi, a także komórek mających zdolność ekspresji TF oraz komórek śródbłonka. W komórkowym modelu krzepnięcia wyróżnia się trzy podstawowe fazy: fazę inicjacji, amplifikacji i propagacji. Późniejsze fazy to fazy: terminacji, stabilizacji i eliminacji (fibrynolizy) skrzepu⁵.

Po uszkodzeniu ściany naczynia dochodzi do adhezji płytek krwi w miejscu urazu. Następnie zachodzi ich agregacja dzięki interakcji powierzchniowych receptorów płytek z ligandami macierzy pozakomórkowej i z rozpuszczalnymi białkami osocza. W fazie inicjacji dochodzi do ekspozycji podśródbłonkowych pokładów TF, który wiąże czynnik VII, aktywując go. Kompleks TF/VIIa powoduje aktywację protrombiny i następuje generacja niewielkich ilości trombiny. Zostaje aktywowany również czynnik IX. W fazie amplifikacji trombina powoduje, rozpoczętą już w procesie adhezji, aktywację płytek krwi za pośrednictwem powierzchniowego receptora aktywowanego przez proteazę-1 (ang. *protease-activated receptor-1*; PAR-1) i następową degranulację ich ziarnistości. Trombina aktywuje również

czynniki V, VIII i XI na powierzchni płytek krwi oraz odszczepia czynnik von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*; vWF) od czynnika VIII. Uwolniony vWF ułatwia dalszą adhezję płytek do warstwy podśródbłonkowej. W fazie propagacji procesy aktywacji poszczególnych czynników zachodzą na powierzchni aktywowanych płytek krwi. Między innymi powstaje kompleks tenazy (IXa, VIIIa i jony wapnia $[Ca^{2+}]$) aktywujący czynnik X. Na powierzchni płytek Xa wraz z aktywowanym czynnikiem V i jonami wapnia tworzą kompleks protrombinazy przekształcający protrombinę w trombinę w bardzo dużych ilościach. Wygenerowana trombina pełni różnorodne funkcje: przekształca fibrynogen w fibrynę, powoduje dalszą degranulację ziarnistości płytek krwi bierze udział w stabilizacji i retrakcji skrzepu oraz sama ostatecznie wchodzi w jego skład.

Aby nie doszło do nadmiernego wykrzepiania, procesy powyższe muszą zostać ograniczone w fazie terminacji. Mówi się tu o udziale tzw. naturalnych antykoagulantów: antytrombiny III (ang. *antithrombin III*; ATIII), która to hamuje aktywność trombiny i innych proteaz serynowych, oraz białka C i białka S, biorących udział w inaktywacji czynników krzepnięcia Va i VIIIa. Ponadto, inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*; TFPI), wydzielany przez śródbłonek, wiąże się z czynnikiem Xa i kompleksem TF/VIIa, powodując ich inaktywację.

Proces fibrynolizy, czyli „rozkładu skrzepu”, opiera się na działaniu plazminy, która jest główną proteazą układu. Powstaje z plazminogenu. Aktywacja plazminogenu i powstawanie plazminy regulowane są przez tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*; tPA) i aktywator plazminogenu typu urokinazy (ang. *urokinase-type plasminogen activator*; uPA). Innym fizjologicznym aktywatorem plazminogenu jest kalikreina (powstaje z prekalikreiny pod wpływem aktywnego czynnika krzepnięcia XII). Powstała plazmina prowadzi do degradacji skrzepu fibrynowego. Powstają produkty degradacji fibryny (ang. *fibrin/fibrinogen degradation products*; FDP) i względnie stabilne fragmenty dimeryczne (D-dimery).

Z drugiej strony muszą istnieć mechanizmy hamujące fibrynolizę. Głównymi inhibitorami są: inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor*; PAI-1), α 2-antyp plazmina, aktywowany przez trombinę inhibitor fibrynolizy (ang. *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*; TAFI) i α 2-makroglobulina⁶.

W opisywanych powyżej procesach udział bierze wiele innych substancji i istnieją nieznane jeszcze zależności, które w ciąży, nawet fizjologicznej, ulegają nasileniu, wyhamowaniu lub innego rodzaju modyfikacjom.

1.1.1. Metody oceny stanu układu hemostazy

Istnieje wiele metod umożliwiających ocenę stanu układu hemostazy. Od standardowych badań, takich jak oznaczanie stężenia fibrynogenu, poziomu D-dimerów, parametrów płytkowych w morfologii krwi obwodowej, czasu krwawienia, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*; APTT), czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*; PT), wskaźnika protrombinowego (ang. *prothrombin index*; PI) międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*; INR), poprzez bardziej „wyrafinowane” i rzadziej wykonywane oznaczenia poziomów ATIII, kompleksów trombina-antytrrombina (TAT) czy stężeń innych substancji biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrylizacji. Wykorzystuje się także coraz więcej metod pozwalających na ocenę funkcji, reaktywności i aktywacji płytek krwi⁷⁻⁹. Jednak te narzędzia diagnostyczne, w tym różnego rodzaju agregometria, VerifyNow[®], PFA-100[®] (ang. *Platelet Function Analyzer*), AspirinWork[®] czy cytometria przepływowa często nie mają odpowiednich standardyzacji i ich opłacalność jest nieokreślona. Brakuje też ustalonych zakresów referencyjnych dla wyników takich badań. Ponadto, zwykle są to metody badawcze dostępne tylko w warunkach laboratoryjnych. Ich wykonywanie wymaga odpowiednio wyszkolonego personelu, a czas oczekiwania na wyniki jest często zbyt długi, aby mogły znaleźć zastosowanie w klinice. Większość z tych metod, dla wiarygodności uzyskanych wyników, wymaga również, aby stężenie płytek krwi mieściło się w granicach normy.

Wydaje się, że korzystniej byłoby, pod względem ekonomicznym, dostępności oraz poziomu trudności wykonania, oznaczać standardowe parametry układu hemostazy, takie jak APTT, PT, INR, stężenie płytek krwi przy zastosowaniu analizatorów automatycznych czy poziom fibrynogenu metodą Claussa. Wykonuje je się praktycznie we wszystkich ośrodkach zajmujących się położnictwem i perinatologią^{10,11}. Niestety badania te mają liczne ograniczenia. Wciąż brakuje jednak metod, które mogłyby te standardowe testy zastąpić.

Wykonując tzw. morfologię krwi obwodowej można oznaczyć stężenie płytek krwi, nie da się natomiast w ten sposób ocenić ich funkcji. PT jest z kolei parametrem, który dostarcza informacje na temat zewnątrzpochodnej oraz wspólnej drogi krzepnięcia i jest wrażliwy na stężenia czynników krzepnięcia II, V, VII, X. Natomiast APTT ocenia wewnątrzpochodną oraz wspólną drogę krzepnięcia, będąc wrażliwym na stężenia wszystkich czynników krzepnięcia z wyjątkiem VII i XIII¹². Jednak oba parametry, APTT i PT, są względnie nieczułe na zmiany w stężeniu fibrynogenu. Jego stężenie natomiast standardowo ocenia się stosując tzw. metodę Claussa, która pozwala na „funkcjonalne” oznaczenie stężenia fibrynogenu¹³.

Ciąża jest stanem, w którym fizjologicznie zachodzą liczne zmiany w stanie układu hemostazy w kierunku nadkrzepliwości, natomiast stężenie płytek krwi obniża się. Z uwagi na te „niestandardowe” warunki, wszystkie testy oceniające procesy krzepnięcia i fibrynolizy powinny zostać zweryfikowane w kwestii użyteczności i zakresów referencyjnych ich wyników dla ciąży, porodu i okresu poporodowego. Niestety rekomendacje (w tym dotyczące zastosowania testów standardowych w sytuacjach pilnych, jak np. w czasie krwotoku) opierają się głównie na badaniach prowadzonych poza ciążą, do tego często na dowodach o małej sile¹⁴. Wśród innych ujemnych stron omawianych metod, ze szczególnym uwzględnieniem APTT i PT, wymienia się to, że:^{12,14,15}

- czasy APTT i PT oddają stan tylko tych etapów procesów hemostatycznych, w których udział biorą białkowe czynniki krzepnięcia, nie oceniają więc funkcji i wpływu pozostałych, niezwykle licznych elementów całego układu, dając jedynie częściowy obraz stanu układu hemostazy i nie przedstawiają dynamiki jego procesów;
- w trakcie ich oznaczania bada się osocze ubogopłytkowe, nie krew pełną, w związku z czym nieocenione pozostaje znaczenie interakcji pomiędzy czynnikami krzepnięcia a płytkami i innymi elementami morfotycznymi krwi oraz pominięty zostaje wpływ śródbłonek naczyń;
- są one wrażliwe jedynie na znaczne zaburzenia i deficyty w zakresie czynników krzepnięcia, często pozostając w ciąży w granicach normy dla populacji nieciążarnej, pomimo faktu, że układ hemostazy podlega w ciąży tak licznym zmianom;
- pozostają niediagnostyczne w kwestii stwierdzenia konkretnej patologii leżącej u podłoża zaburzeń krzepnięcia i są niewrażliwe na stany nadkrzepliwości;

- ich użyteczność, w położnictwie i nie tylko, jako testów przesiewowych w ocenie stanu układu krzepnięcia jest podważana¹⁶;
- testy te wykazują słabą korelację z objętością utraconej krwi i mogą pozostawać w normie nawet w sytuacji ciężkiego krwotoku, szczególnie słabo odzwierciedlając sytuację w czasie krwotoku poporodowego (ang. *postpartum hemorrhage*; PPH) (fibrynogen natomiast jest lepszym wskaźnikiem utraty krwi, ponieważ jego stężenie obniża się wcześniej, zanim dojdzie do zmian w czasach krzepnięcia)¹⁰;
- czas oczekiwania na wyniki standardowych testów, w tym morfologii krwi i oceny stężenia fibrynogenu, jest stosunkowo długi (nawet 90 minut), co ma znaczenie szczególnie w sytuacjach nagłych i dziejącego się krwotoku (otrzymany wynik nie przedstawia obecnej sytuacji w zakresie hemostazy, a opóźnienie we włączeniu odpowiedniego leczenia w przypadku PPH wpływa negatywnie na wyniki położnicze, prowadząc nawet do wzrostu umieralności kobiet rodzących)¹⁷⁻¹⁹.

Postuluje się, że znaczną część wymienionych tu problemów udaje się przezwyciężyć dzięki zastosowaniu metod, już nie nowych, ale wciąż pod wieloma względami niezbadanych, jakimi są globalne testy oceny układu hemostazy. Wśród nich szeroko omawiana w literaturze jest obecnie tromboelastometria rotacyjna (ROTEM).

1.2. Nadciśnienie tętnicze w ciąży

Objawy zaburzeń związanych z ciśnieniem tętniczym krwi obserwowane były u kobiet w ciąży prawdopodobnie od zarania dziejów. Niestety etiologia tych powikłań pozostaje nadal w wielu aspektach niewyjaśniona, brakuje efektywnych metod zapobiegania i wczesnego wykrywania powikłań nadciśnieniowych, klasyfikacje i zalecenia dotyczące postępowania nie są jednoznaczne, a leczenie farmakologiczne pozostaje wciąż objawowe, nie przyczynowe.

Nadciśnienie tętnicze w ciąży wikała nawet do 10% wszystkich ciąż, a stan przedrzucawkowy rozpoznaje się u 3-5% ciężarnych. Odsetki te różnią się w zależności od części świata, kraju, a także zależą od różnic w wieku kobiet ciężarnych czy ilości przebytych wcześniej ciąż i porodów. Choroby nadciśnieniowe mają ogromny, jeśli nie wiodący, wkład w odsetki dotyczące chorobowości i umieralności okołoporodowej matek, płodów i noworodków. Szacuje się, że na świecie aż 50-60 tysięcy zgonów rocznie związanych jest ze stanem

przedrzucawkowym i rzucawką, stanowiąc tym samym 10-15% przyczyn zgonów kobiet będących w ciąży lub w połogu²⁰⁻²³.

1.2.1. Klasyfikacja i diagnostyka różnicowa chorób nadciśnieniowych w ciąży

Obecnie istnieje kilka klasyfikacji nadciśnienia tętniczego w ciąży stworzonych przez różne grupy zajmujące się tą problematyką. Każda w jakimś stopniu się od siebie różni.

Najczęściej stosowaną wydaje się klasyfikacja przedstawiona przez Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ang. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) pochodząca z roku 2013²⁴. Ich *Task Force on Hypertension in Pregnancy* wśród powikłań nadciśnieniowych w ciąży wyróżnia następujące cztery kategorie choroby, których kryteria rozpoznania zostały nieco zmodyfikowane w stosunku do wcześniejszych klasyfikacji:

- stan przedrzucawkowy/ rzucawka (preeklampsja/ eklampsja); stan przedrzucawkowy definiowany jest jako nadciśnienie tętnicze pojawiające się po 20-tym tygodniu ciąży współistniejące z białkomoczem lub, przy braku proteinurii, z przynajmniej jednym z następujących objawów: małopłytkowością, nowopowstałą niewydolnością nerek, nieprawidłową funkcją wątroby, obrzękiem płuc, zaburzeniami widzenia lub innymi objawami neurologicznymi, w tym bólami głowy; rzucawka to z kolei wystąpienie napadu toniczno-klonicznego w przebiegu preeklampsji, którego nie można wytłumaczyć inną przyczyną;
- nadciśnienie tętnicze przewlekłe to takie, które obecne było już przed ciążą lub pojawia się przed 20-tym tygodniem ciąży;
- stan przedrzucawkowy nałożony na nadciśnienie przewlekłe to wystąpienie wymienionych powyżej objawów stanu przedrzucawkowego u kobiety z nadciśnieniem przewlekłym;
- nadciśnienie indukowane ciążą to takie, które pojawia się po 20-tym tygodniu ciąży bez współistniejącego białkomoczu lub innych zaburzeń wymienionych w definicji stanu przedrzucawkowego.

Rekomendacje ACOG z 2013 roku podają również cechy stanu przedrzucawkowego o ciężkim przebiegu, które dotyczą wysokich wartości ciśnienia tętniczego krwi, zaburzonej funkcji nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego oraz obejmują obrzęk płuc, uporczywy ból

w górnym prawym kwadrancie brzucha lub nadbrzusza oraz silny ból głowy. Wśród kryteriów ciężkiego przebiegu choroby autorzy zaleceń nie wymieniają już maszynego białkomoczu (>5g/dobę) oraz zaburzeń wzrastania płodu, które widniały we wcześniejszych opracowaniach.

Względnie szeroko omówiono tu zalecenia ACOG z 2013 roku, ponieważ w badaniach, na podstawie których powstała niniejsza rozprawa oparto się na klasyfikacji zaburzeń nadciśnieniowych w ciąży i kryteriach rozpoznania stanu przedzucawkowego zaproponowanych w przedstawionym raporcie²⁴.

Prowadzone są liczne badania w celu określenia etiopatogenezy stanu przedzucawkowego, jednak nie udało się do tej pory ostatecznie stwierdzić przyczyn jego rozwoju tego. Od wielu lat postulowany jest udział zaburzeń rozwoju łożyska w patogenezie stanu przedzucawkowego o tak zwanym wczesnym początku (ang. *early-onset preeclampsia*). Za wczesny mechanizm rozwoju choroby uważa się zaburzoną inwazję trofoblastu w naczynia miometrium oraz nieprawidłową przebudowę tętnic spiralnych. Pośrednio zaburzenia te prowadzą do rozwoju uogólnionych procesów zapalnych i zaburzeń funkcji śródbłoków naczyń, co z kolei skutkuje wystąpieniem u ciężarnej objawów klinicznych związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem narządów całego organizmu. Pojawia się białkomocz, zaburzenia koagulologiczne i nieprawidłowa funkcja wątroby oraz ośrodkowego układu nerwowego²⁵⁻²⁸. Postać stanu przedzucawkowego o późnym początku (ang. *late-onset preeclampsia*) wynika natomiast z interakcji przypuszczalnie prawidłowo rozwiniętego łożyska z czynnikami matczynymi, które prowadzą do dysfunkcji śródbłoków małych naczyń^{29,30}. Objawy stanu przedzucawkowego są wynikiem nieprawidłowej odpowiedzi na stres oksydacyjny w łożysku. Dochodzi do uogólnionego skurczu naczyń i ograniczonego przepływu krwi przez narządy organizmu matki²⁵.

Leczenie stanu przedzucawkowego pozostaje objawowe i nie daje zadowalających efektów w postaci obniżenia wskaźników chorobowości i umieralności matek i płodów. Metodą wyleczenia preeklampsji pozostaje ukończenie ciąży z urodzeniem łożyska. Z tych względów uwaga skupia się również na ocenie czynników ryzyka rozwoju stanu przedzucawkowego i ewentualnej profilaktyce. Nie istnieje jednak test lub zestaw badań, które pozwalają na przewidzenie wszystkich przypadków preeklampsji. W konsekwencji braku efektywnych form profilaktyki i leczenia stanu przedzucawkowego największym wyzwaniem dla położników

pozostaje wybór optymalnego momentu na ukończenie ciąży, aby zminimalizować ryzyko powikłań noworodkowych i matczyńnych.

1.2.2. Stan przedrzucawkowy a układ hemostazy ciążarnej

W związku z nieprawidłową funkcją śródbłonna naczyń oraz towarzyszącą uogólnioną odpowiedzią zapalną w przebiegu chorób nadciśnieniowych w ciąży, szczególnie w preeklampsji, dochodzi do zaburzeń w zakresie mechanizmów hemostazy. W porównaniu z ciążą niepowikłaną, u kobiet ze stanem przedrzucawkowym obserwuje się wzmożoną aktywację układu krzepnięcia i nadmierną krzepliwość krwi, co wiąże się z powstawaniem mikrozakrzepów i odkładaniem złogów fibryny we wszystkich, szczególnie małych, naczyniach organizmu matki. Skutkuje to nieprawidłową pracą wielu narządów organizmu ciążarnej, a także jednostki maciczo-łożyskowej, co może prowadzić do ograniczenia wzrastania płodu. Ta aktywacja układu krzepnięcia pojawia się już na wczesnym etapie rozwoju choroby, znacznie przed wystąpieniem objawów preeklampsji. Zaburzenia w zakresie układu hemostazy w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym dotyczą tak naprawdę wszystkich jego elementów, włącznie z płytkami krwi, elementami układu krzepnięcia oraz fibrynolizy^{6,31-33}.

W łożysku ludzkim krew matki pozostaje w kontakcie z trofoblastem, czyli tkanką pochodzenia płodowego. Układ hemostazy musi spełnić kilka ról dla prawidłowego rozwoju jednostki maciczo-łożyskowej. W procesie implantacji łożyska ma zapobiegać krwawieniom, później pomagać w utrzymaniu przepływu krwi przez niskooporowe naczynia łożyska, a w trakcie porodu wziąć udział w zatrzymaniu znacznego przepływu krwi przez krążenie maciczo-łożyskowe, aby zapewnić jak najmniejszą utratę krwi po porodzie. Podstawowym elementem układu krzepnięcia we wczesnej ciąży wydaje się być czynnik tkankowy. Jest on niezbędny dla prawidłowego rozwoju płodu i łożyska oraz pełni rolę w zapobieganiu oddzielenia łożyska w późniejszej ciąży. TF produkowany jest przez ludzkie komórki podścieliska endometrium (ang. *human endometrial stromal cells*; HESC), a także w dużej ilości przez trofoblast. Równowaga utrzymywana jest dzięki TFPI-1 (produkowany głównie przez komórki śródbłonna) i TFPI-2 (obecny głównie w łożysku), czyli inhibitorom drogi krzepnięcia zależnej od TF. Również trombomodulina i aneksyna V produkowane przez trofoblast spełniają rolę przeciwkrzepliwą. Dodatkowo układ fibrynolizy, wraz ze swoimi

aktywatorami: tPA i uPA oraz inhibitorami: PAI-1 i PAI-2, bierze udział w utrzymaniu równowagi hemostatycznej w obrębie jednostki łożyskowej^{33,34}. Wiadomo również, choć mechanizmy nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione, że bardzo ważne są interakcje pomiędzy układem hemostazy, procesem angiogenezy, embriogenezą oraz procesami zapalnymi wywołanymi przez obecność ciąży^{35,36}. Tak dzieje się w ciążach niepowikłanych.

Natomiast w ciążach, w których rozwinię się stan przedrzucawkowy, pierwotnym czynnikiem prowadzącym do nieprawidłowej inwazji trofoblastu jest najprawdopodobniej nadmierna ekspresja czynnika tkankowego oraz jego ekspozycja na aktywny VII czynnik krzepnięcia podczas krwawień w obrębie doczesnej, co z kolei powoduje nieprawidłową aktywację układu krzepnięcia^{37,38}. Nadmierna ekspresja TF obserwowana jest także w śródbłonku naczyń doczesnej podstawnej, co jak stwierdzono, związane jest z zaburzeniami przepływu krwi w tętnicach macicznych (obustronny „notch”, czyli wcięcie wczesnorozkurczowe w dopplerowskiej fali przepływu) oraz rozwojem ciężkiej preeklampsji z restrykcją wzrastania płodu (ang. *fetal growth restriction*; FGR)³⁹. Idąc dalej, w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym obserwuje się obniżoną ekspresję i stężenie łożyskowego TFPI, a wyższe niż w ciążach prawidłowych stężenia trombomoduliny oraz łożyskowego PAI-1^{40,41}.

U kobiet ze stanem przedrzucawkowym potwierdzono również zwiększone stężenie (w porównaniu z ciążami niepowikłanymi) markerów generacji trombiny i produktów degradacji fibryny⁴²⁻⁴⁴. W tabeli 1 przedstawiono różnice w zakresie układu hemostazy w obrębie jednostki maciczno-łożyskowej u kobiet ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu ze zdrowymi kobietami ciężarnymi.

Tabela 1. Różnice w zakresie elementów układu hemostazy w obrębie jednostki maciczno-łożyskowej u kobiet ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu ze zdrowymi kobietami ciężarnymi.

Cecha	Kierunek zmian w PE w porównaniu z ciążą niepowikłaną
kompleksy plazmina- α 2-antyplazmina	podwyższone
produkty degradacji fibryny (FDP)	podwyższone
rozpuszczalna fibryna	obniżona
całkowity łożyskowy inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego (TFPI)	obniżony
ekspresja mRNA łożyskowego TFPI	obniżona
TFPI-2	obniżony
łożyskowy czynnik tkankowy	podwyższony
ekspresja mRNA łożyskowego czynnika tkankowego	podwyższona

Na podstawie³³.

Powyżej opisane zmiany i nieprawidłowości dotyczyły jednostki maciczno-łożyskowej. Wiele odchyień w zakresie układu hemostazy w przebiegu stanu przedrzucawkowego obserwuje się również w krążeniu maczycznym. Od ponad pół wieku znane jest powiązanie pomiędzy nadmierną aktywacją układu krzepnięcia a preeklampsją. Stan nadkrzepliwości obserwowany w ciąży prawidłowej jeszcze bardziej nasila się w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym. Zmiany te, szczególnie w chorobie o ciężkim przebiegu, wiążą się z ogólnoustrojową dysfunkcją śródbłonna i uogólnioną odpowiedzią zapalną. Ostatecznie obserwuje się cały wachlarz zmian dotyczących elementów układu krzepnięcia i fibrynolizy, od zaburzeń łagodnych po pełnoobjawowy zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*; DIC). W przebiegu stanu przedrzucawkowego w krążeniu maczycznym stwierdzono wyższe, w porównaniu z ciążą prawidłową, stężenia takich substancji (lub ich kompleksów) jak TF, czynnik krzepnięcia VIII, vWF, TAT, D-dimery, rozpuszczalna fibryna, fibrynogen czy trombomodulina. Obserwuje się z kolei niższe poziomy czynników ograniczających krzepnięcie, w tym antytrombiny i TFPI-2. Zmiany w układzie fibrynolizy charakteryzują się natomiast głównie znaczącym wzrostem stężenia PAI-1. Z kolei poziomy PAI-2 w ciążach powikłanych preeklampsją są niższe niż w tych niepowikłanych, a stosunek PAI-1/PAI-2 znacząco wyższy, co może świadczyć o dysfunkcji łożyska, gdzie PAI-2 jest produkowany^{31,33}. Zwiększone w przebiegu preeklampsji stężenie tPA i PAI-1, a niższe poziomy antytrombiny i PAI-2 odzwierciedlają z kolei nasilenie uogólnionej wielonarządowej choroby jaką jest stan przedrzucawkowy.

Zaburzeń w procesach hemostazy w przebiegu stanu przedrzucawkowego nie można analizować pomijając udział płytek krwi. Małopłytkowość jest najczęściej stwierdzanym zaburzeniem hematologicznym w przebiegu stanu przedrzucawkowego. Stężenie płytek $< 100 \text{ tys./mm}^3$ występuje w około 30-50% ciężkich przypadków choroby²⁴. Jednak w stanie przedrzucawkowym dochodzi prawdopodobnie do zmian zarówno ilościowych jak i jakościowych w zakresie płytek krwi. Wiele lat temu połączono nadmierną aktywacją i zużycie płytek krwi z preeklampsją⁴⁵. Obecnie istnieją liczne dowody na udział płytek krwi w patogenezie stanu przedrzucawkowego^{34,46}.

1.3. Małopłytkowość wikłająca przebieg ciąży

Małopłytkowość, definiowana jako liczba płytek krwi $< 150 \text{ tys./mm}^3$, dość często wikła ciążę i okres bezpośrednio po porodzie (6-11%)⁴⁷. Natomiast stężenie płytek krwi $< 100 \text{ tys./mm}^3$, uznane przez większość ekspertów za bardziej odpowiednią dolną granicę normy wśród kobiet ciężarnych, występuje jedynie w 1%⁴⁸. Jest to drugie w aspekcie częstości występowania, po niedokrwistości, zaburzenie natury hematologicznej wikłające ciążę.

Obniżanie się poziomu płytek krwi wraz z trwaniem ciąży w efekcie hemodilucji, nasilonej aktywacji płytek i ich niszczenia podczas przechodzenia przez łożysko, poczynając od drugiego trymestru, jest zjawiskiem fizjologicznym. Niektórzy autorzy dzielą małopłytkowość na łagodną ($> 100 \text{ tys./mm}^3$), umiarkowaną ($50-100 \text{ tys./mm}^3$) i ciężkiego stopnia ($< 50 \text{ tys./mm}^3$). Choć zazwyczaj małopłytkowość nie stanowi istotnego obciążenia dla zdrowia matki i płodu, nie należy jej bagatelizować. W niektórych przypadkach zbyt niska liczba płytek krwi, szczególnie gdy jest składową zaburzeń o złożonej etiologii (np. stanu przedrzucawkowego czy zespołu HELLP), może wiązać się z wystąpieniem groźnych powikłań mających wpływ na stan zdrowia matki, płodu i noworodka lub nawet zagrażać ich życiu. Zazwyczaj, przy zachowanej prawidłowej funkcji płytek, jeśli ich liczba przekracza 50 tys./mm^3 , nie stwierdza się u pacjentki objawów skazy krwotocznej.

1.3.1. Małopłytkowość wikłająca przebieg ciąży - przyczyny i diagnostyka

Najczęstszymi przyczynami małopłytkowości w ciąży są: małopłytkowość ciężarnych (ang. *gestational thrombocytopenia*; GT) (70-80%), zaburzenia nadciśnieniowe wikłające

ciążę, przede wszystkim stan przedrzucawkowy (15-20%) oraz procesy o podłożu immunologicznym, w tym najczęściej pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *immune thrombocytopenia*; ITP) (1-4%).

Małopłytkowość izolowana to takie powikłanie, w przebiegu którego nie obserwuje się innych niż trombocytopenia nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych i nie znajduje się objawów choroby, w przebiegu której może dojść do obniżenia stężenia płytek krwi. Najczęstszymi przyczynami małopłytkowości izolowanej w ciąży są GT i ITP. Z kolei ITP jest najczęstszą przyczyną małopłytkowości diagnozowanej w I trymestrze ciąży. Ogólnie przyczyny małopłytkowości można podzielić na specyficzne dla ciąży oraz dla niej nieswoiste, mogące występować również poza ciążą⁴⁹. Wśród tych swoistych nie można pominąć takich chorób jak zespół HELLP czy ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (ang. *acyte fatty liver of pregnancy*; AFLP). Wśród przyczyn nieswoistych należy wziąć pod uwagę: małopłytkowość polekową, wtórną do zakażeń (głównie wirusami HIV, HBV, HCV, CMV oraz *Helicobacter pylori*), zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome*; APS), toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemie lupus erythematosus*; SLE), nieprawidłową funkcję szpiku kostnego wywołaną różnymi przyczynami czy chorobę von Willebranda typu II. Bardzo ważną, niebezpieczną dla zdrowia i życia grupą chorób, których małopłytkowość może być objawem są tak zwane mikroangiopatie zakrzepowe, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*; TTP) i zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *hemolytic-uremic syndrome*; HUS).

W przypadku małopłytkowości wikłającej ciążę, zadaniem klinicysty jest nie tylko określenie podłoża patogenetycznego i zdiagnozowanie przyczyny zjawiska, lecz również ocena stopnia zagrożenia dla zdrowia matki, płodu i noworodka. Dlatego tak ważne jest postępowanie diagnostyczne i dążenie do ustalenia przyczyny obniżenia liczby płytek krwi.

W procesie diagnostycznym podstawą są: dokładny wywiad (występowanie małopłytkowości przed ciążą i odpowiedź na ewentualne leczenie, przebieg poprzednich ciąż i stan noworodków, w tym małopłytkowość u dzieci z poprzednich ciąż, choroby przewlekłe, wywiad rodzinny, objawy skazy krwotocznej, przyjmowane leki); badanie przedmiotowe (objawy skazy krwotocznej- wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, bóle głowy, brzucha, wysokie ciśnienie krwi, obrzęki, zmiany skórne i inne); oraz badania laboratoryjne, których zakres wykonywania zależy od poziomu płytek krwi, obecności lub braku objawów

klinicznych, wywiadu w kierunku małopłytkowości czy wywiadu rodzinnego, chorobowego. (tabela 2)^{49,50}.

Tabela 2. Badania laboratoryjne w diagnostyce izolowanej małopłytkowości w ciąży.

Badania zalecane
<ul style="list-style-type: none"> • rozmaz krwi obwodowej • morfologia krwi obwodowej • retikulocyty • enzymy wątrobowe (ALT, AST, ALP, bilirubina, albuminy) • badania w kierunku zakażeń wirusowych (HIV, HBV, HCV, CMV)
Badania dodatkowe w razie wystąpienia wskazań
<ul style="list-style-type: none"> • APL • ANA • fT₃, fT₄, TSH • badania w kierunku <i>Helicobacter pylori</i> • badania układu krzepnięcia (APTT, PT, fibrynogen, D-dimery, FDP) • badania w kierunku choroby von Willebranda typu II • bezpośredni test antyglobulinowy (Coombsa)
Badania niezalecane
<ul style="list-style-type: none"> • ilościowe oznaczenie przeciwciał przeciwplatek • biopsja szpiku • TPO
<p><i>Skróty:</i> ALT– aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>); AST– aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>), ALP- fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>; APL- przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. <i>antiphospholipid antibodies</i>); ANA- przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>); fT₃-wolna trójiodotyronina (ang. <i>free triiodothyronine</i>), fT₄- wolna tyroksyna (ang. <i>free thyroxine</i>) TSH- hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>); TPO- trombopoetyny (ang. <i>thrombopoietin</i>)</p>

Najważniejszym wstępnym badaniem jest rozmaz krwi obwodowej. Na jego podstawie można wykluczyć tzw. małopłytkowość rzekomą, inaczej pseudotrombocytopenię (będącą nieprawidłowością laboratoryjną wynikającą z agregacji płytek krwi we krwi pobranej na kwas wersetowy [EDTA]) oraz zaburzenia o charakterze mikroangiopatii zakrzepowej (TTP, HUS, HELLP), w przebiegu których pojawiają się we krwi tak zwane schistocyty. Rekomendowane jest wykonanie badań w kierunku infekcji wirusowych i *Helicobacter pylori*. Należy też zbadać funkcję wątroby (oznaczyć przynajmniej poziom aminotransferaz

wątrobowych). W razie wątpliwości przydatne wydaje się określenie obecności przeciwciał antyfosfolipidowych i przeciwiądrowych (w diagnostyce APS i SLE).

1.3.1. Małopłytkowość izolowana w ciąży

Do małopłytkowości izolowanych w ciąży zalicza się małopłytkowość ciężarnych i pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Patologie te pozostają w większości przypadków diagnozami z wykluczenia, a ich symptomatologia kliniczna i laboratoryjna nakładają się na siebie. Cechy charakterystyczne dla małopłytkowości izolowanych, które ułatwiają diagnostykę różnicową przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Cechy różnicujące małopłytkowość ciężarnych (GT) i pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP).

Cecha	GT	ITP
Okres wystąpienia małopłytkowości	druga połowa ciąży (zazwyczaj III trymestr)	możliwe na każdym etapie ciąży
Stężenie płytek krwi [tys./mm ³]	typowo > 70 (zazwyczaj > 100)	< 100 (nawet < 30)
W wywiadzie występowanie małopłytkowości poza ciążą	nie	możliwe
Małopłytkowość u noworodka	nie	możliwa
Ustępowanie po ciąży	tak	możliwe

*Na podstawie*⁴⁹

Małopłytkowość ciężarnych wzięta 5-8% ciąż. Z założenia jest powikłaniem łagodnym, które nie ma negatywnego wpływu na stan matki, płodu i noworodka⁵¹. Podłoże patofizjologiczne nie jest do końca wyjaśnione. Prawdopodobnie obniżenie poziomu płytek wynika ze zwiększenia się objętości osocza w czasie ciąży i z „wykorzystania” płytek krwi z uwagi na nadmierną aktywację układu krzepnięcia w ciąży, w tym w obrębie łożyska. Postuluje się również udział mechanizmów immunologicznych⁵². GT jest diagnozą z wykluczenia. Pojawia się zazwyczaj po połowie ciąży lub w III trymestrze. Jako dolną granicę stężenia płytek krwi dla rozpoznania GT zazwyczaj w literaturze wymienia się poziom 80 tys./mm³, poniżej którego należy myśleć o innej przyczynie patologii niż GT. Mało prawdopodobnym jest rozpoznanie GT przy poziomach płytek < 50 tys./mm³^{51,53}. Wiarygodność rozpoznania dodatkowo zwiększają: brak objawów skazy krwotocznej u matki, ujemny wywiad osobniczy

i rodziny w kierunku małopłytkowości, brak małopłytkowości u noworodka, powrót wartości płytek krwi do normy w ciągu jednego do dwóch miesięcy po porodzie. GT w większości przypadków nie wymaga leczenia.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą nabytą, przewlekłą, przebiegającą z okresami remisji i zaostrzeń. Charakteryzuje się stężeniem płytek krwi niższym niż 100 tys./mm³. ITP wiktła 2 na 1000 ciąż. Kobiety ciężarne w większości przypadków mają dodatni wywiad w kierunku występowania małopłytkowości przed ciążą, a w pozostałych przypadkach małopłytkowość rozpoznawana jest zazwyczaj w I trymestrze ciąży^{54,55}. Najczęściej przebieg jest bezobjawowy, a choroba manifestować się może w postaci wybroczyn na skórze i błonach śluzowych. W większości przypadków w czasie ciąży przebieg kliniczny ITP jest łagodniejszy niż poza nią (prawdopodobnie ze względu na fizjologiczny stan nadkrzepliwości towarzyszący ciąży)⁵⁶, choć równie dobrze może dojść do zaostrzenia przebiegu choroby⁵⁷.

Patomechanizm nie jest do końca poznany. Obecnie mówi się o procesach złożonych, a główną rolę przypisuje się autoprzeciwciałom przeciw płytkowym⁵⁸. Niestety przeciwciała te mogą przechodzić przez barierę łożyskową, doprowadzając do małopłytkowości u płodu⁵⁹. W patogenezie ITP postuluje się także udział limfocytów T i oraz zaburzoną produkcję płytek krwi.

1.3.2. Postępowanie i leczenie małopłytkowości wiktających przebieg ciąży

Cele terapeutyczne w przypadku małopłytkowości wiktających ciążę zmieniają się wraz z czasem trwania ciąży i zależą od podejrzewanej przyczyny trombocytopenii. Szczególnie istotnym jest postępowanie w okresie okołoporodowym (aspekty chirurgiczne, anestezjologiczne, położnicze i neonatologiczne).

Dąży się do zapobiegania powikłaniom krwotocznym, czyli do utrzymania stężenia płytek krwi w granicach „bezpiecznych”, a nie do osiągnięcia norm obowiązujących poza ciążą. Włączenie terapii zależy od okresu ciąży, poziomu płytek krwi i planowanych procedur. Leczenia w czasie ciąży wymaga ok. 30% pacjentek z ITP. Częściej są to pacjentki z chorobą rozpoznaną w czasie ciąży niż te z małopłytkowością przedciążową.

Wskazaniami do włączenia leczenia w I i II trymestrze ciąży u pacjentek z małopłytkowością izolowaną są: stężenie płytek krwi $< 20\text{-}30 \text{ tys./mm}^3$ (w I trymestrze nawet $< 10 \text{ tys./mm}^3$), objawy skazy krwotocznej oraz konieczność zwiększenia liczby płytek krwi przed planowaną procedurą inwazyjną, np. amniopunkcją.

W trzecim trymestrze ciąży i okołoporodowo optymalny minimalny poziom płytek zależy od podejrzewanej przyczyny małopłytkowości, planowanej drogi porodu i metody znieczulenia. W przypadku GT i ITP próg ten wynosi, według większości rekomendacji, 50 tys./mm^3 dla cięcia cesarskiego (w przypadku znieczulenia ogólnego) i tyle samo dla porodu drogami natury. Do znieczulenia przewodowego wymagana jest zazwyczaj liczba płytek $> 75\text{-}80 \text{ tys./mm}^3$, choć nie istnieją jednoznaczne zalecenia co do bezpiecznego stężenia płytek krwi w kwestii możliwości wykonania blokady centralnej, szczególnie w przypadku ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym^{49,60}.

Lekami stosowanymi w terapii ITP w pierwszej kolejności są glikokortykoidy, dożylna immunoglobulina (ang. *intravenous immunoglobulin*; IVIG) i globulina anty-D. Jeśli odpowiedź na leczeniu pierwszego rzutu jest niewystarczająca, można zastosować azatioprynę lub cyklosporynę A. Są przypadki, w których powinno się rozważyć splenektomię. Najlepiej przeprowadzić ją w II trymestrze ciąży. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych jest pod osłoną glikokortykoidów można zastosować ewentualnie przed samym porodem bądź procedurą inwazyjną w celu czasowego zwiększenia stężenia płytek krwi, jeśli wydaje się to konieczne⁶¹.

W kwestii zalecanej drogi porodu w ciążach powikłanych małopłytkowością, zarówno ITP jak i GT nie są same w sobie wskazaniami do cięcia cesarskiego⁵². Zaleca się jednak, aby unikać procedur zwiększających ryzyko wystąpienia krwawień u płodu (w tym operacji kleszczowej, wyciągacza próżniowego czy pobierania krwi ze skalpu płodu w trakcie porodu). Trudno bowiem oszacować ryzyko powikłań krwotocznych u płodu i noworodka. Obecnie nie zaleca się pobierania krwi ze skalpu płodu ani z żyły pępowinowej w trakcie kordocentezy w celu oznaczenia stężenia płytek krwi u płodu z uwagi na ryzyko powikłań przewyższające potencjalne korzyści oraz niską wartość predykcyjną tych badań⁶². Niestety nie wykazano także korelacji stężeń płytek u matki z poziomem płytek krwi u płodu. Również odpowiedź matki na leczenie w przebiegu ITP nie jest wskaźnikiem stanu płodu. Najlepszym

predykatorem wystąpienia małopłytkowości u płodu, zgodnie z literaturą, jest stwierdzenie małopłytkowości u starszego rodzeństwa z poprzednich ciąż⁶³.

Zalecenia i doniesienia dotyczące postępowania w przypadku małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego są jeszcze mniej precyzyjne. Wątpliwości dotyczą postępowania okołoporodowego, w tym kwalifikacji pacjentek ciężarnych do znieczulenia przewodowego, jak i ewentualnego leczenia, w tym przetoczeniami koncentratów płytkowych. Wynika to ze złożoności zaburzeń układu hemostazy u ciężarnych z preeklampsją.

Do oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z małopłytkowością izolowaną wykorzystuje się obecnie głównie stężenie płytek krwi. Za hemostatyczny (poza warunkami dużego urazu czy rozległej operacji oraz leczenia przeciwkrzepliowego) uznaje się poziom 30 tys./mm³. Badacze oraz wydawane rekomendacje pozostają wciąż niejednoznaczne w kwestii kryteriów włączenia leczenia, jego konieczności oraz rodzaju, tak poza ciążą jak i w ciąży. Trudności w podejmowaniu decyzji dostarcza fakt, że symptomatologia u osób chorych różni się, nawet przy takich samych poziomach płytek krwi^{52,47}. Wciąż w sferze pytań bez ostatecznej odpowiedzi pozostaje zatem czy w przebiegu ITP (oraz innych małopłytkowości izolowanych i nieizolowanych) w ciąży ilościowe zaburzenia płytek krwi idą w parze ze zmianami jakościowymi oraz nieprawidłowościami w zakresie innych elementów układu hemostazy. Pytaniem jest też na ile warunki hemostatyczne w ciąży różnią się od tych u chorych nieciążarnych. Czy stwierdzany w ciąży, uznany za fizjologiczny, stan nadkrzepliwości, wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia, w tym płytek krwi, ma wpływ na ryzyko krwawień. A może istnieje wręcz ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych pomimo obniżonych stężeń trombocytów we krwi? Pewien stan nadkrzepliwości stwierdzono w przebiegu ITP nawet poza ciążą⁶⁴. Za tym idzie wątpliwość czy dodatkowe aspekty dotyczące stanu układu hemostazy powinny mieć wpływ na decyzje odnośnie leczenia (kryteriów włączenia, intensywności, rodzaju) i postępowania okołoporodowego.

Brak konsensusu w tak wielu aspektach wynika również z wciąż niedostatecznej wiedzy w temacie patogenezy małopłytkowości wiktającej ciążę, a co za tym idzie braku metod umożliwiających jednoznaczne ustalenie jej przyczyny. Nadal istnieją więc trudności w zdeterminowaniu poziomu ryzyka wystąpienia powikłań matczyńskich i płodowych (w tym ryzyka małopłytkowości u płodu oraz jej powikłań, takich jak krwawienie wewnątrzczaszkowe), a więc także dotyczące decyzji odnośnie drogi porodu i sposobu

znieczulenia pacjentki rodzącej. W kwestii ryzyka wystąpienie krwotoku poporodowego u pacjentek z małopłytkowością, doniesienia również nie są jednoznaczne, choć niejedna praca potwierdziła, że poziom płytek krwi może mieć znaczenie dla rozwoju krwotoku^{11,65,66}.

Wydaje się, że bardzo pomocne w wyjaśnieniu niejednej z powyżej wymienionych kwestii byłoby określenie „profilu” hemostatycznego chorych z różnego rodzaju małopłytkowością w ciąży. Nadzieję dają tu omówione w dalszej części rozprawy globalne testy oceny stanu układu hemostazy, takie jak tromboelastometria rotacyjna. Użyteczność tego rodzaju badań, dających całościowy wgląd w procesy krzepnięcia i fibrynolizy, raportowana jest w literaturze coraz częściej.

Stan przedrzucawkowy oraz małopłytkowości izolowane są powikłaniami w przebiegu ciąży, w etiopatogenezie których zaburzenia w zakresie układu hemostazy stanowią istotny czynnik. Wymienione powyżej jednostki chorobowe mogą być niezależnymi schorzeniami, ale w szczególnych sytuacjach małopłytkowość może wikłać przebieg stanu przedrzucawkowego. Określenie zaburzeń w zakresie układu hemostazy w przebiegu tych dwóch schorzeń, a szczególnie wskazanie wspólnych nieprawidłowych elementów układu krzepnięcia i fibrynolizy, stanowiły podstawę podjęcia badań, których rezultaty przedstawiono w dysertacji. Uzyskane wyniki mogą bowiem dostarczyć nowych możliwości we wczesnym rozpoznawaniu tych chorób, jak również w szeroko pojętym monitorowaniu ich przebiegu.

2. Cele pracy

We wstępie do rozprawy zwrócono uwagę na szereg zaburzeń w zakresie układu hemostazy, które obserwuje się w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym oraz małopłytkowością izolowaną. Ich znaczenie w etiologii tych schorzeń oraz w diagnostyce i postępowaniu w ich przebiegu nie są w pełni wyjaśnione. Sytuacja staje się szczególnie złożona, gdy oba powikłania, stan przedrzucawkowy i małopłytkowość, rozpoznajemy jednocześnie.

W związku z powyższym za **nadrzędny cel badań** uznano ocenę zaburzeń układu hemostazy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym oraz w ciążach powikłanych małopłytkowością izolowaną. Cel ten realizowano poprzez odpowiedzi na cele szczegółowe przedstawione poniżej.

Cele szczegółowe sformułowano w postaci następujących pytań badawczych:

- 1) Jak wygląda profil układu hemostazy u kobiet ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym oraz u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną?
- 2) Czy istnieje zależność pomiędzy wynikami badań układu hemostazy a wystąpieniem bądź nasileniem objawów klinicznych w przebiegu stanu przedrzucawkowego oraz małopłytkowości izolowanych wiktających ciążę?
- 3) Czy tromboelastometria rotacyjna jest wartościowym narzędziem diagnostycznym w przewidywaniu wystąpienia stanu przedrzucawkowego i małopłytkowości izolowanej w ciąży, różnych postaci badanych schorzeń oraz ich powikłań u matki, płodu i noworodka?

3. Materiał

Do badania zakwalifikowane zostały 93 kobiety ciężarne w III trymestrze ciąży, diagnozowane i leczone w Klinice Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Materiał do badań zbierany był od kwietnia 2014 roku do września 2018 roku. W badanej populacji wyodrębniono grupę kontrolną zdrowych ciężarnych, grupę pacjentek, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy oraz grupę kobiet ciężarnych z małopłytkowością izolowaną.

Grupy badane i grupa kontrolna zostały utworzone w oparciu o dobór celowy pacjentek na podstawie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia po przeprowadzeniu badania podmiotowego, przedmiotowego, badań laboratoryjnych, położniczego badania ultrasonograficznego i, w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Od wszystkich pacjentek została pobrana krew obwodowa w celu przeprowadzenia badań układu hemostazy w postaci badań klasycznych oraz tromboelastometrii rotacyjnej (ROTEM).

Z każdą ciężarną z badanej populacji zebrano wywiad ginekologiczny i położniczy (dotyczący poprzednich ciąż i powikłań obecnej ciąży), wywiad odnośnie chorób przewlekłych (w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych i innych), czasu rozpoznania i leczenia choroby podstawowej (nadciśnieniowej lub małopłytkowości), przyjmowanych leków, wywiad rodzinny, następnie dotyczący występowania objawów klinicznych (obrzęków obwodowych, bólu głowy, zaburzeń neurologicznych, w tym widzenia oraz bólu brzucha, szczególnie w okolicy nadbrzusza, a także objawów skazy krwotocznej). Przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz oceniono dobrostan i wzrastanie płodu w oparciu o badania biofizyczne. Oceniono dobrostan i wzrastanie płodu za pomocą badania ultrasonograficznego.

Następnie odnotowano informacje dotyczące przebiegu porodu (przede wszystkim tydzień ciąży, drogę porodu, rodzaj znieczulenia i jego ewentualne powikłania, szacowaną utratę krwi), stanu położnicy w czasie przebywania w szpitalu po porodzie oraz zweryfikowano dane i oceniono stan zdrowia noworodka (płeć dziecka, urodzeniową masę ciała, punkty w skali Apgar, pH i niedobór zasad w krwi z naczyń pępowinowych po porodzie oraz wystąpienie powikłań takich jak małopłytkowość, objawy skazy krwotocznej, krwawienia

dokomorowe, powikłania wcześniactwa, obecność zakażenia, w tym sepsy, zgon oraz długość hospitalizacji po porodzie). Dodatkowo oceniano stężenie płytek krwi w morfologii krwi obwodowej w ciągu doby po porodzie u położnicy.

3.1. Podział badanej populacji ciężarnych

3.1.1. Grupa kontrolna (n=28)

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 28 zdrowych pacjentek ciężarnych w III trymestrze ciąży o przebiegu prawidłowym, które pod względem wieku, rodności, a także masy ciała nie różniły się istotnie od pacjentek z grup badanych.

Do kryteriów dyskwalifikacji ciężarnych z tej grupy badawczej należały: nieprawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, obecność białka w moczu, stężenie płytek krwi ≤ 150 tys./mm³, objawy takie jak obrzęki obwodowe, uporczywe bóle głowy czy ból nadbrzusza, przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na układ hemostazy, choroby przewlekłe i powikłania w przebiegu ciąży, objawy nieprawidłowego wzrastania i rozwoju płodu oraz ciąża wielopłodowa.

3.1.2. Grupa pacjentek ze stanem przedzucawkowym (PE) (n=35)

Pacjentki przydzielono do grup badanych na podstawie kryteriów kwalifikacji zaproponowanych przez Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG) w *Task Force on Hypertension in Pregnancy* w 2013 roku²⁴.

Kryteria rozpoznania stanu przedzucawkowego przedstawione są w tabeli 4. Do cech ciężkiego stanu przedzucawkowego należą natomiast: ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*; SBP) ≥ 160 mmHg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*; DBP) ≥ 110 mmHg w dwóch pomiarach w przedziale czasowym powyżej czterech godzin, po odpoczynku; stężenie płytek krwi < 100 tys./mm³; zaburzona funkcja wątroby (wzrost stężenia enzymów wątrobowych co najmniej dwa razy powyżej górnej granicy normy), uporczywy, nieustępujący po leczeniu ból w nadbrzuszu lub w prawym górnym kwadrancie brzucha, niemający innej przyczyny; postępująca niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $> 1,1$ mg/dl lub dwukrotny wzrost jej stężenia przy

nieobecności innej choroby nerek); obrzęk płuc; zaburzenia widzenia lub inne objawy nieprawidłowej funkcji ośrodkowego układu nerwowego.

Tabela 4. Kryteria rozpoznania stanu przedzucawkowego (wg *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013*)²⁴.

Ciśnienie tętnicze krwi	<ul style="list-style-type: none"> • SBP \geq 140 mmHg lub DBP \geq 90 mmHg (stwierdzone dwukrotnie z co najmniej 4-godzinną przerwą między pomiarami) pojawiające się po raz pierwszy po 20. tygodniu ciąży • SBP \geq 160 mmHg lub DBP \geq 110 mmHg (stwierdzone dwukrotnie nawet po kilkuminutowej przerwie między pomiarami)
<i>Oraz</i>	
Białkomocz	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 300 mg białka w DZM (lub wyliczone odpowiednio ze zbiórki krótszej) lub • wskaźnik białko [mg/dl]/kreatynina [mg/dl] \geq 0,3 • białko (+) w teście paskowym
<i>lub, w przypadku niestwierdzenia białkomoczu, nowopowstałe nadciśnienie tętnicze (wg powyższych kryteriów) oraz co najmniej jedno z poniższych powikłań (wcześniej niewystępujące):</i>	
Małopłytkowość	<ul style="list-style-type: none"> • PLT $<$ 100 tys./mm³
Niewydolność nerek	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy krwi $>$ 1,1 mg/dl lub 2-krotny wzrost jej stężenia (przy nieobecności innej choroby nerek)
Zaburzenia funkcji wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST) 2x powyżej ggn
Obrzęk płuc	
Objawy zaburzeń funkcji OUN lub zaburzenia widzenia	
<i>Skróty:</i> DZM- dobowy zbiórka moczu; PLT – stężenie płytek krwi; ggn- górna granica normy; OUN- ośrodkowy układ nerwowy	

Wśród pacjentek ciężarnych z rozpoznaniem stanu przedrzucawkowego wyodrębniono następujące grupy badawcze:

PE łagodny - pacjentki z łagodną postacią stanu przedrzucawkowego (n=13),

PE ciężki- pacjentki z ciężką postacią stanu przedrzucawkowego (n=22).

Dodatkowo wydzielono podgrupę pacjentek z **małopłytkowością** (stężenie płytek krwi < 100 tys./mm³) (**n=6**).

3.1.3. Grupa pacjentek z małopłytkowością izolowaną (TP) (n=30)

Podstawowym kryterium kwalifikacji pacjentek do tej grupy badawczej było stwierdzenie stężenia płytek krwi < 100 tys./mm³ bez dodatkowych zaburzeń w badaniach laboratoryjnych, obrazowych lub w badaniu przedmiotowym, mogących sugerować inną niż ITP lub GT przyczynę małopłytkowości. U wszystkich pacjentek zweryfikowano stężenie płytek krwi w osoczu po pobraniu krwi na cytrynian przy pomocy analizy metodą manualną.

Pacjentki kwalifikowano do podgrup z małopłytkowością ciężarnych lub z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na podstawie cech charakterystycznych, wykonanych w razie konieczności badań dodatkowych oraz po wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości w ciąży (tabela 3). Małopłytkowość ciężarnych stwierdzano u pacjentek z ujemnym wywiadem w kierunku zaburzeń w ilości płytek krwi przed ciążą, z ujemnym wywiadem rodzinnym, u których małopłytkowość wystąpiła w II połowie ciąży, a stężenie płytek krwi wróciło do normy po 2 - 3 miesiącach po ciąży.

U trzech pacjentek nie udało się stwierdzić czy przyczyną małopłytkowości była małopłytkowość ciężarnych czy małopłytkowość immunologiczna, dlatego nie uwzględniono ich w analizach uwzględniających podział na pacjentki z GT i pacjentki z ITP.

Do kryteriów dyskwalifikacji z badania należały: przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na układ hemostazy oraz obecność chorób przewlekłych i powikłań ciąży mogących wiązać się z zaburzeniami w procesach krzepnięcia lub fibrynolizy (w tym cukrzyca i inne zaburzenia metaboliczne, choroby autoimmunologiczne, trombofilia, niewyrównana niedoczynność tarczycy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakażenia wirusowe i inne).

Wśród pacjentek ciężarnych z małopłytkowością wyodrębniono następujące grupy:

GT - pacjentki z małopłytkowością ciężarnych (n=14),

ITP- pacjentki z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (n=13),

oraz pacjentki z **nieokreślonym typem małopłytkowości izolowanej (n=3).**

Dodatkowo, w celu poszerzenia analizy, podzielono pacjentki z małopłytkowością na te z **liczbą płytek krwi $> 80 \text{ tys./mm}^3$ (n=7) oraz $\leq 80 \text{ tys./mm}^3$ (n=23).**

Ponadto, wśród pacjentek z małopłytkowością wydzielono podgrupę ciężarnych, które **urodziły noworodki z małopłytkowością (n=7).**

4. Metody badawcze

U wszystkich badanych wykonano morfologię krwi obwodowej, ogólne badanie moczu, standardowe badania układu hemostazy i badanie metodą tromboelastometrii rotacyjnej (ROTEM) oraz przeprowadzono dodatkowe badania laboratoryjne i biofizyczne w celu wykluczenia powikłań ciąży.

4.1. Badania laboratoryjne

Zakres badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wykaz badań układu hemostazy i innych badań laboratoryjnych wykonanych u pacjentek z grupy badanej ze stanem przedrzucawkowym.

Tromboelastometria (ROTEM)	Inne badania laboratoryjne
<ul style="list-style-type: none">• test INTEM<ul style="list-style-type: none">• CT [s]• CFT [s]• kąt alfa [stopień]• A10 [mm]• A15 [mm]• A20 [mm]• A25 [mm]• MCF[mm]• LI30 [%]• ML [%]• test EXTEM<ul style="list-style-type: none">• CT [s]• CFT [s]• kąt alfa [stopień]• A10 [mm]• A15 [mm]• A20 [mm]• A25 [mm]• MCF [mm]• LI30 [%]• ML [%]• MCE [bez jednostki]• test FIBTEM<ul style="list-style-type: none">• CT [s]• A10 [mm]• A20 [mm]	<p>Standardowe badania układu hemostazy</p> <ul style="list-style-type: none">• czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) [s]• czas protrombinowy (PT) [s]• wskaźnik protrombinowy (PI) [%]• międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)• stężenie fibrynogenu [g/l]• stężenie D-dimerów [ng/l] <p>Morfologia krwi obwodowej</p> <ul style="list-style-type: none">• stężenie płytek krwi (PLT) [tys./mm³]• średnia objętość płytki krwi (MPV) [fl]• stężenie hemoglobiny (Hb) [g/dl]• hematokryt (Htk) [brak jednostki] <p>Parametry biochemiczne</p> <ul style="list-style-type: none">• aminotransferaza alaninowa (ALT) [j.m./l]• aminotransferaza asparaginianowa (AST) [j.m./l]• stężenie kreatyniny w surowicy krwi [mg/dl]• stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [mg/dl]

<ul style="list-style-type: none"> • MCF [mm] • MCE [bez jednostki] • test APTM <ul style="list-style-type: none"> • CFT [s] • CT [s] • kąt alfa [st.] • MCF [mm] • Inne <ul style="list-style-type: none"> • $MCE_{platelet} = MCE_{EXTM} - MCE_{FIBTEM}$ [bez jednostki] 	<p>Ocena białkomoczu</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie białka w moczu (w badaniu ogólnym moczu) [mg/dl] • dobowa utrata białka (DUB) [g/24 godziny]
--	--

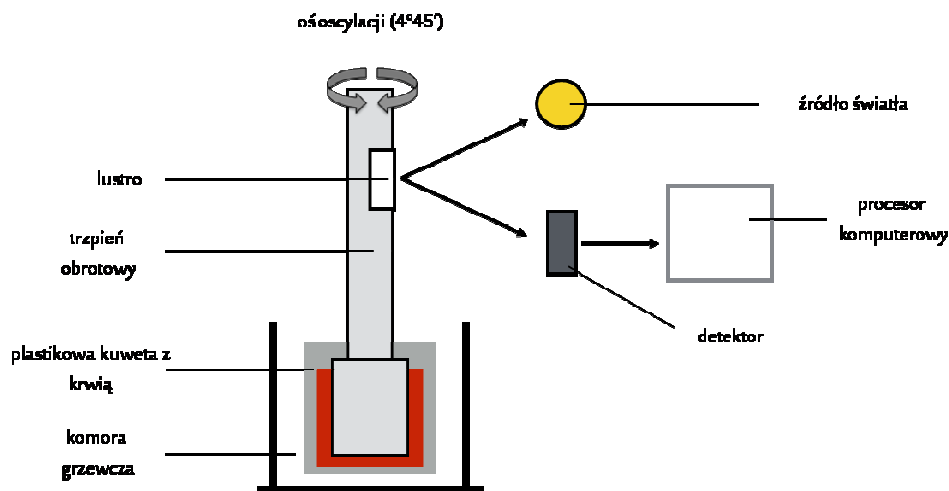
4.1.1. Tromboelastometria rotacyjna (ROTEM)

Tromboelastometria rotacyjna (ROTEM) jest metodą całościowej oceny stanu układu hemostazy, badającą właściwości lepkosprężyste krwi. Daje informacje o dynamice powstawania, stabilizacji i rozpuszczania skrzepu. Jest badaniem uwzględniającym zatem udział takich elementów jak płytki krwi, białkowe czynniki krzepnięcia, aktywatory i inhibitory układu krzepnięcia, fibrynogen i elementy układu fibrynolizy^{12,67}. Należy do tak zwanych metod przyłóżkowych (ang. *point-of-care*; POC), dając wyniki po krótkim czasie od rozpoczęcia badania (część istotnych wyników można otrzymać już po 5 minutach, ostateczne po 30 minutach), przewyższając pod tym względem inne metody badania układu hemostazy. Tromboelastometria wykazuje też przewagę nad standardowymi testami z uwagi na to, że bada się tu krew pełną, a nie osocze. Jednak zamiast krwi świeżej, obecnie przez producentów zalecane jest pobieranie krwi do badań na cytrynian (większa stabilność próbki). Ponadto, tromboelastometria daje pełniejszy wgląd w procesy hemostazy, badając ich przebieg od inicjacji powstawania aż do retrakcji i rozkładu skrzepu, a wyniki APTT czy PT odzwierciedlają jedynie początkowe etapy jego tworzenia⁶⁸. Tromboelastometria lepiej oddaje więc warunki rzeczywiste, *in vivo*. Początkowo metoda ta stosowana była typowo „przy łóżku” chorego. Teraz w dużej mierze aparaty do tromboelastometrii przeniosły się również do laboratoriów, gdzie bada się układ hemostazy u pacjentów nie tylko w sytuacjach ostrych, ale również w ramach badań naukowych.

Zasada działania tromboelastometru opiera się na opisanej przez Harterta tromboelastografii (TEG)⁶⁹. Wadą ówczesnych aparatów był długi czas pomiaru i mała powtarzalność wyników oraz podatność na wpływ czynników zewnętrznych.

Tromboelastometr jest udoskonaloną formą tromboelastografu. Próbkę krwi umieszcza się

w cylindrycznej jednorazowej kuwecie w komorze grzewczej (w temperaturze 37°C). W kuwecie zawieszony jest trzpień obrotowy połączony z optycznym układem odbiorczym. Trzpień stale oscyluje pod kątem 4°75' w stosunku do kuwety (kuweta ma średnicę 8 mm, nasadka trzpienia 6 mm). W miarę jak w kuwecie formuje się skrzep, ruch trzpienia zostaje utrudniony, a zmiany w oporze rejestrowane są przez układ odbiorczy aparatu (Rycina 1)⁷⁰. Pierwotne dane przetwarzane są i analizowane komputerowo. Ruch obrotowy trzpienia przeliczany jest przez oprogramowanie na amplitudę. Amplituda 0 mm oznacza swobodną oscylację trzpienia. Amplituda 100 mm oznacza nieskończoną spójność skrzepu, co powoduje zablokowanie ruchu trzpienia przez skrzep. Ostatecznie wyniki przedstawiane są na ekranie aparatu w formie wykresu, czyli krzywej reakcji (tzw. TEMogram) oraz w formie danych liczbowych, które dostarczają informacje na temat czasu potrzebnego do powstania pierwszych łańcuchów fibryny, kinetyki powstawania skrzepu, jego stabilności i czasu jego lizy. Wyniki otrzymuje się już w ciągu 5-30 minut dzięki zastosowaniu substancji pełniących rolę aktywatorów lub inhibitorów reakcji układu hemostazy⁶⁷.



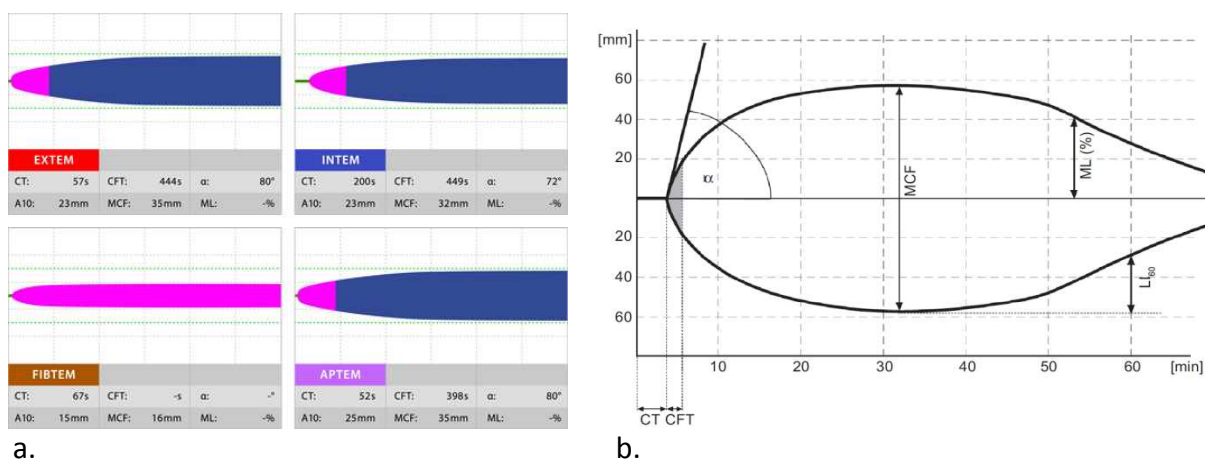
Rycina 1. Schemat przedstawiający zasadę działania tromboelastometru.

Oceny całościowego profilu hemostazy i identyfikacji zaburzeń w zakresie procesów powstawania i lizy skrzepu udaje się w tromboelastometrii dokonać dzięki zastosowaniu odpowiednich reagentów oraz dzięki możliwości przeprowadzenia jednocześnie kilku testów (układ jest czterokanałowy), przedstawiających funkcjonowanie różnych elementów układu hemostazy. Podstawowe testy to: EXTEM, INTEM, FIBTEM i APTTEM. Analizę można

poszerzyć o test HEPTM i ewentualnie NATEM. W teście EXTEM ocenia się zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia. INTEM umożliwia ocenę drogi wewnątrzpochodnej. W teście FIBTEM blokowany jest wpływ płytek krwi, dzięki czemu można ocenić wpływ fibrynogenu. Test APTM umożliwia ocenę ewentualnej hiperfibrynolizy. FIBTEM i APTM należy ocenić względem testu EXTEM. Test HEPTM pozwala, dzięki zastosowaniu haparynazy, zweryfikować wpływ heparyny na kinetykę skrzepu. Należy wynik tego testu porównać z INTEM. NATEM wykorzystuje krew świeżą, pełną, co jednak znajduje ograniczone zastosowanie w praktyce⁶⁷. Wybór odpowiednich testów zależy od problemu klinicznego. Najkorzystniej jest, dla uzyskania jak najpełniejszej informacji dotyczącej stanu układu hemostazy i jego zaburzeń, wykonywać jednocześnie pełen pakiet testów (przede wszystkim cztery podstawowe). Potrzebna jest podstawowa wiedza wykwalifikowanego personelu, aby odpowiednio odczytać informacje płynące z wyników tromboelastometrii.

4.1.1.1. Testy i parametry oceniane w tromboelastometrii rotacyjnej^{67,68,71}

Dla umożliwienia całościowej oceny stanu układu hemostazy i identyfikacji ewentualnych zaburzeń przeprowadzono w każdym przypadku cztery testy tromboelastometryczne: INTEM, EXTEM, FIBTEM i APTM. Wynik każdego z tych testów przedstawiono w formie graficznej (Rycina 2) oraz za pomocą parametrów numerycznych opisujących krzywą reakcji, a pośrednio różne cechy tworzenia się, stabilizacji i lizy skrzepu (tabela 6).



Rycina 2. a. Przykładowy wynik badania ROTEM w formie graficznej (TEMogram). b. Schemat TEMogramu (Źródło: ⁷²).

Tabela 6. Parametry numeryczne oznaczane w tromboelastometrii rotacyjnej.

Parametr ROTEM [jednostka pomiaru]	skrót	opis	znaczenie kliniczne	elementy decydujące o wartości parametru
czas krzepnięcia [sekunda]	CT	mierzony od momentu rozpoczęcia badania do początku tworzenia się skrzepu (amplituda krzywej 2 mm)	ocena procesu aktywacji krzepnięcia i powstawania trombiny; ocena początku polimeryzacji skrzepu	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność czynników krzepnięcia • leki przeciwzakrzepowe, np. heparyna • w mniejszym stopniu płytki krwi i fibrynogen
czas tworzenia się skrzepu [sekunda]	CFT	mierzony od momentu początku tworzenia się skrzepu (amplituda 2 mm) do amplitudy krzywej reakcji 20 mm	ocena wpływu liczby i funkcji płytek krwi oraz stężenia fibrynogenu i jego zdolności do polimeryzacji na kinetykę tworzenia się stabilnego skrzepu (ocena polimeryzacji fibryny i stabilizowania skrzepu poprzez płytki)	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i funkcja płytek krwi oraz ich interakcje z fibryną • fibrynogen • leki przeciwzakrzepowe
kąt alfa [stopień]	α	kąt zawarty między linią odniesienia i styczną do krzywej reakcji w punkcie 2 mm	ocena kinetyki tworzenia się skrzepu (podobnie do CFT)	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i funkcja płytek krwi oraz ich interakcje z fibryną (polimeryzacja fibryny) • fibrynogen • leki przeciwzakrzepowe
amplituda spójności skrzepu w określonym czasie [milimetr]	A_x (A_5, A_{10}, \dots)	amplituda krzywej reakcji osiągnięta po upływie określonego czasu od punktu CT (np. A_5 po 5 minutach)	użyteczny wskaźnik szybkości wzmacniania się struktury powstającego skrzepu	<ul style="list-style-type: none"> • spójność skrzepu w czasie T_x • płytki krwi • fibrynogen • czynnik XIII

maksymalna spójność skrzepu [milimetr]	MCF	maksymalna amplituda krzywej reakcji osiągnięta podczas badania (niezależnie od czasu trwania badania)	ocena „jakości” i stabilizacji powstałego skrzepu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i funkcja płytek krwi • fibrynogen i jego zdolność do polimeryzacji • czynnik XIII • aktywacja fibrynolizy
maksymalna sprężystość skrzepu	MCE	parametr wyliczony na podstawie MCF; oparty jest na skali, której standardowemu skrzepowi (MCF=50 mm) przypisany jest moduł sprężystości 100 [$MCE=(100 \times MCF)/(100-MCF)$]	ocena mechanicznych własności skrzepu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i funkcja płytek krwi • fibrynogen i jego zdolność do polimeryzacji • czynnik XIII • aktywacja fibrynolizy
wskaźnik liza skrzepu [procent]	LI_x (LI₃₀, LI₆₀,...)	odzwierciedla stopień fibrynolizy po np. 30 minutach (LI ₃₀) od punktu CT, w odniesieniu do MCF (określa procent zmniejszenia się spójności skrzepu)	ocena występowania i nasilenia procesu fibrynolizy	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność fibrynolityczna • hiperfibrynoliza (niedobór inhibitorów lub nadmierna aktywność fibrynolityczna)
maksymalna liza skrzepu [procent]	ML	określa stopień fibrynolizy w odniesieniu do MCF; stanowi różnicę (w %) pomiędzy MCF a najmniejszą amplitudą krzywej za MCF	ocena występowania i nasilenia procesu fibrynolizy	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność fibrynolityczna • hiperfibrynoliza (niedobór inhibitorów lub nadmierna aktywność fibrynolityczna)

Interpretacja wyników parametrów tromboelastometrycznych (jak i ich wartości referencyjne) zależą od wykonanych testów. Zakresy norm poszczególnych parametrów dla kobiet ciężarnych nie zostały jednoznacznie określone. Badania w tym kierunku są nieliczne i obejmują małe grupy badane. Tylko jedna praca przedstawia wartości referencyjne dla

kobiet ciężarnych oparte na badaniach przeprowadzonych u ponad 120 kobiet. Jednak obejmuje ona jedynie pacjentki w okresie okołoporodowym⁷³.

W analizie tromboelastometrycznej do próbek krwi dodaje się substancje będące aktywatorami lub inhibitorami, co umożliwia zbadanie różnych procesów z zakresu hemostazy. Odczynniki te stosuje się dla skrócenia czasów reakcji, zwiększenia dokładności metody, inaktywacji stosowanych antykoagulantów, np. dla umożliwienia różnicowania pomiędzy wpływem płytek krwi i fibrynogenu na powstawanie skrzepu. W zależności od dodanego reagentu przeprowadzane są różne testy. Ich wyniki analizuje się również porównując je między sobą.

W teście **INTEM** krzepnięcie aktywuje się poprzez dodanie fosfolipidów i kwasu elagowego, co prowadzi do łagodnej aktywacji fazy kontaktowej układu krzepnięcia, czyli wewnątrzpochodnego mechanizmu krzepnięcia. INTEM (wraz z EXTEM) jest badaniem przesiewowym pozwalającym całościowo ocenić funkcjonowanie procesów hemostazy. Jest wrażliwy na niedobory następujących czynników krzepnięcia: XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, jak i czynnika XIII. INTEM ocenia także funkcję i liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu, polimeryzację fibryny i umożliwia wykrycie hiperfibrynolizy. Jest też wrażliwy na efekt działania antykoagulantów: heparyny i bezpośrednich inhibitorów trombiny, natomiast leki przeciwplatekcyjne jak aspiryna i kłopidogrel mają ograniczony wpływ na wyniki. Do ograniczeń testu należy mała wrażliwość na niewielkie niedobory czynników krzepnięcia i niektóre zaburzenia funkcji płytek.

W badaniu **EXTEM** do próbki krwi dodaje się odczynnik tromboplastynę (czynnik tkankowy) łagodnie aktywujący zewnątrzpochodny mechanizm hemostazy, co typowo prowadzi do inicjacji tworzenia się skrzepu w ciągu 70 sekund. Stanowi wraz z INTEM badanie przesiewowe oceniające całościowo układ hemostazy. EXTEM wykazuje wrażliwość na niedobory czynników krzepnięcia: VII, X, V, II i I, a także czynnika XIII. Jest wrażliwy również na funkcję i liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu, zdolność fibryny do polimeryzacji oraz na hiperfibrynolizę. Jest jednak mało czuły na obecność heparyny (choć bardzo wysokie jej stężenia mogą mieć wpływ na wynik testu) oraz leków przeciwplatekcyjnych typu aspiryna. Jego ograniczeniem jest również mała wrażliwość na niewielkie niedobory czynników krzepnięcia i niektóre zaburzenia funkcji płytek krwi.

Test **FIBTEM** stanowi badanie przesiewowe zaburzeń ilościowych oraz jakościowych

w polimeryzacji fibryny. W teście tym krzepnięcie aktywowane jest tak samo jak w EXTEM, jednak w obecności cytochalazyny D będącej inhibitorem płytek krwi. Wpływ na spójność skrzepu ma tu zarówno stężenie fibrynogenu jak i zaburzenia polimeryzacji fibryny, a różnica w spójności skrzepu pomiędzy badaniem EXTEM i FIBTEM jest bezpośrednią miarą wpływu płytek krwi na jakość skrzepu. FIBTEM wrażliwy jest także na niedobór czynnika XIII, hiperfibryrolizę oraz bardzo wysoki poziom heparyny.

Test **APTEM** przeprowadza się w celu szybkiego potwierdzenia lub wykluczenia hiperfibryrolizy poprzez zastosowanie odczynnika z tromboplastyną (aktywującą układ krzepnięcia jak w EXTEM) z dodatkiem aprotyniny, która jest inhibitorem procesów fibrynolizy. Na hiperfibryrolizę wskazuje fakt normalizacji wyników (również początkowych parametrów kinetycznych, czyli CT, CFT i kąta alfa) uzyskanych w teście APTEM, względem wyników EXTEM. APTEM umożliwia stwierdzenie czy do unormowania zaburzeń hemostazy wystarczy zastosowanie jedynie leków przeciwfibrynolitycznych czy potrzebne jest dodatkowe leczenie (np. uzupełnienie fibrynogenu).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów, u których wykonuje się badanie tromboelastometryczne wykonywać dwa podstawowe testy przesiewowe jakimi są INTEM, EXTEM. Najpełniej jednak stan układu hemostazy, w przypadku gdy nie podejrzewa się działania heparyny, przedstawia panel czterech testów: INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM.

Dzięki zastosowaniu tromboelastometrii można ocenić stabilność skrzepu w warunkach małopłytkowości. Wydaje się, że zaburzenie to nie zawsze musi prowadzić do obniżenia jakości skrzepu jeśli stężenia i funkcja czynników krzepnięcia oraz fibrynogenu są prawidłowe. Natomiast przy nieprawidłowej funkcji płytek, nawet jeśli nie obserwuje się obniżenia ich ilości, hemostaza może być zaburzona. Tromboelastometria, oceniająca nie tylko ilościowe, ale również jakościowe cechy płytek krwi, może w takich przypadkach okazać się bardziej przydatna niż inne badania układu hemostazy.

Ocenić spójność skrzepu w przypadku małopłytkowości można przeprowadzając testy EXTEM i INTEM, w których takie parametry jak CFT, kąt α , a także MCF i MCE charakteryzują się dużą czułością na zaburzenia płytkowe. W połączeniu z testem FIBTEM możliwa jest ocena zaburzeń w procesie formowania się lub stabilizacji skrzepu, które wynikają nie z nieprawidłowości w zakresie płytek krwi, lecz np. z niedoboru fibrynogenu.

W badaniu udział płytek krwi w powstawaniu skrzepu analizowano również poprzez oznaczenie wyliczonego z MCF parametru MCE, czyli sprężystości skrzepu, zgodnie z tym co proponują niektórzy autorzy prac⁷⁴. Dla uzyskania pełniejszego obrazu wpływu płytek na właściwości mechaniczne skrzepu wyliczono tzw. komponentę płytkową (MCEplatelet) ze wzoru:

$$\text{MCEplatelet} = \text{MCE}_{\text{EXTEM}} - \text{MCE}_{\text{FIBTEM}},$$

gdzie $\text{MCE}_{\text{EXTEM}}$ i $\text{MCE}_{\text{FIBTEM}}$ wyliczono z MCF uzyskanych odpowiednio w testach EXTEM i FIBTEM, zgodnie ze wzorem podanym w tabeli 6. Parametr MCE, z którego wylicza się komponentę płytkową ma lepiej oddawać rzeczywisty udział płytek krwi i właściwości mechaniczne skrzepu niż MCF. Wartości maksymalnej spójności (MCF) i sprężystości (MCE) nie pozostają w zależności liniowej, co jest ważne dla obliczeń i analizy wyników⁷⁴.

Tromboelastometria wrażliwa jest także na stan nadkrzepliwości, który może towarzyszyć ciąży, a szczególnie powikłaniom typu stan przedrzucawkowy. W tym przypadku czułymi parametrami są CFT i kąt α oraz MCF.

4.1.1.2. Metodyka badania tromboelastometrycznego

Od każdej pacjentki, w celu przeprowadzenia badania ROTEM oraz innych badań układu hemostazy, pobrano krew ze zgięcia łokciowego z żyły odłokciowej z zastosowaniem minimalnego ucisku stazy. Krew pobierano bezpośrednio do próbek z systemem zamkniętym z wodnym roztworem cytrynianu sodu o stężeniu 106 mmol/l, czyli 3,2% (S-Monovette® 3,0 ml, Koagulologia, 3,2% cytrynian sodu). Stosunek antykoagulantu do pobranej krwi wynosił 1:9. Zwracano uwagę, aby próbka była wypełniona krwią do oznaczonego przez producenta poziomu. Następnie krew mieszano poprzez 5-6-krotne łagodne odwrócenie próbki o 180°, bez wytrząsania. Stosowano igły o dużej średnicy (19-21G w skali Gauge). Krew na badania układu hemostazy była pobierana w pierwszej kolejności, aby nie zabrudzić próbki krwi przeznaczonej do badań układu hemostazy innym niż cytrynian antykoagulantem. Pobranie krwi odbywało się w godzinach porannych (około godziny 8:00), na czczo, po odpoczynku nocnym^{71,75}.

Następnie próbki z materiałem do badań transportowano w temperaturze pokojowej, między 20 a 25°C, w pojemniku izotermicznym w specjalnym statywie, w pozycji pionowej,

do Laboratorium Hemostazy, gdzie wykonywano oznaczenia w ciągu 2 godzin od pobrania krwi (zgodnie z wynikami badań, które dotyczyły stabilności próbki krwi w czasie⁶⁸). Przed umieszczeniem krwi w kuwetach tromboelastometru, próbki o temperaturze pokojowej umieszczano w specjalnym bloku grzejnym znajdującym się w aparacie na co najmniej 10 minut. Miało to na celu zminimalizowanie wpływu temperatury próbki na wyniki. Temperatura badania wynosiła 37°C. Oznaczenia wykonywane były na aparacie ROTEM® Gamma firmy Pentapharm GmbH, Monachium, Niemcy, zgodnie z instrukcją producenta⁷¹.

ROTEM® Gamma jako aparat do diagnostyki *in vitro* wymaga okresowej kontroli jakości poprzez wykonanie testów z przeznaczonymi do tego celu próbkami. Kontrole takie są przeprowadzane codziennie i dotyczą wszystkich czterech kanałów pomiarowych. Próbkami kontrolnymi są produkowane przez producenta w warunkach znormalizowanych, a otrzymywane wyniki muszą być powtarzalne i zgodne z określonymi zakresami wartości referencyjnych.

Badania wykonywane były przez przeszkolony, doświadczony zespół diagnostów laboratoryjnych Pracowni Hemostazy.

4.1.2. Metodyka oznaczania standardowych parametrów oceny układu hemostazy

W celu oznaczenia podstawowych parametrów oceny układu hemostazy (APTT, PT, PI, INR, fibrynogen) krew pobierano i transportowano do Pracowni Hemostazy w takich samych warunkach jak krew przeznaczoną do badania ROTEM. Oznaczenia były wykonywane na analizatorze ACL Top 300 CTS firmy Instrumentation Laboratory, USA. Stężenie D-dimerów oznaczane było natomiast w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Ginekologiczno – Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Oznaczenia wykonywano w ciągu dwóch godzin od pobrania krwi.

4.1.2.1. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)

Oznaczenie APTT wykonywano przy zastosowaniu zestawu aPTTSS (SynthASil) o standardowym stężeniu fosfolipidów firmy Instrumentation Laboratory, USA. Materiałem do badań było osocze ubogopłytkowe przygotowane w Pracowni Hemostazy z krwi pełniej cytrynianowej.

APTT jest miarą aktywacji protrombiny przez czynniki układu wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia po maksymalnej aktywacji czynników krzepnięcia XI i XII. Przedłużenie czasu APTT najczęściej związane jest z niedoborem elementów wewnątrzpochodnego mechanizmu krzepnięcia (VIII, IX, XI, XII, prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu). Czas ten może się również wydłużać w przypadku niedoboru czynników drogi wspólnej: II, V, X oraz fibrynogenu lub w obecności antykoagulantu toczniowego. Zakres wartości referencyjnych (poza ciążą) dla zastosowanej metody to 28,0 - 36,9 sekund.

4.1.2.2. Czas protrombinowy (PT), wskaźnik protrombinowy (PI) i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)

Oznaczenie PT metodą koagulologiczną wykonywano z zastosowaniem odczynnika RecombiPlasTin 2G firmy Instrumentation Laboratory, USA. Materiał do badań stanowiło osocze ubogopłytkowe.

Zasadą metody jest pomiar czasu krzepnięcia osocza ubogopłytkowego (przygotowywanego w Pracowni Hemostazy z krwi pełnej) po aktywacji czynników zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia przez tromboplastynę w obecności jonów wapnia i fosfolipidów. Czas krzepnięcia próbki mierzono przy zastosowaniu układu optycznego aparatu ACL Top 300, a zakres wartości referencyjnych dla tej metody wynosi 11,5 - 17,4 sekund dla populacji osób nieciążarnych. PT może ulegać wydłużeniu przede wszystkim w sytuacjach niedoboru czynników krzepnięcia II, V, VII i X oraz podczas leczenia antagonistami witaminy K.

Czas protrombinowy przedstawiono też w postaci odsetka wartości prawidłowej, czyli wskaźnika protrombinowego wyliczonego ze wzoru: $PI = (PT_{kontrolny}/PT_{badany}) \times 100\%$. Zakres referencyjny poza ciążą wynosi 80 – 120% względem osocza wzorcowego.

PT przeliczono także na INR, uwzględniający aktywność tromboplastyny, ze wzoru: $INR = (PT_{badany}/PT_{kontrolny})^{ISI}$, gdzie ISI to międzynarodowy wskaźnik czułości badanej tromboplastyny. Zakres referencyjny dla INR poza ciążą to 0,8 - 1,2.

4.1.2.3. Stężenie fibrynogenu

Stężenie fibrynogenu oznaczano za pomocą odczynnika Q.F.A. Thrombin firmy

Instrumentation Laboratory, USA. Materiał do badań stanowiło osocze ubogopłytkowe. Zasada pomiaru opierała się na metodzie Claussa, którą mierzy się czas krzepnięcia rozcieńczonego osocza po dodaniu wysokich stężeń trombiny. Czas ten jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia fibrynogenu.

4.1.2.4. Stężenie D-dimerów

Metoda badania stężenia D-dimerów opiera się na wykorzystaniu przeciwciał przeciwko tym cząsteczkom. W badaniu wykorzystano odczynnik będący zawiesiną cząsteczek lateksu polistyrenowego, opłaszczonych przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko domenom D-dimerów. Po wymieszaniu osocza z odczynnikiem dochodzi do aglutynacji, której stopień jest wprost proporcjonalny do stężenia D-dimerów w próbce. Oznaczenie ich stężenia polega na pomiarze spadku przepuszczalności światła przy długości fali 405 nm (pomiar turbidymetryczny).

4.1.3. Metodyka wykonywania innych badań laboratoryjnych

Krew do badań pobierano rano, po nocnym odpoczynku, ze zgięcia łokciowego, na czczo. Użyto zestawów aspiracyjno-próżniowych jednorazowego użytku. Krew pobierano do różnych probówek typu Monovette w zależności od wykonywanego z próbek krwi oznaczenia. Probówki z antykoagulantem, po pobraniu krwi, kilkakrotnie odwracano o 180° w celu zmieszania krwi z antykoagulantem.

Do badania ogólnego moczu pozyskiwano pierwszą poranną próbkę moczu o objętości ok. 50-100 ml po wypoczynku nocnym, na czczo. Pobierano mocz ze środkowego strumienia do przeznaczonych do tego celu plastikowych pojemników.

W celu przeprowadzenia oceny dobowej utraty białka (DUB) z dobowej zbiórki moczu (DZM), pacjentki były proszone o unikanie znacznego wysiłku fizycznego i dużej ilości białka w diecie w dniu poprzedzającym badanie oraz w dniu badania. Pacjentki oddawały mocz przez całą dobę do przeznaczonego do tego celu pojemnika, który przechowywano w zacienionym, chłodnym pomieszczeniu. Zbiórka moczu rozpoczynała się od drugiej porannej mikcji, natomiast kończyła na zebraniu pierwszej porannej próbki moczu dnia następnego.

4.1.3.1. Morfologia krwi obwodowej

W celu wykonania morfologii krwi obwodowej, krew pobierano do próbek o objętości 2,7 ml z antykoagulantem EDTA (wersenian dwupotasowy).

Do wykonywania oznaczeń zastosowano analizator hematologiczny przeprowadzający analizy w oparciu o ogniskowanie hydrodynamiczne, metodę cytometrii przepływowej oraz metodę oznaczania hemoglobiny z zastosowaniem laurylosiarczanu sodu (ang. *sodium lauryl sulfate*; SLS).

Detektor automatyczny zlicza krwinki czerwone i płytki krwi metodą ogniskowania hydrodynamicznego. Jednocześnie, metodą detekcji wysokości impulsów wywołanych przez mierzone erytrocyty, obliczany jest **hematokryt (Htk)**.

Hemoglobina (Hb) oznaczana była metodą SLS-Hb, która wykorzystuje metodę fotometryczną. Stosuje się środek powierzchniowo czynny- SLS, po użyciu którego dochodzi do zmian konformacji cząsteczki globiny. Dokonuje się pomiaru absorbancji przy długości fali 535 nm oraz analizę drugiego pików przy długości fali 560 nm.

Liczba **płytek krwi** oznaczana jest poprzez pomiar liczby krwinek znalezionych pomiędzy dyskryminatorami: dolnym- 2-6 fl, a górnym- 12-30 fl. Rozkład wielkości płytek jest sprawdzany pod kątem nieprawidłowych częstotliwości względnych przy dolnym dyskryminatorze, obecności więcej niż jednego pików oraz nieprawidłowej szerokości rozkładu.

Średnia objętość płytek krwi (MPV) jest parametrem wyliczonym z następującego wzoru:

$$\text{MPV [fl]} = (\text{PCT [\%]} / \text{PLT [tys./mm}^3]) \times 10000,$$

gdzie PCT oznacza hematokryt płytkowy, będący wskaźnikiem objętości płytek krwi, który wyliczany jest z częstotliwości rozkładu płytek krwi.

4.1.3.2. Parametry biochemiczne

W celu oznaczenia parametrów wątrobowych (ALT, AST), stężenia kreatyniny, kwasu moczowego oraz ewentualnie dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH), mocznika i białka całkowitego w surowicy krwi, krew pobierano na tzw. skrzep (z aktywatorem krzepnięcia) w objętości 5-7,5 ml. Aby zaszło prawidłowe wykrzepianie, po

pobranii krwi próbkę umieszczano w statywie, pionowo.

Do oznaczenia **aminotransferazy alaninowej** wykorzystuje się fakt, że ALT katalizuje reakcję pomiędzy alaniną i 2-oksoglutaranem. Powstały w reakcji pirogronian jest następnie zredukowany przez NADH do L-mleczanu i NAD (reakcja katalizowana przez LDH). Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do aktywności katalitycznej ALT. Oznacza się ją poprzez pomiar spadku absorbancji przy długości fali 340 nm.

W celu oznaczenia **aminotransferazy asparaginianowej** zastosowano metodę Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC), bez użycia fosforanu pirydoksalu. AST katalizuje reakcję przeniesienia grup aminowych pomiędzy L-asparaginianem i 2-oksoglutaranem. Powstaje L-glutaminian i szczawiooctan, który następnie, w obecności dehydrogenazy jabłczanowej, reaguje z NADH, który utleniany jest do NAD. Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do aktywności katalitycznej AST. Tak samo jak w przypadku ALT, oznacza się ją poprzez pomiar spadku absorbancji przy długości fali 340 nm.

W celu oznaczenia stężenia **kreatyniny** w surowicy krwi zastosowano metodę kolorymetryczną, która wykorzystuje fakt, że w środowisku zasadowym kreatynina reaguje z kwasem pikrynowym i powstaje żółto-czerwony kompleks. Ilość wytworzonego barwnika jest wprost proporcjonalna do stężenia kreatyniny w próbce. Oznaczenia dokonuje się poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości fali 505 nm.

Kwas moczowy oznaczano metodą enzymatyczno-kolorymetryczną, która wykorzystuje fakt rozszczepiania kwasu moczowego przez urykazę, z której to reakcji powstaje alantoina i nadtlenek wodoru. Nadtlenek wodoru w obecności peroksydazy reaguje z 4-aminofenazonem tworząc czerwony barwnik chinoinimowy. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia kwasu moczowego w próbce. Oznaczenie wykonywane jest poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości fali 546 nm.

4.1.3.3. Ocena białkomoczu

Stężenie białka w moczu (w badaniu ogólnym moczu) oceniono przy pomocy fotometrii odbiciowej. Badanie analityczne moczu wykonywano przy użyciu suchych testów paskowych. Po zwilżeniu takiego paska badanym moczem, fotometr przeprowadza pomiary na zasadzie

fotometrii odbiciowej każdego pola paska. Natężenie odbitego światła uzależnione jest od zabarwienia pola reakcyjnego. Natomiast natężenie zmiany barwy pola paska odzwierciedla stężenie analizowanej substancji w próbce.

Stężenie białka ocenia się metodą opartą na reakcji tzw. „błędu białkowego” wskaźnika pH, która jest szczególnie czuła na albuminę. Pole paskowe impregnowane jest błękitem bromotymolowym i odpowiednim buforem o pH kwaśnym. Białka jako akceptory jonów H^+ powodują obniżenie ich stężenia, powodując zmianę zabarwienia.

Oznaczając **dobową utratę białka**, analizator ocenia stężenie białka w moczu metodą turbidymetryczną. Reakcja przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie próbka jest inkubowana w roztworze alkalicznym zawierającym EDTA, który denaturuje białko i wyklucza interferencję ze strony jonów magnezu. W drugim etapie dodawany jest chlorek benzetonium, który powoduje zmętnienie, które odczytywane jest przy długości fali 505 nm.

4.2. 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi

U pacjentek ze stanem przedzucawkowym wykonano 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi z wykorzystaniem rejestratora ciśnienia krwi HoICARD CR-07 firmy Aspel. Ciśnienie mierzone było co 30 minut. Analizie poddano maksymalne wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego oraz średnie wartości całodobowe skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

4.3. Ultrasonograficzna ocena dobrostanu i wzrastania płodu

Badania dopplerowskie przepływu krwi wykonywano przy pomocy aparatu firmy GE Voluson E8, zaopatrzonego w głowice o zmiennej częstotliwości 3.5 oraz 5.0 MHz, pracujące w czasie rzeczywistym z opcją fali pulsacyjnej oraz kodowania kolorem. Ciężarna w trakcie badania przyjmowała pozycję półleżącą, lekko na lewym boku, aby uniknąć zmian hemodynamicznych wywołanych uciskiem na żyłę główną dolną. Wszystkie badania dopplerowskie wykonywane były w bezruchu płodu oraz podczas nieobecności aktywności oddechowej płodu i ciężarnej.

Przeanalizowano przepływy krwi w tętnicy macicznej (ang. *uterine artery*; UtA) obustronnie, w tętnicy pępowinowej (ang. *umbilical artery*; UA), żyły pępowinowej (ang. *umbilical vein*; UV) i tętnicy środkowej mózgu płodu (ang. *middle cerebral artery*; MCA). Wyznaczano współczynnik pulsacji (ang. *pulsatility index*; PI) w UA oraz MCA i obliczano wskaźnik mózgowo-pępowinowy (ang. *cerebro-placental ratio*; CPR) stanowiący iloraz MCA-PI oraz UA-PI. Za wartości nieprawidłowe w UA przyjęto wartości PI powyżej 95 percentyla, natomiast w MCA poniżej 5 percentyla. Wskaźnik CPR określano jako nieprawidłowy jeśli jego wartości znajdowały się poniżej 5 percentyla. Oceniono również występowanie braku przepływu końcoworozkurczowego (ang. *absent end-diastolic velocity*; AEDV) lub obecność wstecznego przepływu końcoworozkurczowego (ang. *reversed end-diastolic velocity*; REDV) w UA. W UV za nieprawidłowy uznawano przepływ krwi o charakterze pulsacyjnym. Analizę przepływu krwi w tętnicach macicznych przeprowadzano w odniesieniu do wartości współczynnika PI oraz obecności wcięcia wczesnorozkurczowego („notch”), a za wynik nieprawidłowy uznano wartości UtA-PI powyżej 1.2 i/lub obecność „notch”. Dokonano również oceny przepływu krwi w tętnicach macicznych w oparciu o tzw. skalę tętnic macicznych (ang. *uterine artery score*; UAS), gdzie suma punktów 3-4 wskazuje na niewydolność łożyska^{76,77}.

Profil biofizyczny płodu oceniono w skali 8-punktowej analizując następujące parametry ultrasonograficzne: ruchy oddechowe płodu, ruchy płodu, napięcie mięśniowe płodu, objętość płynu owodniowego. Za każdy parametr przyznawano 0 punktów w przypadku wyniku nieprawidłowego lub 2 punkty w przypadku wyniku prawidłowego⁷⁸. Parametry te oceniają stan układu nerwowego płodu, wskazując na ewentualną hipoksję. Aby parametr uznać za nieprawidłowy, obserwację należy prowadzić przez 30 minut.

Weryfikowano wiek ciążowy na podstawie wyników badania ultrasonograficznego (długości ciemieniowo-siedzeniowej; ang. *crown-rump length*; CRL) z pierwszego trymestru ciąży, jeśli były dostępne. Szacowaną masę ciała płodu (ang. *estimated fetal weight*; EFW) wyznaczano wg reguły Hadlock’a na podstawie pomiarów głowy: obwodu (ang. *head circumference*; HC) i wymiaru dwuciemieniowego (ang. *biparietal diameter*; BPD), obwodu brzucha (ang. *abdominal circumference*; AC) i długości kości udowej (ang. *femoral length*; FL)⁷⁹. Następnie wynik EFW odnoszono do wartości referencyjnych dla danego wieku ciążowego.

FGR, czyli ograniczenie wzrastania płodu, stwierdzano, gdy szacowana masa płodu

znajdowała się poniżej 3. percentyla lub gdy znajdowała się poniżej 10. percentyla z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie przepływów ocenionych metodą Dopplera: UA-PI powyżej 95. percentyla i/lub MCA-PI poniżej 5. percentyla i/lub CPR poniżej 5. percentyla i/lub UtA-PI powyżej 95. percentyla⁷⁷.

4.4. Parametry charakteryzujące przebieg porodu i stan noworodka

Analizie poddano wiek ciążowy w czasie porodu (wyznaczony na podstawie pierwszego dnia ostatniej miesiączki lub w oparciu o pomiar CRL w pierwszym trymestrze ciąży). Określono czy poród odbył się o czasie czy przedwcześnie. Poród przedwczesny zdefiniowano jako ten, który odbył się przed 259. dniem (przed skończonym 37. tygodniem) trwania ciąży⁸⁰.

Stopień utraty krwi w czasie porodu szacowano na podstawie oceny nasączenia standardowo stosowanych materiałów opatrunkowych i podkładów oraz wypełnienia specjalnych kalibrowanych naczyń/ pojemników⁸¹. Krwotok poporodowy definiowano w sposób tradycyjny jako utratę krwi w czasie porodu do 24 godzin po porodzie ≥ 500 ml w przypadku porodu drogami natury lub ≥ 1000 ml w przypadku cięcia cesarskiego⁸².

Bezpośrednio po porodzie oceniono stan noworodka stosując skalę Apgar (w pierwszej i piątej minucie po porodzie), według której analizuje się występowanie i nasilenie objawów świadczących o dobrostanie noworodka. Do ocenianych cech (za obecność których przyznaje się punkty: 2, 1 lub 0) należą: kolor skóry, czynność serca, reakcja na bodźce, napięcie mięśniowe, oddech⁸³.

Masę urodzeniową każdego noworodka odnoszono do wartości referencyjnych⁸⁴. Za noworodki za małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. [neonatal] *small for gestational age*; nSGA) uznawano te, których masa mieściła się poniżej 10. percentyla.

Od noworodków matek z małopłytkowością w ciągu 24 godzin po porodzie pobierano krew w celu oceny morfologii krwi obwodowej, w tym stężenia płytek krwi. Badanie to powtarzano ewentualnie pomiędzy 2. a 5. dobą życia. Małopłytkowość definiowano jako stężenie płytek krwi < 150 tys./mm³⁸⁵.

4.5. Analiza statystyczna

Zebrane dane poddano analizie statystycznej. Parametry oceniane w skali nominalnej opisano liczebnościami w każdej kategorii i odpowiadającymi im wartościami procentowymi. Do zbadania zależności w tabelach 2x2 użyto 2-stronnego testu dokładnego Fishera, a dla tabel o większej wymiarowości użyto testu Fishera-Freemana-Haltona.

Parametry wyrażone na skali interwałowej opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą, wartością minimalną oraz maksymalną. Sprawdzano zgodność tych parametrów z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Po wykazaniu zgodności badano homogeniczność wariancji testem Levena. Gdy wariancje były homogeniczne porównano parametry w dwóch grupach przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych, gdy wariancje były heterogeniczne zastosowano test Welcha. Gdy zgodność z rozkładem normalnym nie została potwierdzona zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitney'a.

Parametry w skali porządkowej opisano medianą i wartościami minimalną oraz maksymalną. Dla oceny parametrów w skali porządkowej wykorzystano nieparametryczny test Manna-Whitney'a.

Dla parametrów, które istotnie różniły się pomiędzy badanymi grupami wyznaczono krzywe ROC (ang. *Receiver Operating Characteristics curves*). Oceniono czułość, swoistość, pozytywną oraz negatywną wartość prognostyczną dla wybranych punktów odcięcia (tzw. *cut-off values*).

Do oceny korelacji zmiennych wykorzystano test korelacji liniowej Pearsona (współczynnik korelacji r) dla parametrów w skali interwałowej z rozkładem normalnym oraz test korelacji rangowej Spearmana (współczynnik korelacji R) dla parametrów w skali interwałowej bez rozkładu normalnego i parametrów w skali porządkowej.

Poziom istotności statystycznej wyznaczono dla $p < 0,05$.

Zebrane dane poddano analizie statystycznej za pomocą programu Dell Inc. (2016) Dell Statistica (*data analysis software system*), v. 13 oraz Cytel Studio StatXact 11 v. 11.1.0 (2016).

W ramach realizacji projektu podjęto współpracę z Pracownią Hemostazy Laboratorium Diagnostyki Hematologicznej Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W Pracowni wykonane zostały: badanie metodą tromboelastometrii rotacyjnej - testy INTEM, EXTEM, FIBTEM i APTM oraz oznaczenia podstawowych parametrów układu krzepnięcia - APTT, PT, PI, INR oraz stężenie fibrynogenu w osoczu krwi.

Pozostałe badania laboratoryjne, w tym oznaczenie D-dimerów, wykonano w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Ginekologiczno – Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Analizę statystyczną zebranego materiału wykonano w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Na prowadzenie badań została uzyskana zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Uchwała nr: 139/14; Aneks: 513/19). Wszystkie zakwalifikowane pacjentki otrzymały wyczerpującą pisemną oraz ustną informację dotyczącą celu i metodyki badania oraz podpisały świadomą zgodę na udział w nim.

5. Wyniki

5.1. Charakterystyka pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedzucawkowym

5.1.1. Dane demograficzne i kliniczne dotyczące przebiegu ciąży i porodu oraz stanu noworodka

a. Charakterystyka demograficzna i kliniczna wszystkich pacjentek ze stanem przedzucawkowym oraz podgrup z ciężkim i łagodnym stanem przedzucawkowym (tabela 7)

- **Parametry kliniczne dotyczące przebiegu stanu przedzucawkowego i stanu płodu**

Maksymalne ciśnienie tętnicze skurczowe w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym wynosiło $168 \pm 23,4$ mmHg, a rozkurczowe $116 \pm 15,9$ mmHg, natomiast średnie całodobowe ciśnienie skurczowe $137,4 \pm 13,6$ mmHg, a rozkurczowe $88,9 \pm 9,6$ mmHg. W podgrupie z ciężkim stanem przedzucawkowym wartości ciśnienia tętniczego krwi były jeszcze wyższe i istotnie różniły się od wartości ciśnień u pacjentek z łagodnym przebiegiem choroby.

W zakresie objawów klinicznych, które mogą występować w przebiegu preeklampsji istotnie częściej pojawiały się u pacjentek z grupy badanej w stosunku do grupy kontrolnej bóle głowy i obrzęki obwodowe, natomiast nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania zaburzeń widzenia i dolegliwości bólowych w okolicy nadbrzusza. Obrzęk płuc, jako ciężkie powikłanie stanu przedzucawkowego, nie rozwinął się u żadnej z pacjentek, a niewydolność nerek stwierdzono tylko u jednej. Nie zaobserwowano różnic w występowaniu wymienionych objawów pomiędzy ciężarnymi z ciężką i łagodną postacią choroby.

Ograniczenie wzrastania płodu stwierdzono w czasie ciąży u 18 (51,4%) pacjentek ze stanem przedzucawkowym, z czego 15 przypadków dotyczyło ciąż o ciężkim przebiegu preeklampsji. Nieprawidłowe wyniki badań dopplerowskich przepływu krwi w naczyniach maciczno-łożyskowych i płodowych stwierdzono u 21 (60%) wszystkich pacjentek ze stanem przedzucawkowym, z tego u 17 (77,3%) z jego ciężką postacią.

- **Parametry dotyczące przebiegu porodu**

Poród w grupie kontrolnej odbywał się średnio w $39 \pm 0,9$ tygodniu ciąży, w porównaniu z $35 \pm 4,4$ tygodniem ciąży u pacjentek ze stanem przedzucawkowym, w której to grupie

poród przedwczesny dotyczył 18 (52,9%) kobiet. Pacjentki z łagodną postacią preeklampsji rodziły średnio w $38 \pm 1,6$, a te, u których stwierdzono ciężki przebieg preeklampsji w $33 \pm 4,5$ tygodniu ciąży.

Cięcie cesarskie wykonano u 29 (85,3%) wszystkich pacjentek z preeklampsją, co istotnie różniło tę grupę pacjentek od grupy kontrolnej, w której cięciem cesarskim ukończono 15 ciąż (57,7%). Porównując natomiast pacjentki z ciężką i łagodną postacią choroby, istotnie częściej drogą cięcia cesarskiego rodziły pacjentki z ciężkim przebiegiem preeklampsji (100% *versus* 61,5%). Znieczulenie podpajęczynówkowe do cięcia cesarskiego wykonano u 25 (86,2%) rodzących ze stanem przedzucawkowym, a u 12 (80%) zdrowych ciężarnych, które to częstości nie różniły się istotnie. Nie zaobserwowano powikłań znieczulenia przewodowego (w tym krwiaka przestrzeni podpajęczynówkowej) u żadnej z pacjentek.

Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie szacowanej okołoporodowej utraty krwi pomiędzy grupami pacjentek. Krwotoku poporodowego nie stwierdzono u żadnej z nich.

- **Charakterystyka kliniczna noworodka**

Masa urodzeniowa noworodków wynosiła średnio $3332 \pm 578,0$ g w grupie zdrowych ciężarnych. W grupie ze stanem przedzucawkowym była istotnie niższa i wynosiła $2252 \pm 1068,6$ g. Masa urodzeniowa różniła się również istotnie pomiędzy noworodkami z ciąż powikłanych ciężką i łagodną postacią preeklampsji ($1809 \pm 1002,0$ *versus* $2967 \pm 754,8$ g). Ostatecznie stwierdzono, że 17 (58,6%) noworodków z ciąż powikłanych preeklampsją było za małych w stosunku do wieku ciążowego. Częstość występowania nSGA istotnie różniła się pomiędzy grupami z łagodną i ciężką postacią preeklampsji (23,1% *versus* 66,7%).

Noworodki z ciąż powikłanych stanem przedzucawkowym nie różniły się istotnie od noworodków z ciąż o przebiegu prawidłowym pod względem częstości występowania powikłań krwotocznych (krwawień śródczaszkowych i objawów skazy krwotocznej) oraz małopłytkowości u noworodka (choć tu zaobserwowano różnice na granicy istotności statystycznej, również pomiędzy noworodkami z ciąż powikłanych preeklampsją o ciężkim i łagodnym przebiegu).

Czas trwania hospitalizacji noworodka po porodzie był istotnie dłuższy w grupie noworodków z ciąż powikłanych preeklampsją niż w grupie kontrolnej ($22,3 \pm 30,3$ dni *versus* $3,8 \pm 1,6$ dni). Parametr ten również różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami

z ciężką i łagodną formą stanu przedrzucawkowego ($32,7 \pm 35,2$ dni *versus* $7,2 \pm 9,7$ dni). Zgon poporodowy dotyczył dwóch noworodków (7,1%) z grupy ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym.

W badanej populacji ciężarnych nie stwierdzono wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (PE) w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi (K) oraz pacjentek z podgrup z łagodną (PE łagodny) i ciężką postacią stanu przedrzucawkowego (PE ciężki).

Cecha/parametr	K (n=28)	PE (n=35)	p	PE łagodny (n=13)	PE ciężki (n=22)	P
CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I OGÓLNE CECHY KLINICZE						
wiek [lata]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	31 ± 5 30 (17-41)	30 ± 6 31 (19-42)	0,852	30 ± 5 30 (20-37)	31 ± 6 32 (19-42)	0,460
wiek ciążowy [tydzień]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	37 ± 3 37,5 (31-40)	33 ± 4 33 (23-40)	0,002**	36 ± 3 36 (31-40)	32 ± 4 31 (23-40)	0,002**
masa ciała ciężarnej [kg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	75 ± 11,7 73 (60-105)	80 ± 12,3 80 (51-112)	0,137	86 ± 12,8 83 (68,5-112)	77 ± 14,5 80 (51-106)	0,103
PARAMETRY KLINICZNE DOTYCZĄCE PRZEBIEGU STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO I STANU PŁODU						
maksymalne ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	117 ± 10,4 120 (100-140)	168 ± 23,4 169 (110-218)	0,001***	155 ± 21,5 156 (110-187)	175 ± 21,6 178 (124-218)	0,012*
maksymalne ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	74 ± 7,9 70 (60-90)	116 ± 15,9 118 (70-138)	0,001***	110 ± 19,4 110 (70-138)	119 ± 12,8 119 (94-135)	0,012*
średnie całodobowe ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	-	137,4 ± 13,6 137,0 (106,1-160,0)		127,2 ± 9,5 127,3 (106,1-141,1)	143,8 ± 12,0 145,0 (111,2-160,0)	0,001***
średnie całodobowe ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	-	88,9 ± 9,6 86,6 (66,5-106,6)		81,1 ± 5,8 80,6 (66,5-91,7)	93,8 ± 8,1 92,3 (83,2-106,6)	0,001***
leczenie nadciśnienia: metyldopa; n (%) metyldopa + inne leki hipotensyjne; n (%)	0 (0%) 0 (0%)	16 (45,7%) 19 (54,3%)	-	9 (69,2%) 4 (30,8%)	7 (31,8%) 15 (68,2%)	0,042*

ból głowy; n (%)	0 (0%)	6 (17,1%)	0,029*	1 (7,7%)	5 (22,7%)	0,377
zburzenia widzenia; n (%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0 (0%)	1 (4,6%)	1,000
ból w nadbrzuszu; n (%)	0 (0%)	4 (11,4%)	0,122	0 (0%)	4 (18,2%)	0,274
obrzęki obwodowe; n (%)	0 (0%)	14 (40%)	0,001***	5 (38,5%)	9 (40,9%)	1,000
obrzęk płuc; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-			
niewydolność nerek; n (%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000			
FGR; n (%)	0 (0%)	18 (51,4%)	0,001***	3 (23,1%)	15 (68,2%)	0,015*
nieprawidłowe przepływy w USG; n (%)	0 (0%)	21 (60%)	0,001***	4 (30,8%)	17 (77,3%)	0,012*
obniżona wartość CPR; n (%)	0 (0%)	10 (28,57%)	0,002**	1 (7,69%)	9 (40,9%)	0,055^
UAS 3-4 punkty; n (%)	0 (0%)	12 (34,3%)	0,001***	2 (15,4%)	10 (45,5%)	0,139
profil biofizyczny płodu; mediana (min.-maks.)	8 (6-8)	8 (6-8)	0,855			
PARAMETRY DOTYCZĄCE PORODU						
poród- tydzień ciąży; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	39 ± 0,9 39 (37-40)	35 ± 4,4 35,5 (23-40)	0,001***	38 ± 1,6 38 (35-40)	33 ± 4,5 33 (23-40)	0,001***
poród przedwczesny; n (%)	0 (0%)	18 (53%)	0,001***	2 (15,4%)	16 (76,2%)	0,001***
sposób ukończenia ciąży: PSN; n (%) C.C.; n (%) W.P.; n (%)	11 (42,3%) 15 (57,7%) 0 (0%)	4 (11,8%) 29 (85,3%) 1 (2,9%)	0,020*	4 (30,8%) 8 (61,5%) 1 (7,7%)	0 (0%) 21 (100%) 0 (0%)	0,009**
znieczulenie do C.C.: PP; n (%) ogólne; n (%)	12 (80%) 3 (20%)	25 (86,2%) 4 (13,8%)	0,675			
powikłania znieczulenia; n (%)	0 (0%)	0 (0%)				
szacowana utrata krwi [ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	381 ± 137 400 (100-600)	384 ± 104 400 (100-600)	0,761	265 ± 123 400 (100-500)	395 ± 91 400 (250-600)	0,650
krwotok okołoporodowy; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-			
CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA NOWORODKA						
masa urodzeniowa [g]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	3332 ± 578,0 3280 (2080-5000)	2252 ± 1068,6 2235 (320-3920)	0,001***	2967 ± 754,8 3080 (1340-3780)	1809 ± 1002,0 1465 (320-3920)	0,001***

nSGA; n (%)	0 (0%)	17 (58,6%)	0,001***	3 (23,1%)	14 (66,7%)	0,032*
Apgar w 1'; mediana (min.-maks.)	10 (8-10)	10 (1-10)	0,001***	10 (7-10)	9 (1-10)	0,002**
Apgar w 5'; mediana (min.-maks.)	10 (10-10)	10 (1-10)	0,001***	10 (8-10)	9 (1-10)	0,003**
krwawienie do OUN; n (%)	0 (0%)	2 (7,1%)	0,535	0 (0%)	2 (10%)	0,508
małopłytkowość u noworodka; n (%)	0 (0%)	6 (21,4%)	0,076^	0 (0%)	6 (30%)	0,060^
skaza krwotoczna; n (%)	0 (0%)	1 (3,5%)	1,000	0 (0%)	1 (4,8%)	1,000
zgon okołoporodowy; n (%)	0 (0%)	2 (7,1%)	0,535			
pobyt w szpitalu po porodzie [dni]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	3,8 ± 1,6 3,5 (2-8)	22,3 ± 30,3 5,5 (3-130)	0,001***	7,2 ± 9,7 4 (3-39)	32,7 ± 35,2 23 (3-130)	0,008**
<i>skrótly:</i> PSN- poród drogami natury; C.C.- cięcie cesarskie; W.P- wyciągacz próżniowy; PP- znieczulenie podpajęczynówkowe						
* - p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001- różnice istotne statystycznie; ^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej						

b. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentek z podgrup ze stanem przedrzucawkowym powikłanym i niepowikłanym małopłytkowością (tabela 8)

- **Parametry kliniczne dotyczące przebiegu stanu przedrzucawkowego i stanu płodu**

Analiza porównawcza podgrup ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym z i bez małopłytkowości nie wykazała różnic dotyczących wartości ciśnienia tętniczego krwi. Nie wykazano też różnic dotyczących leczenia farmakologicznego z zastosowaniem co najmniej dwóch leków (w obu grupach ponad 50% pacjentek wymagało politerapii). Analizowane objawy kliniczne, w tym zaburzenia widzenia, ból głowy i ból w nadbrzuszu występowały podobnie często w obu porównywanych podgrupach. Również częstość występowania ograniczenia wzrastania płodu oraz nieprawidłowości w zakresie badań dopplerowskich przepływów krwi w badanych naczyniach nie różniły się istotnie pomiędzy omawianymi grupami.

- **Parametry dotyczące przebiegu porodu**

Poród przedwczesny dotyczył znamiennej większej liczby pacjentek z małopłytkowością (100%) w stosunku do ciężarnych z preeklampsją z prawidłową liczbą płytek krwi (44,8%). Małopłytkowość wiąże się bowiem z ciężkim przebiegiem choroby, co zazwyczaj implikuje konieczność przedwczesnego ukończenia ciąży. Nie wykazano jednak różnic w liczbie przeprowadzonych cięć cesarskich pomiędzy omawianymi podgrupami pacjentek. Nie różniła się też istotnie szacowana ilość utraconej okołoporodowo krwi.

- **Charakterystyka kliniczna noworodka**

Masa urodzeniowa noworodków z ciąż powikłanych preeklampsją z małopłytkowością była znamiennej mniejsza, a częstość rozpoznania nSGA istotnie większa. Występowanie małopłytkowości u matki nie przełożyło się na stwierdzenie tego zaburzenia u noworodka i nie zaobserwowano różnic w występowaniu obniżonej liczby płytek krwi, krwawień do ośrodkowego układu nerwowego ani objawów skazy krwotocznej pomiędzy noworodkami z ciąż z preeklampsją powikłaną i niepowikłaną małopłytkowością.

Noworodki z ciąż powikłanych małopłytkowością hospitalizowane były po porodzie znamiennej dłużej niż te z ciąż z preeklampsją bez towarzyszącej trombocytopenii.

Tabela 8. Charakterystyka kliniczna pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym niepowikłanym małopłytkowością (PE bez TP) oraz powikłanym małopłytkowością (PE z TP).

Cecha/parametr	PE bez TP (n=29)	PE z TP (n=6)	p
CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I OGÓLNE CECHY KLINICZNE			
wiek [lata]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	29 ± 6 31 (19-40)	34 ± 5 33,5 (27-42)	0,099 [^]
wiek ciążowy [tydzień]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	35 ± 4 35 (28-40)	27 ± 3 28 (28-31)	0,001***
masa ciała [kg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	83 ± 13,8 82,5 (55-112)	69 ± 10,8 68 (51-80)	0,025**
PARAMETRY KLINICZNE DOTYCZĄCE PRZEBIEGU STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO I STANU PŁODU			
leczenie obecnie: metyldopa; n (%) metyldopa + inne leki hipotensyjne; n (%)	14 (48,28%) 15 (51,72%)	2 (33,33%) 4 (66,67%)	0,666
maksymalne ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	170 ± 23,3 169 (110-218)	158 ± 23,5 162 (124-180)	0,278
maksymalne ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	118 ± 16,3 120 (70-138)	105 ± 6,6 107,5 (94-110)	0,353
średnie całodobowe ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	138,4 ± 13,2 138,5 (106,1-160,0)	127,9 ± 16,9 127,6 (111,2 -145,0)	0,216
średnie całodobowe ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	88,9 ± 9,9 87,1 (66,5-106,6)	88,2 ± 7,6 84,3 (83,4-97,0)	0,908
leczenie obecnie: metyldopa; n (%) metyldopa + inne leki hipotensyjne; n (%)	14 (48,28%) 15 (51,72%)	2 (33,33%) 4 (66,67%)	0,666
ból głowy; n (%)	5 (17,2%)	1 (16,7%)	1,000
zburzenia widzenia; n (%)	1 (3,5%)	0 (0%)	1,000
ból w nadbrzuszu; n (%)	2 (33,3%)	2 (6,9%)	0,128
obrzęki obwodowe; n (%)	13 (44,8%)	1 (16,7%)	0,366
FGR; n (%)	13 (44,8%)	5 (83,3%)	0,177
nieprawidłowe przepływy w USG; n (%)	16 (55,2%)	5 (83,3%)	0,366
PARAMETRY DOTYCZĄCE PORODU			
poród- tydzień ciąży; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	36 ± 3,3 37 (28-40)	28 ± 4,5 27 (28-35)	0,003**
poród przedwczesny; n (%)	13 (44,8%)	5 (100%)	0,047*
sposób ukończenia ciąży PSN; n (%) C.C.; n (%) W.P.; n (%)	4 (13,79%) 24 (82,76%) 1 (3,45%)	0 (0%) 5 (100%) 0 (0%)	0,603
szacowana utrata krwi [ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	386 ± 110 400 (100-600)	370 ± 57 350 (300-450)	0,752
krwotok poporodowy; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA NOWORODKA			
masa urodzeniowa [g]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	2400 ± 1078,5 2440 (320-3920)	1391 ± 437,9 1400 (770-2000)	0,003**
nSGA; n (%)	12 (41,4%)	5 (100%)	0,045*
Apgar w 1'; mediana (min.-maks.)	10 (1-10)	9 (6-10)	0,592
Apgar w 5'; mediana (min.-maks.)	10 (1-10)	9 (7-10)	0,208
krwawienie do OUN; n (%)	1 (3,5%)	1 (20%)	0,284
skaza krwotoczna; n (%)	1 (3,5%)	0 (0%)	1,000
małopłytkowość u noworodka; n (%)	5 (17,9%)	1 (20 %)	1,000
pobyt w szpitalu po porodzie [dni]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	20 ± 31,1 5 (3-130)	37 ± 23,1 34 (11-72)	0,036*
<i>skrótly:</i> PSN- poród drogami natury; C.C.- cięcie cesarskie; W.P- wyciągacz próżniowy; PP- znieczulenie podpajęczynówkowe			
* - p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001– różnice istotne statystycznie; ^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej			

5.1.2. Dane laboratoryjne

a. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym oraz w podgrupach z ciężkim i łagodnym przebiegiem preeklampsji (tabela 9)

Średnie stężenie płytek krwi u pacjentek w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym wyniosło $174 \pm 71,0$ tys./mm³ i było istotnie statystycznie niższe niż wśród pacjentek zdrowych, u których średnio liczba płytek wyniosła $216 \pm 47,6$ tys./mm³. Poziomy płytek krwi były niższe u pacjentek z ciężkim w stosunku do ciężarnych z łagodnym stanem przedrzucawkowym, choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Natomiast różnica w częstości występowania małopłytkowości pomiędzy podgrupami z ciężką i łagodną postacią preeklampsji była na granicy istotności statystycznej (27,3% *versus* 0%), co wynikało między innymi z faktu, że u wszystkich pacjentek, u których stwierdzono poziom płytek poniżej 100 tys./mm³ z założenia rozpoznawano ciężki przebieg choroby nadciśnieniowej.

Wartości średniej objętości płytek krwi były istotnie wyższe u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do ciężarnych z grupy kontrolnej. Różnicy w tym aspekcie nie zaobserwowano pomiędzy pacjentkami z ciężką i łagodną postacią choroby.

Pojawienie się białkomoczu, jako podstawowe (poza nadciśnieniem) kryterium rozpoznania preeklampsji, stwierdzono u 34 (97,14%) z 35 pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Utrata białka z moczem w ciągu doby wynosiła średnio $2,84 \pm 3,14$ g u ogółu pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. W podgrupie z ciężką preeklampsją była istotnie większa niż wśród pacjentek z chorobą o łagodnym przebiegu ($4,1 \pm 3,43$ g *versus* $0,92 \pm 1,067$ g), choć nasilenie białkomoczu nie jest kryterium rozpoznania ciężkiego stanu przedrzucawkowego. Aż u 22 (62,9%) pacjentek ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono obniżone wartości białka całkowitego w surowicy krwi. Wartości te były porównywalne u pacjentek z łagodną i ciężką preeklampsją. Różnica w poziomie białka w surowicy krwi między grupą pacjentek ze stanem przedrzucawkowym a grupą kontrolną była na granicy istotności statystycznej.

Stężenie kreatyniny, której zbyt wysoki poziom w surowicy krwi jest kryterium diagnostycznym stanu przedrzucawkowego, u żadnej z badanych ciężarnych nie przekroczyło górnej granicy normy i było porównywalne w grupach z łagodną i ciężką postacią

preeklampsji. Natomiast stężenie kwasu moczowego było istotnie wyższe wśród pacjentek ze stanem przedzucawkowym w porównaniu z grupą kontrolną, osiągając wartości powyżej normy u 14 (40%) ciężarnych z preeklampsją. Parametr ten nie różnił się istotnie pomiędzy pacjentkami z ciężką i z łagodną postacią choroby.

Wartości stężenia aminotransferaz wątrobowych, których zbyt wysokie poziomy mogą być kryterium rozpoznania stanu przedzucawkowego, mieściły się w granicach normy u większości pacjentek z grupy z preeklampsją i nie różniły się istotnie od wartości w grupie kontrolnej. Analiza stężeń ALT i AST w grupach z ciężką i łagodną preeklampsją wykazała ich wyższe poziomy w grupie o ciężkim przebiegu choroby.

b. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w podgrupach pacjentek ze stanem przedzucawkowym powikłanym i niepowikłanym małopłytkowością (tabela 10)

Średnie stężenie płytek krwi w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym powikłanym małopłytkowością wynosiło $89 \pm 11,1$ tys./mm³ i było znamienne niższe niż w podgrupie bez trombocytopenii ($192 \pm 65,2$ tys./mm³). Wartości MPV nie różniły się pomiędzy grupami.

Nie wykazano również różnic w zakresie dobowej utraty białka z moczem oraz samego występowania białkomoczu pomiędzy omawianymi grupami. Nie różniły się też wartości stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi.

Natomiast stężenia aminotransferaz wątrobowych były istotnie wyższe w podgrupie ciężarnych ze stanem przedzucawkowym z małopłytkowością.

Normy i wartości referencyjne dla powyżej omówionych parametrów laboratoryjnych, do których odniesiono się w analizie pochodzą z kryteriów rozpoznania stanu przedzucawkowego przedstawionych w 2013 roku przez ACOG oraz z opracowania Abbassi-Ghanavati i współautorów z 2009 roku^{24,86}.

Tabela 9. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (PE) w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi (K) oraz pacjentek z podgrup z łagodną (PE łagodny) i ciężką postacią stanu przedrzucawkowego (PE ciężki).

Parametr laboratoryjny	K (n=28)	PE (n=35)	p	PE łagodny (n=13)	PE ciężki (n=22)	p
PLT [tys./mm ³]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	216 ± 47,6 209,5 (129-340)	174 ± 71,0 162 (70-432)	0,002**	188 ± 40,3 182 (136-262)	166 ± 84,0 151,5 (70-432)	0,120
PLT < 100 tys./mm ³ ; n (%)		6 (17,1%)	-	0 (0%)	6 (27,3%)	0,065^
MPV [fl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	10,8 ± 0,8 10,9 (9,0-12,4)	11,6 ± 1,0 11,6 (9,8-13,4)	0,001***	11,6 ± 1,1 11,5 (9,8-13,4)	11,7 ± 0,9 11,6 (10,4-13,3)	0,780
białko w moczu [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	-	134,6 ± 173,0 60,3 (0,0-820,2)	-	44,7 ± 65,3 21,8 (0,0-239,0)	187,8 ± 195,0 138,5 (13,5-820,2)	0,001***
DUB [g/24 godz.]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	-	2,84 ± 3,14 1,975 (0,310-10,640)	-	0,923 ± 1,066 0,440 (0,310-3,490)	4,098 ± 3,429 2,885 (0,360-10,640)	0,003**
obecność białkomoczu; n (%)	0 (0%)	34 (97,1 %)	0,001***	12 (92,3%)	22 (100%)	0,371
białko całkowite w surowicy [g/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	6,16 ± 0,45 6,08 (5,75-6,64)	5,51 ± 0,60 5,53 (4,13-6,69)	0,080^	5,63 ± 0,54 5,50 (4,84-6,69)	5,44 ± 0,64 5,55 (4,13-6,43)	0,986
białko całkowite < normy (5,6 g/dl); n (%)	0 (0%)	22 (62,9%)	0,000**	8 (61,5%)	14 (63,6%)	1,000
kreatynina w surowicy [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	-	0,66 ± 0,12 0,62 (0,50-0,92)	-	0,60 ± 0,51 0,56 (0,50-0,79)	0,68 ± 0,12 0,67 (0,52-0,92)	0,138
kreatynina > normy (>1,1 mg/dl); n (%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
kwas moczowy [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	4,2 ± 0,8 4,1 (3,5-5,0)	6,0 ± 1,2 6,1 (3,7-9,9)	0,012*	6,1 ± 1,6 6,0 (3,8-9,9)	5,9 ± 1,0 6,2 (3,7-7,9)	0,686
kwas moczowy > normy (6,3 mg/dl); n(%)	-	14 (40%)	-	5 (38,5%)	9 (40,9%)	1,000
mocznik [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	18,9 ± 6,0 18,4 (13,2-25,2)	24,0 ± 9,8 21,1 (7,6-58,8)	0,255	22,4 ± 8,1 18,9 (7,6-34)	24,9 ± 10,6 23,2 (14,1-58,8)	0,798
ALT [j.m./l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	31,2 ± 19,0 33,1 (9,6-49,0)	28,0 ± 32,2 15,1 (6,7-149,0)	0,331	12,9 ± 5,9 12,5 (6,9-25,3)	35,6 ± 37,2 26,1 (6,7-149,0)	0,111

AST [j.m./l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	33,1 ± 22,9 17,9 (12,9-63,7)	28,1 ± 22,0 18,9 (8,5-110,1)	0,930	15,9 ± 4,9 16,0 (8,5-26,4)	34,1 ± 24,7 28,0 (12,5-110,1)	0,009**
ALT lub AST 2x > ggn; n (%)	0 (0%)	3 (8,6%)	0,622	0 (0%)	3 (13,6%)	0,279
<i>skrót</i> : ggn- górna granica normy						
* - p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001 – różnice istotne statystycznie						
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej						
wartości referencyjne dla stężenia białka całkowitego, kwasu moczowego, ALT i AST wg ⁸⁶						

Tabela 10. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych pacjentek z grupy ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym niepowikłanym małopłytkowością (PE bez TP) oraz powikłanym małopłytkowością (PE z TP).

Parametr laboratoryjny	PE bez TP (n=29)	PE z TP (n=6)	p
PLT [tys./mm ³]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	192 ± 65,2 177 (108-432)	89 ± 11,1 92 (70-99)	0,002*
MPV [fl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	11,5 ± 1,0 11,3 (9,8-13,4)	12,2 ± 0,7 11,9 (11,6-13,2)	0,139
DUB [g/24 godz.]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	2,974 ± 3,265 2,110 (0,310-10,640)	1,510 ± 1,026 1,840 (0,360-2,330)	0,489
obecność białkomoczu; n (%)	28 (96,6%)	6 (100%)	1,000
kreatynina w surowicy [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	0,66 ± 0,13 0,62 (0,50-0,92)	0,65 ± 0,11 0,66 (0,53-0,77)	0,763
kreatynina > normy (>1,1 mg/dl); n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
kwas moczowy [mg/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	6,0 ± 1,3 6,1 (3,7-9,9)	5,8 ± 0,8 5,8 (4,7-6,9)	0,707
kwas moczowy > normy (6,3 mg/dl); n (%)	12 (41,4%)	2 (33,3%)	0,906
ALT [j.m./l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	15,7 ± 10,0 12,3 (6,7-42,0)	71,1 ± 46,2 60,6 (25,3-149,0)	0,001***
AST [j.m./l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	20,5 ± 10,5 16,8 (8,5-51,0)	54,4 ± 31,6 39,1 (27,7-110,1)	0,002**
ALT lub AST 2x > ggn; n (%)	0 (0%)	3 (50%)	0,003**
<i>skrót: ggn- górna granica normy</i>			
* p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – różnice istotne statystycznie			
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej			

5.2. Charakterystyka pacjentek z grupy z małopłytkowością izolowaną

Przeprowadzono analizę porównawczą pomiędzy grupami: wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną, pacjentek z małopłytkowością ciężarnych oraz pacjentek z pierwotną małopłytkowością immunologiczną a grupą kontrolną. Dodatkowo porównano parametry między grupą ciężarnych z GT a grupą z ITP.

5.2.1. Dane demograficzne i kliniczne dotyczące przebiegu ciąży i porodu oraz stanu noworodka

a. Charakterystyka demograficzna i kliniczna wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz w podziale na podgrupy z małopłytkowością ciężarnych i z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tabela 11)

- Parametry kliniczne dotyczące przebiegu choroby i stanu płodu**

Wśród badanych ciężarnych z małopłytkowością izolowaną żadna nie przejawiała w czasie ciąży objawów skazy krwotocznej. Nie stwierdzono też ciężkich powikłań krwotocznych. Jednak, głównie z uwagi na chęć utrzymania poziomów płytek krwi w granicach zalecanych i bezpiecznych przede wszystkim dla przebiegu porodu, pacjentki z małopłytkowością immunologiczną znamienne częściej wymagały leczenia farmakologicznego niż pacjentki z małopłytkowością ciężarnych, wśród których leczenie (w tym sterydami) nie było konieczne. Ponadto, u czterech pacjentek z małopłytkowością izolowaną (14,3%) konieczne było dodatkowe podanie koncentratu krwinek płytkowych przed samym porodem lub w trakcie jego trwania.

Małopłytkowość w poprzedniej ciąży stwierdzona była u dwóch pacjentek z małopłytkowością ciężarnych i u jednej z małopłytkowością immunologiczną. U ośmiu pacjentek z ITP (66,7%) chorobę rozpoznano już przed ciążą. Ogólnie, małopłytkowość przed obecną ciążą (w tym w poprzedniej ciąży) występowała w podgrupie z ITP znamienne częściej niż w podgrupie z GT. Trzy ciężarne z małopłytkowością immunologiczną leczone były farmakologicznie już przed zajściem w ciążę.

W trakcie trwania ciąży podejrzewano ograniczenie wzrastania płodu w sumie w czterech przypadkach ciąż powikłanych małopłytkowością izolowaną (w tym u dwóch pacjentek z GT i u jednej z ITP). Jednak po porodzie diagnoza nSGA została postawiona tylko u jednego

noworodka z grupy trzech ciąż powikłanych małopłytkowością izolowaną bez określonej przyczyny trombocytopenii.

Wyniki innych badań mających na celu ocenę dobrostanu płodu nie odbiegały od wyznaczonych norm.

- **Parametry dotyczące przebiegu porodu**

Pacjentki z małopłytkowością izolowaną rodziły średnio w $39 \pm 2,3$ tygodniu ciąży. Tylko w jednym przypadku odbył się poród przedwczesny z przyczyn niezwiązanych z małopłytkowością. U wszystkich ciężarnych z GT i z ITP poród odbył się o czasie.

W grupie z małopłytkowością izolowaną (w tym w podgrupach z GT i ITP) poród częściej odbywał się siłami i drogami natury niż w sposób operacyjny, choć nie wykazano tu istotnych statystycznie różnic. Wyciągacz próżniowy zastosowano w sumie w dwóch przypadkach porodów u pacjentek z małopłytkowością. Znieczuleń zewnątrzoponowych do porodu siłami natury w grupie badanej nie wykonywano. Do cięć cesarskich, które z różnych wskazań odbyły się w grupie pacjentek z małopłytkowością izolowaną, aż w 80% przypadków znieczulano rodzące ogólnie (istotnie częściej niż w grupie zdrowych ciężarnych). Wszystkie pacjentki z ITP znieczulone były ogólnie. W grupie ciężarnych z małopłytkowością jedynie u dwóch pacjentek (obie z rozpoznaniem GT) wykonano znieczulenie podpajęczynówkowe. Nie stwierdzono żadnych powikłań tego znieczulenia.

Szacowana utrata krwi w czasie porodu była podobna w grupach badanych w stosunku do grupy kontrolnej. U żadnej pacjentki nie rozwinął się krwotok okołoporodowy.

- **Charakterystyka kliniczna noworodka**

Średnia masa urodzeniowa noworodków z ciąż powikłanych małopłytkowością wynosiła $3313 \pm 594,3$ g i nie różniła się istotnie w stosunku do grupy noworodków z ciąż niepowikłanych. Jak już wspomniano, tylko jeden noworodek z grupy ciąż z małopłytkowością izolowaną urodził się za mały w stosunku do wieku ciążowego.

Małopłytkowość stwierdzono u 7 (25%) noworodków z ciąż powikłanych małopłytkowością. Wszystkie te przypadki dotyczyły ciąż, w których rozpoznano pierwotną małopłytkowość immunologiczną. W grupie z ITP u 53,9% noworodków rozpoznano trombocytopenię, który to odsetek istotnie różnił się między omawianą grupą a grupą noworodków z ciąż

niepowikłanych oraz powikłanych GT. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że występowanie małopłytkowości u noworodka stanowiło jedno z kryteriów rozróżniających ITP od GT (tabela 3).

U jednego z noworodków z małopłytkowością stwierdzono objawy skazy krwotocznej. Natomiast u żadnego nie zdiagnozowano krwawień do ośrodkowego układu nerwowego.

Czas hospitalizacji po porodzie był dłuższy wśród noworodków z ciąż powikłanych małopłytkowością izolowaną niż w grupie kontrolnej ($7,3 \pm 9,6$ dni *versus* $3,8 \pm 1,6$ dni), choć różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Istotnie dłużej natomiast hospitalizowane były noworodki z ciąż z ITP, zarówno w stosunku do noworodków z ciąż niepowikłanych jak i powikłanych małopłytkowością ciężarnych ($7,5 \pm 5,1$ dni *versus* odpowiednio $3,8 \pm 1,6$ dni i $3,4 \pm 0,7$ dni).

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna pacjentek z grupy ciężarnych z małopłytkowością izolowaną (TP), w tym z małopłytkowością ciężarnych (GT) oraz pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).

Cecha/parametr	K (n=28)	TP (n=30)	GT (n=14)	ITP (n=13)	p _{K-TP}	p _{K-GT}	p _{K-ITP}	p _{GT-ITP}
CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I OGÓLNE CECHY KLINICZE								
wiek [lata]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	31 ± 5 30 (17-41)	28 ± 5 30 (20-38)	28 ± 5 29 (20-34)	29 ± 6 30 (20-38)	0,082	0,115	0,459	0,511
wiek ciążowy [tydzień]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	37 ± 3 37,5 (31-40)	36 ± 3 36,5 (28-40)	37 ± 3 37 (28-40)	35 ± 3 36 (29-40)	0,273	0,777	0,251	0,275
masa ciała ciężrnej [kg]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	75 ± 11,7 73 (60-105)	75 ± 11,1 71 (63-107)	71 ± 5,3 71 (63-84)	81 ± 13,7 80 (65-107)	0,994	0,357	0,153	0,012*
PARAMETRY KLINICZNE DOTYCZĄCE PRZEBIEGU CHOROBY								
leczenie obecnie: sterydy; n (%)	0 (0%)	7 (23,3%)	0 (0%)	4 (28,6%)	-	-	-	0,020*
IVIg; n (%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (7,1%)	-	-	-	-
KKP; n (%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)	1 (7,1%)	-	-	-	-
leczenie KKP przed porodem; n (%)	0 (0%)	4 (14,3%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)	-	0,316	0,333	1,000
objawy skazy krwotocznej; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
małopłytkowość przed ciążą; n (%)			2 (14,3%)	8 (66,7%)	-	-	-	0,002**
PARAMETRY DOTYCZĄCE PORODU								
poród- tydzień ciąży; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	39 ± 0,9 39 (37-40)	39 ± 2,3 39,5 (29-41)	40 ± 1,2 40 (37-41)	39 ± 1,2 40 (37-41)	0,040*	0,030*	0,060	0,820
poród przedwczesny; n (%)	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
sposób ukończenia ciąży: PSN; n (%)	11 (42,3%)	16 (57,1%)	8 (66,67%)	7 (53,9%)	0,157	0,070	0,220	0,827
C.C.; n (%)	15 (57,7%)	10 (35,7%)	3 (25%)	5 (38,5%)				
W.P.; n (%)	0 (0%)	2 (7,1%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)				

znieczulenie do C.C.: PP; n (%)	12 (80%)	2 (20%)	2 (66,7%)	0 (0%)	0,003**	1,000	0,004**	0,107
ogólne; n (%)	3 (20%)	8 (80%)	1 (33,3%)	5 (100%)				
powikłania znieczulenia; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
szacowana utrata krwi [ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	381 ± 137 400 (100-600)	351 ± 126 325 (150-700)	313 ± 119 275 (150-500)	377 ± 135 400 (200-700)	0,272	0,120	0,637	0,219
krwotok poporodowy; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
płytki krwi po porodzie [tys./mm ³]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	219 ± 49,7 224 (117-347)	86 ± 111 85,5 (46-140)	101 ± 23 106 (58-131)	72 ± 20 69 (46-113)	0,001***	0,001***	0,001***	0,002**
płytki krwi po porodzie < 100 tys./mm ³ ; n (%)	0 (0%)	19 (67,9%)	5 (41,7%)	12 (92,3%)	0,001***	0,002**	0,001***	0,011*
CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA NOWORODKA								
masa urodzeniowa [g]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	3332 ± 578,0 3280 (2080-5000)	3313 ± 594,3 3260 (1295-4100)	3515 ± 431,6 3600 (2720-4040)	3385 ± 392,8 3240 (2970-4100)	0,690	0,285	0,754	0,328
nSGA; n (%)	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Apgar w 1'; mediana (min.-maks.)	10 (8-10)	10 (6-10)	10 (8-10)	10 (6-10)	0,028*	0,598	0,016*	0,139
Apgar w 5'; mediana (min.-maks.)	10 (10-10)	10 (6-10)	10 (6-10)	10 (8-10)	0,014*	0,157	0,004**	0,242
małopłytkowość u noworodka; n (%)	0 (0%)	7 (25%)	0 (0%)	7 (53,9%)	0,010*	-	0,001***	0,005**
krwawienie do OUN; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
skaza krwotoczna; n (%)	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	1 (7,7%)	1,000	-	0,333	-
pobyt w szpitalu po porodzie [dni]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	3,8 ± 1,6 3,5 (2-8)	7,3 ± 9,6 4 (2-52)	3,4 ± 0,7 3,5 (2-4)	7,5 ± 5,1 7,0 (3-19)	0,069^	0,766	0,020*	0,041*
<i>skrótów:</i> KKP- koncentrat krwinek płytkowych; PSN- poród drogami natury; C.C.- cięcie cesarskie; W.P- wyciągacz próżniowy; PP- znieczulenie podpajęczynówkowe								
* p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – różnice istotne statystycznie								
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej								

5.2.2. Dane laboratoryjne

a. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w grupie wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz w podziale na podgrupy z małopłytkowością ciężarnych i z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tabela 12)

Średnie stężenie płytek krwi w czasie ciąży u pacjentek z małopłytkowością izolowaną wynosiło 71 ± 17 tys./mm³, w podgrupie z małopłytkowością ciężarnych 79 ± 13 tys./mm³, a w podgrupie z małopłytkowością immunologiczną 64 ± 16 tys./mm³. We wszystkich tych grupach liczba płytek krwi była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto, stężenia płytek były znacząco niższe w podgrupie z ITP w stosunku do pacjentek z GT.

Przeanalizowano krzywą ROC dla stężenia płytek krwi dla wystąpienia GT względem ITP. Wartość cut-off wyznaczono na ≤ 73 tys./mm³ (AUC=0,77; CI 95% 0,59-0,95; czułość= 0,85; swoistość= 0,64; p=0,016).

Wartości MPV były istotnie statystycznie wyższe w grupie i podgrupach z małopłytkowością niż w grupie zdrowych ciężarnych. Różnicy w tym aspekcie nie wykazano natomiast, gdy porównano podgrupy z GT i ITP.

Zbadano również poziomy płytek krwi u pacjentek po porodzie. We wszystkich grupach badanych (poza grupą kontrolną) były one wyższe niż w trakcie trwania ciąży. Wykazano również istotne różnice w stężeniach płytek krwi po porodzie pomiędzy grupą wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz podgrupami z GT i ITP w stosunku do grupy kontrolnej oraz pomiędzy podgrupami z małopłytkowością ciężarnych i z małopłytkowością immunologiczną.

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stężeń hemoglobiny i wartości hematokrytu pomiędzy grupami z małopłytkowością a grupą kontrolną ani pomiędzy podgrupami z GT i ITP.

Tabela 12. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych pacjentek z grupy wszystkich ciężarnych z małopłytkowością izolowaną (TP) oraz z grup z małopłytkowością ciężarnych (GT) oraz pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).

parametr laboratoryjny	K (n=28)	TP (n=30)	GT (n=14)	ITP (n=13)	p _{K-TP}	p _{K-GT}	p _{K-ITP}	p _{GT-ITP}
PLT [tys./mm ³]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	216 ± 47,6 209,5 (129-340)	71 ± 17 71,5 (36-99)	79 ± 13 79 (58-99)	64 ± 16 65 (38-94)	0,001***	0,001***	0,001***	0,001***
MPV [fl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	10,8 ± 0,8 10,9 (9,0-12,4)	12,4 ± 1,2 12,7 (9,6-14,0)	12,4 ± 1,1 12,5 (10,6-14,0)	12,6 ± 1,1 13,0 (10,5-13,8)	0,001***	0,001***	0,002**	0,747
PLT po porodzie [tys./mm ³]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	219 ± 49,7 224 (117-347)	86 ± 111 85,5 (46-140)	101 ± 23 106 (58-131)	72 ± 20 69 (46-113)	0,001***	0,001***	0,001***	0,002**
płytki krwi po porodzie < 100 tys./mm ³ ; n (%)	0 (0%)	19 (67,9%)	5 (41,7%)	12 (92,3%)	0,001***	0,002**	0,001***	0,012*
hemoglobina [g/dl]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	12,2 ± 1,1 12,3 (9,8-14,2)	11,6 ± 1,1 12,0 (9,8-14,5)	12,1 ± 1,1 12,0 (10,5-13,9)	12,0 ± 1,0 11,9 (10,6-14,5)	0,711	0,742	0,668	0,926
hematokryt; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	0,36 ± 0,03 0,37 (0,29-0,42)	0,35 ± 0,04 0,36 (0,25- 0,42)	0,34 ± 0,04 0,34 (0,25-0,42)	0,36 ± 0,02 0,36 (0,33-0,42)	0,637	0,307	0,815	0,272
* p < 0,05; ** - p<0.01; *** - p<0.001 – różnice istotne statystycznie ^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej								

5.3. Wyniki badań oceniających stan układu hemostazy w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym

5.3.1. Wyniki tromboelastometrii rotacyjnej

W tabeli 13 przedstawiono wyniki i ich statystyczne porównanie pomiędzy grupą badaną ze stanem przedrzucawkowym a grupą kontrolną oraz pomiędzy grupą pacjentek z łagodnym a grupą z ciężkim stanem przedrzucawkowym.

W tabeli 14 natomiast znajdują się wyniki pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, u których wystąpiła małopłytkowość w porównaniu z wynikami pacjentek ze stanem przedrzucawkowym bez małopłytkowości.

a. Parametry oceniające proces aktywacji krzepnięcia i kinetyki tworzenia się stabilnego skrzepu (CT, CFT, kąt alfa)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów oceniających wstępne procesy formowania się skrzepu pomiędzy grupą kontrolną a grupą pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w żadnym z czterech testów.

Porównując grupę pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym z grupą pacjentek z łagodną formą choroby, nie wykazano różnic w zakresie omawianych parametrów w testach INTEM, EXTEM i FIBTEM. Jedynie CFT i wartość kąta alfa w teście APTEM istotnie różniły się pomiędzy grupami, wskazując na wolniejsze powstawanie skrzepu po zahamowaniu fibrynolizy w grupie pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym.

W grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, u których rozwinęła się małopłytkowość stwierdzono istotnie dłuższe czasy CFT i mniejsze wartości kąta alfa w testach INTEM, EXTEM i APTEM w stosunku do pacjentek z pre eklampsją, u których nie wystąpiła małopłytkowość. CT nie różnił się istotnie pomiędzy tymi grupami w żadnym z testów.

b. Parametry oceniające spójność i sprężystość skrzepu (A10, A15, A20, A25, MCF, MCE)

Nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów charakteryzujących stabilność skrzepu pomiędzy grupą zdrowych ciężarnych a grupą ze stanem przedrzucawkowym. Jedynie średnia wartość parametru MCE w teście FIBTEM była istotnie wyższa (natomiast parametr MCF wykazał tendencję ku wartościom wyższym) w grupie z pre eklampsją, co wskazuje na większą sprężystość i spójność skrzepu u tych pacjentek.

Porównując grupy z łagodnym i ciężkim stanem przedrzucawkowym, jedynie amplituda spójności skrzepu w 15. minucie (A15) w teście INTEM była znacząco niższa, a wartościami parametrów A10, A25 i MCF wykazywały tendencję ku niższym wartościom, u pacjentek z postacią ciężką preeklampsji. W pozostałych testach różnic nie wykazano.

Natomiast w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym z małopłytkowością stwierdzono istotnie niższe wartości wszystkich parametrów oceniających spójność skrzepu w testach INTEM, EXTEM i APTM w stosunku do pacjentek, u których nie rozwinęła się trombocytopenia w przebiegu PE. Wszystkie te zmiany świadczą o mniejszej „wytrzymałości” skrzepu u pacjentek ze stężeniem płytek krwi $< 100 \text{ tys./mm}^3$. W teście FIBTEM różnic jednak nie zaobserwowano. Sprężystość skrzepu (MCE) w teście EXTEM była znacząco niższa u pacjentek z małopłytkowością, czego nie stwierdzono w teście FIBTEM.

c. Parametry oceniające proces lizy skrzepu (LI30, ML)

Wykazano, że średnie wartości maksymalnej lizy skrzepu (ML) w teście EXTEM były istotnie wyższe u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym niż w grupie kontrolnej. W teście INTEM różnica nie była znacząca.

d. Parametr oceniający tzw. komponentę płytkową (MCEplatelet)

Średnia wartość MCEplatelet była istotnie niższa u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w odniesieniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnej różnicy porównując ciężarne z łagodną i ciężką postacią preeklampsji. Natomiast u kobiet ze stanem przedrzucawkowym powikłanym małopłytkowością MCEplatelet było istotnie niższe niż u ciężarnych bez małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

Tabela 13. Porównanie wyników tromboelastometrii (ROTEM) pomiędzy grupą kontrolną (K) i grupą ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (PE) oraz pomiędzy grupami z łagodną (PE łagodny) i z ciężką postacią stanu przedrzucawkowego (PE ciężki).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K (n=28)	PE (n=35)	p	PE łagodny (n=13)	PE ciężki (n=22)	p
INTEM	CT [s]	200 ± 62,2 186,5 (143-473)	201 ± 27,7 195 (159-287)	0,189	203 ± 24,9 195 (179-266)	199 ± 29,7 194 (159-287)	0,505
	CFT [s]	69 ± 19,9 65 (31-112)	70 ± 23,4 64 (36-139)	0,841	62 ± 21,6 58 (36-110)	74 ± 23,8 70,5 (39-139)	0,170
	kąt alfa [°]	76 ± 3,8 76,5 (68-83)	76 ± 4,4 77 (63-82)	0,995	77 ± 4,2 78 (68-82)	75 ± 4,4 76 (63-82)	0,247
	A10 [mm]	62 ± 5,4 62 (51-74)	62 ± 6,6 61 (51-74)	0,755	64 ± 4,9 64 (57-72)	60 ± 7,1 61 (51-74)	0,060 [^]
	A15 [mm]	66 ± 5,8 66,5 (51-78)	65 ± 5,7 65 (56-78)	0,579	68 ± 3,6 67 (64-75)	64 ± 6,3 63 (56-78)	0,043*
	A20 [mm]	69 ± 4,5 68,5 (61-79)	68 ± 5,5 68 (58-79)	0,813	70 ± 3,9 69 (66-76)	67 ± 6,2 67 (58-79)	0,132
	A25 [mm]	70 ± 4,4 70 (62-80)	69 ± 5,3 69 (60-80)	0,820	72 ± 3,7 70 (67-77)	68 ± 5,8 70 (67-77)	0,072 [^]
	MCF [mm]	71 ± 4,2 71 (62-81)	71 ± 5,0 70 (62-81)	0,866	73 ± 3,5 72 (69-78)	70 ± 5,5 69,5 (62-81)	0,081 [^]
	ML [%]	7 ± 2,6 7 (4-10)	9 ± 4,0 7,5 (5-14)	0,555	-	-	-
EXTEM	CT [s]	60 ± 15,3 61 (34-99)	60 ± 15,6 59,5 (25-113)	0,983	57 ± 12,2 60 (25-71)	61 ± 17,3 59,5 (29-113)	0,957
	CFT [s]	82 ± 17,7 83 (52-126)	86 ± 30,9 78 (46-198)	0,832	78 ± 16,6 76,5 (58-114)	90 ± 36,2 78 (46-198)	0,564
	kąt alfa [°]	74 ± 3,5 75 (65-79)	74 ± 5,7 75 (54-81)	0,406	75 ± 3,6 75,5 (68-79)	74 ± 6,7 75 (54-81)	0,885
	A10 [mm]	60 ± 4,7 61 (52-71)	59 ± 6,7 60 (42-71)	0,621	62 ± 4,4 61 (57-71)	58 ± 7,3 59,5 (42-71)	0,072 [^]
	A15 [mm]	65 ± 4,8 66 (57-78)	64 ± 6,1 65 (49-74)	0,341	66 ± 3,5 65 (62-74)	63 ± 6,9 64 (49-73)	0,118
	A20 [mm]	67 ± 3,7 68 (60-75)	65 ± 5,7 65,5 (50-74)	0,430	67 ± 2,9 66,5 (65-74)	64 ± 6,5 65 (50-74)	0,103
	A25 [mm]	67 ± 3,4 68 (61-74)	66 ± 5,8 67 (46-75)	0,327	68 ± 2,8 67 (65-75)	64 ± 6,6 65,5 (46-75)	0,107

	MCF [mm]	69 ± 3,3 69 (62-75)	67 ± 5,9 67 (56-88)	0,170	68 ± 3,0 67 (65-76)	67 ± 7,0 66,5 (56-88)	0,191
	LI30 [%]	-	95 ± 9,4 99 (72-96)	-	100 ± 0,5 88 (72-96)	85 ± 12,2 88 (72-96)	-
	ML [%]	8 ± 5,0 6 (4-22)	14 ± 14,4 8 (5-67)	0,012*	8 ± 2,4 7 (6-14)	18 ± 17,9 10,5 (5-67)	0,225
	MCE	221 ± 33,5 223 (163-300)	221 ± 100,0 203 (127-733)	0,170	220 ± 35,2 203 (186-213)	221 ± 122,8 198,5 (127-733)	0,191
FIBTEM	CT [s]	56 ± 20,1 56 (18-109)	56 ± 10,9 54,5 (33-95)	0,893	55 ± 9,0 55,5 (36-67)	56 ± 12,0 54,5 (33-95)	0,828
	A10 [mm]	17 ± 3,4 17 (11-26)	18 ± 4,5 18,5 (9-26)	0,183	19 ± 5,0 20,5 (11-26)	17 ± 4,2 18 (9-26)	0,255
	A20 [mm]	18 ± 3,6 18 (12-27)	20 ± 4,6 20,5 (11-28)	0,107	21 ± 5,2 22,5 (13-27)	19 ± 4,3 20 (11-28)	0,356
	MCF [mm]	20 ± 4,3 20 (11-30)	23 ± 6,3 22,5 (12-39)	0,067^	24 ± 6,9 26 (14-32)	22 ± 6,1 21,5 (12-39)	0,365
	MCE	25 ± 6,8 24 (12-43)	30 ± 11,2 29 (14-64)	0,044*	32 ± 11,6 35 (16-47)	29 ± 11,0 27 (14-64)	0,287
APTEM	CT [s]	60 ± 17,7 64 (25-86)	68 ± 29,6 63 (33-202)	0,479	72 ± 20,8 68 (49-122)	66 ± 33,7 58 (33-202)	0,139
	CFT [s]	86 ± 21,3 83 (50-140)	83 ± 26,2 76,5 (51-169)	0,388	69 ± 16,0 62,5 (51-95)	91 ± 27,6 83 (59-169)	0,001***
	kąt alfa [°]	73 ± 4,3 74 (63-80)	75 ± 5,2 75,5 (58-86)	0,133	77 ± 3,9 78 (71-86)	73 ± 5,2 74 (58-81)	0,013*
	MCF [mm]	70 ± 3,6 70 (64-79)	70 ± 5,1 69,5 (58-79)	0,676	72 ± 4,1 70 (68-79)	69 ± 5,2 69 (58-79)	0,108
	MCEplatelet	195 ± 29,4 195 (145-257)	191 ± 96,5 176 (108-690)	0,038*	187 ± 30,7 177 (165-278)	193 ± 118,8 167 (108-690)	0,207
forma przedstawienia wyników: średnia ± SD; mediana (min.-maks.)							
* p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001 – różnice istotne statystycznie							
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej							

Tabela 14. Porównanie wyników tromboelastometrii (ROTEM) pomiędzy grupą pacjentek ze stanem przedrzucawkowym niepowikłanym małopłytkowością (PE bez TP) oraz powikłanym małopłytkowością (PE z TP).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	PE bez TP (n=29)	PE z TP (n=6)s	p
INTEM	CT [s]	200 ± 23,0 195 (172-266)	204 ± 47,4 188,5 (159-287)	0,630
	CFT [s]	64 ± 18,4 60 (36-110)	96 ± 27,7 95 (53-139)	0,001***
	kąt alfa [°]	77 ± 3,5 78 (68-82)	71 ± 4,0 72,5 (63-73)	0,002**
	A10 [mm]	64 ± 5,4 62 (52-74)	52 ± 1,6 51,5 (51-55)	0,001***
	A15 [mm]	67 ± 4,7 66 (57-78)	57 ± 1,6 56,5 (56-60)	0,001***
	A20 [mm]	70 ± 4,6 68 (60-79)	62 ± 5,2 59,5 (58-72)	0,004**
	A25 [mm]	71 ± 4,6 69 (61-80)	63,3 ± 5,0 61,5 (60-73)	0,005**
	MCF [mm]	72 ± 4,4 71 (62-81)	66 ± 4,9 64 (62-75)	0,008**
EXTEM	CT [s]	59 ± 12,2 59,5 (25-97)	66 ± 27,7 59 (29-113)	0,619
	CFT [s]	76 ± 17,4 74,5 (46-130)	132 ± 40,3 117 (98-198)	0,001***
	kąt alfa [°]	75 ± 3,7 76 (65-81)	67 ± 8,9 70,5 (54-75)	0,013**
	A10 [mm]	61,7 ± 4,6 61 (50-71)	49 ± 5,0 51 (42-54)	0,001***
	A15 [mm]	65 ± 4,8 65 (52-74)	57 ± 6,8 57 (49-68)	0,001***
	A20 [mm]	67 ± 4,7 66 (50-74)	58 ± 4,1 58 (52-62)	0,001***
	A25 [mm]	67 ± 5,2 67 (46-75)	59 ± 4,2 59,5 (54-64)	0,001***
	MCF [mm]	69 ± 5,5 67 (58-88)	61 ± 4,2 61,5 (56-66)	0,002**
	LI30 [%]	95 ± 9,2 99 (72-100)	-	-
	ML [%]	14,5 ± 14,9 9 (5-67)	-	-
	MCE	234 ± 105,5 203 (138-733)	161 ± 28,1 161 (127-194)	0,002**
FIBTEM	CT [s]	55 ± 11,1 54,5 (33-95)	59 ± 10,0 55,5 (50-72)	0,497
	A10 [mm]	19 ± 4,6 20 (9-26)	15 ± 3,3 13,5 (13-20)	0,076
	A20 [mm]	20 ± 4,8 22 (11-28)	17 ± 3,0 15,5 (15-21)	0,118
	MCF [mm]	23 ± 6,5 23,5 (12-39)	19 ± 3,9 17 (16-25)	0,142
	MCE	31 ± 11,6 31 (14-64)	24 ± 6,2 20 (19-33)	0,142
	MCEplatelet	202 ± 102,5 179 (114-690)	137 ± 23,2 140 (108-161)	0,002**

APTEM	CT [s]	70 ± 32,0 63 (33-202)	60 ± 12,7 63 (44-73)	0,473
	CFT [s]	76 ± 17,9 73 (51-126)	117 ± 33,9 116 (70-169)	0,002**
	kąt alfa [°]	76 ± 4,0 76 (65-86)	69 ± 7,1 70,5 (58-77)	0,003**
	MCF [mm]	71 ± 4,3 70 (61-79)	64 ± 4,7 62,5 (58-71)	0,001***
forma przedstawienia wyników: średnia ± SD; mediana (min.-maks.)				
* p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001 – różnice istotne statystycznie				
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej				

5.3.2. Wyniki standardowych badań układu hemostazy (APTT, PT, PI, INR, fibrynogen, D-dimery)

Wyniki standardowych badań układu hemostazy i ich porównanie pomiędzy grupą kontrolną a grupą pacjentek ze stanem przedzucawkowym oraz pomiędzy grupami z łagodną i ciężką postacią preeklampsji przedstawiono w tabeli 15.

Wyniki analizy liczby płytek krwi oraz ich średniej objętości (oznaczenia również zaliczane do badań oceniających układ hemostazy) w poszczególnych grupach pacjentek i ich porównanie pomiędzy grupami przedstawiono w rozdziałach dotyczących charakterystyki grup badawczych.

Istotne różnice pomiędzy grupą zdrowych ciężarnych a grupą pacjentek ze stanem przedzucawkowym wykazano w zakresie parametrów oceniających zewnętrzny szlak aktywacji układu krzepnięcia. W grupie ciężarnych chorych czas protrombinowy był statystycznie dłuższy, a współczynnik INR wyższy. Wskaźnik protrombinowy miał wartości niższe w grupie ciężarnych z preeklampsją. APTT natomiast nie różnił się istotnie pomiędzy grupami, podobnie jak poziom D-dimerów. W aspekcie stężeń fibrynogenu wykazano istotną różnicę. Jego stężenie było niższe w grupie ciężarnych z preeklampsją.

Analiza statystyczna nie wykazała żadnych znaczących różnic w zakresie wyników standardowych parametrów oceny układu hemostazy między pacjentkami z łagodnym przebiegiem preeklampsji a tymi z ciężką postacią choroby.

Porównując pacjentki z i bez małopłytkowości w przebiegu stanu przedzucawkowego, jedynie stężenie fibrynogenu różniło się istotnie. Było niższe w grupie z trombocytopenią (tabela 16).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że średnie wartości omawianych parametrów mieściły się w zakresie wartości referencyjnych wyznaczonych dla kobiet ciężarnych we wszystkich analizowanych grupach i podgrupach⁸⁷.

Tabela 15. Porównanie wyników standardowych badań układu hemostazy pomiędzy grupą kontrolną (K) i grupą ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (PE) oraz pomiędzy grupami z łagodną (PE łagodny) i z ciężką postacią stanu przedrzucawkowego (PE ciężki).

Parametr	K (n=28)	PE (n=35)	p	PE łagodny (n=13)	PE ciężki (n=22)	p
APTT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	25,5 ± 1,5 25,4 (21,9-29,6)	26,3 ± 2,8 25,7 (21,6-34,5)	0,166	26,3 ± 2,0 26,1 (22,2-29,9)	26,3 ± 3,2 25,6 (21,6-22,2)	0,965
PT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	10,7 ± 0,7 10,7 (9,5-12,3)	9,9 ± 0,7 9,9 (8,6-11,7)	0,001***	10,0 ± 0,8 10,1 (9,1-11,7)	9,9 ± 0,7 9,9 (8,6-11,1)	0,481
PI [%]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	109,8 ± 9,0 109,5 (94,0-127,0)	122,0 ± 11,6 120,0 (99,0-144,2)	0,001***	120,6 ± 11,5 120,0 (99,0-136,3)	122,9 ± 11,9 122,5 (105,0-144,2)	0,589
INR; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	0,91 ± 0,08 0,91 (0,77-1,06)	0,83 ± 0,08 0,80 (0,70-1,01)	0,001***	0,84 ± 0,08 0,82 (0,74-1,01)	0,82 ± 0,08 0,80 (0,70-0,96)	0,488
fibrynogen [g/l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	4,55 ± 0,67 4,55 (3,09-5,95)	4,13 ± 1,07 4,02 (2,49-7,39)	0,017*	4,33 ± 0,91 4,12 (3,32-6,43)	4,01 ± 1,15 3,72 (2,49-7,39)	0,167
D-dimery [ng/ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	1477 ± 576,8 1214 (874-3170)	2183 ± 1617,2 1779,5 (409-6401)	0,132	1999 ± 2040,2 1478 (643-6401)	2252 ± 1492,2 2104 (409-6246)	0,418
* p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – różnice istotne statystycznie ^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej						

Tabela 16. Porównanie wyników standardowych badań układu hemostazy pomiędzy grupą pacjentek ze stanem przedzucawkowym bez małopłytkowości (PE bez TP) oraz grupą ze stanem przedzucawkowym z małopłytkowością (PE z TP).

Parametr	PE bez TP (n=29)	PE z TP (n=6)	P
APTT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	26,5 ± 3,0 26,1 (21,6-34,5)	25,5 ± 1,1 25,4 (23,9-27,3)	0,960
PT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	10,0 ± 0,7 10,0 (8,7-11,7)	9,6 ± 0,7 9,6 (8,6-10,4)	0,703
PI [%]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	121,1 ± 11,6 120,0 (99,0-143,0)	126,3 ± 12,0 122,0 (115,0-144,2)	0,553
INR; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	0,83 ± 0,08 0,80 (0,70-1,01)	0,79 ± 0,07 0,78 (0,70-0,87)	0,384
fibrynogen [g/l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	4,23 ± 1,11 4,02 (2,66-7,39)	3,65 ± 0,71 3,80 (2,49-4,31)	0,014*
D-dimery [ng/ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	2126 ± 1497,0 1730 (409-6401)	2425 ± 2247,4 1829 (527-6246)	0,489
* p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001 – różnice istotne statystycznie ^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej			

5.3.3. Zależność pomiędzy wynikami tromboelastometrii a wynikami standardowych badań układu hemostazy

Zależność pomiędzy wynikami standardowych badań układu hemostazy a parametrami ROTEM określano poprzez ocenę korelacji tych parametrów w poszczególnych grupach badanych (w grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedzucawkowym oraz w grupie z ciężką postacią preeklampsji), a także w grupie kontrolnej. Współczynniki korelacji przedstawiono w tabeli 17 i tabeli 18.

APTT skorelowano z parametrami testu INTEM, jako że obie te metody mają oceniać wewnątrzpochodny szlak krzepnięcia. Wykazano, że APTT koreluje pozytywnie jedynie z czasem krzepnięcia (CT) w grupie kontrolnej, czego już nie stwierdzono w podgrupach ze stanem przedzucawkowym.

Parametry oceniające wczesne etapy zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia (PT, PI i INR) skorelowano z parametrami testu EXTEM. W grupie kontrolnej stwierdzono, że PT, PI i INR korelują z parametrami oceny kinetyki tworzenia się skrzepu (CFT, kąt alfa), parametrami oceniającymi spójność skrzepu (A10, A15, A20, A25 i MCF) oraz z maksymalną sprężystością

skrzepu (MCE). W tej grupie jedynie czas CT nie korelował z czasem i współczynnikiem protrombinowym oraz INR.

W grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedrzucawkowym korelację wykazano tylko pomiędzy wynikami INR a MCE, natomiast w grupie z ciężką preeklampsją jedynie pomiędzy PT a MCE oraz pomiędzy INR a MCF i MCE.

Stężenie D-dimerów jako parametru mówiącego o nasileniu fibrylizacji skorelowano z wartościami maksymalnej lizy skrzepu (ML) w testach INTEM i EXTEM i nie wykazano istotnych korelacji w żadnej z badanych grup pacjentek.

Z kolei stężenie płytek krwi i wartości średniej objętości płytek krwi korelowano z parametrami testów INTEM i EXTEM, z pominięciem FIBTEM, w którym to wpływ płytek na jakość skrzepu zostaje zahamowany. W zakresie parametrów ROTEM oceniających proces aktywacji krzepnięcia i kinetyki tworzenia się stabilnego skrzepu, stężenie płytek nie korelowało z czasem CT w żadnej z grup, a z CFT i wartościami kąta alfa korelowało liniowo w grupie ze stanem przedrzucawkowym i w grupie z jego ciężką formą, zarówno w teście INTEM jak i EXTEM. Korelacje były silniejsze w podgrupie z ciężką preeklampsją. Wartości MCV również nie korelowały z czasem CT w żadnej z omawianych grup badanych ani w grupie kontrolnej. W grupie zdrowych ciężarnych nie wykazano też istotnej korelacji z czasem CFT i kątem alfa w teście INTEM, a w teście EXTEM korelacje były na granicy istotności. Natomiast wartości średniej objętości płytek krwi korelowały z CFT i kątem alfa w INTEM w grupie ze stanem przedrzucawkowym oraz z kątem alfa w teście INTEM w podgrupie z ciężką postacią preeklampsji.

W analizie parametrów oceniających spójność i sprężystość skrzepu (A10, A15, A20, A25, MCF, MCE) wykazano, że w grupie zdrowych ciężarnych stężenie płytek krwi korelowało (bądź wykazywało tendencję ku istotnym korelacjom) ze wszystkimi wymienionymi parametrami w testach INTEM i EXTEM. W grupie ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono liniowe korelacje pomiędzy PLT a wszystkimi omawianymi parametrami ROTEM w teście INTEM, a w teście EXTEM pomiędzy PLT a A10, A15 i A20 (korelacje z A25, MCF i MCE były na granicy istotności). Natomiast w podgrupie pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym wszystkie korelacje pomiędzy PLT a parametrami oceniającymi spójność skrzepu w teście INTEM były istotne, ponadto silniejsze niż w grupie wszystkich ciężarnych

z preeklampsją. W teście EXTEM jednak stężenie płytek krwi korelowało jedynie z parametrem A10 (natomiast korelacje z A15 i A20 były na granicy istotności statystycznej).

MPV nie korelowało z parametrami ROTEM oceniającymi spójność skrzepu w grupie kontrolnej oraz w grupie wszystkich ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym. W podgrupie z ciężką postacią preeklampsji parametr MPV korelował jedynie z A15 w INTEM (korelacja z A10 była na granicy istotności).

Stężenia fibrynogenu korelowały z czasem CT w EXTEM oraz parametrami testu FIBTEM oceniającymi spójność i sprężystość skrzepu (A10, A20, MCF i MCE) w grupie zdrowych ciężarnych. W grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym fibrynogen korelował tylko z A15 w teście INTEM, natomiast ze wszystkimi parametrami oprócz CT w testach EXTEM i FIBTEM. W podgrupie pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym stężenie fibrynogenu nie korelowało z parametrami testu INTEM, natomiast wykazano korelacje z parametrami oceniającymi spójność i sprężystość skrzepu w testach EXTEM i FIBTEM.

Z parametrem MCEplatelet, którego wynik mówi o wpływie płytek krwi na jakość skrzepu, korelowały następujące parametry: stężenie płytek krwi w grupie zdrowych ciężarnych (w grupie ze stanem przedrzucawkowym wykazano tendencję ku istotności) oraz stężenie fibrynogenu w grupie z preeklampsją i grupie z jej ciężką postacią.

Ocenie poddano także zależności pomiędzy hematokrytem a wartościami parametrów tromboelastometrii, ale nie stwierdzono żadnych istotnych korelacji.

Tabela 17. Korelacje między parametrami tromboelastometrii rotacyjnej a czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasem i wskaźnikiem protrombinowym oraz międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym w grupie zdrowych ciężarnych (K), w grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedzucawkowym (PE) oraz w podgrupie z ciężkim stanem przedzucawkowym (PE ciężki).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K				PE				PE ciężki			
		APTT [s]	PT [s]	PI [%]	INR	APTT [s]	PT [s]	PI [%]	INR	APTT [s]	PT [s]	PI [%]	INR
INTEM	CT [s]	0,41*				-0,06				0,01			
	CFT [s]	0,04				-0,02				0,02			
	kąt alfa [°]	-0,04				-0,06				-0,02			
	A10 [mm]	0,16				0,12				0,20			
	A15 [mm]	0,10				0,17				0,23			
	A20 [mm]	0,17				0,12				0,19			
	A25 [mm]	0,18				0,11				0,18			
	MCF [mm]	0,20				0,09				0,16			
EXTEM	CT [s]		0,06	0,13	-0,15		-0,11	0,07	-0,01		0,05	-0,02	0,06
	CFT [s]		0,49*	-0,42*	0,43*		-0,08	-0,03	-0,08		-0,16	0,02	-0,11
	kąt alfa [°]		-0,47*	0,44*	-0,42*		0,03	0,05	0,06		0,06	0,02	0,01
	A10 [mm]		-0,56*	0,49*	-0,50*		0,19	-0,11	0,22		0,27	-0,16	0,27
	A15 [mm]		-0,53*	0,56*	-0,56*		0,09	-0,07	0,17		0,17	-0,13	0,22
	A20 [mm]		-0,56*	0,48*	-0,49*		0,16	-0,14	0,22		0,27	-0,22	0,30
	A25 [mm]		-0,51*	0,46*	-0,46*		0,10	0,01	0,16		0,20	-0,18	0,24
	MCF [mm]		-0,49*	0,45*	-0,46*		0,20	-0,20	0,30^		0,35	-0,30	0,42*
	MCE		-0,45*	0,41*	-0,42*		0,27	-0,28	0,36*		0,44*	-0,38^	0,48*

forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji *r* lub *R*

* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie

^ $0,05 \leq p < 0,1$ - różnice na granicy istotności statystycznej

Tabela 18. Korelacje pomiędzy parametrami tromboelastometrii a stężeniem D-dimerów, stężeniem płytek krwi, średnią objętością płytek krwi oraz stężeniem fibrynogenu w grupie zdrowych ciężarnych (K), w grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (PE) oraz w grupie z ciężkim stanem przedrzucawkowym (PE ciężki).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K				PE				PE ciężki			
		D-d [ng/ml]	PLT [tys./mm ³]	MPV [fl]	FIB [g/l]	D-d [ng/ml]	PLT [tys./mm ³]	MPV [fl]	FIB [g/l]	D-d [ng/ml]	PLT [tys./mm ³]	MPV [fl]	FIB [g/l]
INTEM	CT [s]		0,13	-0,26	-0,19		0,05	0,15	-0,09		0,09	0,10	0,09
	CFT [s]		-0,17	-0,21	0,04		-0,50*	0,37*	-0,07		-0,56*	0,28	0,34
	kąt alfa [°]		0,15	0,24	0,01		0,57*	-0,49*	0,19		0,67*	-0,48*	0,13
	A10 [mm]		0,37^	0,25	0,04		0,67*	-0,33^	0,32^		0,74*	-0,39^	0,26
	A15 [mm]		0,36^	0,32	-0,04		0,64*	-0,26	0,40*		0,73*	-0,45*	0,33
	A20 [mm]		0,37^	0,26	0,07		0,55*	-0,20	0,28		0,59*	-0,23	0,22
	A25 [mm]		0,40*	0,26	0,06		0,53*	-0,17	0,25		0,55*	-0,20	0,20
	MCF [mm]		0,35^	0,29	0,01		0,47*	-0,11	0,26		0,49*	-0,14	0,21
	ML [%]	0,21				0,50				0,50			
EXTEM	CT [s]		-0,02	-0,29	-0,58*		-0,13	0,03	0,19		-0,17	0,18	0,22
	CFT [s]		-0,21	-0,34^	-0,18		-0,57*	0,23	-0,39*		-0,64*	0,30	-0,32
	kąt alfa [°]		0,07	0,35^	0,21		0,44*	-0,24	0,45*		0,51*	-0,30	0,42^
	A10 [mm]		0,42*	0,33^	0,21		0,49*	-0,14	0,51*		0,49*	-0,24	0,49*
	A15 [mm]		0,34^	0,23	0,11		0,36*	-0,08	0,60*		0,40^	-0,23	0,57*
	A20 [mm]		0,49*	0,27	0,27		0,34*	0,02	0,60*		0,36^	-0,10	0,59*
	A25 [mm]		0,50*	0,24	0,26		0,33^	0,07	0,57*		0,32	0,01	0,57*
	MCF [mm]		0,55*	0,15	0,27		0,33^	-0,09	0,61*		0,33	-0,21	0,60*
	MCE		0,58*	0,14	0,29		0,33^	-0,12	0,61*		0,33	-0,22	0,60*
	ML [%]	-0,17				-0,15				-0,38			
FIBTEM	CT [s]				-0,13				-0,08				0,13
	A10 [mm]				0,40*				0,60*				0,58*
	A20 [mm]				0,39*				0,59*				0,57*
	MCF [mm]				0,54*				0,54*				0,52*
	MCE				0,54*				0,54*				0,52*
MCEplatelet		0,60*	0,14	0,20		0,30^	-0,13	0,49*		-0,32	-0,24	0,57*	

Skróty: D-d – D-dimery; FIB - fibrynogen;
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji *r* lub *R*
* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie
^ $0,05 \leq p < 0,1$ - różnice na granicy istotności statystycznej

5.4. Zależność między wynikami tromboelastometrii i wynikami standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych stanu przedrzucawkowego w grupie ciężarnych z preeklampsją

Przeanalizowano zależności pomiędzy wynikami badań układu hemostazy (tromboelastometrii oraz badań standardowych, w tym parametrów płytkowych) a parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi, których wyniki mogą stanowić kryterium rozpoznania stanu przedrzucawkowego oraz jego ciężkiej postaci w grupie wszystkich pacjentek z preeklampsją.

- **Wyniki badań układu hemostazy a wartości ciśnienia tętniczego krwi (tabela 19 i tabela 20)**

Znaczna większość parametrów ROTEM nie korelowała z wartościami maksymalnego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego ani średniego całodobowego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Jedynie wartości maksymalnego ciśnienia rozkurczowego korelowały z CFT i wartością kąta alfa w teście EXTEM, a korelacja maksymalnego ciśnienia skurczowego z wartością kąta alfa w teście INTEM była na granicy istotności. Stwierdzono, że im wyższe maksymalne DBP u chorej ciężarnej tym krótszy czas tworzenia się skrzepu i tym większy kąt alfa w teście EXTEM, a im wyższe maksymalne SBP tym większy kąt alfa w teście INTEM.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi u pacjentek nie korelowały z wartościami standardowych parametrów oceny układu hemostazy, w tym również ze stężeniem płytek krwi.

- **Wyniki badań układu hemostazy a nasilenie białkomoczu (tabela 19 i tabela 20)**

Oceniono zależności pomiędzy wynikami badań układu hemostazy a wartościami dobowej utraty białka u pacjentek, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy. Jednak nasilenie białkomoczu nie korelowało z wartościami parametrów tromboelastometrii ani z wynikami standardowych badań układu hemostazy.

Tabela 19. Korelacje między wynikami tromboelastometrii rotacyjnej a wartościami ciśnienia tętniczego krwi i dobową utratą białka u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym.

Test ROTEM	Parametr ROTEM	SBP maksymalne	DBP maksymalne	SBP średnie całodobowe	DBP średnie całodobowe	DUB [g/24h]
INTEM	CT [s]	-0,24	-0,22	-0,31	-0,11	0,08
	CFT [s]	-0,05	-0,19	-0,12	-0,09	-0,02
	kąt alfa [°]	0,18	0,30	0,25	0,14	0,02
	A10 [mm]	0,02	0,21	0,25	0,15	0,05
	A15 [mm]	-0,01	0,18	0,19	0,19	0,05
	A20 [mm]	-0,11	0,11	0,08	0,10	0,10
	A25 [mm]	-0,13	0,09	0,04	0,07	0,07
	MCF [mm]	-0,15	0,06	0,03	0,08	0,10
	ML [%]	0,26	0,62	-0,13	-0,16	-1,0
EXTEM	CT [s]	-0,01	-0,09	0,15	0,14	-0,19
	CFT [s]	-0,26	-0,40*	-0,20	-0,15	-0,04
	kąt alfa [°]	0,33^	0,40*	0,21	0,17	-0,03
	A10 [mm]	0,19	0,25	0,14	0,11	0,01
	A15 [mm]	0,20	0,24	0,10	0,13	0,09
	A20 [mm]	0,15	0,18	-0,02	0,02	0,01
	A25 [mm]	0,11	0,09	-0,06	0,01	0,02

	MCF [mm]	0,18	0,15	0,15	0,19	0,02
	MCE	0,15	0,08	0,27	0,29	0,02
	LI 30 [%]	-0,40	-0,48	-0,59	-0,59	-0,29
	ML [%]	0,13	0,30	0,34	0,20	0,33
FIBTEM	CT [s]	0,09	-0,09	0,22	0,16	-0,22
	A10 [mm]	0,06	0,19	-0,12	-0,05	-0,17
	A20 [mm]	0,08	0,20	-0,09	-0,02	-0,18
	MCF [mm]	0,00	0,26	-0,11	-0,11	-0,23
	MCE	-0,02	0,26	-0,11	-0,12	-0,23
	MCEplatelet	0,16	0,06	0,29	0,31	0,09
APTEM	CT [s]	0,13	0,05	0,17	0,14	0,30
	CFT [s]	0,05	-0,30	0,13	0,16	-0,32
	kąt alfa [°]	-0,02	0,29	-0,10	-0,11	-0,29
	MCF [mm]	0,06	0,28	-0,04	-0,07	-0,01
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji r lub R						
* p < 0,05; ** - p<0.01; *** - p<0.001 – różnice istotne statystycznie;						
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej						

Tabela 20. Korelacje między wynikami standardowych badań układu hemostazy a wartościami ciśnienia tętniczego krwi i dobową utratą białka u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym.

Parametr	SBP maksymalne	DBP maksymalne	SBP średnie całodobowe	DBP średnie całodobowe	DUB [g/24h]
PLT [tys./mm ³]	-0,02	0,21	0,23	0,11	-0,09
MPV [fl]	-0,10	-0,12	-0,21	0,02	0,14
APTT [s]	0,11	0,09	0,12	0,16	0,09
PT [s]	0,18	0,29	0,17	-0,07	-0,12
PI [%]	-0,16	-0,20	-0,19	0,03	0,13
INR	0,19	0,22	0,19	-0,00	-0,09
fibrynogen [g/l]	0,17	0,19	0,09	0,09	-0,16
D-dimery [ng/ml]	0,22	0,11	0,25	0,11	0,39
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji <i>r</i> lub <i>R</i>					
* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie;					
^ $0,05 \leq p < 0,1$ - różnice na granicy istotności statystycznej					

5.5. Wartości dyskryminacyjne parametrów tromboelastometrii dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego, ciężkiego stanu przedrzucawkowego oraz stanu przedrzucawkowego powikłanego małopłytkowością

Wyznaczono i przeanalizowano krzywe ROC dla parametrów tromboelastometrii, których wartości różniły się istotnie statystycznie między analizowanymi grupami pacjentek.

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego (względem grupy kontrolnej)

Na podstawie analizy krzywych ROC wyznaczono następujące wartości cut-off jako wartości dyskryminacyjne dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego:

- $\geq 7\%$ dla ML w EXTEM (AUC= 0,72; CI 95% 0,56-0,88; p=0,0127);
- $\leq 188,41$ dla MCEplatelet (AUC= 0,65; CI 95% 0,51-0,79; p=0,0376).

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia ciężkiego stanu przedrzucawkowego (względem podgrupy z łagodną postacią stanu przedrzucawkowego)

Dla wystąpienia ciężkiego stanu przedrzucawkowego wyznaczono następujące wartości cut-off dla parametrów ROTEM:

- ≤ 63 mm dla A15 w INTEM (AUC=0,73; CI 95% 0,56-0,89; p=0,0277);
- ≥ 67 s dla CFT w APTEM (AUC=0,77; CI 95% 0,60-0,95; p=0,0090);
- $\leq 77^\circ$ dla kąta alfa w APTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,58-0,94; p=0,0129).

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego powikłanego małopłytkowością (względem podgrupy ze stanem przedrzucawkowym bez małopłytkowości)

Na podstawie analizy krzywych ROC wyznaczono następujące wartości cut-off dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego z małopłytkowością dla parametrów ROTEM:

- ≥ 90 s dla CFT w INTEM (AUC=0,83; CI 95% 0,61-1; p=0,0118);
- $\leq 73^\circ$ dla kąta alfa w INTEM (AUC=0,91; CI 95% 0,80-1; p=0,0020);
- ≤ 55 mm dla A10 w INTEM (AUC=0,99; CI 95% 0,95-1; p=0,0002);

- ≤ 60 mm dla A15 w INTEM (AUC=0,99; CI 95% 0,95-1; p=0,0002);
- ≤ 62 mm dla A20 w INTEM (AUC=0,88; CI 95% 0,67-1; p=0,0036);
- ≤ 62 mm dla A25 w INTEM (AUC=0,87; CI 95% 0,66-1; p=0,0048);
- ≤ 66 mm dla MCF w INTEM (AUC=0,85; CI 95% 0,63-1; p=0,0071);
- ≥ 98 s dla CFT w EXTEM (AUC=0,95; CI 95% 0,87-1; p=0,0007);
- $\leq 75^\circ$ dla kąta alfa w EXTEM (AUC=0,83; CI 95% 0,66-1; p=0,0122);
- ≤ 54 mm dla A10 w EXTEM (AUC=0,98; CI 95% 0,94-1; p=0,0003);
- ≤ 62 mm dla A20 w EXTEM (AUC=0,95; CI 95% 0,67-1; p=0,0007);
- ≤ 64 mm dla A25 w EXTEM (AUC=0,94; CI 95% 0,86-1; p=0,0008);
- ≤ 66 mm dla MCF w EXTEM (AUC=0,90; CI 95% 0,80-1; p=0,0021);
- $\leq 194,12$ dla MCE w EXTEM (AUC=0,90; CI 95% 0,80-1; p=0,0021);
- ≥ 111 s dla CFT w APTEM (AUC=0,88; CI 95% 0,69-1; p=0,0044);
- $\leq 70^\circ$ dla kąta alfa w APTEM (AUC=0,82; CI 95% 0,60-1; p=0,0167);
- ≤ 63 mm dla MCF w APTEM (AUC=0,85; CI 95% 0,65-1; p=0,0088);
- $\leq 160,78$ dla MCEplatelet (AUC=0,91; CI 95% 0,81-1; p=0,0018).

5.6. Wyniki badań oceniających stan układu hemostazy w grupie pacjentek ciężarnych z małopłytkowością izolowaną

5.6.1. Wyniki tromboelastometrii rotacyjnej

W tabeli 21 przedstawiono wyniki tromboelastometrii i ich statystyczne porównanie pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną z małopłytkowością izolowaną oraz podgrupami z GT i ITP.

Porównano również wartości ocenianych paramentów ROTEM pomiędzy podgrupą ciężarnych z GT a podgrupą z ITP jednak nie wykazano w tej analizie żadnych istotnych statystycznie różnic.

a. Parametry oceniające proces aktywacji krzepnięcia i kinetyki tworzenia się stabilnego skrzepu (CT, CFT, kąt alfa)

Wartości czasu krzepnięcia (CT) nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami pacjentek w żadnym teście.

Natomiast czas tworzenia się skrzepu (CFT) był istotnie dłuższy w grupie z małopłytkowością izolowaną oraz w podgrupach z GT i ITP niż w grupie z prawidłową liczbą płytek krwi w testach INTEM, EXTEM i APTEM. Jedynie analiza porównawcza CFT pomiędzy grupą kontrolną a podgrupą z małopłytkowością ciężarnych nie wykazała znamiennej różnicy.

Wartości kąta alfa w testach INTEM i EXTEM były istotnie mniejsze w grupie wszystkich cięż powikłanych małopłytkowością i w grupie cięż z ITP w stosunku do grupy kontrolnej. Porównanie wartości kąta alfa między grupą kontrolną a podgrupą z GT wykazało różnicę na granicy istotności statystycznej w teście INTEM, a brak istotnej różnicy w teście EXTEM. W teście APTEM natomiast, czyli po zahamowaniu fibrynolizy, różnic w zakresie kąta alfa pomiędzy grupami nie wykazano.

Podsumowując, procesy formowania się stabilnego skrzepu zachodziły wolniej i z mniejszym nasileniem u pacjentek z małopłytkowością niż u pacjentek zdrowych. Szczególnie różnica ta zaznaczyła się, gdy do grupy kontrolnej odniesiono pacjentki z ITP.

b. Parametry oceniające spójność i sprężystość skrzepu (A10, A15, A20, A25, MCF, MCE)

Wartości wszystkich parametrów ROTEM oceniających spójność skrzepu (od A10 do MCF) oraz wartości parametru MCE, czyli maksymalnej sprężystości skrzepu były istotnie

statystycznie mniejsze w grupie wszystkich ciężarnych z małopłytkowością ciężarnych i w podgrupach z GT i ITP w porównaniu do grupy kontrolnej w testach INTEM i EXTEM, a także w APTEM (tutaj jedynie różnica wartości MCF pomiędzy grupą z GT i grupą kontrolną była na granicy istotności statystycznej).

Jednak analiza porównawcza wartości ocenianych parametrów (A10, A20, MCF i MCE) po zahamowaniu wpływu płytek krwi na stabilność skrzepu, czyli w teście FIBTEM, nie wykazała różnic pomiędzy grupami pacjentek z małopłytkowością a grupą kontrolną.

c. Parametry oceniające proces lizy skrzepu (LI30, ML)

Wyników parametru LI30 nie porównywano między grupami, ponieważ tylko u kilku pacjentek wyniki te zostały określone w przebiegu badania ROTEM.

Wartości maksymalnej lizy skrzepu (ML) w teście INTEM porównano jedynie pomiędzy grupą kontrolną a wszystkimi pacjentkami z małopłytkowością i nie wykazano tu istotnej różnicy.

W teście EXTEM parametr ten również nie różnił się znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami ciężarnych.

d. Parametr oceniający tzw. komponentę płytkową (MCEplatelet)

Analiza parametru MCEplatelet wykazała, że różnica pomiędzy sprężystością skrzepu (MCE) w teście EXTEM i teście FIBTEM była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentek z grup z małopłytkowością niż w grupie kontrolnej. Czyli we wszystkich tych grupach wkład komponenty płytkowej w stabilność skrzepu był znacząco mniejszy niż w grupie pacjentek zdrowych.

Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą parametrów tromboelastometrii pomiędzy grupą pacjentek z małopłytkowością, u których stwierdzono stężenie płytek krwi mniejsze niż 80 tys./mm^3 a grupą z małopłytkowością z poziomem płytek powyżej 80 tys./mm^3 oraz pomiędzy grupą pacjentek, które urodziły noworodki, u których rozwinęła się małopłytkowość a grupą ciężarnych, które urodziły noworodki z prawidłową liczbą płytek krwi. Analizy te nie wykazały jednak żadnych istotnych różnic pomiędzy wartościami parametrów ROTEM.

Tabela 21. Porównanie wyników tromboelastometrii (ROTEM) pomiędzy grupą kontrolną (K) a grupami: wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną (TP), pacjentek z małopłytkowością ciężarnych (GT) i pacjentek z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz pomiędzy grupami z GT i ITP.

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K (n=28)	TP (n=30)	GT (n=14)	ITP (n=13)	p _{K-TP}	p _{K-GT}	p _{K-ITP}	p _{GT-ITP}
INTEM	CT [s]	200 ± 62,2 187 (143-473)	205 ± 43,2 193 (147-290)	210 ± 42,3 200 (163-287)	204 ± 49,4 209 (147-290)	0,396	0,240	0,695	0,709
	CFT [s]	69 ± 19,9 65 (31-112)	94 ± 33,2 90 (50-187)	88 ± 33,5 82 (50-187)	99 ± 27,8 99 (54-159)	0,001***	0,036*	0,004**	0,182
	kąt alfa [°]	76 ± 3,8 77 (68-83)	72 ± 4,9 73 (59-80)	73 ± 5,0 74 (59-80)	72 ± 5,1 72 (60-79)	0,005**	0,0704^	0,005**	0,273
	A10 [mm]	62 ± 5,4 62 (54-75)	55 ± 6,8 55 (40-70)	57 ± 6,9 56 (47-70)	54 ± 5,9 52 (45-63)	0,001***	0,010**	0,001***	0,192
	A15 [mm]	66 ± 5,8 67 (51-78)	60 ± 6,2 59 (46-73)	60,9 ± 6,1 60 (52-73)	59 ± 5,6 57 (50-67)	0,001***	0,008**	0,001***	0,382
	A20 [mm]	69 ± 4,5 69 (61-79)	63 ± 6,2 63 (49-75)	64 ± 6,1 64 (55-75)	62 ± 5,5 60 (52-70)	0,001***	0,012*	0,001***	0,271
	A25 [mm]	70 ± 4,4 70 (62-80)	64 ± 6,0 65 (51-76)	66 ± 5,9 66 (56-76)	63 ± 5,4 62 (52-71)	0,001***	0,014*	0,001***	0,278
	MCF [mm]	71 ± 4,2 71 (62-81)	66 ± 5,8 67 (52-77)	67 ± 5,7 67 (58-77)	65 ± 5,6 65 (52-73)	0,001***	0,017*	0,001***	0,371
	ML [%]	7 ± 2,6 7 (4-10)	10 ± 5,8 10 (5-18)	6 ± 1,4 6 (5-7)	15 ± 4,2 15 (12-18)	0,313	-	-	-
EXTEM	CT [s]	60 ± 15,3 61 (34-99)	60 ± 15,5 61 (36-100)	59 ± 13,4 61 (39-77)	60 ± 14,6 60 (36-86)	0,863	0,889	0,927	0,834
	CFT [s]	82 ± 17,7 83 (52-126)	112 ± 34,4 107 (55-195)	106 ± 17,7 104 (55-162)	111 ± 30,6 105 (69-162)	0,001***	0,019*	0,006**	0,694
	kąt alfa [°]	74 ± 3,5 75 (65-79)	71 ± 4,7 71 (61-81)	72 ± 5,1 71 (66-81)	71 ± 4,0 70 (63-76)	0,013*	0,213	0,008**	0,334
	A10 [mm]	60 ± 4,7 61 (52-71)	53 ± 7,0 53 (38-68)	54 ± 7,0 54 (44-68)	53 ± 6,5 52 (45-62)	0,001***	0,002**	0,005**	0,808
	A15 [mm]	65 ± 4,8 66 (57-78)	58 ± 6,3 58 (44-72)	59 ± 6,4 59 (49-72)	59 ± 5,5 57 (51-67)	0,001***	0,001***	0,001***	0,979
	A20 [mm]	67 ± 3,7 68 (60-75)	61 ± 6,2 61 (47-74)	62 ± 6,2 62 (52-74)	61 ± 5,7 60 (53-67)	0,001***	0,005**	0,004**	0,826

	A25 [mm]	67 ± 3,4 68 (61-74)	62 ± 6,1 62 (48-75)	64 ± 6,0 64 (53-59)	63 ± 5,5 62 (54-69)	0,001***	0,038*	0,001***	0,671
	MCF [mm]	69 ± 3,3 69 (62-75)	64 ± 5,6 64 (51-76)	65 ± 5,3 65 (56-76)	64 ± 5,3 65 (55-71)	0,001***	0,011*	0,016*	0,711
	ML [%]	8 ± 5,0 6 (4-22)	11 ± 8,4 7 (4-31)	8 ± 6,0 5 (4-18)	16 ± 10,9 14 (7-31)	0,579	0,579	0,050^	0,068^
	MCE	221 ± 33,5 223 (163-300)	184 ± 46,1 178 (104-317)	193 ± 49,8 182 (127-317)	185 ± 41 186 (122-245)	0,001***	0,033*	0,005**	0,678
FIBTEM	CT [s]	56 ± 20,1 56 (18-109)	54 ± 12,3 52 (22-89)	53 ± 14,1 52 (22-89)	54 ± 9,1 53 (32-66)	0,520	0,650	0,548	0,644
	A10 [mm]	17 ± 3,4 17 (11-26)	18 ± 3,6 18 (11-26)	18 ± 4,0 18 (12-14)	17 ± 3,2 18 (11-22)	0,217	0,343	0,555	0,738
	A20 [mm]	18 ± 3,6 18 (12-27)	19 ± 3,8 19 (13-28)	19 ± 4,4 20 (13-28)	19 ± 3,4 10 (13-24)	0,214	0,291	0,559	0,667
	MCF [mm]	20 ± 4,3 20 (11-30)	21 ± 4,5 21 (13-31)	21 ± 5,1 21 (13-17)	21 ± 3,8 20 (15-29)	0,302	0,670	0,479	0,842
	MCE	25 ± 6,8 24 (12-43)	27 ± 7,5 27 (15-45)	26 ± 8,5 27 (15-45)	27 ± 6,2 25 (18-41)	0,301	0,633	0,506	0,911
	MCEplatelet	195 ± 29,4 195 (145-257)	157 ± 43,7 154 (74-285)	166 ± 44,5 161 (108-285)	158 ± 39,4 152 (103-221)	0,001***	0,014*	0,002**	0,639
APTEM	CT [s]	60 ± 17,7 64 (25-86)	60 ± 16,9 61 (29-103)	61 ± 15,5 65 (34-83)	57 ± 13,5 56 (36-89)	0,982	0,858	0,648	0,533
	CFT [s]	86 ± 21,3 83 (50-140)	105 ± 33,1 103 (36-198)	97 ± 32,4 99 (36-142)	109 ± 26,6 100 (72-158)	0,001***	0,266	0,006**	0,3201
	kąt alfa [°]	73 ± 4,3 74 (63-80)	73 ± 4,6 74 (63-83)	73 ± 5,4 72 (63-83)	74 ± 4,1 75 (66-79)	0,984	0,780	0,547	0,492
	MCF [mm]	70 ± 3,6 70 (64-79)	67 ± 5,4 67 (54-76)	68 ± 4,6 67 (61-76)	66 ± 5,5 67 (55-73)	0,003**	0,062^	0,025*	0,834
forma przedstawienia wyników: średnia ± SD; mediana (min.-maks.)									
* p < 0,05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001 – różnice istotne statystycznie									
^ 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej									

5.6.2. Wyniki standardowych badań układu hemostazy (APTT, PT, PI, INR, fibrynogen, D-dimery)

Wyniki standardowych badań układu hemostazy oraz ich porównanie pomiędzy grupą pacjentek zdrowych a grupą wszystkich ciężarnych z małopłytkowością oraz grupami z GT i ITP przedstawiono w tabeli 22.

Parametry dotyczące płytek krwi (PLT i MPV) w poszczególnych grupach pacjentek i ich porównanie przedstawiono wcześniej w rozdziale dotyczącym charakterystyki grup.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wynikami omawianych badań pomiędzy grupami z małopłytkowością ciężarnych a grupą z małopłytkowością immunologiczną.

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) był dłuższy u pacjentek z małopłytkowością izolowaną (wynik na granicy istotności statystycznej) w porównaniu z grupą kontrolną. Również w grupie z GT był on istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej, czego nie wykazano dla pacjentek z ITP.

Czas PT nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Natomiast pozostałe wskaźniki oceniające zewnątrzpochodny szlak krzepnięcia (PI i INR) wykazały pewne istotne różnice pomiędzy grupami. Wskaźnik protrombinowy był znacząco wyższy we wszystkich grupach pacjentek z małopłytkowością w porównaniu do grupy zdrowych ciężarnych, a INR niższy (jedynie różnica pomiędzy grupą z GT a grupą kontrolną była na granicy istotności statystycznej).

Analiza stężenia fibrynogenu wykazała różnicę na granicy istotności statystycznej pomiędzy grupą kontrolną a grupą wszystkich pacjentek z małopłytkowością (niższe stężenia wykazano w grupie z trombocytopenią). Znacząco niższe stężenie fibrynogenu stwierdzono u pacjentek z małopłytkowością immunologiczną w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych.

Stężenia D-dimerów natomiast nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami ciężarnych.

Tabela 22. Porównanie wyników standardowych badań układu hemostazy pomiędzy grupą kontrolną (K) a grupami: wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną (TP), pacjentek z małopłytkowością ciężarnych (GT) i pacjentek z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz pomiędzy grupami z GT i ITP.

Parametr	K (n=28)	TP (n=30)	GT (n=14)	ITP (n=13)	p _{K-TP}	p _{K-GT}	p _{K-ITP}	p _{GT-ITP}
APTT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	25,5 ± 1,5 25,4 (21,9-29,6)	26,4 ± 2,3 26,2 (21,7-31,8)	27,0 ± 1,9 26,6 (24,5-31,2)	26,2 ± 2,5 25,7 (21,7-31,8)	0,097	0,011*	0,274	0,373
PT [s]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	10,7 ± 0,7 10,7 (9,5-12,3)	10,4 ± 0,5 10,2 (9,0-12,0)	10,3 ± 0,9 10,3 (9,0-12,0)	10,4 ± 0,7 10,2 (9,5-11,7)	0,052	0,105	0,138	0,764
PI [%]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	109,8 ± 9,0 109,5 (94,0-127,0)	117,6 ± 11,0 116,0 (97,0-138,0)	117,8 ± 12,1 114,0 (97,0-138,0)	118,4 ± 10,3 122,0 (99,0-131,0)	0,005**	0,022*	0,010**	0,887
INR; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	0,91 ± 0,08 0,91 (0,77-1,06)	0,86 ± 0,08 0,87 (0,73- 1,04)	0,86 ± 0,09 0,89 (0,73-1,04)	0,85 ± 0,08 0,83 (0,77-1,01)	0,021*	0,094 [^]	0,035*	0,761
fibrynogen [g/l]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	4,55 ± 0,67 4,55 (3,09-5,95)	4,17 ± 1,00 4,13 (1,93- 6,31)	4,32 ± 1,03 4,15 (3,00-6,31)	4,02 ± 1,07 3,7 (1,93-5,84)	0,094 [^]	0,379	0,060 [^]	0,476
D-dimery [ng/ml]; średnia ± SD mediana (min.-maks.)	1477 ± 576,8 1214 (874-3170)	1638 ± 836,2 1570 (500-3693)	1647 ± 649,1 1866 (536-2576)	1540 ± 970,7 1341 (500-3693)	0,566	0,282	0,801	0,769
* p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – różnice istotne statystycznie [^] 0,05 ≤ p < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej								

5.6.3. Zależność pomiędzy wynikami tromboelastometrii a wynikami standardowych badań układu hemostazy

Wyniki analizy korelacji pomiędzy parametrami ROTEM a wynikami standardowych badań układu hemostazy, w tym PLT i MPV przedstawiono w tabeli 23 i tabeli 24.

Poszczególne parametry korelowano między sobą na zasadzie podanej w rozdziale dotyczącym tychże analiz statystycznych w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym. W przytoczonym rozdziale omówiono również wyniki analizy ocenianych zależności w grupie kontrolnej.

W grupie wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną nie stwierdzono żadnych istotnych korelacji pomiędzy parametrami ROTEM a czasami krzepnięcia APTT i PT oraz wskaźnikiem PI i INR. Ostatnie trzy parametry, w przeciwieństwie do grupy z małopłytkowością, wykazywały istotne korelacje z wynikami tromboelastometrii w grupie zdrowych ciężarnych.

Stężenie D-dimerów nie korelowało z maksymalną lizą skrzepu ani w teście INTEM ani w teście EXTEM w grupie ciężarnych z małopłytkowością.

Również stężenie płytek krwi nie wykazywało, w przeciwieństwie do grupy zdrowych ciężarnych, zależności liniowych w stosunku do parametrów tromboelastometrii w grupie pacjentek ciężarnych z małopłytkowością izolowaną.

Natomiast wyniki parametru MPV, którego korelacji z parametrami ROTEM w grupie kontrolnej praktycznie nie wykazano, istotnie korelowały z wynikami testu INTEM (kątem alfa, A10, A15, A20, A25 i MCF) oraz EXTEM (A10, A15, A20, A25, MCF i MCE), a także z MCEplatelet u ciężarnych z małopłytkowości izolowaną.

Stwierdzono, podobnie jak grupie kontrolnej, istotne zależności liniowe pomiędzy stężeniem fibrynogenu a parametrami oceniającymi stabilność skrzepu (A10, A20, MCF i MCE) w teście FIBTEM. W testach INTEM i EXTEM zależności takich nie wykazano. Również wartości MCEplatelet nie korelowały ze stężeniem fibrynogenu w analizowanej grupie ciężarnych.

Tabela 23. Korelacje pomiędzy parametrami tromboelastometrii a czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasem i wskaźnikiem protrombinowym oraz międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym w grupie zdrowych ciężarnych (K) i w grupie ciężarnych z małopłytkowością izolowaną (TP).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K (n=28)				TP (n=30)			
		APTT [s]	PT [s]	PI [%]	INR	APTT [s]	PT [s]	PI [%]	INR
INTEM	CT [s]	0,41*				0,14			
	CFT [s]	0,04				0,09			
	kąt alfa [°]	-0,04				0,29			
	A10 [mm]	0,16				0,02			
	A15 [mm]	0,10				0,05			
	A20 [mm]	0,17				0,08			
	A25 [mm]	0,18				0,11			
	MCF [mm]	0,20				0,14			
EXTEM	CT [s]		0,06	0,13	-0,15		0,05	0,02	-0,01
	CFT [s]		0,49*	-0,42*	0,43*		0,24	-0,26	0,27
	kąt alfa [°]		-0,47*	0,44*	-0,42*		-0,17	0,17	-0,19
	A10 [mm]		-0,56*	0,49*	-0,50*		-0,25	0,27	-0,29
	A15 [mm]		-0,53*	0,56*	-0,56*		-0,21	0,25	-0,27
	A20 [mm]		-0,56*	0,48*	-0,49*		-0,23	0,25	-0,27
	A25 [mm]		-0,51*	0,46*	-0,46*		-0,23	0,25	-0,27
	MCF [mm]		-0,49*	0,45*	0,46*		-0,25	0,26	-0,28
	MCE		-0,45*	0,41*	-0,42*		-0,24	0,22	-0,24
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji <i>r</i> lub <i>R</i>									
* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie									
^ $0,05 \leq p < 0,1$ - różnice na granicy istotności statystycznej									

Tabela 24. Korelacje pomiędzy parametrami tromboelastometrii a stężeniem D-dimerów, stężeniem płytek krwi, średnią objętością płytek krwi oraz stężeniem fibrynogenu w grupie zdrowych ciężarnych (K) i w grupie ciężarnych z małopłytkowością izolowaną (TP).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K				TP			
		D-d [ng/ml]	PLT [tys./mm ³]	MPV [fl]	FIB [g/l]	D-d [ng/ml]	PLT [tys./mm ³]	MPV [fl]	FIB [g/l]
INTEM	CT [s]		0,13	-0,26	-0,19		0,01	-0,35	0,15
	CFT [s]		-0,17	-0,21	0,04		-0,23	-0,42 [^]	0,24
	kąt alfa [°]		0,15	0,24	0,01		0,22	0,49*	-0,23
	A10 [mm]		0,37 [^]	0,25	0,04		0,22	0,66*	0,05
	A15 [mm]		0,36 [^]	0,32	-0,04		0,14	0,66*	0,12
	A20 [mm]		0,37 [^]	0,26	0,07		0,17	0,67*	0,14
	A25 [mm]		0,40*	0,26	0,06		0,14	0,72*	0,16
	MCF [mm]		0,35 [^]	0,29	0,01		0,07	0,74*	0,20
	ML [%]	0,21				-0,70			
EXTEM	CT [s]		-0,02	-0,29	-0,58*		0,09	0,41 [^]	0,32 [^]
	CFT [s]		-0,21	-0,34 [^]	-0,18		-0,17	-0,32	0,11
	kąt alfa [°]		0,07	0,35 [^]	0,21		0,01	-0,14	-0,11
	A10 [mm]		0,42*	0,33 [^]	0,21		0,03	0,50*	0,05
	A15 [mm]		0,34 [^]	0,23	0,11		0,03	0,58*	0,10
	A20 [mm]		0,49*	0,27	0,27		0,05	0,55*	0,11
	A25 [mm]		0,50*	0,24	0,26		0,05	0,54*	0,10
	MCF [mm]		0,55*	0,15	0,27		0,08	0,53*	0,10
	MCE		0,58*	0,14	0,29		0,05	0,49*	0,08
	ML [%]	-0,17				-0,22			
FIBTEM	CT [s]				-0,13				0,15
	A10 [mm]				0,40*				0,55*
	A20 [mm]				0,39*				0,55*
	MCF [mm]				0,54*				0,46*
	MCE				0,54*				0,46*
	MCEplatelet		0,60*	0,14	0,20		0,06	0,48*	0,00

Skróty: D-d – D-dimery; FIB - fibrynogen;
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji *r* lub *R*
* *p* < 0,05; ** - *p*<0.01; *** - *p*<0.001 – różnice istotne statystycznie
[^] 0,05 ≤ *p* < 0,1- różnice na granicy istotności statystycznej

5.7. Zależność między wynikami tromboelastometrii i wynikami standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych i zmian w badaniach laboratoryjnych w przebiegu małopłytkowości izolowanej w ciąży

Przeanalizowano zależności pomiędzy wynikami badań układu hemostazy a objętością utraconej krwi w trakcie porodu oraz stężeniem płytek krwi po porodzie w grupie wszystkich ciężarnych z małopłytkowością izolowaną oraz, dla porównania, w grupie kontrolnej (tabela 25 i tabela 26).

Zależność między stężeniem płytek krwi w czasie ciąży a wynikami tromboelastometrii przedstawiono w rozdziale dotyczącym korelacji parametrów ROTEM ze standardowymi parametrami układu hemostazy.

Nie zaobserwowano zależności liniowych pomiędzy objętością utraconej krwi w czasie porodu a parametrami tromboelastometrii w grupie pacjentek z małopłytkowością izolowaną wiktającą ciążę. Dla porównania, w grupie kontrolnej stwierdzono pozytywną korelację między ilością utraconej krwi a czasem formowania się skrzepu CFT w teście INTEM, a ujemna korelacja z wartością kąta alfa była na granicy istotności statystycznej.

Stężenie płytek krwi po porodzie nie korelowało z żadnym z parametrów ROTEM w grupie ciężarnych z małopłytkowością izolowaną. Natomiast w grupie kontrolnej wykazano istotne korelacje pomiędzy stężeniem płytek po porodzie a parametrami oceniającymi spójność skrzepu (od A10 do MCF lub MCE) w testach INTEM, EXTEM (w teście FIBTEM i APTTEM korelacje te były na granicy istotności statystycznej). Także wyniki MCEplatelet pozytywnie korelowały ze stężeniem płytek krwi po porodzie w grupie kontrolnej.

Nie poddano analizie zależności pomiędzy wynikami tromboelastometrii i innych badań układu hemostazy a nasileniem objawów i wystąpieniem powikłań małopłytkowości w ciąży takich jak objawy skazy krwotocznej i wzmożone krwawienia czy powikłania znieczulenia przewodowego, ponieważ zdarzeń takich nie obserwowano w badanej populacji pacjentek.

Tabela 25. Korelacje między wynikami tromboelastometrii a okołoporodową utratą krwi i stężeniem płytek krwi po porodzie u pacjentek z grupy kontrolnej (K) i z grupy z małopłytkowością izolowaną (TP).

Test ROTEM	Parametr ROTEM	K		TP	
		utrata krwi w trakcie porodu [ml]	płytki krwi po porodzie [tys./mm ³]	utrata krwi w trakcie porodu [ml]	płytki krwi po porodzie [tys./mm ³]
INTEM	CT [s]	0,21	0,09	-0,07	-0,24
	CFT [s]	0,40*	-0,24	0,27	-0,32
	kąt alfa [°]	-0,38^	0,23	-0,29	0,26
	A10 [mm]	-0,13	0,53*	-0,16	0,15
	A15 [mm]	-0,18	0,47*	-0,06	-0,00
	A20 [mm]	-0,10	0,53*	-0,13	0,07
	A25 [mm]	-0,11	0,56*	-0,15	0,06
	MCF [mm]	-0,10	0,52*	-0,13	-0,01
	ML [%]		-0,67		-0,42
EXTEM	CT [s]	0,05	0,12	-0,06	-0,27
	CFT [s]	0,07	-0,30	0,27	-0,13
	kąt alfa [°]	-0,06	0,18	-0,31	0,13
	A10 [mm]	0,00	0,24*	-0,20	-0,04
	A15 [mm]	-0,15	0,53*	-0,20	-0,04
	A20 [mm]	-0,13	0,53*	-0,23	-0,05
	A25 [mm]	-0,19	0,52*	-0,17	-0,04
	MCF [mm]	-0,20	0,54*	-0,10	-0,05
	MCE	-0,20	0,58*	-0,10	-0,08
	ML [%]		-0,34		-0,44
FIBTEM	CT [s]	-0,04	0,32	-0,10	0,05
	A10 [mm]	-0,26	0,38^	-0,02	0,06
	A20 [mm]	-0,28	0,36^	-0,07	0,07
	MCF [mm]	-0,19	0,36^	-0,05	0,08
	MCE	-0,19	0,39^	-0,05	0,10
	MCEplatelet	-0,17	0,57	-0,09	-0,10
APTEM	CT [s]	-0,29	0,20	0,11	0,00
	CFT [s]	0,32	-0,17	-0,01	-0,21
	kąt alfa [°]	-0,27	0,07	-0,06	-0,07
	MCF [mm]	-0,18	0,38^	-0,06	-0,03

forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji *r* lub *R*

* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie;
^ $0,05 \leq p < 0,1$, różnice na granicy istotności statystycznej

Tabela 26. Korelacje między wynikami standardowych badań układu hemostazy a okołoporodową utratą krwi i stężeniem płytek krwi po porodzie u pacjentek z grupy kontrolnej (K) i z grupy z małopłytkowością izolowaną (TP).

Parametr	K		TP	
	utrata krwi w trakcie porodu [ml]	płytki krwi po porodzie [tys./mm ³]	utrata krwi w trakcie porodu [ml]	płytki krwi po porodzie [tys./mm ³]
PLT [tys./mm ³]	-0,37 [^]	0,87*	-0,40*	0,64*
MPV [fl]	0,11	-0,29	-0,10	0,08
APTT [s]	0,27	0,18	-0,18	0,01
PT [s]	-0,28	-0,18	0,33 [^]	-0,32
INR	-0,18	-0,12	0,35 [^]	-0,21
fibrynogen [g/l]	0,09	0,05	-0,09	-0,14
D-dimery [ng/ml]	0,22		0,13	
forma przedstawienia wyników: współczynniki korelacji <i>r</i> lub <i>R</i>				
* $p < 0,05$; ; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie; [^] $0,05 \leq p < 0,1$ - różnice na granicy istotności statystycznej				

5.8. Wartości dyskryminacyjne parametrów tromboelastometrii rotacyjnej dla wystąpienia małopłytkowości izolowanej oraz małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wiktających ciążę

Wyznaczono i przeanalizowane krzywe ROC dla parametrów tromboelastometrii, których średnie wartości różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą kontrolną a grupą wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną, grupą z małopłytkowością ciężarnych i grupą pacjentek z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia małopłytkowości izolowanej w ciąży (względem grupy kontrolnej)

Wyznaczono następujące wartości cut-off parametrów tromboelastometrii dla wystąpienia małopłytkowości izolowanej w ciąży:

- ≥ 80 s dla CFT w INTEM (AUC=0,75; CI 95% 0,63-0,88; p=0,0010);
- $\leq 74^\circ$ dla kąta alfa w INTEM (AUC=0,72; CI 95% 0,58-0,85; p=0,0047);
- ≤ 60 mm dla A10 w INTEM (AUC=0,80; CI 95% 0,69-0,92; p=0,0001);
- ≤ 63 mm dla A15 w INTEM (AUC=0,80; CI 95% 0,68-0,91; p=0,0001);
- ≤ 65 mm dla A20 w INTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,66-0,90; p=0,0002);
- ≤ 67 mm dla A25 w INTEM (AUC=0,79; CI 95% 0,67-0,90; p=0,0002);
- ≤ 69 mm dla MCF w INTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,63-0,88; p=0,007);
- ≥ 99 s dla CFT w EXTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,66-0,90; p=0,0003);
- $\leq 70^\circ$ dla kąta alfa w EXTEM (AUC=0,70; CI 95% 0,56-0,83; p=0,0102);
- ≤ 54 mm dla A10 w EXTEM (AUC=0,79; CI 95% 0,68-0,91; p=0,0001);
- ≤ 58 mm dla A15 w EXTEM (AUC=0,80; CI 95% 0,69-0,92; p=0,0001);
- ≤ 61 mm dla A20 w EXTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,67-0,90; p=0,0002);
- ≤ 62 mm dla A25 w EXTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,64-0,89; p=0,0006.);
- ≤ 64 mm dla MCF w EXTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,64-0,88; p=0,0007);
- $\leq 177,78$ dla MCE w EXTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,64-0,88; p=0,0007);
- $\leq 159,13$ dla MCEplatelet (AUC=0,79; CI 95% 0,67-0,91; p=0,0002);
- ≥ 85 s dla CFT w APTEM (AUC=0,70; CI 95% 0,56-0,83; p=0,0107);
- ≤ 67 mm dla MCF w APTEM (AUC=0,71; CI 95% 0,58-0,85; p=0,0051).

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia małopłytkowości ciężarnych (względem grupy kontrolnej)

Dla wystąpienia małopłytkowości ciężarnych wyznaczono następujące wartości cut-off parametrów ROTEM:

- ≥ 96 s dla CFT w INTEM (AUC=0,070; CI 95% 0,053-0,87; p=0,0350);
- ≤ 53 mm dla A10 w INTEM (AUC=0,73; CI 95% 0,056-0,91; p=0,0141);
- ≤ 58 mm dla A15 w INTEM (AUC=0,075; CI 95% 0,058-0,92; p=0,0089);
- ≤ 60 mm dla A20 w INTEM (AUC=0,71; CI 95% 0,052-0,90; p=0,0268);
- ≤ 61 mm dla A25 w INTEM (AUC=0,071; CI 95% 0,052-0,90; p=0,0268);
- ≤ 63 mm dla MCF w INTEM (AUC=0,069; CI 95% 0,050-0,88; p=0,0440);
- ≥ 108 s dla CFT w EXTEM (AUC=0,073; CI 95% 0,55-0,92; p=0,0141);
- ≤ 53 mm dla A10 w EXTEM (AUC=0,77; CI 95% 0,59-0,95; p=0,0053);
- ≤ 58 mm dla A15 w EXTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,60-0,95; p=0,0038);
- ≤ 61 mm dla A20 w EXTEM (AUC=0,74; CI 95% 0,56-0,93; p=0,0104);
- ≤ 60 mm dla A25 w EXTEM (AUC=0,72; CI 95% 0,53-0,91; p=0,0210);
- ≤ 61 mm dla MCF w EXTEM (AUC=0,73; CI 95% 0,54-0,91; p=0,0163);
- $\leq 156,41$ dla MCE w EXTEM (AUC=0,73; CI 95% 0,54-0,91; p=0,0163);
- $\leq 159,13$ dla MCEplatelet (AUC=0,76; CI 95% 0,58-0,93; p=0,0070).

Analiza krzywych ROC dla wystąpienia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ciąży (względem grupy kontrolnej)

Wyznaczono następujące wartości cut-off parametrów tromboelastometrii dla wystąpienia małopłytkowości immunologicznej w ciąży:

- ≥ 89 s dla CFT w INTEM (AUC=0,80; CI 95% 0,65-0,96; p=0,0021);
- $\leq 70^\circ$ dla kąta alfa w INTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,60-0,92; p=0,0078);
- ≤ 52 mm dla A10 w INTEM (AUC=0,86; CI 95% 0,73-0,98; p=0,0003);
- ≤ 57 mm dla A15 w INTEM (AUC=0,83; CI 95% 0,70-0,96; p=0,0007);
- ≤ 60 mm dla A20 w INTEM (AUC=0,84; CI 95% 0,70-0,97; p=0,0006);
- ≤ 62 mm dla A25 w INTEM (AUC=0,84; CI 95% 0,72-0,97; p=0,0004);
- ≤ 64 mm dla MCF w INTEM (AUC=0,80; CI 95% 0,64-0,95; p=0,0020);

- ≥ 100 s dla CFT w EXTEM (AUC=0,79; CI 95% 0,64-0,95; p=0,0027);
- $\leq 68^\circ$ dla kąta alfa w EXTEM (AUC=0,75; CI 95% 0,59-0,91; p=0,0096);
- ≤ 51 mm dla A10 w EXTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,62-0,94; p=0,0045);
- ≤ 57 mm dla A15 w EXTEM (AUC=0,79; CI 95% 0,63-0,94; p=0,0033);
- ≤ 59 mm dla A20 w EXTEM (AUC=0,78; CI 95% 0,62-0,94; p=0,0043);
- ≤ 62 mm dla A25 w EXTEM (AUC=0,76; CI 95% 0,59-0,92; p=0,0085);
- ≤ 61 mm dla MCF w EXTEM (AUC=0,74; CI 95% 0,57-0,91; p=0,0142);
- $\leq 156,41$ dla MCE w EXTEM (AUC=0,74; CI 95% 0,57-0,91; p=0,0142);
- $\leq 152,38$ dla MCEplatelet (AUC=0,78; CI 95% 0,61-0,94; p=0,0049);
- ≥ 120 s dla CFT w APTEM (AUC=0,74; CI 95% 0,57-0,90; p=0,0160);
- ≤ 63 mm dla MCF w APTEM (AUC=0,72; CI 95% 0,54-0,90; p=0,0250).

6. Dyskusja

Rozwinięcie się jakiegokolwiek formy nadciśnienia tętniczego w ciąży kwalifikuje ją do ciąży wysokiego ryzyka. Szczególnie stan przedzucawkowy wiąże się ze znacznie podwyższonym ryzykiem rozwoju niebezpiecznych dla życia i zdrowia powikłań. U matki może dojść do przedwczesnego oddzielenia łożyska, udaru mózgu, niewydolności lub pęknięcia wątroby, ostrej niewydolności nerek, obrzęku płuc, zaburzeń koagulologicznych, w tym zespołu DIC, objawów zespołu HELLP czy rzucawki. Przebycie choroby nadciśnieniowej w ciąży jest również znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych oraz chorób nerek w późniejszym życiu⁸⁸⁻⁹⁰. Stan przedzucawkowy ma także negatywny wpływ na stan zdrowia płodu i noworodka, przede wszystkim z uwagi na często towarzyszące ograniczenie wzrastania płodu oraz wcześniactwo. Istnieją również dowody, że dzieci urodzone z ciąż powikłanych stanem przedzucawkowy obarczone są zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych w przyszłości⁹¹⁻⁹³.

Mechanizmy patogenezy stanu przedzucawkowego są wciąż badane. Intensywnie poszukuje się metod profilaktyki, wczesnej diagnostyki, oceny ryzyka wystąpienia powikłań oraz terapii. Jako że zaburzenia układu hemostazy bezsprzecznie biorą udział w rozwoju stanu przedzucawkowego i jego powikłań, jak również mogą być konsekwencją dziejących się zmian w zakresie funkcji naczyń, ich śródbłonek czy procesów zapalnych, słusznym wydaje się poszukiwanie metod oceny tych nieprawidłowości. Obecnie standardowo wykorzystuje się konwencjonalne metody analizy, takie jak określenie czasów APTT i PT, stężenia płytek krwi, fibrynogenu i D-dimerów, które mają liczne, wymienione już w rozprawie, ograniczenia. Kontrolę stanu układu hemostazy zaleca się więc dopiero u pacjentek, u których podejrzewa się ciężką postać preeklampsji bądź gdy wystąpią powikłania, takie jak małopłytkowość, zaburzenia funkcji wątroby, oddzielenie łożyska czy krwotok okołoporodowy. Dlatego postuluje się konieczność prowadzenia badań nad metodami oceny układu hemostazy, które są w stanie dostarczyć bardziej szczegółowych informacji na temat zmian w szeroko pojętej hemostazie i ich konsekwencji. Celem takich badań ma być poszerzenie wiedzy dotyczącej mechanizmów patogenetycznych, następnie poszukiwanie nowych form profilaktyki pierwotnej, nowych czynników ryzyka rozwoju różnych form choroby jak i jej powikłań. Mają

również służyć weryfikacji postępowania terapeutycznego, w tym w okresie okołoporodowym.

Podobne cele mają badania prowadzone nad stanem układu hemostazy w przebiegu małopłytkowości wikłających ciążę, w tym izolowanych, które również mają swoje implikacje dla jej przebiegu oraz stanu zdrowia matki, płodu i noworodka. Wątpliwości dotyczą w dużej mierze patogenezy zaburzeń, diagnostyki różnicowej, a także możliwości oceny ryzyka powikłań krwotocznych w czasie ciąży i porodu. Trudno również przewidzieć ryzyko rozwoju małopłytkowości u noworodka.

Problemem, który pozostaje nierozwiązany w aspekcie małopłytkowości wikłających ciążę, w tym stanu przedrzucawkowego powikłanego trombocytopenią, jest czy zmiany ilościowe w zakresie płytek krwi idą w parze z zaburzeniami ich funkcji oraz jaki te zmiany jakościowo-ilościowe mają wpływ na całościowy obraz układu hemostazy. Jest to ważne pytanie chociażby w kwestii wskazań i przeciwwskazań do znieczulenia przewodowego podczas porodu.

Z uwagi na powyższe, słusznym wydaje się poszukiwanie kolejnych metod diagnostycznych, które mogłyby znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej i które we względnie prosty, nieobciążający pacjenta, ekonomicznie akceptowalny sposób mogłyby przyczynić się do zwiększenia efektywności wczesnego wykrywania, identyfikacji kobiet z grup ryzyka rozwoju omawianych schorzeń i ich ciężkich postaci, a ostatecznie również do modyfikacji leczenia. Wśród takich badań wymienia się metody oparte na badaniu krwi pełnej, umożliwiające całościową ocenę zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy.

W literaturze istnieje niezliczenie wiele doniesień na temat stanu poszczególnych elementów układu hemostazy w przebiegu stanu przedrzucawkowego powikłanego i niepowikłanego małopłytkowością. Stosunkowo niewiele jednak wiadomo jaki te poszczególne elementy mają wpływ na ogólny obraz układu, a co za tym idzie ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze krwotocznym, bądź przeciwnie, zakrzepowo-zatorowym.

Powikłania zakrzepowe oraz krwotoki mają ogromny wkład w liczby dotyczące chorobowości i umieralności, nie tylko w położnictwie. Dlatego szybkie postawienie diagnozy, określenie przyczyny i charakteru zaburzeń w układzie hemostazy, ocena ryzyka oraz możliwość

monitorowania leczenia są w takich przypadkach niezwykle istotne. Tradycyjne metody badania układu krzepnięcia (APTT i PT, PI, INR) zostały stworzone wraz z rozwojem pierwszych modeli układu krzepnięcia. Powstały głównie w celu monitorowania leczenia lekami przeciwkrzepliwymi⁹⁴. Została także udokumentowana ich przydatność w diagnozowaniu i leczeniu niedoborów czynników krzepnięcia. Jednak użyteczność takich badań w wielu sytuacjach klinicznych jest podważana^{95,96}. Czas oczekiwania na wyniki jest długi, a materiałem do badań jest osocze, nie krew pełna, co nie pozwala na ocenę udziału między innymi płytek krwi w procesie krzepnięcia. Badania te nie wnoszą również informacji na temat komponenty funkcjonalnej płytek krwi. Idealny test do oceny stanu układu hemostazy powinien być nieskomplikowany w wykonaniu i dostarczać wiarygodne, powtarzalne wyniki po krótkim czasie oczekiwania. Dodatkowo warunki przeprowadzania testu powinny odpowiadać tym *in vivo*, czyli odzwierciedlać również wpływ sił tarcia związanych z przepływem krwi w naczyniach, uwzględniać wpływ śródbłonna naczyń i jego interakcji z elementami morfotycznymi krwi, a temperatura badania powinna odpowiadać rzeczywistej temperaturze ciała. Ponadto, test powinien być czuły na stany nadkrzepliwości i uwzględniać związane z nim ryzyko zakrzepowe oraz powinien umożliwiać wykrycie stanu zwiększonego ryzyka krwawień⁹⁷. Takie badanie obecnie nie istnieje. Jednak część wymienionych warunków spełniają metody oceniające całościowo cechy lepkości krwi – tromboelastografia (TEG), a szczególnie tromboelastometria rotacyjna (ROTEM).

W stosunku do standardowych badań układu krzepnięcia, wyniki ROTEM uzyskuje się znacznie szybciej (co jest szczególnie ważne w sytuacjach nagłych). Tromboelastometria uwzględnia ponadto wpływ płytek krwi, zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym, oraz pozostałych elementów komórkowych biorących udział w procesach krzepnięcia. Pomija niestety wpływ śródbłonnków i wykonywana jest w warunkach statystycznych, czyli nie w pełni oddaje warunki *in vivo*. Ostatecznie tromboelastometria daje obraz hemostazy od momentu formowania się skrzepu do jego retrakcji i fibrynolizy.

Również w porównaniu z tromboelastografią, tromboelastometria wykazuje pewną przewagę. W przeciwieństwie do tromboelastografu, tromboelastometr jest praktycznie niewrażliwy na wstrząsy i łatwiejszy w obsłudze. Posiada też automatyczną pipetę, która według producenta ogranicza do minimum różnice wynikające ze zmiany użytkownika⁹⁸.

Należy pamiętać, że choć tromboelastografia i tromboelastometria opierają się na podobnej zasadzie działania i oceniają podobne właściwości krwi, to ich wyników, m.in. ze względu na użycie innych odczynników, nie można ze sobą bezpośrednio porównać.

6.1. Zastosowanie tromboelastometrii rotacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem położnictwa

Tromboelastometria wykorzystywana jest w wielu gałęziach medycyny, szczególnie w kardiochirurgii i transplantologii (głównie podczas przeszczepów wątroby), a następnie w traumatologii, chirurgii naczyniowej oraz intensywnej terapii i anestezjologii, a także w położnictwie^{99–101}. Tym samym najwięcej badań naukowych prowadzonych jest w aspekcie wykorzystania ROTEM w wyżej wymienionych dziedzinach. Najszersze zastosowanie tromboelastometria znajduje w warunkach okołoperacyjnych, będąc elementem protokołów postępowania w krwotokach. Usprawnia podejmowanie decyzji terapeutycznych i pozwala na celowane, zindywidualizowane leczenie z zastosowaniem płynoterapii i preparatów krwiopochodnych, ograniczając ich użycie (co przekłada się na zmniejszenie ilości powikłań poprzetoczeniowych i na kwestie ekonomiczne)^{102–107}. Nie można jednak zasad praktyki opartych na protokołach leczenia pacjentów w innych dziedzinach medycyny przenieść bezpośrednio na postępowanie u kobiet ciężarnych, głównie z uwagi na odrębne warunki hemostatyczne w ciąży fizjologicznej, które podlegają dodatkowym zmianom w warunkach powikłań położniczych czy krwotoku. Choć istnieją normy dla parametrów ROTEM dla różnych populacji pacjentów, dla kobiet ciężarnych opracowań takich jest niewiele^{16,17,73}.

W położnictwie najszerszej badania prowadzi się nad zastosowaniem tromboelastometrii jako narzędzia diagnostycznego w krwotokach poporodowych^{12,14}. Postuluje się jej duże znaczenie w aspekcie możliwości wyłonienia pacjentek z grupy ryzyka krwawienia, diagnozowania podłoża krwotoku (przyczyna chirurgiczna czy koagulopatia czy oba mechanizmy), leczenia krwotoku ukierunkowanego na przyczynę przy użyciu preparatów krwiopochodnych, koncentratu fibrynogenu i preparatów antyfibrynolitycznych^{12,108}.

Można znaleźć kilka zalet tromboelastometrii, poza tymi już wcześniej wymienionymi, które czynią tę metodę potencjalnie użyteczną w położnictwie. ROTEM umożliwia wykazanie stanu nadkrzepliwości, który związany jest z ciążą prawidłową oraz z powikłaniami takimi jak stan przedrzucawkowy, zespół HELLP czy nawracające poronienia¹⁰⁹⁻¹¹¹. Ponadto, tromboelastometria daje możliwość oceny działania heparyny, która jest obecnie szeroko w położnictwie stosowana. Ważna jest również, szczególnie w sytuacji krwotoku, możliwość potwierdzenia lub wykluczenia obecności hiperfibrinolizy. Tu ROTEM jest „złotym standardem”, ponieważ parametry takie jak D-dimery są wskaźnikami o zbyt niskiej swoistości^{12,98}.

ROTEM pod wieloma względami pozostaje metodą niezbadaną, ale mającą potencjalne korzyści w aspekcie prowadzenia badań naukowych jak i w klinice. Odnosi się to do będących przedmiotem rozprawy chorób nadciśnieniowych oraz małopłytkowości wikłających ciążę. W literaturze można znaleźć dość liczne doniesienia na temat tromboelastografii, mniej natomiast w temacie tromboelastometrii i preeklampsji^{112,113}. Ciężce powikłane stanem przedrzucawkowym związane są, co zostało niejednokrotnie potwierdzone, ze stanem nadkrzepliwości oraz innymi zaburzeniami układu hemostazy. Ich określenie przy użyciu tromboelastometrii, a następnie porównanie z ciążami prawidłowymi, może wnieść wiele informacji na temat patomechanizmów towarzyszących chorobie. Pojawia się również pytanie czy występowanie i nasilenie objawów klinicznych lub zmian w badaniach laboratoryjnych w przebiegu preeklampsji wiąże się ze zmianami w wynikach tromboelastometrii. Wiedza taka hipotetycznie umożliwiłaby bardziej skuteczną identyfikację kobiet z grup ryzyka wystąpienia powikłań choroby nadciśnieniowej oraz mogłaby ułatwić podejmowanie decyzji co do czasu i sposobu ukończenia ciąży czy możliwości zastosowania znieczulenia przewodowego.

W małopłytkowościach izolowanych pytania, na które chociaż częściowo odpowiedź może dać tromboelastometria to: 1) Czy w parze z obniżeniem poziomu płytek krwi idą inne nieprawidłowości z zakresu układu hemostazy? 2) Jakie jest ryzyko powikłań krwotocznych związanych z obniżonym stężeniem płytek krwi w czasie ciąży i porodu i czy zaburzenia w układzie hemostazy wykryte przez ROTEM korelują z nasileniem krwawień? 3) Czy przyczyna małopłytkowości ma tu znaczenie i czy parametry ROTEM różnią się u pacjentek

z GT i ITP? Z kolei w aspekcie postępowania okołoporodowego, pytania zazwyczaj dotyczą tego czy obniżenie płytek krwi wiąże się także z ich zaburzeniami jakościowymi i czy leczenie, np. sterydami albo przetoczeniami płytek krwi czy koncentratu fibrynogenu, mogłoby zmniejszyć ryzyko krwawień. Pojawia się też pytanie czy wyniki tromboelastometrii (być może w połączeniu z innymi wskaźnikami hemostazy) mogą być podstawą do ustalenia poziomu bezpieczeństwa wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego.

6.2. Ocena układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym

6.2.1. Tromboelastometria rotacyjna w ocenie układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym

Większość prac dotyczących diagnostyki układu hemostazy w przebiegu stanu przedrzucawkowego za pomocą metod oceny krwi pełnej przeprowadzono w latach 90-tych XX wieku i dotyczyły one głównie tromboelastografii^{111,114}. Niewiele prac mówi o wykorzystaniu w tym celu badania ROTEM, którego wyniki mogą wnieść więcej informacji niż wyniki TEG.

Zmiany w układzie hemostazy stwierdzone przy zastosowaniu tromboelastografii opisał kilka grup badawczych^{111,112,114}. Dla przykładu, Sharma i wsp. wykazali, że u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym bez cech przebiegu ciężkiego występuje stan nadkrzepliwości, jednak wraz z nasileniem choroby i zmniejszeniem stężenia płytek krwi $< 100 \text{ tys./mm}^3$ może dochodzić do obniżenia krzepliwości krwi¹¹¹.

Orlikowski i wsp. zastosowali tromboelastografię w celu określenia zaleceń dotyczących stężenia płytek krwi, przy którym bezpieczne jest zastosowanie znieczulenia przewodowego u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Stwierdzili oni, że wyniki TEG mogą stanowić marker pojedynczy (lub w połączeniu z poziomem płytek krwi) w ocenie koagulopatii i ocenili, że zmiany w wynikach tromboelastografii w kierunku obniżonej krzepliwości krwi pojawiają się dopiero przy stężeniu płytek krwi $\leq 54 \text{ tys./mm}^3$ ¹¹⁴. Davies i wsp. zastosowali poza tromboelastografią inny aparat typu przyłóżkowego - PFA-100 w celu zbadania funkcji płytek u ciężarnych z preeklampsją¹¹⁵. Badacze Ci stwierdzili, że wraz z nasileniem choroby dochodzi nie tylko do obniżenia liczby płytek, ale również do zaburzenia ich funkcji. Dlatego samo zdiagnozowanie małopłytkowości i ocena stężenia płytek krwi metodami tradycyjnymi

nie daje podstaw do podejmowania decyzji dotyczących znieczulenia przewodowego. Podsumowali oni także, że wyniki tromboelastografii, w przeciwieństwie do PFA-100, nie odzwierciedlają pogarszającej się funkcji płytek wraz z rozwojem stanu przedrzucawkowego. Murray i wsp. wykorzystali tromboelastografię do oceny zaburzeń hemostazy u zdrowych ciężarnych oraz u tych, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy i także oni wykazali, że preeklampsja wiąże się z nasileniem stanu nadkrzepliwości w stosunku do ciąży niepowikłanej. Nie ocenili oni natomiast czy wraz z nasileniem choroby i rozwojem małopłytkowości krzepliwość krwi obniża się¹¹².

Spiezia i wsp. przeprowadzili badanie, w którym, w przeciwieństwie do powyżej przytoczonych prac, do oceny stanu układu hemostazy w przebiegu stanu przedrzucawkowego wykorzystano tromboelastometrię¹¹³. Wykazali oni obecność złożonych zaburzeń w układzie hemostazy dotyczących różnych jego elementów i etapów. Zmiany te wskazywały na nadmierną krzepliwość krwi, która wynikała zarówno ze zwiększonej stabilności skrzepu jak i obniżonego nasilenia fibrynolizy. Nie wyodrębnili oni natomiast pacjentek z ciężkim przebiegiem preeklampsji i małopłytkowością w celu określenia profilu hemostatycznego u tych ciężarnych.

Tromboelastometria umożliwia wykrycie stanów nadkrzepliwości, a czułymi parametrami w tym przypadku są skrócony czas CFT, zwiększony kąt alfa oraz zbyt wysoka amplituda spójności skrzepu w kolejnych ostępach czasowych i podwyższone wartości MCF ocenione w podstawowych testach INTEM i EXTEM. Również skrócony czas CT może wskazywać na wzmożoną krzepliwość krwi^{67,70}. W moim badaniu ani parametry oceniające powstawanie trombiny i kinetykę formowania się skrzepu, ani te mówiące o jego spójności nie różniły się pomiędzy grupą zdrowych ciężarnych a grupą wszystkich pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Takie wyniki odbiegają od większości doniesień dotyczących oceny profilu hemostazy za pomocą tromboelastometrii i tromboelastografii u pacjentek z preeklampsją¹¹¹⁻¹¹⁵. W badaniu Spiezia i wsp. stwierdzono, że parametry CFT, kąt alfa i MCF różniły się pomiędzy grupą pacjentek ze stanem przedrzucawkowym a ciężarnymi zdrowymi głównie w teście EXTEM, co oznacza, że przede wszystkim droga krzepnięcia zależna od czynnika tkankowego jest w przebiegu preeklampsji nadmiernie aktywowana¹¹³. Badacze sugerowali, że potwierdza to tezę o głównym udziale czynnika tkankowego w koagulopatii związanej ze stanem przedrzucawkowym. Choć moje wyniki tromboelastometrii nie są zgodne z doniesieniami tej grupy badaczy, może to wynikać z faktu, że na spójność skrzepu,

a także na kinetykę jego powstawania bardzo duży wpływ mają płytki krwi, zarówno ich liczba jak i funkcja. Wśród ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym zakwalifikowanych do badania przez Spiezia i wsp. nie było pacjentek, u których poziom płytek byłby niższy niż 100 tys./mm³, a ich średnie stężenie wynosiło 206 ± 54 tys./mm³. Natomiast w omawianej w rozprawie grupie badawczej u sześciu pacjentek (17,1%) w przebiegu preeklampsji rozwinęła się małopłytkowość (PLT < 100 tys./mm³), a średnie stężenie trombocytów wynosiło 174 ± 71 tys./mm³. Różnice pomiędzy wynikami badań i niewykazanie przeze mnie za pomocą tromboelastometrii tak szeroko postulowanego stanu wzmożonej krzepliwości krwi w przebiegu stanu przedrzucawkowego w stosunku do ciąży prawidłowej może również wynikać z faktu, że w grupie pacjentek z preeklampsją stężenia fibrynogenu były niższe niż u zdrowych ciężarnych. Fibrynogen i proces polimeryzacji fibryny mają znaczący wpływ na tworzenie się stabilnego skrzepu i jego ostateczną spójność. Zatem brak różnic w ogólnym profilu hemostazy (ocenionym w podstawowych testach ROTEM, czyli w INTEM i EXTEM) pomiędzy pacjentkami zdrowymi a ciężarnymi z preeklampsją niekoniecznie świadczy o braku zaburzeń pojedynczych elementów układu krzepnięcia czy fibrynolizy u pacjentek z chorobą nadciśnieniową, ale może wynikać z tego, że zmiany w kierunku nadkrzepliwości są niwelowane przez zmiany prowadzące do obniżenia krzepliwości krwi (w tym zaburzenia ilościowe i jakościowe płytek krwi czy fibrynogenu).

Niejednokrotnie stwierdzono także, że wartości MCF mogą obniżyć się, a czasy CT i CFT wydłużać wraz ze wzrostem hematokrytu^{116,117}. Aby wykluczyć wpływ jego wartości na porównywane wyniki tromboelastometrii, oceniono średnie stężenie hematokrytu u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w odniesieniu do zdrowych ciężarnych i nie stwierdzono różnic w tym aspekcie. W obu grupach porównywalna liczba pacjentek prezentowała obniżone wartości hematokrytu świadczące raczej o anemii niż stanie policytemii. Stan przedrzucawkowy może prowadzić do podwyższenia hematokrytu, co związane jest z hemokoncentracją, a z drugiej strony w jego przebiegu może dochodzić do hemolizy wewnątrznaczyniowej. Te dwa nakładające się zjawiska ostatecznie dawać mogą prawidłowe wyniki hematokrytu.

Analiza tromboelastometryczna nie wykazała różnic pomiędzy pacjentkami ze stanem przedrzucawkowym a zdrowymi ciężarnymi w pod względem czasu krzepnięcia (CT), czyli parametru, który ocenia głównie aktywność osoczowych czynników krzepnięcia biorących udział w powstawaniu trombiny, zarówno w szlaku krzepnięcia zewnątrzpochodnym, jak

i wewnątrzpochodnym. Świadczyć to może o braku zaburzeń w tym aspekcie w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

Idąc dalej, przeanalizowano wpływ płytek krwi i fibrynogenu na wyniki ROTEM, których to stężenie, funkcja i współdziałanie są najistotniejszymi elementami wpływającymi na stabilność skrzepu⁷⁴. W tym celu wykonano test FIBTEM równocześnie z testami INTEM i EXTEM. Metodologia przeprowadzenia tego testu opiera się na aktywacji krzepnięcia przy użyciu czynnika tkankowego jako aktywatora (jak w teście EXTEM) oraz następowym zahamowaniu działania płytek krwi poprzez dodanie cytochalazyny D. Zatem stabilność skrzepu oceniona w teście FIBTEM pokazuje udział funkcjonalnej komponenty fibrynogenowej. Natomiast różnica pomiędzy spójnością skrzepu w teście EXTEM i teście FIBTEM odzwierciedla funkcjonalny wpływ płytek krwi na jego stabilność¹¹⁸⁻¹²⁰. Najważniejszym parametrem ocenianym w FIBTEM jest MCF. W literaturze ponadto proponuje się wykorzystanie parametru MCE, który lepiej odzwierciedla właściwości sprężyste uformowanego skrzepu niż MCF^{74,121}.

W omawianym badaniu wykazano istotnie większą sprężystość skrzepu (poprzez ocenę MCE) oraz tendencję ku wyższym wartościom MCF w teście FIBTEM u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w stosunku do zdrowych ciężarnych, pomimo braku różnic w ostatecznej rzeczywistej spójności skrzepu w testach podstawowych EXTEM i INTEM. Oznacza to, że spójność skrzepu u ciężarnych z preeklampsją zależy bardziej od komponenty fibrynogenowej (stężenia fibrynogenu bądź zdolności do polimeryzacji fibryny), a z kolei płytki krwi mają na stabilność skrzepu mniejszy wpływ (co może wynikać z ich niższych stężeń bądź zaburzeń w ich funkcji). Spiezia i wsp. doszli do podobnych wniosków dotyczących oceny wpływu fibrynogenu na obraz hemostazy w przebiegu preeklampsji¹¹³.

Dla potwierdzenia wyników wyliczono dodatkowo parametr MCEplatelet oceniający wkład komponenty płytkowej w stabilność skrzepu. Wyniki potwierdziły, że u ciężarnych z preeklampsją wpływ płytek krwi na trwałość skrzepu jest mniejszy niż w grupie kontrolnej. Nasze badanie jest jedynym, które do tej pory przedstawia i analizuje wyniki parametru MCEplatelet w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

Płytki krwi oraz fibrynogen/fibryna mają zależny od siebie wpływ na spójność skrzepu, co jest istotne również klinicznie. Niejednokrotnie potwierdzono, a wyniki naszych badań są z tym zgodne, że w warunkach małopłytkowości komponenta fibrynogenowa ma duże znaczenie

w utrzymaniu odpowiedniej spójności skrzepu, a w konsekwencji w zapobieganiu nadmiernym krwawieniom i krwotokom (w tym okołoporodowym)^{66,121}.

Uwagę zwraca fakt, że w moim badaniu stężenia fibrynogenu ocenione za pomocą tradycyjnej metody Claussa były niższe u pacjentek ze stanem przedzucawkowym niż u zdrowych pacjentek ciężarnych w trzecim trymestrze ciąży, choć w tromboelastometrii wykazano, że maksymalna spójność i sprężystość skrzepu w teście FIBTEM były wyższe w grupie ciężarnych z preeklampsją. Należy tu podkreślić, że zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym stężenia fibrynogenu korelowały pozytywnie ze spójnością skrzepu w teście FIBTEM oraz EXTEM. Korelacje takie potwierdzają również inne doniesienia literaturowe¹¹³. Wyniki oceny stężeń fibrynogenu u pacjentek z preeklampsją w stosunku do zdrowych ciężarnych w innych pracach były przeciwne do moich¹¹³. Aczkolwiek inni badacze donoszą, że w przebiegu stanu przedzucawkowego aktywność fibrynogenu jest mniejsza, co wynikać może z faktu, że im cięższy przebieg stanu przedzucawkowego, tym bardziej nasilone jest wykorzystanie fibrynogenu w procesach tworzenia się mikrozakrzepów i niewystarczająca jego produkcja w wątrobie¹²².

Z powyższych rozważań wynika wniosek, że tromboelastometria wykazuje przewagę w ocenie wkładu fibrynogenu w spójność skrzepu nad standardową metodą oceny stężenia fibrynogenu. Potwierdzają to również wyniki innych badań¹²¹. Może się to przekładać na fakt, że tromboelastometria jest badaniem o większej czułości w ocenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych lub przeciwnie, krwotocznych w przebiegu ciąży niepowikłanej oraz powikłanej stanem przedzucawkowym. Moje badanie nie pozwala jednak na wyciągnięcie wniosków odnośnie weryfikacji użyteczności tromboelastometrii w ocenie ryzyka wystąpienia wymienionych powikłań. W grupie badanej nie odnotowano bowiem ani powikłań zakrzepowo-zatorowych ani krwotocznych. Trudno również w tym momencie wyciągnąć wnioski dotyczące stężeń fibrynogenu, przy których utrzymana zostaje prawidłowa hemostaza, również w przypadku małopłytkowości. Dalsze badania na temat ewentualnych korzyści z przetoczenia fibrynogenu u pacjentek z obniżoną krzepliwością krwi (w tym w przebiegu stanu przedzucawkowego, szczególnie powikłanego małopłytkowością) również mogłyby okazać się przydatne.

Tromboelastometria rotacyjna jest badaniem, które pozwala również na ocenę nasilenia procesów fibrynolizy. Jest uznana za „złoty standard” w diagnostyce hiperfibrynolizy, czyli zjawiska, w którym dochodzi do przedwczesnego rozpuszczania skrzepu⁹⁸. Parametrem,

który mówi o lizie skrzepu jest ML, czyli liza maksymalna oceniana w testach INTEM i EXTEM. Wartość ML przedstawia procent maksymalnej spójności skrzepu o jaki ta spójność obniżyła się w trakcie trwania badania. Normy zazwyczaj wynoszą do 15% lub niewiele więcej, w zależności od badania^{118,123}. Również dzięki możliwości wykonania testu APTEM, w którym stosuje się aprotyninę w celu inhibicji procesów fibrynolizy w próbce krwi, można wykryć nadmierną fibrynolizę. Wyniki badania wykazały istotnie wyższe średnie wartości ML u pacjentek ze stanem przedzucawkowym niż w grupie kontrolnej, jednak tylko u jednej ciężarnej z preeklampsją wartość parametru przekraczała normy zarówno dla populacji osób nieciążarnych jak i kobiet ciężarnych⁷³. Trudno więc określić wartość takiego wyniku. Tym bardziej, że wyniki testu APTEM nie wykazały obecności hiperfibrynolizy ani w grupie zdrowych ciężarnych ani wśród kobiet z preeklampsją. Na podstawie takich wyników nie można jednak wnioskować, że w przebiegu stanu przedzucawkowego nie dochodzi do zmian w poszczególnych elementach układu fibrynolizy, które niejednokrotnie zostały udokumentowane^{31,124}. Może to natomiast oznaczać, że efekt tych zmian jest na tyle niewielki, że ostatecznie nie wywołuje zmian w całościowym obrazie hemostazy^{112,123}.

Ciężki stan przedzucawkowy wiąże się ze szczególnie dużym ryzykiem powikłań matczynych i płodowych, nie tylko w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi, ale również z tymi, u których zdiagnozowano preeklampsję, ale bez cech ciężkiego przebiegu¹²⁵. Doniesienia naukowe wskazują na stan nadkrzepliwości krwi w przebiegu ciąży prawidłowej, z dodatkowo nasilonymi w tym kierunku zmianami w przypadkach stanu przedzucawkowego, szczególnie ciężkiego. Dla przykładu, Pinheiro i wsp. wykazali stan nadkrzepliwość u kobiet z ciężką postacią preeklampsji na podstawie wyników analizy relacji pomiędzy aktywatorami a inhibitorami fibrynolizy¹²⁶. W konsekwencji takich nieprawidłowości, w przebiegu stanu przedzucawkowego obserwuje się zmiany odpowiedzialne za nadmierne odkładanie się złogów fibryny między innymi w warstwie podśródbłonkowej kłębuszków nerkowych czy warstwie doczesnowej tętnic spiralnych¹²⁷. Jednak niejedne obserwacje mówią o obniżonej krzepliwości krwi i ryzyku powikłań krwotocznych u pacjentek z ciężką formą stanu przedzucawkowego, szczególnie gdy rozwinie się małopłytkowość^{111,114,128}. Przywołane doniesienia literaturowe odnoszą się do badania tromboelastograficznego bądź analizują podstawowe parametry płytkowe, ewentualnie funkcję trombocytów. Według mojej wiedzy, do tej pory nie zostały opublikowane badania, które weryfikowałyby różnice w całościowym

obrazie hemostazy przy użyciu tromboelastometrii rotacyjnej w przebiegu łagodnego i ciężkiego stanu przedzucawkowego, w tym powikłanego małopłytkowością. Z uwagi na powyższe, przeprowadzono analizę porównawczą wyników badania ROTEM, a także standardowych badań układu hemostazy pomiędzy pacjentkami z łagodną i ciężką postacią stanu przedzucawkowego.

Stwierdzono, że parametry oceniające proces aktywacji krzepnięcia oraz kinetykę tworzenia się stabilnego skrzepu w testach EXTEM, INTEM i FIBTEM nie różniły się pomiędzy grupą z łagodnym i ciężkim stanem przedzucawkowym. Zaobserwowano jednak tendencję ku obniżonej spójności skrzepu wykazanej w teście INTEM u pacjentek z ciężką postacią preeklampsji. W teście EXTEM wartości amplitudy spójności skrzepu w kolejnych odstępach czasowych oraz maksymalnej jego spójności były również niższe w przebiegu ciężkiej preeklampsji, choć nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Takie wyniki mogą świadczyć o obecności zaburzeń prowadzących do obniżenia krzepliwości krwi u ciężarnych z ciężkim przebiegiem choroby, co potwierdzałyby wyniki powyżej przytoczonych już prac. Obniżenie trwałości skrzepu może wynikać z różnego rodzaju zaburzeń. Dlatego przeanalizowano komponentę płytkową oraz fibrynogenową, a także wpływ procesów fibrynolizy na spójność skrzepu. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie parametrów testu FIBTEM pomiędzy grupami pacjentek, co świadczy o braku różnic we wpływie fibrynogenu bądź polimeryzacji fibryny. Również znaczenie komponenty płytkowej statystycznie nie było istotnie większe w grupie pacjentek z ciężkim stanem przedzucawkowym. Taki brak różnic może wynikać z faktu, że w ciążach powikłanych stanem przedzucawkowym o cechach ciężkiego przebiegu nasilone zmiany w kierunku nadkrzepliwości balansowane są przez zmiany prowadzące do obniżenia krzepliwości krwi. Te drugie zaznaczają się nieco bardziej, co z kolei częściowo podyktowane może być faktem, że wśród pacjentek z ciężkim stanem przedzucawkowym u 27,3% rozwinęła się małopłytkowość. Stan obniżonej krzepliwości krwi w przebiegu preeklampsji może wynikać nie tylko z obniżonej liczby płytek krwi czy niskiego stężenia fibrynogenu, ale na przykład z podwyższonych stężeń fibronektyny czy krótszego okresu przeżycia płytek krwi, które to zmiany przywołują inni badacze^{128,129}.

Pośrednio o stanie obniżonej krzepliwości krwi u pacjentek z ciężkim stanem przedzucawkowym mogą również świadczyć wyniki testu APTEM, w którym to hamuje się wpływ procesów fibrynolizy na wyniki parametrów oceniających tworzenie się i ostateczną spójność skrzepu. Po zahamowaniu fibrynolizy, wartości CFT okazały się niższe, a kąta alfa

wyższe niż w podstawowym teście EXTEM u pacjentek z łagodną formą preeklampsji. W literaturze trudno niestety znaleźć potwierdzenie lub zaprzeczenie otrzymanych przeze mnie wyników.

W celu pogłębienia analiz, porównano również wyniki badań oceniających układ hemostazy pomiędzy ciężarnymi ze stanem przedrzucawkowym, u których doszło do obniżenia płytek krwi z tymi, u których nie stwierdzono małopłytkowości po rozpoznaniu preeklampsji. Podyktowane było to chęcią weryfikacji czy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, u których rozwinęła się małopłytkowość dochodzi do uogólnionych zmian w zakresie układu hemostazy i zaburzeń jakości skrzepu. Takich ciężarnych w grupie badawczej było sześć, co odpowiada odsetkowi 27,3% wszystkich ciężarnych z ciężką preeklampsją. Grupa taka wydaje się reprezentatywna, ponieważ według innych doniesień naukowych właśnie w ok. 30% ciąży z ciężką preeklampsją dochodzi do małopłytkowości^{111,130}.

W grupie pacjentek z małopłytkowością jednoznacznie rysuje się obraz zmian w układzie hemostazy w kierunku obniżonej krzepliwości krwi, które są charakterystyczne dla zaburzeń jakościowo-ilościowych w zakresie płytek krwi. Wyrazem tego są dłuższe czasy formowania się skrzepu i mniejsze wartości kąta alfa oraz znacząco niższe wartości amplitudy w poszczególnych odstępach czasowych i maksymalnej spójności skrzepu w testach INTEM i EXTEM.

Nie wykazano natomiast różnic w teście FIBTEM, co świadczy o tym, że komponenta fibrynogenowa ma podobny wpływ na całościowy obraz zaburzeń hemostazy w porównywanych grupach ciężarnych. Choć podkreślić należy, że średnie stężenie fibrynogenu było znamienne niższe u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym powikłanym małopłytkowością. Postuluje się, że prawidłowe stężenia fibrynogenu są do pewnego stopnia w stanie zrekompensować obniżoną liczbę płytek krwi w aspekcie wpływu na spójność skrzepu^{98,121}. Niestety nie udało się określić jaki wpływ na jakość skrzepu w przebiegu stanu przedrzucawkowego powikłanego małopłytkowością mają zmieniające się stężenia fibrynogenu z uwagi na za małą liczbę pacjentek w grupie badanej.

W celu weryfikacji ogólnego wpływu płytek krwi na jakość skrzepu oceniono też parametr MCEplatelet, którego analiza prowadzi do wniosków, że komponenta płytkowa odgrywa niezwykle ważną rolę w obniżeniu jakości skrzepu w grupie pacjentek z trombocytopenią.

Dodatkowo należy podkreślić, że analiza parametrów mówiących o procesach fibrynolizy nie wykazała różnic.

Powyższe obserwacje pozwalają wnioskować, że obniżenie płytek krwi poniżej 100 tys./mm³ w przebiegu stanu przedrzucawkowego idzie w parze z zaburzeniami w kierunku generalnego obniżenia krzepliwości krwi wykazanego za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej. Jednak aby stwierdzić czy wpływ na taki obraz hemostazy mają również zaburzenia jakościowe płytek krwi, idealnie byłoby równoległe z tromboelastometrią przeprowadzić badania oceniające funkcję płytek, takie jak PFA-100 czy cytometria przepływowa. Tym bardziej, że w literaturze względnie szeroko postuluje się zaburzenia jakościowe płytek krwi w przebiegu preeklampsji^{131,132}

W aspekcie małopłytkowości, ważnym wydaje się określenie minimalnej liczby płytek krwi u kobiet ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym i małopłytkowością, która pozwala na bezpieczne wykonanie znieczulenia przewodowego podczas porodu. W literaturze wątpliwości dotyczące takiej formy znieczulenia u ciężarnych z małopłytkowością przywoływane są względnie często^{133,134}. Można znaleźć opracowania na temat zastosowania metod niestandardowych, w tym TEG i ROTEM czy dodatkowo PFA-100, w ocenie bezpieczeństwa wykonania blokady centralnej u ciężarnych z trombocytopenią^{115,135,136}. Nie obejmują one jednak pacjentek z preeklampsją^{114,131}. Pacjentki z małopłytkowością wynikającą ze stanu przedrzucawkowego są wręcz często dyskwalifikowane z analiz jako te, u których trudno określić ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych z uwagi na złożoność zmian w układzie hemostazy, w tym w zakresie płytek krwi¹³⁷. Przytoczone prace nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pojawiające się wątpliwości i pytania. Dlatego ważnym wydaje się podejmowanie kolejnych prób oceny bezpiecznych warunków hemostatycznych do wykonania znieczulenia przewodowego u kobiet ciężarnych, szczególnie w ciążach powikłanych takimi chorobami jak stan przedrzucawkowy.

Tromboelastometria jest narzędziem diagnostycznym mającym przewagę w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych nad standardowym oznaczeniem stężenia płytek krwi, ponieważ wrażliwa jest również na nieprawidłowości w zakresie zaburzeń jakościowych trombocytów. W badaniu stwierdzono obecność istotnych zmian o charakterze zmniejszonej krzepliwości krwi u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym powikłanym małopłytkowością. Jednak na podstawie przedstawionych danych nie można jednoznacznie wnioskować na temat ryzyka zdarzeń krwotocznych bądź bezpieczeństwa wykonywania znieczulenia przewodowego u tych pacjentek. Po pierwsze, wynika to z faktu, że grupie badawczej jedynie sześć pacjentek prezentowało małopłytkowość, więc niemożliwe było określenie poziomu płytek

krwi, przy którym w tej grupie badanej wyniki parametrów tromboelastometrycznych zaczynają odstawać od zaproponowanych w literaturze wartości referencyjnych. Po drugie, w żadnym przypadku nie stwierdzono powikłań krwotocznych. Ponadto, żadna z tych pacjentek nie była poddana znieczuleniu przewodowemu do porodu, tym samym nie stwierdzono powikłań w postaci krwiaka przestrzeni podpajęczynówkowej.

6.2.2. Standardowe badania układu hemostazy oraz ich korelacje z parametrami tromboelastometrii rotacyjnej w ocenie stanu układu hemostazy u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym

Tradycyjne metody oceny układu hemostazy, w tym określenie parametrów płytkowych w morfologii krwi obwodowej i stężenia fibrynogenu metodą Claussa, analiza czasów APTT, PT oraz wskaźnika protrombinowy i współczynnika INR czy w końcu oznaczanie poziomu D-dimerów są nadal popularnymi, szeroko akceptowanymi, ponadto względnie tanimi metodami diagnostycznymi. Dokonano analizy wyników przytoczonych parametrów w grupach badanych. Jej celem było również sprawdzenie czy zaburzenia w układzie hemostazy, które wykazano za pomocą tromboelastometrii znajdują swoje odzwierciedlenia w wynikach badań standardowych.

Doniesienia dotyczące zastosowania klinicznego testów standardowych w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym są różne, często rozbieżne^{112,113}. W literaturze niejednokrotnie przywołuje się ich użyteczność, a przede wszystkim czasów APTT i PT oraz fibrynogenu, dopiero u pacjentek, u których w przebiegu preeklampsji wystąpi małopłytkowość. Stwierdzono, że przy prawidłowym stężeniu płytek krwi parametry te pozostają bez zmian^{114,130}.

• Wskaźniki płytkowe i fibrynogen

Wkład płytek krwi w koagulopatię związaną ze stanem przedrzucawkowym oceniło do tej pory wiele grup badaczy. Obniżenie stężenia trombocytów oraz zwiększenie ich średniej objętości są charakterystycznymi cechami preeklampsji^{138,139}.

Dużą popularnością cieszy się ocena roli wskaźników płytkowych jako markerów stanu przedrzucawkowego oraz jego ciężkiej postaci^{140,141}. Wyniki moich badań wykazały istotnie niższe stężenia płytek krwi u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi, co może wynikać pośrednio z nadmiernego wykorzystania płytek

krwi w procesach krzepnięcia¹³¹. Taki wynik potwierdza niejedno doniesienie literaturowe^{140,142}. Natomiast średnia objętość płytek krwi była wyższa u pacjentek z preeklampsją niż u tych z ciążą niepowikłaną, co odzwierciedla nasiloną trombopoezę szpikową. Płytki młodsze są bowiem większe niż te dłużej krążące w krwioobieg¹⁴³. Moje doniesienia idą w parze w wynikami badań opublikowanymi przez wielu innych autorów^{142,144}. Część badawczy postuluje użyteczność wskaźnika MPV w predykcji stanu przedrzucawkowego, szczególnie jego ciężkiej postaci¹⁴⁵. Wyniki moich badań nie wykazały różnic w aspekcie MPV i PLT pomiędzy pacjentkami z łagodną i ciężką postacią stanu przedrzucawkowego, świadcząc o braku użyteczności tych wskaźników jako parametrów rozróżniających oraz jako predyktorów wystąpienia ciężkich cech preeklampsji. Takie wyniki potwierdzają chociażby doniesienia Doğan i wsp., którzy stwierdzili, że zarówno stężenie płytek krwi jak i MPV mogą być przydatne w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego, jednak nie wykazują użyteczności jako markery ciężkiej postaci choroby. Podkreślić należy fakt, że ta grupa badaczy przyjęła zgodne z naszymi kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego i jego ciężkiej postaci. Przywołany brak zgodności pomiędzy wynikami omówionych badań może po części wynikać z różnic w wybranych kryteriach rozpoznania stanu przedrzucawkowego i jego ciężkiej postaci, jak i z profilu zmian w układzie hemostazy w grupach badanych. Niektóre prace nie obejmowały na przykład pacjentek z preeklampsją powikłaną małopłytkowością¹¹³.

Oceniono zatem różnice w wartościach parametrów płytkowych pomiędzy pacjentkami z preeklampsją powikłaną i niepowikłaną małopłytkowością. Z założenia średnie stężenie płytek krwi było niższe w grupie z trombocytopenią. Natomiast parametr MPV nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi grupami ciężarnych. Można więc wnioskować, że nie jest to użyteczny wskaźnik w predykcji wystąpienia trombocytopenii w przebiegu stanu przedrzucawkowego, która to uważana jest za cechę ciężkiego przebiegu choroby²⁴.

Zaburzenia funkcji płytek krwi w przebiegu stanu przedrzucawkowego wykazano niejednokrotnie, na przykład poprzez zastosowanie cytometrii przepływową. Stwierdzono nadmierną, w stosunku do ciąży niepowikłanej, aktywację płytek krwi, która to może być obecna już na kilka tygodni przed pojawieniem się objawów choroby¹³¹. U ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym wykazano między innymi wzrost stężenia cząsteczek adhezyjnych płytek krwi, takich jak beta-tromboglobulina czy czynnik tkankowy 4 oraz stwierdzono zwiększoną ekspresję markerów ich aktywacji, takich jak CD62P (P-selektyna),

CD63 (glikoproteina 53), CD61 (receptor dla fibrynogenu), CD42a (receptor dla czynnika von Willebranda) czy CD31 (PECAM-1) na powierzchni płytek¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Ponadto, zdolność agregacji płytek krwi w obecności różnych agonistów (kolagenu, adenozyndifosforanu, adrenaliny, kwasu arachidonowego) może być początkowo w zaburzeniach nadciśnieniowych w ciąży zwiększona, jednak w ciężkim stanie przedzucawkowym jest obniżona w stosunku do wartości uzyskanych w trzecim trymestrze ciąży o przebiegu prawidłowym^{143,146,149}.

Niektórzy autorzy publikacji twierdzą, że choć zaburzenia funkcji płytek krwi są obecne w przebiegu stanu przedzucawkowego, sama małopłytkowość jest zdarzeniem incydentalnym i wynika z nałożenia się mechanizmów prowadzących do małopłytkowości ciężarnych i objawów preeklampsji u ciężarnej¹⁴⁵. Dlatego tromboelastometria, która wrażliwa jest na obecność zaburzeń w funkcji płytek krwi oraz innych elementów układu krzepnięcia czy fibrylizy, ma przewagę w ocenie całościowego obrazu hemostazy w ciąży powikłanej preeklampsją w stosunku do oznaczania stężenia płytek krwi czy nawet MPV. Omawiane wskaźniki płytkowe odniesiono zatem do wyników tromboelastometrii rotacyjnej poprzez zbadanie ich korelacji z parametrami, na które mogą mieć wpływ.

Ani stężenie płytek krwi, ani MPV nie korelowały z czasem krzepnięcia CT, na który główny wpływ mają jednak osoczowe elementy układu krzepnięcia, a nie płytki krwi. Z kolei stężenie płytek krwi korelowało ujemnie z CFT i pozytywnie z wartościami kąta alfa w testach INTEM i EXTEM w grupie ze stanem przedzucawkowym i w grupie z ciężką preeklampsją, w przeciwieństwie do grupy zdrowych ciężarnych. Korelacje w grupie pacjentek ze stanem przedzucawkowym o przebiegu ciężkim były silniejsze niż w grupie wszystkich pacjentek z preeklampsją. Może to świadczyć o tym, że płytki krwi mają szczególnie duże znaczenie w procesach formowania się skrzepu w warunkach małopłytkowości.

Analizując parametry oceniające spójność i elastyczność skrzepu, korelacje z płytkami krwi wykazano we wszystkich trzech omawianych grupach badanych, potwierdzając wpływ płytek krwi na te cechy skrzepu. MPV znacznie słabiej koreluje z parametrami ROTEM niż stężenie płytek krwi, co pośrednio może świadczyć o mniejszym jego znaczeniu w przewidywaniu między innymi powikłań krwotocznych u ciężarnych, również tych ze stanem przedzucawkowym.

Nie oceniono korelacji w grupie pacjentek z preeklampsją powikłaną małopłytkowością z uwagi na zbyt małą liczebność grupy.

Choć wykazano powyżej omówione korelacje, nie stwierdzono zmian w kierunku nadkrzepliwości ani obniżonej krzepliwości krwi w ciążach powikłanych preeklampsją w stosunku do ciąż zdrowych, a tylko nieznaczne różnice w kierunku obniżonej krzepliwości u pacjentek z ciężką preeklampsją w porównaniu do ciężarnych z jej łagodną postacią. Może to wynikać z faktu (co przemawia również nad wyższością tromboelastometrii nad testami tradycyjnymi), że wpływ na wyniki ROTEM, zarówno te oceniające formowanie się skrzepu jak i jego wytrzymałość, ma również fibrynogen, zdolność do polimeryzacji fibryny i interakcje pomiędzy płytkami krwi a fibrynogenem. Duży wpływ fibrynogenu, również jego znaczenie funkcjonalne, na spójność skrzepu postulują niektórzy badacze, w tym Lang i wsp.¹²¹.

Analizując wyniki tromboelastometrii, fibrynogen okazał się mieć istotne znaczenie w utrzymaniu spójności skrzepu u pacjentek ze stanem przedzucawkowym. Pomimo jego niższego średniego stężenia w grupie ciężarnych z preeklampsją w porównaniu ze zdrowymi pacjentkami (co niejednokrotnie potwierdzono w literaturze^{122,145}), w teście FIBTEM wartość MCE była wyższa w grupie ze stanem przedzucawkowym. Choć taka konfiguracja wyników nie znajduje do tej pory potwierdzenia ani zaprzeczenia w literaturze, wnioskować można, że znaczenie w utrzymaniu spójności skrzepu ma tu nie tylko stężenie fibrynogenu, ale być może procesy polimeryzacji fibryny lub zdolność do wiązania z pytkami krwi. Wy tłumaczeniem może być też podwyższone stężenie czynnika XIII w przebiegu stanu przedzucawkowego w porównaniu do ciąży o przebiegu prawidłowym, w której to stężenie tego czynnika stabilizującego fibrynę, znacząco obniża się w III trymestrze ciąży¹⁵⁰.

Dodatkowo stwierdzono, że korelacje stężenia fibrynogenu z odpowiadającymi parametrami ROTEM w grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedzucawkowym i w grupie z ciężką preeklampsją były dodatnie i istotne, szczególnie w teście EXTEM i FIBTEM. W grupie kontrolnej również stwierdzono dodatnie korelacje omawianych parametrów, jednak głównie w teście FIBTEM, natomiast w EXTEM nie, co potwierdza fakt, że tromboelastometria jest badaniem czułym na stężenia fibrynogenu i może służyć za narzędzie diagnostyczne w koagulopatii związanej z obniżeniem stężenia fibrynogenu (np. w przypadku PPH).

W moim badaniu stężenie fibrynogenu nie różniło się istotnie między grupami z łagodną i ciężką postacią stanu przedzucawkowego, co znajduje odzwierciedlenie również w literaturze¹⁴⁵.

Korelacje stężenia płytek krwi i fibrynogenu z parametrami ROTEM w innych sytuacjach klinicznych niż ciąża o przebiegu prawidłowym czy powikłana preeklampsją, oceniło kilka grup badawczych, potwierdzając ich obecność^{18,118,151}. Natomiast tylko jedna praca mówi o korelacjach standardowych parametrów oceny układu hemostazy i parametrów ROTEM w przebiegu stanu przedrzucawkowego¹¹³. Spiezia i wsp. stwierdzili, że stężenie płytek krwi nie koreluje z CFT w testach EXTEM i INTEM, w przeciwieństwie do moich wyników. W ich grupie badanej żadna pacjentka nie miała jednak trombocytopenii. Taki wynik może więc potwierdzać wysuniętą powyżej teorię, że stężenie płytek krwi lepiej koreluje z parametrami oceniającymi proces tworzenia się skrzepu u pacjentek z niskim stężeniem płytek krwi w przebiegu stanu przedrzucawkowego. W przytoczonym badaniu wykazano natomiast, co potwierdzają moje wyniki, pozytywną korelację stężenia fibrynogenu z MCF w FIBTEM u ciężarnych z preeklampsją.

- **D-dimery**

D-dimery są cząsteczkami będącymi produktem degradacji fibryny, zatem pośrednio stanowią marker nasilenia procesów krzepnięcia oraz aktywności fibrynolitycznej. Stężenie D-dimerów jest zależne od równowagi pomiędzy aktywatorami i inhibitorami plazminogenu, pośrednio odzwierciedlając wpływ procesów prowadzących do nadkrzepliwości, a zarazem procesów fibrynolizy na stan układu hemostazy¹⁴⁵. Wyniki kilku badań naukowych dowodzą, że w przebiegu preeklampsji stwierdza się wyższe stężenia D-dimerów niż w ciążach niepowikłanych, szczególnie porównując ciążę z ciężkim stanem przedrzucawkowym do ciąż zdrowych^{126,145,152}. Wyniki omawianych w rozprawie badań nie są zgodne z tymi doniesieniami. Nie wykazano bowiem, aby stężenie D-dimerów różniło się pomiędzy badanymi grupami pacjentek, z czego można wnioskować, że nie jest to dobry marker stanu przedrzucawkowego ani jego ciężkiej postaci. Częściowe potwierdzenie moich wyników można znaleźć w pracy Spiezia i wsp¹¹³.

Ponadto, stężenie D-dimerów nie korelowało z wartościami parametru ML w żadnej grupie badanej, co oznaczać może, że D-dimery nie odzwierciedlają bezpośrednio nasilenia procesów fibrynolizy w ciąży niepowikłanej ani powikłanej stanem przedrzucawkowym czy jego ciężką postacią.

- **APTT, PT, PI, INR**

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji nie różnił się pomiędzy grupą pacjentek ze stanem przedrzucawkowym a zdrowymi pacjentkami, ani pomiędzy grupami z łagodną i ciężką postacią preeklampsji. Nie wykazano też różnic w wartościach APTT pomiędzy pacjentkami ze stanem przedrzucawkowym powikłanym i niepowikłanym małopłytkowością. Jego wartości nie korelowały z czasem krzepnięcia CT ani parametrami oceniającymi dynamikę tworzenia się skrzepu w teście INTEM w grupie wszystkich pacjentek ze stanem przedrzucawkowym i w grupie pacjentek z ciężką postacią choroby. Natomiast korelację dodatnią zaobserwowano z CT w INTEM w grupie zdrowych ciężarnych.

Z kolei czas protrombinowy w grupie ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym był istotnie krótszy, wskaźnik protrombinowy wyższy, a wartości INR mniejsze niż w ciąży niepowikłanej, świadcząc o stanie nadkrzepliwości w aspekcie ocenianego elementu układu hemostazy, czyli o wzmożonej generacji trombiny w mechanizmie zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia. Takie wyniki stoją w opozycji do doniesień Han i wsp., którzy wykazali, że w przebiegu stanu przedrzucawkowego ciężkiego dochodzi do zmian w zakresie wewnątrzpochodnych szlaków krzepnięcia, a mechanizmy zewnątrzpochodne są w przebiegu preeklampsji niezaburzone w stosunku do ciąż niepowikłanych¹⁴⁵. Z kolei Chen i wsp. stwierdzili krótsze czasy APTT i niezmienione wartości PT (choć istotnie wyższe wartości PI) w przebiegu preeklampsji w stosunku do ciąży niepowikłanej¹²². Spiezia i wsp. ocenili również różnice w APTT i PI pomiędzy grupą zdrowych ciężarnych a ciężarnymi z preeklampsją, uzyskując podobne wyniki do Chen i wsp., choć nie analizowali oni czasu protrombinowego wyrażonego w sekundach¹¹³.

Wyniki moich badań wskazują ponadto na brak istotnych korelacji pomiędzy PT, PI i INR a parametrami testu EXTEM w grupach pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (poza trudno wytłumaczalnymi korelacjami INR z MCF i MCE). Natomiast te standardowe parametry korelowały istotnie z parametrami ROTEM oceniającymi formowanie się skrzepu, jego spójność i sprężystość w teście EXTEM w grupie zdrowych ciężarnych.

Brak korelacji pomiędzy czasami krzepnięcia (APTT, PT, PI, INR) w grupach pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, a obecność takich korelacji w grupie zdrowych ciężarnych przypuszczalnie wynika z faktu, że w przebiegu stanu przedrzucawkowego inne zaburzenia w układzie hemostazy, niewynikające z nieprawidłowości w „osoczowych” etapach krzepnięcia, mają większy wpływ na całościowy obraz stanu układu hemostazy.

Opisane powyżej wyniki oceny zależności pomiędzy parametrami tradycyjnymi a tromboelastometrycznymi częściowo świadczą również o tym, że choć analizowane parametry mają oceniać te same etapy procesu krzepnięcia, nie są one w pełni zależne od tych samych elementów układu. Brak korelacji może też wynikać z różnic metodologicznych, czyli zastosowania krwi pełnej w tromboelastometrii, a osocza dla oznaczania parametrów tradycyjnych oraz z wykorzystywania różnych aktywatorów krzepnięcia⁹⁸.

Podsumowując analizę wyników oceny stanu układu hemostazy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, nie wykazano stanu wzmożonej krzepliwości krwi u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w III trymestrze ciąży w stosunku do grupy zdrowych ciężarnych. Z kolei rozwinięcie się małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego wiąże się z obniżeniem krzepliwości krwi. Ponadto, tradycyjne metody oceny stanu układu hemostazy nie odzwierciedlają, bądź tylko częściowo, zmian wykazanych za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej, będąc badaniami o mniejszej wartości diagnostycznej w ocenie całościowych zmian w układzie hemostazy w ciążach powikłanych preeklampsją. Przewaga badania ROTEM wynika również z samych założeń metodologicznych.

6.2.3. Zależność między wynikami tromboelastometrii rotacyjnej oraz standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów stanu przedrzucawkowego

W bazach publikacji naukowych brak dostępnej literatury obejmującej analizę zależności pomiędzy parametrami tromboelastometrii a klinicznymi objawami stanu przedrzucawkowego. Pojawiają się natomiast pojedyncze doniesienia na temat standardowych parametrów oceny układu hemostazy i ich korelacji z objawami klinicznymi. Dla przykładu, Thalor i wsp. stwierdzili, że wartości MPV rosną wprost proporcjonalnie do skurczowego ciśnienia tętniczego krwi u pacjentek z preeklampsją¹⁴¹. Z kolei Hawthorne i wsp. wykazali znaczącą zależność między zmianami w TEG a nasileniem proteinurii¹⁵³.

Jako że nadciśnienie tętnicze i obecność białkomoczu są podstawowymi kryteriami rozpoznania stanu przedrzucawkowego, a ponadto ich mechanizm patogenetyczny może być związany z dysfunkcją śródbłonnków, a co za tym idzie z zaburzeniami w układzie hemostazy, zbadano korelacje pomiędzy nasileniem tych objawów a parametrami standardowymi i tromboelastograficznymi w grupie wszystkich pacjentek z preeklampsją.

Nie wykazano korelacji pomiędzy utratą białka z moczem a wynikami tromboelastometrii oraz standardowych badań układu krzepnięcia, co pośrednio może być dowodem na brak lub niewielki udział mechanizmów hemostatycznych w patogenezie rozwoju białkomoczu w preeklampsji. Wyniki takie wykluczają także przydatność badań układu hemostazy w przewidywaniu progresji dysfunkcji nerek w przebiegu stanu przedzucawkowego.

W aspekcie oceny ciśnienia tętniczego krwi nie stwierdzono korelacji pomiędzy wartościami standardowych parametrów układu hemostazy, w tym wskaźników płytkowych, a wartościami maksymalnego i średniego całodobowego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego.

Z analizy parametrów tromboelastometrii wynika natomiast, że wartości kąta alfa w teście EXTEM są wprost proporcjonalne do wartości maksymalnego ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego u pacjentek ze stanem przedzucawkowym, a czas formowania się skrzepu skraca się wraz ze wzrostem maksymalnego ciśnienia rozkurczowego. Skrócenie CFT i wzrost kąta alfa mogą świadczyć o stanie nadkrzepliwości. Wyniki takie pozwalają zatem na wyciągnięcie wniosków, że wraz ze wzrostem ciśnienia krwi i zaburzeniem funkcji śródbłonnków naczyń, dochodzi do procesów nadmiernego wykrzepiania krwi. Wraz z rozwojem stanu przedzucawkowego i nasileniem jego objawów (wzrost ciśnienia tętniczego może świadczyć o rozwoju ciężkiej postaci choroby), może zatem zwiększać się ryzyko powikłań zakrzepowych u pacjentek ze stanem przedzucawkowym. Omawiane badanie nie obejmowało jednak pacjentek z tego rodzaju powikłaniami, zatem trudno zweryfikować prawdziwość takiej tezy na podstawie moich wyników.

6.2.4. Tromboelastometria rotacyjna w predykcji wystąpienia stanu przedzucawkowego, ciężkiego stanu przedzucawkowego oraz stanu przedzucawkowego powikłanego małopłytkowością

Największą wartość predykcyjną dla wystąpienia stanu przedzucawkowego w odniesieniu do grupy zdrowych ciężarnych wykazał parametr ML w teście EXTEM, którego wartość dyskryminacyjną wyznaczono dla $\geq 7\%$. Drugim z kolei parametrem mogącym mieć znaczenie w przewidywaniu wystąpienia preeklampsji jest MCEplatelet z wartością dyskryminacyjną wyznaczoną dla $\leq 188,4$.

Dla wystąpienia ciężkiej postaci stanu przedrzucawkowego (względem grupy z łagodną formą preeklampsji), największą wartością predykcyjną wykazał się CFT w teście APTM z wartością dyskryminacyjną ≥ 67 s.

Z kolei w predykcji rozwoju małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego największe znaczenie miały w teście INTEM parametry A10 i A15 (odpowiednio wartości dyskryminacyjne wynosiły ≤ 55 mm i ≤ 60 mm), natomiast w teście EXTEM parametry CFT, A10, A20 i A25 (odpowiednio wartości dyskryminacyjne wynosiły ≥ 98 s, ≤ 54 mm, ≤ 62 mm i ≤ 64 mm).

Podsumowując, tromboelastometria rotacyjna może okazać się narzędziem przydatnym w predykcji wystąpienia i nasilenia przebiegu stanu przedrzucawkowego. Jednak aby móc wyznaczyć ostateczne wartości dyskryminacyjne dla wystąpienia stanu przedrzucawkowego i jego ciężkiej postaci, w tym powikłanej małopłytkowością, należałoby przeprowadzić kolejne potwierdzające badania, obejmujące większą liczbę pacjentek. Otrzymane wyniki trudno odnieść do dostępnej literatury, ponieważ, zgodnie z moją wiedzą, istnieje tylko jedno badanie analizujące stan układu hemostazy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym za pomocą tromboelastometrii, a badacze Ci nie ocenili wartości predykcyjnej parametrów ROTEM dla wystąpienia preeklampsji¹¹³.

Badanie nie objęło analizy różnic w parametrach układu hemostazy pomiędzy pacjentkami z powikłaniami stanu przedrzucawkowego, takimi jak powikłania zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu, przedwczesne oddzielenie się łożyska czy zespół DIC, ponieważ takich zdarzeń nie obserwowano lub wystąpiły tylko w pojedynczych przypadkach wśród pacjentek z grup badanych. Również krwotok okołoporodowy oraz powikłania znieczulenia przewodowego nie miały miejsca wśród badanych pacjentek. Wynikać to może z prawidłowej terapii i nadzoru ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym.

Taka sama sytuacja dotyczy powikłań u noworodków z ciąż ze stanem przedrzucawkowym. Nie obserwowano, bądź tylko pojedyncze, powikłań takich jak małopłytkowość, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego czy zgon noworodka po porodzie. Z kolei wyniki analizy parametrów oceniających ostre zaburzenia o charakterze niedotlenienia u płodu, w tym punkty w skali Apgar, nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

6.3. Ocena układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną

Analiza stanu układu hemostazy w małopłytkowościach wiktających przebieg ciąży przy pomocy oceny właściwości lepkosprężystych krwi miała na celu weryfikację jaki wpływ na procesy formowania się skrzepu i jego stabilność ma obniżenie stężenia płytek krwi. Ponadto, celem było stwierdzenie ewentualnych innych zmian w układzie hemostazy towarzyszących małopłytkowościom izolowanym w ciąży. Taka analiza z kolei miała umożliwić ocenę użyteczności tromboelastometrii rotacyjnej w różnicowaniu GT i ITP jako najczęstszych przyczyn małopłytkowości izolowanych wiktających ciążę. Pośrednio za cel obrano również analizę ryzyka powikłań, głównie krwotocznych, w przebiegu omawianych schorzeń.

W poprzedniej części rozprawy omówiono wyniki oceny stanu układu hemostazy w ciążach ze stanem przedzucawkowym, w tym powikłanych małopłytkowością, zwracając uwagę na możliwości diagnostyczne badania ROTEM. Wydaje się zatem, że w analizie ciąż powikłanych małopłytkowością o innej etiologii, badanie to również może być pomocną metodą diagnostyczną.

6.3.1. Tromboelastometria rotacyjna w ocenie układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną

Płytki krwi mają w organizmie człowieka działanie wielokierunkowe. Wchodzą w interakcje z komórkami takimi jak monocyty, neutrofile, komórki śródbłonka czy komórki mięśni gładkich, biorąc w ten sposób udział w licznych procesach. Są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za krzepnięcie oraz stanowią składową mechanizmów odpornościowych i odpowiedzi zapalnej, będąc elementem łączącym te układy. Małopłytkowość wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań o charakterze skazy krwotocznej lub krwotoku w warunkach urazu czy operacji. W literaturze nie znajduje się badań precyzyjnie określających jaki poziom płytek krwi jest stężeniem hemostatycznym. Jako że układ hemostazy to zespół złożonych mechanizmów zależnych od wielu różnych czynników, ryzyko powikłań krwotocznych u osób z obniżonym stężeniem płytek krwi poniżej ustalonych norm jest trudne do określenia. Znaczenie kliniczne małopłytkowości, która rozwija się w ciąży jest szczególnie trudne do ustalenia. Ryzyko powikłań zależy bowiem od przyczyny obniżenia poziomu trombocytów, od towarzyszących zaburzeń i objawów, od dynamiki zmian w zakresie stężenia płytek, od okresu ciąży i wielu innych elementów.

W postępowaniu w małopłytkowościach występujących w przebiegu ciąży bardzo ważna jest diagnostyka różnicowa. O ile względnie łatwo jest stwierdzić przyczynę małopłytkowości u ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem, o tyle trudno jest określić czy niski poziom trombocytów wynika z małopłytkowości ciężarnych czy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Choć średnie wartości stężeń płytek krwi w przebiegu ITP są niższe niż u kobiet z GT, u konkretnych pacjentek mogą one mieścić się w podobnych przedziałach. Do wystąpienia małopłytkowości w przebiegu ITP również nie musi dojść w pierwszej połowie ciąży, a później, podobnie jak w GT, czyli w III trymestrze ciąży. Niestety nie istnieją testy jednoznacznie potwierdzające immunologiczny charakter choroby. W procesie diagnostycznym wykonanie biopsji szpiku nie jest konieczne i niezwykle rzadko się ją przeprowadza. Natomiast oznaczanie przeciwciał przeciwplateletowych uważa się za test o niskiej specyficzności i czułości, a poziom przeciwciał nie koreluje z obecnością i nasileniem małopłytkowości u płodu^{154,155}. Małopłytkowość immunologiczną sugerować mogą ewentualnie małopłytkowość występująca przed ciążą, obecność innej choroby o podłożu immunologicznym oraz ciężka małopłytkowość. Wykazano, że najsilniejsze niezależne predyktory ITP to moment rozpoznania małopłytkowości w przebiegu ciąży oraz poziom płytek krwi w momencie rozpoznania¹⁵⁶. Diagnozę potwierdzić może pozytywna odpowiedź na leczenie ukierunkowane na ITP. Część badaczy postuluje, że w przebiegu ITP i GT stężenie płytek krwi jest względnie stabilne, a funkcja płytek jest zachowana i zaburzenia dotyczą jedynie ich liczby^{137,157}. Jednak Greene i wsp., dzięki zastosowaniu między innymi tromboelastometrii rotacyjnej u pacjentów dorosłych i dzieci z objawami skazy krwotocznej w przebiegu ITP, doszli do wniosku, że parametry ROTEM korelują z nasileniem krwawień oraz że w przebiegu ITP występują również jakościowe, nie tylko ilościowe, zaburzenia płytek krwi¹⁵⁸.

Z uwagi na powyżej przytoczone wątpliwości, porównano wyniki parametrów ROTEM między grupą pacjentek z ITP i grupą z GT. Omawiane badanie jest, zgodnie z moją wiedzą, jedynym, które przedstawia wyniki takiej analizy. Nie wykazano jednak istotnych różnic w profilu hemostazy ocenionym za pomocą tromboelastometrii pomiędzy ciężarnymi z GT i ITP pomimo faktu, że średnie stężenie płytek krwi było istotnie niższe u pacjentek z małopłytkością immunologiczną. Podkreślić warto, że wartości MCEplatelet, który to parametr ocenia wkład komponenty płytkowej w spójność skrzepu, były u pacjentek z ITP niższe niż u ciężarnych z GT, jednak nie wykazano istotności statystycznej. Oznacza to, że

stężenie płytek krwi ma istotny wpływ na spójność skrzepu, przy czym trudno w tym momencie wnioskować na temat ich funkcji. Jednak analiza wyników tromboelastografii nie wskazuje na dodatkowe zaburzenia funkcji płytek w przebiegu ITP w ciąży w stosunku do GT. Można uznać, że skoro te dwie patologie są bardzo podobne pod względem profilu hemostazy, w ocenie ryzyka krwotoku okołoporodowego bądź podczas kwalifikowania pacjentek do znieczulenia przewodowego w czasie porodu, nie ma znaczenia jaka jest przyczyna małopłytkowości izolowanej. Warto zaznaczyć, że w grupie ciężarnych objętych badaniem nie było pacjentek ze skrajnie niskim stężeniem płytek krwi $< 30 \text{ tys./mm}^3$.

Podsumowując, tromboelastometria rotacyjna nie jest badaniem przydatnym w różnicowaniu małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ciąży.

W bazach danych nie są dostępne badania mówiące o ocenie całościowego profilu hemostazy za pomocą tromboelastometrii u pacjentek ciężarnych z małopłytkowością izolowaną. Znaleźć można jedynie opis przypadku wykorzystania badania ROTEM podczas kwalifikacji pacjentki ciężarnej z małopłytkowością oporną na leczenie do znieczulenia przewodowego¹⁵⁹. Z kolei wyniki analiz tromboelastometrycznych u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, jednak nie w warunkach ciąży, przeprowadziło kilka grup badawczych, uzyskując ciekawe wyniki^{64,158,160}. Większość opracowań skupia się na ocenie ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych jako najistotniejszych w przebiegu ITP za pomocą różnych metod oceny układu hemostazy. Ich wyniki mają ostatecznie pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia, jego rodzaju, momentu włączenia i intensywności w zależności od sytuacji i obrazu klinicznego.

Greene i wsp., opierając się na tezie o dużej różnorodności objawów i mechanizmów związanych z niszczeniem płytek krwi oraz z zaburzoną trombopoezą, ocenili czy parametry ROTEM oraz całkowita frakcja niedojrzałych płytek krwi (ang. *absolute immature platelet fraction*; A-IPF) lepiej korelują z nasileniem ostrych objawów skazy krwotocznej u chorych z ITP poza ciążą niż stężenie płytek krwi i MPV¹⁵⁸. Sama ocena stężenia płytek krwi w przewidywaniu objawów krwotocznych i podejmowaniu decyzji co do leczenia w różnych populacjach chorych na ITP wydaje się diagnostyką niewystarczającą. Pacjenci z podobnymi poziomami płytek krwi prezentują bowiem odmienne objawy. Wnioskować można, że nie samo stężenie płytek krwi składa się na obraz koagulopatii związanej z tą jednostką

chorobową. Badacze zastosowali zatem narzędzie ROTEM, które umożliwia również jakościową ocenę płytek krwi, procesów krzepnięcia i fibrynolizy u badanych chorych i wykazuje przewagę również nad takimi badaniami jak cytometria przepływowa i ocena agregacji płytek krwi różnymi metodami. Co ciekawe, Greene i wsp., poza podstawowymi parametrami ROTEM, ocenili również korelacje parametrów MCE i MCEplatelet z nasileniem objawów krwotocznych. Stwierdzili oni, że stężenie płytek krwi korelowało ujemnie z nasileniem krwawień u ogółu badanych pacjentów, jednak korelacje takie były nieistotne u wszystkich pacjentów ze stężeniem płytek $< 60 \text{ tys./mm}^3$ oraz w podgrupach dzieci z poziomem płytek $< 60 \text{ tys./mm}^3$ oraz $< 30 \text{ tys./mm}^3$. Z kolei parametr MPV nie wykazał żadnych istotnych korelacji. A-IPF natomiast korelowało z nasileniem objawów krwotocznych, szczególnie u dzieci z poziomem płytek $< 30 \text{ tys./mm}^3$. Wyniki analizy potwierdziły silne ujemne korelacje między objawami krwotocznymi w przebiegu ITP a parametrami ROTEM oceniającymi spójność skrzepu (w testach INTEM, EXTEM i APTTEM, również z parametrem MCEplatelet), co potwierdziło tezę o wyższości tromboelastometrii rotacyjnej nad podstawowymi parametrami płytkowymi w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych w warunkach trombocytopenii, szczególnie w ciężkich przypadkach małopłytkowości. Autorzy pracy podkreślili fakt braku korelacji pomiędzy parametrami testu FIBTEM a nasileniem krwawień w przebiegu ITP, co ich zdaniem kłóci się z wynikami prac mówiącymi o istotnym wpływie komponenty fibrynogenowej na spójność skrzepu^{121,161}. Greene i wsp. stwierdzili ostatecznie, że udział w koagulopatii związanej z ITP muszą brać nie tylko ilościowe, ale też jakościowe zaburzenia płytek krwi.

Kim i wsp. to kolejna grupa badaczy, która przeanalizowała profil hemostazy za pomocą między innymi tromboelastometrii rotacyjnej, tu w odniesieniu do stężenia czynnika von Willebranda, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną¹⁶⁰. Stwierdzili oni, że w grupie pacjentów z podwyższonym stężeniem vWF, którzy charakteryzowali się starszym wiekiem i dłuższym wywiadem chorobowym niż pacjenci z prawidłowym stężeniem vWF (choć stężenie płytek krwi było w obu grupach porównywalne), czas CFT był krótszy, a wartości kąta alfa większe w badaniu ROTEM. Świadczy to o szybszym formowaniu się skrzepu, czyli pośrednio o mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych, u pacjentów z ITP z dodatkowymi cechami nadkrzepliwości krwi (tu z podwyższonym stężeniem vWF). Takie „zbalansowanie hemostazy” opisano także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których obserwuje się często małą utratę krwi podczas zabiegów

chirurgicznych^{162,163}. Kim i wsp. podkreślają również, że samo stężenie płytek krwi nie jest dobrym predyktorem ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów z ITP, a badanie ROTEM ma tutaj przewagę. W związku z tym, również decyzje dotyczące leczenia, postępowania okołoperacyjnego, w tym leczenia preparatami krwiopochodnymi, nie powinny opierać się jedynie na określeniu stężenia płytek krwi u pacjentów z ITP, lecz być podejmowane indywidualnie, najlepiej w oparciu o wyniki takich badań jak tromboelastometria.

Inni badacze, również opierając się na doniesieniach o obecności dodatkowych zaburzeń w układzie hemostazy w kierunku nadkrzepliwości oraz na wynikach badań świadczących wręcz o ryzyku wystąpienia powikłań o charakterze zakrzepowym w przebiegu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, przebadali wiele parametrów układu hemostazy (w tym ROTEM) w celu określenia ogólnego profilu zaburzeń⁶⁴. Álvarez-Román i wsp. wykazali pewne cechy nadkrzepliwości u pacjentów z ITP, niezależnie od stężenia płytek krwi, stwierdzając równocześnie przydatność tromboelastometrii rotacyjnej w badaniu układu hemostazy u pacjentów z ITP. W porównaniu z osobami zdrowymi, pacjenci z ITP wykazali wydłużony czas CT, większą spójność skrzepu (MCF) i większą oporność na procesy fibrynolizy. Badacze wykluczyli wpływ płytek krwi poprzez przygotowanie osocza z porównywalnym stężeniem płytek. Autorzy wyjaśnili wydłużenie czasu CT przypuszczalną obecnością zaburzeń funkcji płytek krwi lub osoczkowych elementów układu krzepnięcia, lub obu jednocześnie. Należy podkreślić, że spójność skrzepu (głównie parametr MCF) jest przez różnych autorów przywoływana jako parametr ROTEM najsilniej korelujący z ryzykiem krwawień nie tylko u pacjentów z ITP^{158,161}.

Obraz kliniczny i ryzyko powikłań krwotocznych w przebiegu ITP w ciąży mogą być zmienione w stosunku do sytuacji u chorych niebędących w ciąży. Wnioski takie wynikają z faktu zmienionego „podstawowego profilu” układu hemostazy w ciąży o przebiegu prawidłowym. Nasuwa się pytanie czy fizjologiczny stan nadkrzepliwości stwierdzony w ciąży, również za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej, ma wpływ na całościowy obraz układu hemostazy, a konsekwentnie również na profil krwawień u pacjentek ciężarnych z ITP^{16,17,73,164}. Takie chociaż częściowe „zbalansowanie” stanu obniżonej krzepliwości krwi w przebiegu ITP obecnością zmian w kierunku nadkrzepliwości, które wykazano u pacjentów z niewydolnością wątroby czy nawet u pacjentów z ITP poza ciążą, wydaje się prawdopodobne w również przebiegu ciąży.

Jak wcześniej opisano, w omawianym w rozprawie badaniu nie stwierdzono odchyień w kierunku ani nadkrzepliwości ani obniżonej krzepliwości krwi u pacjentek z ITP względem ciężarnych z GT. Jednak porównując ciężarne z jedną i z drugą postacią małopłytkowości izolowanej z grupą zdrowych ciężarnych, ogólny obraz układu hemostazy oceniono na charakterystyczny dla obniżonej krzepliwości krwi. W testach INTEM i EXTEM stwierdzono wydłużony czas CFT i mniejszy kąt alfa oraz niższe wartości parametrów oceniających amplitudę skrzepu w kolejnych odstępach czasowych oraz niższe wartości MCF i MCE w grupie wszystkich ciężarnych z małopłytkowością izolowaną oraz w podgrupach z ITP i GT względem zdrowych ciężarnych. Takie wyniki świadczą pośrednio o większym ryzyku krwawień u pacjentek z małopłytkowością izolowaną niż u zdrowych ciężarnych. Stan taki wynika z dużym prawdopodobieństwem z zaburzeń komponenty płytkowej, ponieważ pomiędzy badanymi grupami istotnie różnił się parametr MCEplatelet, natomiast wartości parametrów testu FIBTEM, w tym MCF, który to test ocenia wpływ fibrynogenu, ewentualnie też zdolności do polimeryzacji fibryny i wpływ czynnika XIIIa na spójność skrzepu, nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami pacjentek.

Pośrednio o możliwości występowania jednak mechanizmów zwiększających krzepliwość krwi w przebiegu ITP w ciąży może świadczyć fakt, że parametry, na które wpływ ma komponenta ilościowo-funkcjonalna płytek krwi (czyli głównie CFT, kąt alfa, MCF, MCE) nie różniły się pomiędzy pacjentkami z GT i ITP pomimo istotnej różnicy w stężeniu płytek krwi pomiędzy tymi grupami ciężarnych.

Ciekawym jest fakt, że nie wykazano istotnych różnic w wartościach parametru CT w żadnym z testów ROTEM pomiędzy wszystkimi pacjentkami z małopłytkowością izolowaną oraz ciężarnymi z ITP ani z GT w stosunku do pacjentek zdrowych. Taki wynik może świadczyć o braku zaburzeń w zakresie procesów generacji trombiny w mechanizmach zewnątrz- i wewnątrzpochodnych w przebiegu małopłytkowości izolowanych w stosunku do cięż niepowikłanych, a ponadto może podważać postulat o występowaniu dodatkowych funkcjonalnych zaburzeń płytek krwi. W tym aspekcie, wyniki moich badań nie potwierdzają doniesień Álvarez-Román i wsp., w badaniu których CT u pacjentów z ITP był wydłużony w stosunku do osób zdrowych, świadcząc o pewnych zaburzeniach elementów układu hemostazy mających wpływ na czas krzepnięcia w ROTEM.

Wyniki analizy parametrów testu APTEM i różnic ich wartości pomiędzy omawianymi grupami wskazują, że fibrynoliza miała większy wpływ na całościowy obraz układu

hemostazy u pacjentek z GT niż z ITP, czyli u ciężarnych z ITP procesy fibrynolizy są słabiej wyrażone niż u pacjentek z GT. Álvarez-Román i wsp. wyciągnęli nawet wniosek o „hipofibrynolizie” obecnej u chorych z ITP, co wynikało prawdopodobnie z wyższych stężeń PAI-1 u tych pacjentów niż u osób zdrowych. Wzrost stężenia PAI-1 z kolei uznawany jest za marker uszkodzenia śródbłonna naczyniowego^{64,165}.

Na podstawie wyników tromboelastometrii można jedynie przypuszczać, że występują bądź nie zaburzenia w funkcji płytek krwi. Optymalnie byłoby połączyć analizę tromboelastometryczną z innymi badaniami, dzięki którym ocena funkcji płytek jest możliwa, choć w literaturze postuluje się jednak ostateczną wyższość badania ROTEM (bądź TEG) w ocenie układu hemostazy u kobiet ciężarnych z małopłytkowością nad badaniami takimi jak PFA-100, cytometria czy agregometria^{158,166}.

Podobnie jak w przypadku pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, przeanalizowano czy na obraz układu hemostazy w grupach ciężarnych z małopłytkowością izolowaną i na otrzymane wyniki mogło wpłynąć współwystępowanie anemii bądź policytemii. Nie stwierdzono jednak różnic w wartościach hematokrytu ani w stężeniu hemoglobiny pomiędzy analizowanymi grupami pacjentek.

Podsumowując, wyniki naszych badań wykazały stan obniżonej krzepliwości krwi u pacjentek z małopłytkowością izolowaną w stosunku do ciężarnych zdrowych, co najprawdopodobniej wynika z zaburzeń ilościowych płytek krwi, choć nie można wykluczyć zaburzeń funkcjonalnych płytek w przebiegu szczególnie ITP wiktającej ciąży. Taki obraz hemostazy predysponuje pacjentki z małopłytkowością izolowaną w ciąży do powikłań krwotocznych, szczególnie w okresie okołoporodowym.

6.3.2. Standardowe badania układu hemostazy oraz ich korelacje z parametrami tromboelastometrii rotacyjnej w ocenie stanu układu hemostazy u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną

Małopłytkowość jest powikłaniem, w przebiegu którego główna obawa dotyczy wystąpienia powikłań krwotocznych. Wiele grup badaczy stwierdziło wyższość badania tromboelastometrycznego nad standardowymi metodami oceny układu hemostazy w określaniu ryzyka krwawień w przebiegu omawianej patologii, w tym również w przewidywaniu utraty krwi w czasie krwotoku poporodowego^{12,161}.

- **Wskaźniki płytkowe i fibrynogen**

Do tej pory stężenie płytek krwi jest parametrem, który najczęściej bierze się pod uwagę chcąc ocenić ryzyko powikłań krwotocznych u ciężarnych z małopłytkowością. Wykazano bowiem, że stężenie płytek krwi $< 100 \text{ tys./mm}^3$ przy przyjęciu do oddziału porodowego związane jest z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PPH, a obniżanie się ich poziomu w trakcie krwawień okołoporodowych może wiązać się z progresją do ciężkiego krwotoku poporodowego^{11,66}.

Jednak analizując wcześniej omówione badania, stężenie płytek krwi jak i średnia objętość płytek, są parametrami mniej użytecznymi w diagnostyce pacjentów z ITP niż tromboelastometria¹⁵⁸.

W naszym badaniu stężenie płytek istotnie różniło się pomiędzy grupą wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz podgrupami z ITP i GT a zdrowymi ciężarnymi. Częściowo wynika to z faktu, że stężenie płytek krwi było jednym z kryteriów kwalifikacji do grup badanych.

Co warte uwagi, płytki krwi były jedynym parametrem z zakresu wszystkich badań oceny układu hemostazy, którego wartości różniły się pomiędzy pacjentkami z GT i ITP, a nie było to podstawowe kryterium różnicujące te dwie patologie i nie była też wyznaczona ścisła granica w stężeniach płytek pomiędzy tymi pacjentkami. Przeanalizowano więc krzywą ROC dla tego parametru, a wartość dyskryminacyjną dla wystąpienia ITP wyznaczono na $\leq 73 \text{ tys./mm}^3$ (AUC=0,77; p=0,016).

Natomiast stężenie płytek krwi nie korelowało z żadnymi parametrami ROTEM w grupie pacjentek z małopłytkowością izolowaną, co potwierdza wyższość użyteczności tromboelastometrii w ocenie stanu układu hemostazy, a pośrednio w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych (bądź też zakrzepowych) u tych ciężarnych.

Wartości MPV były istotnie wyższe w grupach pacjentek z małopłytkowością izolowaną w stosunku do grupy kontrolnej. Obraz taki może sugerować, że obniżenie płytek krwi w przebiegu ITP, a co ważne, również w przebiegu GT, wynika prawdopodobnie nie tylko z hemodilucji, ale również może być związane ze zwiększonym zużyciem płytek krwi czy skróconym okresem ich przeżycia w wyniku wzmożonego wewnątrznaczyniowego niszczenia bądź hipersplenizmu, co prowadzi pośrednio do nasilonej trombopoezy w szpiku i uwalniania młodych dużych płytek do krwioobiegu.

Parametr MPV, w przeciwieństwie do stężenia płytek krwi, korelował istotnie z wieloma parametrami ROTEM w grupie ciężarnych z małopłytkowością izolowaną. Szczególnie dużą zależność wykazano pomiędzy MPV a parametrem MCF, który to z kolei przywoływany jest jako ten, który najsilniej koreluje z ryzykiem krwawień u pacjentów z trombocytopenią¹⁶¹. Wydaje się zatem, że MPV ma przewagę nad stężeniem płytek krwi w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych w przebiegu małopłytkowości.

Stężenia fibrynogenu ocenione metodą Claussa były istotnie niższe w grupie wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz w podgrupie z ITP w stosunku do grupy kontrolnej, jednak stężenia fibrynogenu nie korelowały z żadnymi parametrami ROTEM w grupie wszystkich ciężarnych z małopłytkowością, co prawdopodobnie przełożyło się na brak różnic w teście FIBTEM pomiędzy grupami.

Fibrynogen, jego prawidłowe stężenie, jak i aspekt funkcjonalny, szeroko uważa się za bardzo istotne elementy w zapewnieniu niezaburzonych procesów generacji trombiny, formowania się skrzepu, jak i w utrzymaniu spójności skrzepu, a co za tym idzie w zminimalizowaniu ryzyka powikłań krwotocznych w różnych populacjach pacjentów, w tym z małopłytkowością¹²¹. Sugeruje się nawet, że u chorych z trombocytopenią zastosowanie koncentratu fibrynogenu poprawia jakość skrzepu w sposób zależny od dawki¹⁶¹.

Niestety badanie moje nie pozwoliło na ocenę różnic w całościowym obrazie hemostazy u pacjentek z małopłytkowością o różnym stężeniu fibrynogenu z uwagi na zbyt małą liczbę pacjentek w grupie. Ponadto, tylko u jednej pacjentki w całej grupie ciężarnych z małopłytkowością izolowaną stwierdzono obniżenie stężenia fibrynogenu poniżej wyznaczonych wartości referencyjnych⁸⁷.

- **APTT, PT, PI, INR, D-dimery**

Czasy krzepnięcia APTT i PT oraz wskaźniki pochodne od PT nie są w literaturze wymieniane jako te, które wykazują się użytecznością w diagnostyce pacjentek z małopłytkowością, tym bardziej, że płytki krwi i ich stężenie mają bardzo ograniczony wpływ na wartości tych parametrów. Istnieją badania, których autorzy wnioskuje, że APTT i PT korelują z okołoperacyjną utratą krwi¹⁶⁷. Jednak dość szeroko podważa się w literaturze ich zastosowanie w krwotokach, również położniczych¹².

W moim badaniu parametr ROTEM, który najbardziej metodologicznie odpowiada czasom APTT i PT, czyli CT nie różnił się w żadnym z testów pomiędzy badanymi grupami pacjentek. Natomiast różnice zaobserwowano pomiędzy grupą z GT a grupą kontrolną w aspekcie APTT, który był istotnie dłuższy w grupie z GT. Ponadto, choć wartości PT nie różniły się pomiędzy grupami, wskaźnik protrombinowy był wyższy, a INR niższy we wszystkich grupach pacjentek z małopłytkowością w stosunku do grupy zdrowych ciężarnych. Takie wyniki mogą świadczyć o istniejących pewnego stopnia zaburzeniach w zakresie mechanizmów zewnątrz- i wewnątrzpochodnych w przebiegu małopłytkowości wiktających ciąży. Należy podkreślić jednak, że średnie wartości APTT, PT, PI i INR mieściły się w wyznaczonych normach dla populacji nieciążarnej oraz ciężarnej (analizę przeprowadzono dla parametrów z wyznaczonymi w literaturze normami)⁸⁷. W związku z powyższym, trudno na podstawie otrzymanych wyników wnioskować o użyteczności tych parametrów w monitorowaniu ciężarnych z małopłytkowością izolowaną.

6.3.3. Zależność między wynikami tromboelastometrii rotacyjnej oraz standardowych badań układu hemostazy a nasileniem objawów klinicznych i zmian w badaniach laboratoryjnych w przebiegu małopłytkowości izolowanych w ciąży

W grupie badanej pacjentek z małopłytkowością izolowaną w ciąży nie było pacjentek, które prezentowałyby objawy skazy krwotocznej. Mogło to wiązać się z tym, że u żadnej z tych ciężarnych w trakcie wykonywania badań układu hemostazy i kwalifikowania do grup badanych nie stwierdzono stężenia płytek krwi poniżej 30 tys./mm³, którą to granicę najczęściej wymienia się jako tą, poniżej której objawy skazy w przebiegu ITP występują najczęściej.

Małopłytkowość stanowi względne przeciwwskazanie do zastosowania znieczulenia przewodowego w trakcie porodu (zarówno do cięcia cesarskiego jak i porodu drogami natury). Wynika to z obawy przed rozwojem krwaka przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej ze swoimi następstwami neurologicznymi, choć znieczulenie regionalne, jako bezpieczniejsza forma analgezji niż znieczulenie ogólne, jest obecnie standardem postępowania w położnictwie, a ryzyko wystąpienia krwaka ocenia się jako niewielkie. Doniesienia na temat częstości występowania tego powikłania są różne. Według jednych autorów ryzyko powstania krwaka zewnątrzoponowego wynosi 1:168 000, a według innych procentowo waha się od 0,2% do 11%, w zależności od stężenia płytek krwi.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami minimalny poziom płytek krwi dla wykonania znieczulenia regionalnego to 80 tys./mm³ lub nieco bardziej „liberalny”- 70 tys./mm³ ^{133,168}.

W mojego badania, które objęło 30 pacjentek z małopłytkowością izolowaną, nie uzyskano danych dotyczących porodu dwóch z nich. Spośród 28 pozostałych 16 rodziło drogami natury (w tym u dwóch poród ukończono operacyjnie z użyciem wyciągacza próżniowego), a 10 poprzez cięcie cesarskie. W przypadku porodów siłami natury, żadnej z pacjentek nie zakwalifikowano do znieczulenia przewodowego. Natomiast wśród pacjentek rodzących poprzez cięcie cesarskie w aż 80% przypadków wykonano znieczulenie ogólne, a w 20% znieczulenie podpajęczynówkowe. W tym wszystkie pacjentki z ITP, u których wykonano cięcie cesarskie, znieczulone były ogólnie. U żadnej z pacjentek, które rodziły poprzez cięcie cesarskie nie stwierdzono powikłań znieczulenia w postaci krwaka przestrzeni podpajęczynówkowej. Należy podkreślić, że stężenia płytek krwi u wszystkich ciężarnych zakwalifikowanych do znieczulenia regionalnego utrzymywały się przed porodem na poziomie powyżej 75 tys./mm³.

Przeprowadzono analizę różnicową wyników ROTEM pomiędzy pacjentkami z małopłytkowością ze stężeniami płytek krwi ≤ 80 tys./mm³ oraz tymi ze stężeniem płytek krwi > 80 tys./mm³, nie wykazując żadnych istotnych różnic pomiędzy podgrupami pacjentek.

Otrzymane wyniki nie pozwoliły na wyciągnięcie wniosków odnośnie użyteczności tradycyjnych testów oceny układu hemostazy, w tym parametrów płytkowych oraz badania ROTEM w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań znieczulenia regionalnego u ciężarnych z małopłytkowością. Można jedynie stwierdzić, że na podstawie otrzymanych wyników, stężenie płytek krwi > 75 tys./mm³, zgodnie z doniesieniami dostępnymi w literaturze, wydaje się poziomem bezpiecznym ^{133,134,137}.

Aby podjąć się oceny użyteczności parametrów tromboelastometrii w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań znieczulenia regionalnego w ciążach powikłanych małopłytkowością, należałoby odnieść się do norm dla kobiet ciężarnych wyznaczonych na dużych grupach kobiet badanych i odnoszących się do różnych etapów ciąży. Niestety takich jednoznacznych wartości referencyjnych, pomimo dostępnych kilku publikacji w tym temacie, nadal brakuje. Ponadto, problemem z ustaleniu tak zwanego bezpiecznego stężenia płytek krwi i wartości wyników innych badań, w tym ROTEM, jest fakt niezwykle rzadkiego występowania krwaka

przeestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej po znieczuleniu regionalnym. Należy też zaznaczyć, że większość anestezyjologów nie decyduje się na wykonanie blokady centralnej u pacjentów z poziomem płytek krwi $< 75-85 \text{ tys./mm}^3$, a szczególnie rzadko takie znieczulenie wykonuje się, gdy stężenia płytek są niższe niż 50 tys./mm^3 ¹³⁵. Dodatkowo, problem dotyczy podejmowania decyzji co do bezpieczeństwa zastosowania znieczulenia przewodowego u ciężarnych z małopłytkowością wynikającą z innych przyczyn niż GT czy ITP, czyli przede wszystkim u pacjentek z chorobą nadciśnieniową wiktającą ciążę, u których postuluje się małą stabilność poziomów płytek krwi i ich dodatkowe zaburzenia funkcjonalne^{134,137}.

Do tej pory w literaturze opisano kilka przypadków zastosowania tromboelastografii w celu zakwalifikowania pacjentek ciężarnych z małopłytkowością (o różnej etiologii) do znieczulenia przewodowego^{135,166,169,170}. Natomiast znaleziono tylko jeden opis zastosowania tromboelastometrii jako badania użytecznego w takiej sytuacji¹⁵⁹. Brakuje dużych badań prospektywnych obejmujących większe liczby pacjentek.

Kolejnym aspektem dotyczącym powikłań w przebiegu małopłytkowości w ciąży jest ocena ryzyka wystąpienia krwotoku okołoporodowego, jako że małopłytkowość uważana jest za czynnik ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych nie tylko u pacjentek ciężarnych¹⁶¹. Krwotok okołoporodowy jest sytuacją zagrażającą życiu matki, a monitorowanie zaburzeń koagulologicznych w jego przebiegu ma ułatwić leczenie celowane na konkretne zaburzenia w układzie hemostazy, szczególnie preparatami krwiopochodnymi i ostatecznie poprawić wyniki dotyczące chorobowości u takich pacjentek. Niestety większość zaleceń co do postępowania w trakcie PPH opiera się na wynikach badań i analizach (w tym stanu układu hemostazy) dotyczących pacjentów nieciężarnych. Jednak w literaturze postuluje się dużą użyteczność metod przyłóżkowych oceniających właściwości lepkości krwi pełnej, czyli TEG i ROTEM w przebiegu PPH¹². Te metody diagnostyczne mają przewagę nad badaniami standardowymi, chociażby ze względu na krótszy czas oczekiwania na wyniki. Dowiedziono ponadto, że zastosowanie TEG lub ROTEM w trakcie krwotoku, również innego niż okołoporodowy, poprawia wyniki leczenia, umożliwia zastosowanie terapii celowanej, zmniejsza ilość zastosowanych preparatów krwiopochodnych i jest ekonomicznie opłacalne^{18,97,104}.

Wśród pacjentek z małopłytkowością izolowaną (ale również w przebiegu preeklampsji) zakwalifikowanych do badania nie stwierdzono żadnego przypadku krwotoku poporodowego. Oceniono natomiast korelacje parametrów układu hemostazy z szacowaną okołoporodową utratą krwi w grupie wszystkich pacjentek z małopłytkowością izolowaną. Żaden z parametrów ROTEM nie korelował z utratą krwi, a jedynym parametrem, który taką korelację wykazał, było stężenie płytek krwi. Stwierdzono, że im niższe ich stężenie, tym większa utrata krwi. Nie znaleziono prac potwierdzających bezpośrednio takie wyniki. Natomiast niektórzy badacze potwierdzają zależność stężenia płytek krwi u ciężarnej i ryzyka wystąpienia PPH¹¹. Inni z kolei twierdzą, że poziom płytek krwi nie jest dobrym predyktorem krwawienia, również innego niż okołoporodowe¹²¹.

Skorelowano też parametry oceny układu hemostazy ze stężeniem płytek krwi w pierwszej dobie po porodzie u pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz, dla porównania, u pacjentek zdrowych. Stężenie płytek krwi przed porodem było jedynym parametrem, którego wartości korelowały z poziomem płytek po porodzie w grupie ciężarnych z małopłytkowością. Co ciekawe, w grupie pacjentek zdrowych, poza stężeniem płytek krwi, również wiele parametrów ROTEM korelowało z poziomem płytek po porodzie. Można wysunąć daleko idący wniosek o dodatkowych zaburzeniach w układzie hemostazy, w tym funkcji płytek krwi, w przebiegu małopłytkowości izolowanych.

6.3.4. Tromboelastometria rotacyjna w predykcji wystąpienia małopłytkowości izolowanych w ciąży oraz powikłań u matki, płodu i noworodka

Wyniki analizy krzywych ROC dla wystąpienia małopłytkowości izolowanej, w tym również małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w przebiegu ciąży świadczą o dużej ogólnej wartości predykcyjnej parametrów ROTEM w tym aspekcie. Dotyczy to licznych parametrów testów INTEM, EXTEM i APTM. Jedynie test FIBTEM nie wykazał w tym przypadku wartości diagnostycznej. Wyniki analizy krzywych ROC przedstawiono w rozdziale z wynikami badań.

Nie oceniono natomiast użyteczności ROTEM w predykcji rozwoju powikłań matczynej małopłytkowości izolowanej w ciąży. Wśród pacjentek z grup badanych nie obserwowano bowiem objawów skazy krwotocznej, powikłań znieczulenia przewodowego czy krwotoku poporodowego. Z kolei wśród noworodków nie odnotowano takich powikłań jak krwawienie

do ośrodkowego układu nerwowego, a skaza krwotoczna została stwierdzona tylko u jednego dziecka.

Podstawowym problemem dotyczącym płodów i noworodków z ciąż powikłanych ITP jest małopłytkowość. Nawet do 85% noworodków może dotknąć, chociaż przejściową, trombocytopenia, a u ok. 1% dzieci z ciężką małopłytkowością dochodzi do krwawienia wewnątrzczaszkowego¹⁷¹. Niejedna grupa badaczy próbowała określić czynniki ryzyka małopłytkowości u noworodków z ciąż z ITP. Najsilniejszym predyktorem wystąpienia małopłytkowości u dziecka jest dodatni wywiad w kierunku trombocytopenii i krwawień u starszego rodzeństwa z poprzednich ciąż¹⁷². Nie stwierdzono natomiast, aby cechy przebiegu ITP u matki miały wartość predykcyjną dla wystąpienia małopłytkowości u noworodka.

Zdecydowano się na analizę porównawczą parametrów ROTEM pomiędzy pacjentkami z małopłytkowością izolowaną, które urodziły dzieci ze stężeniem płytek $< 150 \text{ tys./mm}^3$ i pacjentkami z małopłytkowością, których noworodki nie rozwinęły małopłytkowości. Nie wykazano żadnych różnic pomiędzy grupami, z czego wnioskować można, że profil hemostazy u pacjentek z małopłytkowością izolowaną wiktającą ciążę oceniony za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej nie jest dobrym predyktorem wystąpienia małopłytkowości u noworodka.

6.4. Podsumowanie

Podsumowując rozważania na temat małopłytkowości, która wiktła przebieg ciąży należy dodać, że profil hemostazy oceniony za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej u pacjentek z małopłytkowością izolowaną oraz u tych z małopłytkowością, która wystąpiła w przebiegu stanu przedzucawkowego jest podobny. Ogólnie rzecz ujmując, zaobserwowano stan obniżonej krzepliwości krwi wynikający z zaburzeń komponenty płytkowej, a komponenta fibrynogenowa, parametry oceniające osoczną część układu krzepnięcia oraz profil fibrylizy pozostawały bez istotnych zmian względem grup odniesienia. Nie porównano jednak bezpośrednio wyników badań układu hemostazy, w tym badania ROTEM pomiędzy omawianymi grupami ciężarnych ze względu na małą liczbę pacjentek z małopłytkowością na podłożu preeklampsji. Wyniki takich analiz i wyciągnięte wnioski mogłyby być ostatecznie

mylące i odmienne od ewentualnie uzyskanych na większych grupach badanych.

Tromboelastometria rotacyjna jest badaniem bardzo przydatnym w analizie całościowego obrazu układu hemostazy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, w tym powikłanym małopłytkowością oraz u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną. Wyższość badania ROTEM nad standardowymi parametrami oceny układu hemostazy wynika z wielu czynników. Między innymi należy podkreślić, że czas oczekiwania na wyniki jest krótszy, ponadto, tromboelastometria ocenia prawie cały przebieg procesów hemostazy uwzględniając relacje pomiędzy poszczególnymi elementami układu, w tym elementami komórkowymi krwi. Dodatkowo, co szczególnie ważne w aspekcie kobiet ciężarnych, ROTEM jest metodą czułą na stany nadkrzepliwości. W kwestii standaryzacji, dowiedziono również bardzo dużą stabilność i powtarzalność wyników tromboelastometrii⁶⁸. Należy jednak zawsze mieć na uwadze ograniczenia metody⁹⁷. Badanie przeprowadzane jest w *ex vivo* i nie uwzględnia między innymi wpływu śródbłonna naczyń na procesy hemostazy ani warunków przepływu krwi, który obecny jest *in vivo*. Ponadto, nie umożliwia oceny procesów hemostazy pierwotnej, będąc na przykład niewrażliwą na efekty działania czynnika von Willebranda, jak i na działanie leków przeciwplatekcyjnych, w tym kwasu acetylosalicylowego. Pomimo przytoczonych ujemnych stron badania, tromboelastometria niewątpliwie znajduje zastosowanie w diagnostyce chorób i powikłań, w przebiegu których dochodzi do zaburzeń w układzie hemostazy. Tym bardziej, że zarzucane do niedawna metodzie podatność na wpływ czynników zewnętrznych, zależność wyników badań od doświadczenia osoby przeprowadzającej badanie, zostały w dużej mierze przezwyciężone poprzez zautomatyzowanie systemu, w tym zastosowanie automatycznej pipety.

W badaniu będącym podstawą rozprawy, wszystkie testy laboratoryjne, w tym badanie ROTEM, były przeprowadzane zgodnie z zaleceniami producenta i autorów prac na temat standaryzacji metody. Ponadto, pacjentki kwalifikowano do grup badanych według jasno określonych kryteriów. Praca ta jest jedną z niewielu, które dostarczają danych i wniosków dotyczących oceny stanu układu hemostazy z zastosowaniem tromboelastometrii rotacyjnej u pacjentek ciężarnych z powikłaniami ciąży takimi jak małopłytkowość izolowana, w tym małopłytkowość ciężarnych i pierwotna małopłytkowość immunologiczna oraz stan przedrzucawkowy, w tym powikłany trombocytopenią. Wyniki dają wgląd w wiele

elementów układu hemostazy w różnych podgrupach pacjentek, pozwalając na wyciągnięcie wniosków przydatnych również klinicznie. Wyniki analizy potwierdzają tezę o użyteczności tromboelastometrii i dają podstawę do dalszych badań i rozważań w aspekcie omawianych patologii ciąży.

7. Wnioski

Ad. cel 1.

- a. Profil układu hemostazy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym określony za pomocą podstawowych testów tromboelastometrii rotacyjnej nie charakteryzuje się stanem nadkrzepliwości ani obniżoną krzepliwością krwi w stosunku do zdrowych kobiet ciężarnych.
- b. Ogólny profil hemostazy u pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym wykazuje pewne cechy obniżonej krzepliwości krwi w stosunku do pacjentek z łagodną postacią choroby.
- c. Ciężarne ze stanem przedrzucawkowym powikłanym małopłytkowością charakteryzują się obniżoną krzepliwością krwi wykazaną w tromboelastometrii rotacyjnej w stosunku do chorych z preeklampsją niepowikłaną małopłytkowością.
- d. Profil hemostazy wykazany za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną charakteryzuje się zaburzeniami w układzie hemostazy w kierunku obniżonej krzepliwości krwi w stosunku do zdrowych ciężarnych.

Ad. cel 2.

- a. Tromboelastometria rotacyjna i standardowe badania układu hemostazy nie są przydatne w predykcji nasilenia białkomoczu, z kolei tromboelastometria wykazuje użyteczność w predykcji wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu stanu przedrzucawkowego.
- b. Tromboelastometria rotacyjna i standardowe badania układu hemostazy nie wykazują wartości predykcyjnej w stosunku do okołoporodowej utraty krwi i nie są użyteczne w przewidywaniu stężenia płytek krwi w pierwszej dobie po porodzie u pacjentek z małopłytkowością izolowaną.

Ad. cel 3.

- a. Tromboelastometria rotacyjna wykazuje się szczególnie dużą wartością predykcyjną dla wystąpienia małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

- b. Tromboelastometria rotacyjna wykazuje użyteczność w predykcji wystąpienia małopłytkowości izolowanej w ciąży, w tym małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, jednak nie jest narzędziem diagnostycznym przydatnym w różnicowaniu tych dwóch patologii.
- c. Tromboelastometria rotacyjna nie wykazuje wartości predykcyjnej w ocenie wystąpienia małopłytkowości u noworodków z cięż powikłanych małopłytkowością izolowaną.

8. Streszczenie

Wstęp: Układ hemostazy spełnia wiele istotnych ról w organizmie człowieka, a jego zaburzenia mogą prowadzić do poważnych powikłań. Tradycyjne metody analizy stanu układu hemostazy - ocena stężenia płytek krwi (PLT), ich średniej objętości (MPV), stężenia fibrynogenu, D-dimerów oraz określenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czasu protrombinowego (PT), wskaźnika protrombinowego (PI) i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)- są wciąż standardowo wykorzystywane, choć mają wiele ograniczeń. Wśród metod, które w dużej mierze przewyżniają te ograniczenia, dających globalny obraz układu hemostazy i których wyniki otrzymuje się w krótkim czasie, są testy „przyłóżkowe” oceniające właściwości lepkosprężyste krwi pełnej, w tym tromboelastometria rotacyjna (ROTEM).

Nieprawidłowości w zakresie układu hemostazy obserwuje się w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym oraz małopłytkowościami o różnej etiologii. Stan przedrzucawkowy (PE) wiktła 3-5% ciąż i ma znaczący wkład w odsetki chorobowości i umieralności wśród kobiet ciężarnych, płodów i noworodków. Jego etiopatogeneza jest wieloczynnikowa, a złożone zaburzenia w układzie hemostazy biorą w niej udział. Względnie częstym powikłaniem ciąży, w przebiegu którego również obserwuje się zaburzenia w układzie hemostazy, jest małopłytkowość izolowana, której głównymi przyczynami są małopłytkowość ciężarnych (GT) i pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP).

Cele: Nadrzędnym celem pracy była ocena zaburzeń układu hemostazy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym oraz małopłytkowością izolowaną. Cele szczegółowe sformułowano następująco: 1) Jak wygląda profil układu hemostazy u kobiet ciężarnych z omawianymi powikłaniami ciąży?; 2) Czy istnieje zależność pomiędzy wynikami badań układu hemostazy a wystąpieniem bądź nasileniem objawów klinicznych i zmianami w parametrach laboratoryjnych w ich przebiegu?; 3) Czy tromboelastometria rotacyjna jest wartościowym narzędziem predykcyjnym wystąpienia stanu przedrzucawkowego i małopłytkowości izolowanej w ciąży, różnych postaci badanych schorzeń oraz powikłań u matki, płodu i noworodka?

Materiał i metody badawcze: Do badania zakwalifikowano 93 kobiety ciężarne. Wyodrębniono trzy grupy badane: 1) grupę kontrolną zdrowych ciężarnych (n=28); 2) grupę ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (n=35), w tym podgrupy z łagodną (n=13) i ciężką

(n=22) postacią choroby oraz z preeklampsją powikłaną małopłytkowością (n=6); 3) grupę ciężarnych z małopłytkowością izolowaną (n=30) oraz podgrupy z GT (n=14) i ITP (n=13).

Materiał do badań stanowiła krew żylna, a głównymi metodami badawczymi były podstawowe badania układu hemostazy (PLT, MPV, APTT, PT, PI, INR, fibrynogen, D-dimery) oraz tromboelastometria rotacyjna. U każdej pacjentki wykonano pakiet czterech podstawowych testów ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM i APTEM), oceniając parametry procesu aktywacji krzepnięcia i kinetyki tworzenia się skrzepu (CT, CFT, kąt alfa), parametry mówiące o spójności i sprężystości skrzepu (A10, A15, A20, A25, MCF, MCE), parametry lizy skrzepu (LI30, ML) oraz MCEplatelet, czyli parametr oceniający komponentę płytkową. Oznaczenia przeprowadzał zespół Pracowni Hemostazy Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP na aparacie ROTEM® Gamma firmy Pentapharm GmbH, Monachium, Niemcy, zgodnie z instrukcją producenta. Zebrane dane poddano analizie statystycznej, a poziom istotności wyznaczono dla $p < 0,05$.

Główne wyniki: Nie wykazano różnic pomiędzy pacjentkami z PE a ciężarnymi zdrowymi w zakresie parametrów ROTEM w testach INTEM, EXTEM i APTEM. W teście FIBTEM jedynie MCE była wyższa w grupie z PE. Parametr MCEplatelet wykazał wartości niższe. Średnie stężenia fibrynogenu oraz PLT były niższe, a wartości MPV wyższe w grupie z PE.

U pacjentek z małopłytkowością w przebiegu PE stwierdzono dłuższy CFT, mniejszy kąt alfa, niższe wartości parametrów spójności skrzepu w teście INTEM, EXTEM i APTEM oraz mniejszą wartość MCEplatelet w porównaniu z ciężarnymi bez trombocytopenii. W teście FIBTEM nie obserwowano różnic. Stwierdzono niższe stężenia PLT oraz fibrynogenu w omawianej grupie.

Nie wykazano różnic w zakresie parametrów układu krzepnięcia (poza PLT) pomiędzy pacjentkami z GT i ITP. Natomiast stwierdzono zmiany w wynikach ROTEM charakterystyczne dla stanu obniżonej krzepliwości krwi (wydłużony CFT, zmniejszony kąt alfa, niższe wartości A_T , MCF i MCE w testach INTEM i EXTEM oraz niższe wartości MCEplatelet) w grupach ciężarnych z małopłytkowością izolowaną w stosunku do grupy kontrolnej.

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartościami kąta alfa w teście EXTEM a maksymalnym ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym krwi, natomiast ujemną pomiędzy CFT a maksymalnym ciśnieniem rozkurczowym u pacjentek z PE.

W analizie grup pacjentek ze stanem przedrzucawkowym największą ogólną wartość predykcyjną badanie ROTEM wykazało dla oceny ryzyka rozwoju małopłytkowości. Ponadto,

stwierdzono użyteczność tromboelastometrii w predykcji wystąpienia małopłytkowości izolowanej w ciąży w stosunku do ciąż niepowikłanych.

Główne wnioski: **Ad cel 1.:** **a.** Profil układu hemostazy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym określony za pomocą ROTEM nie charakteryzuje się stanem nadkrzepliwości ani obniżoną krzepliwością krwi w stosunku do zdrowych kobiet ciężarnych. **b.** Ogólny profil hemostazy u pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym wykazuje pewne cechy obniżonej krzepliwości krwi w stosunku do pacjentek z łagodną postacią choroby. **c.** Ciężarne ze stanem przedrzucawkowym powikłanym małopłytkowością charakteryzują się obniżoną krzepliwością krwi wykazaną w tromboelastometrii rotacyjnej w stosunku do chorych z preeklampsją niepowikłaną małopłytkowością. **d.** Profil hemostazy wykazany za pomocą tromboelastometrii rotacyjnej u ciężarnych z małopłytkowością izolowaną charakteryzuje się zaburzeniami w układzie hemostazy w kierunku obniżonej krzepliwości krwi w stosunku do zdrowych ciężarnych. **Ad cel 2.:** **a.** Parametry tromboelastometrii rotacyjnej oraz standardowe badania układu hemostazy nie są przydatne w predykcji nasilenia białkomoczu, natomiast tromboelastometria wykazuje użyteczność w predykcji wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu stanu przedrzucawkowego. **b.** Tromboelastometria rotacyjna oraz standardowe badania układu hemostazy nie wykazują wartości predykcyjnej w stosunku do okołoporodowej utraty krwi i nie są użyteczne w przewidywaniu stężenia płytek krwi w pierwszej dobie po porodzie u pacjentek z małopłytkowością izolowaną. **Ad cel 3.:** **a.** Tromboelastometria rotacyjna wykazuje się szczególnie dużą wartością predykcyjną dla wystąpienia małopłytkowości w przebiegu stanu przedrzucawkowego. **b.** Tromboelastometria rotacyjna wykazuje użyteczność w predykcji wystąpienia małopłytkowości izolowanej w ciąży, w tym małopłytkowości ciężarnych i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, jednak nie jest narzędziem diagnostycznym przydatnym w różnicowaniu tych dwóch patologii. **c.** Tromboelastometria rotacyjna nie wykazuje wartości predykcyjnej w ocenie wystąpienia małopłytkowości u noworodków z ciąż powikłanych małopłytkowością izolowaną.

Podsumowanie: Tromboelastometria rotacyjna jest użytecznym narzędziem diagnostycznym w ocenie profilu układu hemostazy, a na jej wyniki mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w przebiegu stanu przedrzucawkowego i małopłytkowości wnikających przebieg ciąży.

9. Summary

Introduction: Hemostasis is a complex system that plays a crucial role in the human organism. Conventional coagulation assays, including platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), blood fibrinogen, D-dimers, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), prothrombin index (PI) and international normalized ratio (INR) are commonly used, despite their limitations. Global point-of-care hemostasis assays like rotational thromboelastometry (ROTEM) are postulated to overcome those limitations to some extent thanks to their ability to determine hemostatic processes globally. Moreover, they provide the assessment of the viscoelastic properties of whole blood clotting within a short time.

Among complications of pregnancy in which the abnormalities of hemostatic processes may be observed are preeclampsia and isolated thrombocytopenia of various etiologies.

Preeclampsia (PE) occurs in 3-5% of pregnancies and has a major contribution to maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality rates. Etiopathogenesis of preeclampsia is multifactorial and complex hemostatic abnormalities are thought to be a part of pathogenetic mechanisms of PE.

Isolated thrombocytopenia is a relatively common complication of pregnancy also associated with hemostatic disturbances. The most common causes of the pathology are gestational thrombocytopenia (GT) and immune thrombocytopenia (ITP).

Objectives: The primary aim of the study was to determine hemostatic abnormalities in pregnancies complicated by preeclampsia and by isolated thrombocytopenia. Specific objectives were formulated as follows: 1) What is the global hemostatic profile of pregnancies complicated by the discussed diseases?; 2) Is there any relation between the coagulation assays results and the occurrence or severity of the clinical and laboratory symptoms of the analyzed pathologies?; 3) Is ROTEM a valuable tool to predict the occurrence of preeclampsia and isolated thrombocytopenia, their severe forms and maternal, fetal and neonatal complications?

Material and methods: 93 pregnant women were enrolled in the study. Three groups of patients were created: 1) the control group (n=28); 2) the study group of preeclamptic patients (n=35), including patients with mild preeclampsia (n=13), severe form of the disease

(n=22), and with thrombocytopenia (n=6); 3) the study group of patients with isolated thrombocytopenia (n=30), including patients with GT (n=14) and ITP (n=13).

Venous blood was obtained for testing. Coagulation status was assessed by standard laboratory assays (PLT, MPV, APTT, PT, PI, INR, fibrinogen, D-dimers) and by rotational thromboelastometry as the principal study methods. The panel of four major ROTEM tests was performed in every patient (INTEM, EXTEM, FIBTEM and APTTEM). The results of the following thromboelastometric parameters were obtained: parameters concerning initiation and rate of solid clot formation (CT, CFT, α -angle), parameters concerning clot firmness and elasticity (A10, A15, A20, A25, MCF, MCE), parameters concerning clot lysis (LI30, ML), and MCEplatelet which is used to assess the platelet component influence. ROTEM analysis was performed by laboratory diagnosticians in the Laboratory of Hemostasis of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, PUMS on the system ROTEM® Gamma, Pentapharm GmbH, Munich, Germany, according to manufacturer instructions. The data were statistically analyzed and p value of < 0,05 was considered significant.

Main results: There were no differences between PE patients and the controls regarding the ROTEM INTEM, EXTEM and APTTEM tests. In FIBTEM only MCE values were significantly higher in the PE group and MCEplatelet proved to have lower values in the study group. Mean blood fibrinogen and PLT levels were lower, while MPV was higher in the PE patients. Patients with PE complicated by thrombocytopenia demonstrated prolonged CFT, narrower α -angle, lower values of the parameters concerning clot firmness in INTEM, EXTEM and APTTEM and lower MCEplatelet values when compared with patients with PE free of thrombocytopenia. There were no differences between the groups regarding FIBTEM parameters. Moreover, PLT and blood fibrinogen levels were lower in the thrombocytopenic group.

No differences were demonstrated in terms of coagulation assays results (except PLT) between GT and ITP patients. However, there were significant changes in the ROTEM characteristic for hypocoagulable state (prolonged CFT, smaller α -angle, lower values of A_T , MCF, MCE in the INTEM and EXTEM assays, and lower values of MCEplatelet) observed in all study groups with isolated thrombocytopenia compared with the healthy controls.

In the PE group, a positive correlation was found between EXTEM α -angle values and maximum systolic and diastolic blood pressure and the negative one between CFT and maximum diastolic blood pressure.

ROTEM assay demonstrated to be a valuable tool to predict thrombocytopenia in PE patients and to predict isolated thrombocytopenia occurrence in pregnancy.

Main conclusions: **1. a.** The global ROTEM picture of hemostasis in patients with preeclampsia does not differ in terms of general hypo- or hipercoagulability when compared with healthy pregnant women. **b.** Patients with severe preeclampsia, when analyzing their global hemostatic profile, show some features of hypocoagulability comparing with healthy pregnant women. **c.** The hemostatic ROTEM profile of preeclamptic patients with thrombocytopenia is characterized by significant hypocoagulable changes when compared with the PE patients with no thrombocytopenia. **d.** The ROTEM hemostatic picture in patients with isolated thrombocytopenia is characteristic for hypocoagulability in comparison with healthy pregnant women. **2. a.** Rotational thromboelastometry and standard coagulation assays are not useful in predicting proteinuria severity, however, thromboelastometry is a valuable tool to predict the increase in blood pressure in the course of preeclampsia. **b.** Rotational thromboelastometry and standard coagulation assays do not demonstrate usefulness in prediction of peripartum blood loss. Moreover, they are poor predictors of platelet count obtained on the first day after delivery in the patients with isolated thrombocytopenia. **3. a.** Rotational thromboelastometry is a diagnostic tool of a particularly high general value in predicting thrombocytopenia occurrence in preeclamptic patients. **b.** Rotational thromboelastometry is useful in prediction of isolated thrombocytopenia in pregnancy, including gestational thrombocytopenia and immune thrombocytopenia but it is not a valuable tool for differentiating these two pathologies. **c.** Rotational thromboelastometry parameters are not good predictors of neonatal thrombocytopenia in newborns of the mothers presenting with thrombocytopenia during pregnancy.

Summary: Rotational thromboelastometry is a valuable diagnostic tool for evaluating global hemostatic profile. Its results can be useful when taking diagnostic and treatment decisions concerning pregnant patients with preeclampsia or isolated thrombocytopenia.

Piśmiennictwo

1. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, et al. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123-131.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327-358.
3. Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cosemans JMEM. Platelet-based coagulation: Different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):2-16.
4. Jurk K, Kehrel BE. Platelets : Physiology and Biochemistry. 2005;1(212):381-392.
5. Becker RC. Cell-based models of coagulation: a paradigm in evolution. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20(1):65-68.
6. Pinheiro MB, Gomes KB, Dusse LMS. Fibrinolytic system in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2013;416:67-71.
7. Kehrel BE, Brodde MF. State of the Art in Platelet Function Testing. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40(2):73-86.
8. Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2011;12(5):312-322.
9. Picker SM. In-vitro assessment of platelet function. *Transfus Apher Sci*. 2011;44(3):305-319.
10. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(2):135-141.
11. Simon L, Santi TM, Sacquin P, et al. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):678-683.
12. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. 2012;109(6):851-863.
13. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol*. 1957;17(4):237-246.

14. Collis R. Coagulation point-of-care testing on the labour ward should be mandatory. *Int J Obstet Anesth.* 2016;27:66-69.
15. Bamber JH. Point-of-care testing on the labour ward should be mandatory. *Int J Obstet Anesth.* 2016;27:69-74.
16. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):293-298.
17. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):755-761.
18. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth.* 2012;108(1):36-41.
19. Bouvier-Colle MH, Ould El Joud D, Varnoux N, et al. Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2001;108(9):898-903.
20. Hogberg U. The World Health Report 2005 : "Make every mother and child count" – including Africans. 2005;33(6):409-411.
21. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:391-403.
22. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008;21(5):521-526.
23. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-137.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertens pregnancy.* 2013;122(5):1122-1131.

25. Phipps E, Prasanna D, Brima W, et al. Preeclampsia : Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. 2016;11(6):1102-1113.
26. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-644.
27. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33-46.
28. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32-S37.
29. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-1594.
30. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1365-1370.
31. Dusse LM, Rios DRA, Pinheiro MB, et al. Pre-eclampsia: relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim Acta*. 2011;412(1-2):17-21.
32. Freitas LG, Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, et al. Preeclampsia: integrated network model of platelet biomarkers interaction as a tool to evaluate the hemostatic/immunological interface. *Clin Chim Acta*. 2014;436:193-201.
33. Ismail SK, Higgins JR. Hemostasis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:111-117.
34. Gardiner C, Vatish M. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia. 2017;1:48-52.
35. Lockwood CJ, Krikun G, Caze R, et al. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):67-72.
36. Pedersen B, Holscher T, Sato Y, et al. A balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor is required for embryonic development and hemostasis in adult mice. *Blood*. 2005;105(7):2777-2782.

37. Lockwood CJ, Huang SJ, Krikun G, et al. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(2):158-164.
38. Girardi G. Role of tissue factor in feto-maternal development: a xiphos. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):250-256.
39. Di Paolo S, Volpe P, Grandaliano G, et al. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol.* 16(5):650-657.
40. Dusse LMS, das Graças Carvalho M, Cooper AJ, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: A potential role in pregnancy and obstetric vascular complications? *Clin Chim Acta.* 2006;372(1-2):43-46.
41. Estellés A, Gilabert J, Keeton M, et al. Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation. *Blood.* 1994;84(1):143-150.
42. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, et al. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(6):488-492.
43. de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, et al. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):95-100.
44. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, et al. Tissue factor activity in women with preeclampsia or SGA: a potential explanation for the excessive thrombin generation in these syndromes. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(12):1568-1577.
45. Socol ML, Weiner CP, Louis G, et al. Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(4):494-497.
46. Janes SL, Kyle PM, Redman C, et al. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thromb Haemost.* 1995;74(4):1059-1063.
47. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-4207.

48. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
49. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47.
50. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematology*. 2010;2010(1):397-402.
51. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):731-734.
52. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
53. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596.
54. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2001:282-305.
55. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37(3):275-289.
56. Kadir RA, McLintock C. Thrombocytopenia and disorders of platelet function in pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(6):640-652.
57. Won Y-W, Moon W, Yun Y-S, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med*. 2005;20(2):129-134.
58. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008.
59. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, et al. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(6):667-669.

60. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010;148(1):15-25.
61. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:198-202.
62. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48(12):781-788.
63. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, et al. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(9):744-749.
64. Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, et al. Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016;175(5):925-934.
65. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(8):1097-1102.
66. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266-273.
67. Crochemore T, Piza FM de T, Rodrigues RDR, et al. A new era of thromboelastometry. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(3):380-385.
68. Theusinger OM, Nürnberg J, Asmis LM, et al. Rotation thromboelastometry (ROTEM®) stability and reproducibility over time. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;37(3):677-683.
69. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungs verfahren. *Klin Wochenschr.* 1948;26(37-38):577-583.
70. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(2):81-90.
71. *System ROTEM®. System Oceny Hemostazy Pełnej Krwi Metodą Tromboelastometrii. Podręcznik Użytkownika. Modele ROTEG® 05 / ROTEM® Gamma.; 2005.*

72. Trzebicki J, Kuźmińska G, Domagała P. Tromboelastometria – nowa metoda wspomagająca decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta. *Pol Merk Lek.* 2009;27(158):85-91.
73. De Lange NM, Van Rheenen-Flach LE, Lance MD, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM®thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014;112(5):852-859.
74. Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, et al. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography. *Anesth Analg.* 2015;121(4):868-878.
75. Raszeja-Specht A, Golański J. Postępowanie przedanalityczne w laboratoryjnej diagnostyce zaburzeń hemostazy. *Diagnostyka Lab.* 2014;50(1):65-70.
76. Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, et al. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(9):807-812.
77. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
78. Zafman KB, Bruck E, Rebarber A, et al. Antenatal testing for women with preexisting medical conditions using only the ultrasonographic portion of the biophysical profile. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):1033-1039.
79. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):550-555.
80. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA.* 2013;309(23):2445-2446.
81. Nowacka E, Andres J, Basta A, et al. Postępowanie interdyscyplinarne w krwotoku łożniczym – konsensus lekarza anestezjologa i lekarza położnika a.d. 2016. Materiał konferencyjny.
82. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):76.e1-76.e10.

83. American Academy Of Pediatrics Committee On Fetus And Newborn; American College Of Obstetricians And Gynecologists Committee On Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-822.
84. Lian Johnsen S, Rasmussen S, Wilsgaard T, et al. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):286-297.
85. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;2012(1):506-511.
86. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-1331.
87. Liu JJ, Yuan EW, Lee L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):258-261.
88. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58:63-69.
89. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;65(3):600-606.
90. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1026-1039.
91. Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2010;156(4):532-536.
92. Strand KM, Heimstad R, Iversen AC, et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f4089.
93. Bonamy AKE, Parikh NI, Cnattingius S, et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124(25):2839-2846.
94. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295-313..

95. Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2607-2611.
96. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1366-1375.
97. Lancé M. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J.* 2015;13:1-6.
98. Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography. *Hamostaseologie.* 2006;26(3; Suppl 1):S20-29.
99. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):422-428.
100. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(1):R30.
101. Haas T, Görlinger K, Grassetto A, et al. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(12):1320-1335.
102. Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med.* 2013;126(4):357.
103. Görlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol.* 2015;15:86-90.
104. Spalding G, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;31(6):1052-1057.
105. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1.

106. Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):305-312.
107. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
108. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70(2):166-175.
109. Whitta RK, Cox DJ, Mallett S V. Thrombelastography reveals two causes of haemorrhage in HELLP syndrome. *Br J Anaesth*. 1995;74(4):464-468.
110. Rai R, Tuddenham E, Backos M, et al. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2003;18(12):2540-2543.
111. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, et al. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology*. 1999;90(2):385-390.
112. Murray EKI, Murphy MSQ, Smith GN, et al. Thromboelastographic analysis of haemostasis in preeclamptic and normotensive pregnant women. 2018;29:567-572.
113. Spiezia L, Bogana G, Campello E, et al. Whole blood thromboelastometry profiles in women with preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(11):1793-1798.
114. Orlikowski CEP, Rcke DA, Murray WB, et al. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth*. 1996;77:157-161.
115. Davies JR, Fernando R, Hallworth SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: An assessment using the platelet function analyzer (PFA-100®) and Thromboelastograph®. *Anesth Analg*. 2007;104(2):416-420.
116. Nagler M, Kathriner S, Bachmann LM, et al. Impact of changes in haematocrit level and platelet count on thromboelastometry parameters. *Thromb Res*. 2013;131(3):249-253.
117. McMichael M, Smith SA, McConachie EL, et al. In-vitro hypocoagulability on whole blood thromboelastometry associated with in-vivo expansion of red cell mass in an equine model. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):424-430.

118. Lang T, Bauters A, Braun S, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(4):301-310.
119. Kettner SC, Panzer OP, Kozek SA, et al. Use of abciximab-modified thrombelastography in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(3):580-584.
120. Nielsen VG, Geary BT, Baird MS. Evaluation of the contribution of platelets to clot strength by thromboelastography in rabbits: the role of tissue factor and cytochalasin D. *Anesth Analg*. 2000;91(1):35-39.
121. Lang T, Johanning K, Metzler H, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009;108(3):751-758.
122. Chen Y, Lin L. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy. *Am J Med Sci*. 2017;354(1):39-43.
123. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev*. 2012;26(1):1-13.
124. Pinheiro MB, Gomes KB, Dusse LMS. Fibrinolytic system in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2013;416:67-71.
125. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1-e25.
126. Pinheiro MB, Carvalho MG, Martins-Filho OA, et al. Severe preeclampsia: are hemostatic and inflammatory parameters associated? *Clin Chim Acta*. 2014;427:65-70.
127. Brown MA. The physiology of pre-eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(11):781-791.
128. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):543-549.
129. Roberts J. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Med*. 1998;16(01):5-15.

130. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):14-18.
131. Harlow FH, Brown MA, Brighton TA, et al. Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. 2002;187(3):688-695.
132. Norris LA, Gleeson N, Sheppard BL, et al. Whole blood platelet aggregation in moderate and severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(7):684-688.
133. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S, et al. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology.* 2017;126(6):1053-1063.
134. Goodier CG, Lu JT, Hebbar L, et al. Neuraxial anesthesia in parturients with thrombocytopenia: a multisite retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2015;121(4):988-991.
135. Huang J, McKenna N, Babins N. Utility of thromboelastography during neuraxial blockade in the parturient with thrombocytopenia. *AANA J.* 2014;82(2):127-130.
136. Samama CM. Should a normal thromboelastogram allow us to perform a neuraxial block? A strong word of warning. *Can J Anesth.* 2003;50(8):761-763.
137. Tanaka M, Balki M, McLeod A, et al. Regional anesthesia and non-preeclamptic thrombocytopenia: time to re-think the safe platelet count. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(2):142-153.
138. Trudinger BJ. Platelets and intrauterine growth retardation in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(4):284-286.
139. Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MH, et al. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994;83(1):146-149.
140. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, et al. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:477-480.
141. Thalor N, Singh K, Pujani M, et al. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(2):129-133.
142. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, et al. Can platelet count and platelet indices predict

- the risk and the prognosis of preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(4):434-442.
143. Juan P, Stefano G, Antonella S, et al. Platelets in pregnancy. *J Prenat Med*. 2011;5(10):90-92.
 144. Chen Y, Lin L. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy. *Am J Med Sci*. 2017;354(1):39-43.
 145. Han L, Liu X, Li H, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9(12):1-14.
 146. Sahin S, Ozakpinar O, Eroglu M, et al. Platelets in Preeclampsia: Function and Role in the Inflammation. *J Marmara Univ Inst Heal Sci*. 2014;4(2):1.
 147. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, et al. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1128-1134.
 148. Janes SL, Goodall AH. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in pre-eclampsia and pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86(6):731-739.
 149. O'Brien WF, Saba HI, Knuppel RA, et al. Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):486-490.
 150. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-168.
 151. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, et al. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*. 2010;65(1):44-49.
 152. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb*. 2007;13(3):285-291.
 153. Hawthorne L, Lyons G, Columb M. Thrombelastography and preeclampsia. *Br J Anaesth*. 1996;76:100.

154. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(3):1014-1018.
155. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 1999;93(2):169-173.
156. Kwon JY, Shin JC, Lee JW, et al. Predictors of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women presenting with thrombocytopenia. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;96(2):85-88.
157. Beilin Y, Abramovitz S. The anticoagulated parturient. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(1):71-81.
158. Greene LA, Chen S, Seery C, et al. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014;166(4):592-600.
159. Mauritz AA, Strouch ZY, Olufolabi AJ. A conundrum: general or neuraxial anesthesia and the use of ROTEM. *J Clin Anesth*. 2016;32:159-161.
160. Kim WH, Park JB, Jung CW, et al. Rebalanced hemostasis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2015;26(1):38-42.
161. Schenk B, Lindner AK, Treichl B, et al. Fibrinogen supplementation ex vivo increases clot firmness comparable to platelet transfusion in thrombocytopenia. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):576-582.
162. Jeleńska MM. Zaburzenia hemostazy w niewydolności wątroby. *Hepatologia*. 2009;9:46-50.
163. Warnaar N, Lisman T, Porte RJ. The two tales of coagulation in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(3):298-303.
164. Van Rheenen-Flach LE, Zweegman S, Boersma F, et al. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2013;53(1):32-36.
165. Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care*. 2015;19(1):191.

166. Beilin Y, Arnold I, Hossain S. Evaluation of the platelet function analyzer (PFA-100®) vs. the thromboelastogram (TEG) in the parturient. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15(1):7-12.
167. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. In: *British Journal of Anaesthesia*; 2017;119(3): 402-410.
168. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm³. *Anesth Analg.* 1997;85(2):385-388.
169. Campos CJ, Pivalizza EG, Abouleish EI. Thromboelastography in a parturient with immune thrombocytopenic purpura. *Anesth Analg.* 1998;86(3):675.
170. Frölich MA, Gibby G, Mahla ME. Thromboelastography to assess coagulation in the thrombocytopenic parturient. *Can J Anesth.* 2003;50(8):853.
171. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495-520.
172. Karakurt N, Uslu İ, Albayrak C, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(6):546-550.