

Zespół antyfosfolipidowy we współczesnym położnictwie

Antiphospholipid syndrome (APS) in present-day obstetrics

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 1 (7) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

JERZY HEIMRATH, BARBARA GRZEŚ

Ośrodek: Katedra i Zakład Ginekologii i Położnictwa,
Wydział Zdrowia Publicznego Akademii, Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. nauk med. Jerzy Heimrath

Adres do korespondencji/Address for correspondence
Zakład Ginekologii Katedry Ginekologii i Położnictwa
Wydziału Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu
ul. K. Bartla 5, 51-618 Wrocław, Poland
tel.: 071 341-91-07, e-mail: wp-13@am.wroc.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2881/3372

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 17

Received: 10.08.2007

Accepted: 10.10.2007

Published: 12.03.2008

Streszczenie

Autoimmunologiczny zespół zaburzeń rozrodu (Reproductiv Autoimmune Failure Syndrom) należy do stosunkowo nowej terminologii. Podstawą jego rozpoznania jest stwierdzenie choroby autoimmunologicznej w stadium subklinicznym tzn. obecności autoprzeciwciał u kobiet z powtarzającą się utratą ciąży (Recurrent Pregnancy Loss – RPL) bez wyraźnych wykładników choroby z autoagresji.

Zaburzenia autoimmunologiczne stanowią przyczynę około 5–20% wszystkich poronień nawykowych i ich diagnostyka opiera się głównie na stwierdzeniu obecności przeciwciał we krwi pacjentek. Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrom – APS) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, którego cechą laboratoryjną jest obecność we krwi przeciwciał antyfosfolipidowych klasy IgG lub IgM, a czasem IgA, spośród których największe znaczenie kliniczne mają antykoagulant toczniowy (lapus anticoagulant – LA), przeciwciała antykardiolipinowe (anticardiolipin antibodies – ACL) i przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie I (anty – β_2 – GPI).

Cechą kliniczną zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w okresie reprodukcyjnym są powtarzające się utraty ciąży, powikłania zatorowo – zakrzepowe i małopłytkowość. Przypuszczalnie APL są przyczyną niewielkiego odsetka zaburzeń naturalnego zapłodnienia i zapłodnienia *in vitro*. APS stwierdzany u ciężarnej wiąże się z występowaniem poważnych powikłań położniczych, do których należą min. stan przedzrzuawkowy o ciężkim przebiegu, niewydolność łożyska, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, zagrażająca zamartwica płodu i poród przedwczesny z przyczyn jatrogennych. Z występowaniem tych przeciwciał powiązane są liczne powikłania w położu, jak zatory mózgowo, płucne, zawały serca, choroby hemolityczne, amnezja oraz przejściowa jednooczna ślepotą. Terapia z zastosowaniem heparyny z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w znacznym procencie zapobiega poronieniom u kobiet z APS.

Zespół antyfosfolipidowy wymaga dalszych badań w celu standaryzacji testów i wyjaśnienia etiologii i patogenezy.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe.

Summary

The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome belongs to relatively recent terminology. The basis for its diagnosing is finding an autoimmune disease in subclinical stage, i.e. the presence of autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss (RPL) without any distinct indicators of an autoaggressive disease.

Autoimmune disturbances are the cause of about 5 – 20% of all habitual abortions; their diagnostics bases on detecting the presence of antibodies in the patients' blood. The antiphospho-

lipid syndrome (APS) is a non-inflammatory, systemic disease of connective tissue on auto-immune basis, with such laboratory characteristics as the presence in blood of antiphospholipid antibodies of IgG or IgM, and sometimes of IgA class, among which the most important clinically are: lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (ACL), and anti-β₂-GPI antibodies.

The clinical characteristic of the antiphospholipid syndrome in women of reproductive age includes recurrent miscarriages, embolic and thrombotic complications, and thrombocytopenia. Presumably, antiphospholipid antibodies (APL) are the cause of a slight percentage of the disturbances of natural and in vitro fertilization. APS diagnosed in a pregnant woman involves serious obstetrical complications, such as severe pre-eclamptic state, placental insufficiency, restriction of intrauterine fetal growth, imminent fetal asphyxia and premature birth for iatrogenic reasons. The presence of these antibodies underlies numerous puerperal complications, such as cerebral and pulmonary embolism, cardiac infarct, haemolytic diseases, amnesia, and transient monocular blindness. Heparin therapy with small doses of acetylsalicylic acid prevents to a large extent miscarriages in women with APS.

Further studies of the antiphospholipid syndrome are required in order to standardize tests and to explain its etiology and pathogenesis.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Autoimmunologiczny zespół zaburzeń rozrodu (Reproductiv Autoimmune Failure Syndrom) należy do stosunkowo nowej terminologii. Podstawą jego rozpoznania jest stwierdzenie choroby autoimmunologicznej w stadium subklinicznym tzn. obecności autoprzeciwciał u kobiet z powtarzającą się utratą ciąży (Recurrent Pregnancy Loss – RPL) bez wyraźnych wykładników choroby z autoagresji.

Poronieniem nawykowym określa się utratę 3 lub więcej następujących po sobie ciąż w tym samym związku partnerskim. Są one przyczyną braku potomstwa u około 1% związków partnerskich. Wdrożenie diagnostyki i leczenia kobiety, która poroniła 3 kolejne ciąży, w tym samym związku stanowi znaczący problem dla lekarzy specjalistów i tylko w 60% przypadków skutkuje donoszeniem ciąży i urodzeniem zdrowego dziecka [1]. Badania nad immunologią rozrodu postępują od roku 1954, kiedy po raz pierwszy opisano występowanie autoprzeciwciał u kobiety z siedmioma poronieniami w wywiadzie [2].

Rosnące zainteresowanie problemem doprowadziło do wyizolowania konkretnych autoprzeciwciał, mających największe znaczenie w etiologii poronień nawykowych. Na tym polu nieocenione stały się badania Grahama Hughesa, który potwierdził związek między występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies APL), a powtarzającą się utratą ciąży [3]. Zaangażowanie licznych specjalistów z różnych dziedzin medycyny w latach 80. zaowocowało ustaleniem przez Harrisa i wsp. pierwszych klinicznych kryteriów nowo powstałego zespołu antyfosfolipidowego (antiphospholipid syndrom – APS) [4]. Dzisiaj nikt już nie kwestionuje istnienia ścisłego powiązania pomiędzy powtarzającą się utratą ciąży a autoprzeciwciałami antyfosfolipidowymi, które jak się wydaje posiadają znacznie szersze znaczenie dla powodzenia rozrodu, bowiem stwierdzono ich negatywny

The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome belongs to relatively recent terminology. The basis for its diagnosing is finding an autoimmune disease in subclinical stage, i.e. the presence of autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss (RPL) without any distinct indicators of an autoaggressive disease.

Habitual abortion is the loss of 3 or more consecutive pregnancies from the same partner. It is the cause of childlessness of about 1% of couples. Implementing diagnosis and therapy of a woman who has miscarried 3 consecutive pregnancies is a significant problem for medical specialists and only in 60% of cases does it result in carrying to term and bearing a healthy child [1]. Studies in reproductive immunology have been advancing since 1954, when the presence of autoantibodies in a woman with a history of seven miscarriages was reported for the first time [2].

A growing interest in the problem has resulted in isolating specific autoantibodies which play the biggest role in the etiology of habitual abortions. Graham Hughes, the author of invaluable studies in this field, confirmed the relation between the presence of antiphospholipid antibodies (APL) and recurrent miscarriages [3]. The engagement of numerous specialists of various medical areas in the eighties resulted in determining by Harris et al. the first clinical criteria of the newly defined antiphospholipid syndrome (APS) [4]. Nowadays no one calls in question the close link between recurrent miscarriages and antiphospholipid autoantibodies, which, it seems, have a much wider effect on the success of reproduction, as their negative influence has been discovered in infertility of unknown etiology, in recurrent failures of extracorporeal fertilization, and in numerous obstetrical complications.

udział w niepłodności o niewyjaśnionej etiologii, wielokrotnych niepowodzeniach zapłodnienia pozaustrojowego oraz w licznych powikłaniach położniczych.

CZYM JEST ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY?

Przy ciągle nieznannej etiologii i nie do końca wyjaśnionej patogenezie APS w dalszym ciągu budzi zainteresowanie coraz liczniejszych specjalności.

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrom – APS) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, którego cechą laboratoryjną jest obecność we krwi przeciwciał antyfosfolipidowych klasy IgG lub IgM, a czasem IgA, spośród których największe znaczenie kliniczne mają antykoagulant toczniowy (lupus anticoagulant – LA), przeciwciała antykardiolipinowe (anticardiolipin antibodies – ACL) i przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie I (anty- $\beta 2$ -GPI). Przeciwciała antyfosfolipidowe (APL) są skierowane przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom powierzchni błon komórkowych. Pojawiają się przejściowo w infekcjach i stanach zapalnych związanych z uszkodzeniem lub aktywacją śródbłonna naczyń oraz pod wpływem działania niektórych leków [5]. Działają prozakrzepowo, wiążąc się z fosfolipidami błon komórkowych, które uczestniczą w procesie krzepnięcia krwi.

Wykazano, że przeciwciała antyfosfolipidowe odpowiedzialne za powstanie objawów APS, wiążą się z antygenami za pośrednictwem białkowego kofaktora – $\beta 2$ glikoproteiny I [6,7]. Dziś uważa się, że właśnie obecność tego kofaktora warunkuje prozakrzepowe działanie przeciwciał antyfosfolipidowych. To tłumaczy, dlaczego niekiedy obserwuje się odmianę APS, w której nie wykrywa się ani przeciwciał antykardiolipinowych, ani LA, za to stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie I. Taka postać APS nosi nazwę seronegatywnego zespołu antyfosfolipidowego. Przeciwciała te są w rzeczywistości skierowane nie przeciwko fosfolipidom, lecz przeciwko domenie pierwszej $\beta 2$ -GPI, stąd najsilniejszy związek z zakrzepicą wykazuje antykoagulant toczniowy zależny od $\beta 2$ -GPI oraz przeciwciała anty- $\beta 2$ -GPI [8].

Rok 2006 rozpoczął się od ogłoszenia przez Shoenfelda i wsp. wyników badań mających udowodnić, że w etiopatogenezie zespołu antyfosfolipidowego (APS) biorą udział drobnoustroje. **Postuluje się rolę czynników infekcyjnych bakteryjnych i wirusowych, których cząsteczki białkowe przypominają pewne domeny $\beta 2$ GP I na zasadzie mimikry molekularnej.** Przeprowadzono eksperymenty ze sztucznie zsyntetyzowanymi peptydami GDKV – sekwencja białkowa homologiczna z miejscem wiążącym fosfolipidy cząsteczki $\beta 2$ GPI oraz peptydem wirusowym TIFI – homologiczna z sekwencją części wirusa cytomegalii CMV, uzyskując indukcję produkcji APL (ang. *antiprotrombin antibodies*) o właściwościach patogennych [9].

WHAT IS THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME?

With its still unknown etiology and not quite explained pathogenesis, APS continues to evoke interest of more and more specialists of various fields.

The antiphospholipid syndrome (APS) is a non-inflammatory, systemic disease of connective tissue on autoimmune basis, with such laboratory characteristics as the presence in blood of antiphospholipid antibodies of IgG or IgM, and sometimes of IgA class, among which the most important clinically are: lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (ACL), and anti- $\beta 2$ -GPI antibodies. The antiphospholipid antibodies are directed against the negatively charged phospholipids of the cell membrane surface. They occur temporarily in infections and inflammatory conditions involving damage or activation of the endothelium of vessels, as well as due to the action of certain drugs [5]. They exert prothrombotic action, binding the phospholipids of cell membranes which take part in blood clotting.

It has been revealed that the antiphospholipid antibodies responsible for APS symptoms bind to antigens by means of a protein cofactor – $\beta 2$ glycoprotein I [6,7]. This cofactor is considered nowadays to underlie the prothrombotic activity of antiphospholipid antibodies. This explains why a variety of APS is sometimes observed where neither anticardiolipin antibodies nor LA are found but antibodies against $\beta 2$ glycoprotein I are present instead. This variety of APS is called seronegative antiphospholipid syndrome. The antibodies are in fact directed not against the phospholipids but against the first domain of $\beta 2$ -GPI, therefore it is the lupus anticoagulant dependent on $\beta 2$ -GPI and the anti- $\beta 2$ -GPI antibodies that demonstrates the strongest link with thrombosis [8].

The year 2006 began with the publication of Shoenfeld's et al. research results which were to prove that micro-organisms are active in etiopathogenesis of the antiphospholipid syndrome (APS). **A role of bacterial and viral infection factors is presumed, their protein molecules resembling certain domains of $\beta 2$ -GPI on the principle of molecular mimicry.** Experiments have been conducted with artificially synthesized GDKV peptides – a protein sequence homologous with the binding site for phospholipids of a $\beta 2$ -GPI molecule, and with viral TIFI peptide – homologous with the sequence of a portion of cytomegaly virus (CMV), resulting in inducing the production of antiprotrombin antibodies with pathogenic properties [9].

Cechą kliniczną zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w okresie reprodukcyjnym są powtarzające się utraty ciąży, powikłania zatorowo – zakrzepowe i małopłytkowość. Ryzyko utraty ciąży jest wprost proporcjonalne do miana przeciwciał antyfosfolipidowych, a wystąpienie niepomyślnego zejścia poprzednich ciąży stanowi najważniejszy czynnik ryzyka utraty płodu. Przypuszczalnie APL są przyczyną niewielkiego odsetka zaburzeń naturalnego zapłodnienia i zapłodnienia *in vitro* [10].

APS stwierdzany u ciężarnej wiąże się z występowaniem poważnych powikłań położniczych, do których należą min. stan przedrzucawkowy o ciężkim przebiegu, niewydolność łożyska, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, zagrażająca zamartwica płodu i poród przedwczesny z przyczyn jatrogennych. Z występowaniem tych przeciwciał powiązane są liczne powikłania w położu jak zatory mózgowo, płucne, zawały serca, choroby hemolityczne, amnezja oraz przejściowa jednooczna ślepotę.

PATOGENEZA ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

To, czy przeciwciała antyfosfolipidowe same w sobie są przyczyną powikłań położniczych ciągle jest przedmiotem dyskusji. Antygeny, przeciwko którym skierowane są przeciwciała antyfosfolipidowe *in vivo* pozostają nieznanne. Wymieniane ujemnie naładowane fosfolipidy nie występują bowiem na powierzchni prawidłowych komórek, a przeciwciała antyfosfolipidowe nie reagują *in vitro* z nieuszkodzonymi komórkami. Przeciwciała antyfosfolipidowe wiążą się z błonami zmienionych komórek na przykład uszkodzonego śródbłonna, aktywowanych płytek krwi lub komórek w fazie apoptozy, dla których typowa jest utrata prawidłowej symetrii błony komórkowej z czym wiąże się ekspresja anionowych fosfolipidów na powierzchni [11].

W okresie ciąży pojawiają się szczególnie sprzyjające warunki do ekspozycji antygenów fosfolipidowych na powierzchni błon komórkowych syncytiotrofoblastu i cytotrofoblastu, tym samym udostępniając je dla APL będących w surowicy krwi. W tym okresie ekspozycja antygenów fosfolipidowych jest spowodowana nasilonymi procesami powstawania połączeń międzybłonowych zachodzących w okresie powstawania i rozwoju łożyska oraz różnicowania się trofoblastu (cytotrofoblast kosmkowy zostaje przyłączony do rozwijającego się syncytium w miejscu styku tkanek macicznych i płodowych, nacieka doczesną, zastępuje śródbłonek i mięśniówkę tętnic spiralnych macicy oraz tętnic doczesnowo-łożyskowych). W przypadku połączenia APL z antygenami fosfolipidowymi dochodzi do wielu zaburzeń funkcji trofoblastu, co może być przyczyną poronienia ciąży we wczesnym stadium jej trwania. Przeciwciała APL powodują zahamowanie łączenia się międzykomórkowego, co w rezultacie doprowadza do wytworzenia się nieprawidłowego i niepełnowartościowego łożyska oraz zaburza transport przezłożyskowy [12].

The clinical characteristics of the antiphospholipid syndrome in women of reproductive age include recurrent miscarriages, embolic and thrombotic complications, and thrombocytopenia. The risk of abortion is directly proportional to the titre of antiphospholipid antibodies, with former losses of pregnancy being the main factor in the miscarriage risk prediction. Supposedly, the APL antibodies are responsible for a small percentage of disturbances in natural and *in vitro* fertilization [10].

APS diagnosed in a pregnant woman involves serious obstetrical complications, such as severe pre-eclamptic state, placental insufficiency, restriction of intrauterine fetal growth, imminent fetal asphyxia and premature birth for iatrogenic reasons. The presence of these antibodies underlies numerous puerperal complications, such as cerebral and pulmonary embolism, cardiac infarct, haemolytic diseases, amnesia, and transient monocular blindness.

PATHOGENESIS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

It is still under discussion whether antiphospholipid antibodies are in themselves the cause of complications. The antigens against which the antiphospholipid antibodies are directed *in vivo* are still unknown. The negatively charged phospholipids mentioned earlier do not occur on the surface of normal cells, and antiphospholipid antibodies do not react with undamaged cells *in vitro*. Antiphospholipid antibodies bind to the membranes of altered cells e.g. of damaged endothelium, activated thrombocytes, or cells in the stage of apoptosis, typically characterized by loss of regular membrane symmetry, which leads to the expression of anion phospholipids on their surface [11].

In pregnancy there are particularly favourable conditions for the exposition of phospholipid antigens on the surface of cell membranes of syncytiotrophoblast and cytotrophoblast, which makes the surfaces accessible for the APL antibodies present in blood serum. At that time, the exposition of phospholipid antigens is caused by intensive processes of intermembranous junctions, taking place in the period of placenta formation and development and of trophoblast differentiation (a villiform cytotrophoblast joins the developing syncytium at the site of contact of maternal and fetal tissues, it infiltrates decidua, replaces the endothelium and the muscular coat of uterine spiral arteries and decidual-placental arteries). If the APL antibodies bind to phospholipid antigens, many functional disorders of the trophoblast occur, which may cause a miscarriage in the early stage of pregnancy. The APL antibodies inhibit intercellular junctions, which in consequence results in forming an abnormal and deficient placenta and in disturbing transplacental transport [12].

Prawdopodobnie taki mechanizm odpowiada za pojawienie się także innych powikłań położniczych, a zwłaszcza wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. Z powodu APL zaburzona jest również inwazja syncytiotrofoblastu do doczesnej i cytotrofoblastu do tętnic spiralnych macicy, czego konsekwencją jest niewystarczające zagnieżdżenie jaja płodowego oraz brak zastąpienia przez cytotrofoblast błony mięśniowej i śródbłonna naczyń w tętnicach spiralnych macicy.

Przeciwciała APL upośledzają również produkcję hormonów łożyskowych (zwłaszcza gonadotropiny łożyskowej) poprzez hamowanie przekazu komórkowego. Jednak opisuje się nie tylko wyżej wymienione niekorzystne oddziaływania APL na trofoblast, lecz bierze się pod uwagę również bardzo niekorzystne działanie prokoagulacyjne tych przeciwciał w okresie ciąży. W przypadku niepomyślnego dla rodziców ukończenia ciąży i obecności APL zaobserwowano waskulopatię naczyń doczesnych z jednoczesną obecnością wewnątrznaczyniowych złogów IgG i fibryny, oraz zakrzepy i zawały łożyska. Przypuszcza się, że zaburzenia te powodują postępującą niewydolność łożyska, co w konsekwencji prowadzi do hipotrofii płodu, a w najgorszym wypadku do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Eksperymentalne dowody na to iż w schorzeniach związanych z występowaniem przeciwciał antyfosfolipinowych, takich jak – stan przedzucawkowy i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, stwierdzono w łożysku zwiększone wytwarzanie niektórych substancji np. trombosanu [12].

Trudno dziś jednoznacznie określić, czy te zmiany spowodowane są zakrzepicą występującą w trakcie rozwoju krążenia maczyno – łożyskowego, czy też są wynikiem upośledzenia wytwarzania hormonów i substancji łożyskowych.

NOWE KRYTERIA ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO (Sorrento 2006)

Przypuszczalnie zespół antyfosfolipidowy może być przyczyną około 5–20% poronień nawykowych [1]. Wyodrębnienie różnych podgrup wśród chorych z zespołem antyfosfolipidowym, z których każdą cechują odmienne objawy kliniczne i wskaźniki laboratoryjne, jak i zastosowanie skutecznej terapii ciągle wzbudza wiele kontrowersji.

Kryteria zespołu antyfosfolipidowego ulegają ciągłym modyfikacjom. Aktualnie obowiązują opracowane zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach zmodyfikowane kryteria APS uzgodnione podczas odbywającego się w 2004 roku w Sydney International Antiphospholipid Symposium [13].

Podważono wówczas słuszność określeń pierwotny i wtórny zespół antyfosfolipidowy, proponując określenie współistnienie zespołu z innymi schorzeniami, z chorobami tkanki łącznej, toczniem układowym, z nowotworami złośliwymi i zakażeniami – kiłą, bore-

Presumably, this mechanism is responsible for other obstetrical complications as well, especially for the intrauterine fetal growth restriction. Because of the APL antibodies, the invasion of syncytiotrophoblast into the decidua and of cytotrophoblast into the spiral uterine arteries is disturbed, which leads to insufficient ovum implantation and to the lack of replacement of muscular coat and vessel endothelium in the spiral uterine arteries by the cytotrophoblast .

The APL antibodies also impair the production of placental hormones (especially chorionic gonadotropin) through blocking intercellular transmission. In addition to the described negative effects of the APL antibodies on the trophoblast, their highly destructive procoagulative activity in pregnancy is taken into account as well. In case of a lost pregnancy and presence of the APL antibodies, vasculopathy of decidual vessels was reported, accompanied by intravascular deposits of IgG and fibrin, as well as thrombi and placental infarcts. These disturbances are supposed to cause progressive placental insufficiency, which in consequence leads to fetal hypotrophy and, in the worst case, to intrauterine fetal necrobiosis.

There is experimental evidence that in pathological states associated with the presence of antiphospholipin antibodies – such as pre-eclamptic state and intrauterine fetal growth restriction – increased production of certain substances, e.g. thrombosan, was detected in the placenta [12].

It is difficult to determine whether these changes are caused by thrombosis occurring in the course of the development of maternal-placental circulation or whether they result from the impaired production of hormones and placental substances.

NEW CRITERIA OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (Sorrento 2006)

Presumably, the antiphospholipid syndrome can be responsible for about 5 – 20 % of habitual abortions [1]. The question of identifying different subgroups among patients with the antiphospholipid syndrome, characterized by different clinical symptoms and laboratory indices, as well as of applying effective therapy, still arouses many controversies.

The criteria of the antiphospholipid syndrome are constantly modified. At present, the valid criteria are those modified according to the principles of evidential medicine, adopted at the International Antiphospholipid Symposium in Sydney in 2004 [13].

The terms *primary* and *secondary antiphospholipid syndrome* were then discredited and it was suggested that the syndrome should be determined as coexisting with other pathological states, diseases of connective tissue, systemic lupus, malignant neoplasms, and infections: syphilis, borreliosis, tuberculosis, malaria, AIDS, varicella, rubella, viral hepatitis B and C.

liożą, gruźlicą, malarią, AIDS, ospą wietrzną, różyczką, wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C.

Najnowsze modyfikacje pochodzą z grudnia 2006 uzgodnione podczas V Międzynarodowego Kongresu nt. Autoimmunizacji w Sorrento [14]. **Według nowej nomenklatury wyróżniamy kryteria kliniczne i laboratoryjne. Zespół antyfosfolipidowy rozpoznajemy, gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów klinicznych i jedno z laboratoryjnych.**

Należy unikać klasyfikowania chorego, jako cierpiącego na zespół antyfosfolipidowy, jeśli pomiędzy objawem klinicznym, a dodatnim wynikiem testu laboratoryjnego upłynęło mniej niż 12 tygodni lub więcej niż 5 lat. **Sugeruje się klasyfikowanie chorych zależnie od wyników oznaczeń laboratoryjnych do następujących podgrup:**

- I** – wynik więcej niż jednego oznaczenia dodatni (w jakiegokolwiek kombinacji),
- IIa** – obecny jedynie antykoagulant toczniowy,
- IIb** – obecne jedynie przeciwciała antykardiolipinowe,
- IIc** – obecnie jedynie przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I.

Kryteria nie obejmują zakrzepicy żył powierzchownych.

Tab. 1. Kryteria zespołu antyfosfolipidowego (modyfikacja Sorrento z 2006r) [14]

Kryteria kliniczne
1. Objawy zakrzepicy w naczyniach tętniczych, żylnych, włosowatych w obrębie tkanki lub narządu potwierdzone obiektywnymi metodami. Nie zaliczono do kryteriów zakrzepicy żył powierzchownych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń.
2. Niepowodzenia położnicze <ul style="list-style-type: none"> • Jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10 Hbd (prawidłowa budowa potwierdzona badaniem usg lub bezpośrednim) i/lub • Jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34 Hbd z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub uznanych cech niewydolności łożyska i/lub • Trzy lub więcej kolejnych poronień samoistnych < 10 Hbd gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców.
Kryteria laboratoryjne
1. Antykoagulant toczniowy (LA) w surowicy wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni.
2. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) IgG i/lub IgM w średnim lub wysokim mianie (> 40 GPL lub MPL, lub >99百分yla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni wykryte standaryzowaną metodą ELISA.
3. Przeciwciała przeciw beta 2 – glikoproteinie w klasie IgG i/lub IgM > 99 percentyla wykryte standaryzowaną metodą ELISA 2-krotnie w odstępie 12 tyg.

The latest modifications were agreed upon in December 2006, at the Fifth International Congress on Autoimmunity in Sorrento [14]. **In the new nomenclature, clinical and laboratory criteria have been established. The antiphospholipid syndrome is diagnosed when at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria is fulfilled.**

Classifying a patient as suffering from the antiphospholipid syndrome should be avoided if the interval between a clinical symptom and a positive result of a laboratory test is shorter than 12 weeks or longer than 5 years. **It is suggested that patients should be classified according to the results of laboratory assays into the following subgroups:**

- I** – more than one assay with positive result (in any combination),
- IIa** – only lupus coagulant present,
- IIb** – only anticardiolipin antibodies present,
- IIc** – only β 2-glicoprotein I antibodies present.

The criteria do not include thrombosis of surface veins.

Tab. 1. Criteria of the antiphospholipid syndrome (modification – Sorrento 2006) [14]

Clinical criteria
1. Symptoms of thrombosis in arterial, venous and capillary vessels within a tissue or an organ, confirmed with objective methods. Thrombosis of surface veins is not included. In the histopathologic image the thrombotic changes cannot be accompanied by symptoms of vessel wall inflammation.
2. Obstetrical failures <ul style="list-style-type: none"> • one or more cases of necrobiosis of a morphologically normal fetus for unknown reason in the period from week 10 of pregnancy (normal build confirmed by ultrasonographic or direct examination) and/or • one or more premature births of a normal newborn before week 34, due to eclampsia, severe pre-eclampsic state or recognized symptoms of placental insufficiency and/or • three or more consecutive spontaneous abortions < week 10, where causes associated with anatomical alterations or hormonal disorders in the mother as well as chromosomal disorders in both parents have been excluded.
Laboratory criteria
1. Lupus anticoagulant (LA) in blood serum, detected 2 times or more at the interval of 12 weeks.
2. Anticardiolipin antibodies (ACL) IgG and/or IgM in medium or high titre (> 40 GPL or MPL, or >99 percentile) detected twice at the interval of 12 weeks, with the ELISA method.
3. β 2-glicoprotein antibodies in class IgG and/or IgM > 99 percentile, detected with the standardized ELISA method, twice at the interval of 12 weeks.

DIAGNOSTYKA APS

Zaburzenia autoimmunologiczne stanowią przyczynę około 5–20% wszystkich poronień nawykowych i ich diagnostyka opiera się głównie na stwierdzeniu obecności przeciwciał we krwi pacjentek [1].

W celu wykrycia ACL używa się swoistych przeciwciał klasy IgG i IgM, posługując się metodą ELISA. Międzynarodowe Sympozjum ds. Przeciwciał Antyfosfolipinowych zaleca stosowanie standaryzowanego testu immunoenzymatycznego ELISA w obecności kofaktora $\beta 2$ – GPI. Jak dotąd nie opracowano testu immunologicznego pomocnego w identyfikacji przeciwciał antykoagulantu toczniowego, choć sam antykoagulant można już wykryć. Wskaźnikami obecności AL są wydłużone, fosfolipidozależne testy krzepnięcia krwi, takie jak czas koalinowo – kefalinowy (APTT, *activated partial thromboplastin time*) oraz test z rozcieńczonym jadem żmii Rusella (dRVVT, *dilute Russel Viper Venom Time*).

Czułość APTT wobec antykoagulantu tocznia jest zmienna dlatego zaleca się wykonanie dodatkowych badań w celu wykluczenia niedoboru któregoś ze składników układu krzepnięcia. **Najnowsze Międzynarodowe Kryteria w klasyfikacji APS uwzględniły również wykrywanie przeciwciał przeciw $\beta 2$ – GPI**, które jak się uważa mają ścisły związek z zakrzepicą i innymi objawami choroby. Ich wykrycie jest szczególnie pomocne w przypadkach uzasadnionego podejrzenia APS, jeśli testy w kierunku obecności antykoagulantu tocznia i przeciwciał antykardiolipinowych dają wynik ujemny [15]. W celu potwierdzenia testu należy wykonać próbę z osoczem osoby zdrowej. Przeprowadzając diagnostykę obecności ACL i AL, oznaczanie stężenia przeciwciał należy przeprowadzić przynajmniej 2-krotnie w odstępie 12-tygodniowym [10].

Ważną kwestią w diagnostyce APS jest miano i klasa przeciwciał antykardiolipinowych i anty - $\beta 2$ – GPI. **Zgodnie z International Consensus Criteria u chorych ze stężeniami aCL lub LA przekraczającymi 20 jednostek standardowych GLP/MLP rozpoznaje się w sposób jednoznaczny zespół antyfosfolipidowy** [14].

PRIMUM NON NOCERE – POSTĘPOWANIE W ZESPOLE ANTYFOSFOLIPIDOWYM

Opisane niekorzystne następstwa obecności przeciwciał antyfosfolipidowych u kobiet planujących ciążę i ciążarnych z zespołem antyfosfolipidowym wymagają odpowiedniej profilaktyki, poradnictwa i leczenia. Wśród chorych z APS można wyodrębnić różne podgrupy, z których każdą cechują odmienne objawy kliniczne i wskaźniki laboratoryjne. Indywidualne podejście do pacjentki pomoże ustalić dalsze prawidłowe postępowanie. Leczenie kobiet, u których występują niskie miano przeciwciał antyfosfolipidowych pozostaje przedmiotem kontrowersji

Obecnie nic nie wskazuje na potrzebę i skuteczność terapii kobiet, u których wykryto przeciwciała inne niż

APS DIAGNOSTICS

Autoimmune disturbances are the cause of about 5–20% of all habitual abortions; their diagnostics bases primarily on detecting the presence of antibodies in the patients' blood [1].

For the ACL antibodies detection, specific antibodies of class IgG and IgM are used, with the application of the ELISA method. The International Symposium on Antiphospholipid Antibodies recommends the use of the ELISA standardized immunoenzymatic test in the presence of the $\beta 2$ -GPI cofactor. So far, no immunologic test for identifying lupus anticoagulant antibodies has been invented, although the anticoagulant itself can be detected. The indicators of AL presence are prolonged phospholipid-dependent blood coagulation tests, such as kaolin-kephalin time (activated partial thromboplastin time, APTT) and dilute Russel Viper Venom Time (dRVVT).

The APTT sensibility to the lupus anticoagulant is variable; therefore, additional tests are recommended in order to rule out a deficit of any of the coagulation system components. **The latest International Criteria in the APS classification include also the detection of $\beta 2$ -GPI antibodies**, which are considered to be closely associated with thrombosis and other symptoms of the disease. Their detection is particularly helpful in cases of justified suspicion of APS when tests on the presence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies are negative [15]. In order to confirm the test, an assay of a healthy person's plasma should be made. In diagnosing the presence of the ACL antibodies and AL, the assay of the concentration of antibodies should be performed at least twice at an interval of 12 weeks [10].

An important question in ASP diagnostics is the titre and class of anticardiolipin and anti- $\beta 2$ -GPI antibodies. **According to the International Consensus Criteria, in patients with concentration of the ACL antibodies or LA of more than 20 standard units GLP/MLP the antiphospholipid syndrome is diagnosed unequivocally** [14].

PRIMUM NON NOCERE – MANAGEMENT OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

The described harmful consequences of the presence of antiphospholipid antibodies in women with the antiphospholipid syndrome, pregnant or planning pregnancy, require special preventive measures, counselling, and treatment. Among the APS patients, various subgroups can be isolated, differing in clinical symptoms and laboratory indices. An individual approach to a patient helps to determine the proper course of further treatment. The treatment of women with low titres of antiphospholipid antibodies remains a controversial issue.

At present, there are no indications for the need and efficacy of therapy for women with other antibodies

antykarđiolipinowe i antykoagulant tocznia. Nie zaleca się leczenia tej grupy chorych. W celu rozstrzygnięcia problemów związanych z postępowaniem z niektórymi grupami chorych wyróżniono:

1. Klasyczny zespół antyfosfolipidowy
 - Obecny antykoagulant toczniowy AL i przeciwciała antykarđiolipinowe aCL w klasie IgG lub IgM w stężeniach > 20 jednostek GLP/MLP,
 - W wywiadzie - śmierć płodu lub poronienia nawykowe < 10 hbd i/lub zgon noworodka po porodzie w następstwie stanu przedrzucawkowego u matki lub w wyniku zagrożenia płodu.
2. Zespół niskich stężeń przeciwciał antykarđiolipinowych
 - Przeciwciała antykarđiolipinowe aCL w klasie IgG lub IgM w stężeniach < 20 GLP,
 - W wywiadzie - śmierć płodu i/lub nawykowe poronienia < 10 hbd.
3. Zespół przeciwciał antyfosfolipidowych innych niż aCL i LA w przebiegu którego doszło do śmierci płodu albo nawykowego poronienia w stadium przedzardkowym lub zarodkowym
 - Przeciwciała inne niż antykarđiolipinowe i antykoagulant toczniowy wiążące fosfatydyloserynę, fosfatydylocholinę itp.,
 - W wywiadzie - śmierć płodu i/lub nawykowe poronienia < 10 hbd.

Leczenie poronień nawykowych spowodowanych obecnością ACL i AL polega głównie na stosowaniu preparatów kwasu acetylosalicylowego, prednizonu, heparyny, a także dożylnych preparatów poliwalentnych immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*). Leki te powinno się stosować, jako monoterapię lub równocześnie w dowolnej kombinacji. Zaleca się ponadto stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego przez cały okres trwania ciąży, rozpoczynając leczenie przed planowaną ciążą lub natychmiast po jej stwierdzeniu. **Leczenie dużymi dawkami prednizonu stosowane powszechnie w przeszłości obecnie jest rzadko zalecane z powodu licznych objawów ubocznych stwierdzanych u matki i płodu tj. stan przedrzucawkowy i przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego w ciąży niedonoszonej [15].**

Preparaty poliwalentnych immunoglobulin podaje się raz w miesiącu, począwszy od okresu przed zajściem w ciążę lub tuż po jej stwierdzeniu. Ich zastosowanie ma uzasadnienie zwłaszcza u kobiet ze szczególnie obciążonym wywiadem lub nieskuteczną terapią heparyną. Działanie immunoglobulin związane jest z supresją komórek NK, stymulujących wytwarzanie cytokiny IL – 2 i/lub INFβ, które pobudzają odpowiedź immunologiczną TH1, a która wpływa niekorzystnie na rozwój zarodka i proliferację komórek trofoblastu.

W licznych badaniach wykazano jednak brak przewagi tej kosztownej metody nad innymi sposobami leczenia APS, a zwłaszcza nad stosowaniem heparyny

than the anticardiolipin and the lupus anticoagulant. Treatment of this group of patients is not recommended. In order to solve management problems concerning certain subgroups of patients, the following entities have been distinguished:

1. Classical antiphospholipid syndrome
 - presence of lupus anticoagulant AL and anticardiolipin antibodies ACL in the IgG or IgM class, in concentration of > 20 GLP/MLP units,
 - in history – fetal death or habitual abortion < week 10 of pregnancy and/or neonatal death after birth due to pre-eclamptic state of the mother or danger to the fetus.
2. Syndrome of low concentration of the anticardiolipin antibodies
 - anticardiolipin antibodies ACL in the IgG or IgM class in concentration of <20 GLP,
 - in history – fetal death and/or habitual abortions < week 10 of pregnancy.
3. Syndrome of the antiphospholipid antibodies other than ACL and LA, in the course of which a fetal death or habitual abortion in the pre-embryonal or embryonal stage occurred
 - antibodies other than the anticardiolipin and lupus anticoagulant, binding phosphatidylserine, phosphatidylcholine etc.,
 - in history – fetal death and/or habitual abortions < week 10 of pregnancy.

The treatment of habitual abortions caused by the presence of the ACL antibodies and AL involves primarily the use of preparations of acetylsalicylic acid, prednisone, heparin, and intravenous polivalent immunoglobulins IVIG. The medicines should be administered as a monotherapy or simultaneously in any combination. It is also advisable to administer small doses of acetylsalicylic acid throughout pregnancy, starting before the planned pregnancy or immediately after it has been diagnosed. **The therapy based on large doses of prednisone, common in the past, is nowadays rarely recommended** due to numerous side effects for both the mother and the child, i.e. pre-eclamptic state and premature rupture of the amniotic sac in preterm pregnancy [15].

The preparations of polivalent immunoglobulins are administered once a month, starting from the period before conception or immediately after it has been diagnosed. Their use is particularly justified in case of women with heavily burdened medical history or with ineffective heparin treatment. The activity of immunoglobulins is associated with the suppression of NK cells, stimulating the production of the cytokines: IL-2 and/or INFα, which activate TH1 immune response, negatively affecting fetal development and proliferation of the trophoblast cells.

Numerous studies have demonstrated, however, that this expensive method is not superior to other APS therapies, especially to the use of heparin in combina-

w połączeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. Dodatkowo niebezpieczeństwo immunizacji biernej i wynikających z tego powikłań dla matki i płodu pomniejsza rolę tej terapii.

Ze względu na dominujący udział zakrzepicy w patogenezie zespołu, podstawową metodą leczenia jest stosowanie leków działających przeciwzakrzepowo.

Aspirynę stosowano do niedawna jako element profilaktyki u osób bez objawów choroby, z utrzymującymi się diagnostycznymi mianami przeciwciał antyfosfolipidowych w surowicy, a także po incydentach zakrzepicy tętniczej. Obecnie podstawowym wskazaniem do jej podawania jest profilaktyka poronień.

Heparyna jest stosowana w okresach zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych u osób bezobjawowych oraz u kobiet w ciąży z APS. Terapia z zastosowaniem heparyny z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w znacznym procencie zapobiega poronieniom u kobiet z APS. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego pozwala na stosowanie niskich dawek heparyny, co nie zmniejszając skuteczności leczenia zmniejsza ryzyko powikłań związanych z długotrwałym jej stosowaniem tj. krwawienia, osteoporoza i małopłytkowość (*heparin-induced thrombocytopenia* - HIT), przy czym powikłania te występują rzadziej w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) niż heparyn niefrakcjonowanych (HNF). Są także dowody, że HDCz (i heparynoidy) nie przechodzą przez łożysko, a w niedawno opublikowanym artykule przeglądowym stwierdzono, że stosowanie HDCz jest bezpieczne dla płodu [16].

Niezwykle istotna przy stwierdzonym zespole antyfosfolipidowym u kobiet w ciąży jest profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). U kobiet ciężarnych ze zdiagnozowanym APS (szczególnie z dużym mianem przeciwciał antykardiolipinowych i/lub antykoagulantu toczeniowego), bez utraty ciąży, ale z przebytą zakrzepicą żylną w wywiadach, należy rozważyć stosowanie HNF lub HDCz. Kobiety z APS, które nie mają zakrzepicy żylnych lub utraty ciąży w wywiadach, prawdopodobnie należy nadal traktować jako obciążone większym ryzykiem ŻChZZ i obserwować pod tym kątem lub stosować zapobiegawczo HNF lub HDCz. Żylna choroba zakrzepowo – zatorowa pozostaje istotną przyczyną umieralności okołoporodowej matek. Położnicy muszą być świadomi wagi tego problemu. Dotyczy to zrozumienia patofizjologii i czynników ryzyka, odpowiedniego zastosowania profilaktyki, potrzeby wdrażania właściwej diagnostyki oraz właściwego leczenia antykoagulantami [16].

VII edycja wytycznych American College of Chest Physicians z 2004 roku sformułowała następujące zalecenia dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym [16].

■ U kobiet z poronieniami nawykowymi, powtarzającymi się incydentami ciężkich stanów przedrzucawkowych, przedwczesnym odklejeniem się łożyska

tion with small doses of acetylsalicylic acid. Moreover, the role of this therapy is further reduced by the danger of passive immunization resulting in complications for the mother.

Due to the dominance of thrombosis in the pathogenesis of the syndrome, the basic therapeutic method is the use of anticoagulants.

Aspirin was used until recently as an element of prevention for persons without symptoms of the disease, with permanent diagnostic titres of antiphospholipid antibodies in blood serum, as well as patients after incidents of arterial thrombosis. At present, the basic indication for its use is the prophylaxis of miscarriages.

Heparin is administered in periods of increased risk of thrombotic complications in symptomless patients and in pregnant women with the APS. The heparin therapy with small doses of acetylsalicylic acid prevents a large percentage of abortions in APS patients. The use of acetylsalicylic acid allows the application of low heparin doses, which, without affecting the efficiency of treatment, reduces the risk of complications resulting from its prolonged use, i.e. bleeding, osteoporosis, and heparin-induced thrombocytopenia - HIT, the complications occurring less frequently in case of low-molecular-weight heparins than unfractionated heparins. There is also evidence that low-molecular-weight heparins (and heparinoids) do not pass through the placenta, and it has been stated in a recently published review article that the use of low-molecular-weight heparins is safe for the fetus [16].

For pregnant women with diagnosed antiphospholipid syndrome, the prophylaxis of the venous thrombotic-embolic disease is a matter of paramount importance. In case of pregnant women with diagnosed APS (particularly with a high titre of anticardiolipin antibodies and/or lupus anticoagulant), without a loss of pregnancy but with venous thrombosis in history, the use of unfractionated or low-molecular-weight heparins should be considered. The women with APS who have no venous thrombosis or pregnancy loss in their history should probably still be treated as more susceptible to the venous thrombotic-embolic disease and monitored in this respect or given preventively unfractionated or low-molecular-weight heparins. The venous thrombotic-embolic disease continues to be a significant cause of perinatal mortality of mothers. Obstetricians must be aware of the weight of the problem. This refers to understanding the pathology and risk factors, implementing suitable preventive measures, introducing proper diagnostic methods, and administering correct anticoagulant treatment [16].

The 7th edition of instructions issued by the American College of Chest Physicians in 2004 formulated the following indications with respect to the prophylaxis of the thrombotic-embolic disease in pregnant women with diagnosed antiphospholipid syndrome [16]:

lub niewyjaśnionych wewnątrzmacicznych obumarć płodu wskazane jest podjęcie badań w kierunku potwierdzenia trombofilii.

- U ciężarnych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym, bez epizodu żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej i bez utraty ciąży w przeszłości zaleca się stałą obserwację w czasie ciąży lub podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (0,4ml/24h) lub heparynę niefrakcjonowaną w małej dawce (5000 co 12godz) i/lub małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75-162mg/24h).
- U ciężarnych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym, które przeżyły epizod żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej powinno podać się heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową w dawce dostosowanej do masy ciała i małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75-162mg/24h). Po porodzie wskazany jest powrót do przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami.
- U ciężarnych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym, u których wystąpiły poronienia nawykowe proponuje się kwas acetylosalicylowy i heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej (0,4ml/24h) lub heparynę niefrakcjonowaną w małej dawce (5.000 co 12 godz.).

U kobiet w ciąży leczonych przewlekle lekami przeciwkrzepliwymi kluczowym momentem jest okres porodu. Oprócz zagrażających życiu powikłań zakrzepowo – zatorowych należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych w tym okresie.

Ryzyko takie znacząco wzrasta w przypadku porodu operacyjnego. Najkorzystniejszym rozwiązaniem jest odstawienie leków na 12 – 24 godziny przed porodem. Wyjątek stanowią ciężarne, u których wystąpiła masyczna zakrzepica w odcinku bliższym w okresie dwóch tygodni poprzedzających poród. U tych chorych proponuje się odstawienie heparyny niefrakcjonowanej cztery do sześciu godzin przed planowanym porodem.

W tej grupie chorych można również rozważyć zastosowanie, około jednego tygodnia przed porodem czasowego filtra do żyły głównej dolnej [16,17]. Pierwszą dawkę heparyny po porodzie można zastosować po upływie 12 godzin. Istotnym problemem jest stosowanie znieczulenia przewodowego w czasie porodu u ciężarnych leczonych lekami przeciwkrzepliwymi. Przyjmuje się, że techniki znieczulenia przewodowego nie powinny być stosowane do 12 godzin po podaniu wcześniej profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Należy również podkreślić że heparyna nie powinna być podawana przez przynajmniej trzy godziny po usunięciu cewnika do znieczulenia przewodowego. Kontynuacja profilaktyki przeciwzakrzepowej pochodnymi kumaryny powinna być prowadzona do 6 tyg. po porodzie lub do końca życia w przypadku kobiet z APS, u których w wywiadzie stwierdzono zakrzepicę. Takie postępowanie znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowo – zatorowych.

- In case of women with habitual abortions, recurrent incidents of severe pre-eclamptic states, premature placental detachment, or unexplained intrauterine fetal necrobioses, it is recommended to conduct examination aiming at confirming thrombophilia.
- In case of pregnant women with diagnosed antiphospholipid syndrome, without an episode of the venous thrombotic-embolic disease and without a pregnancy loss in their history, it is recommended to conduct constant monitoring throughout the pregnancy or to administer low-molecular-weight heparin in preventive dose (0,4 ml/24 h) or unfractionated heparin in a low dose (5000 every 12 hrs) and/or small doses of acetylsalicylic acid (75-162 mg/24 h).
- In case of pregnant women with diagnosed antiphospholipid syndrome who had an episode of the venous thrombotic-embolic disease, unfractionated or low-molecular-weight heparin in a dose adjusted to the body weight as well as small doses of acetylsalicylic acid (75-162 mg/24 h) should be administered. After the delivery, a return to long-term treatment with orally administered anticoagulants is advisable.
- In case of pregnant women with diagnosed antiphospholipid syndrome who had habitual abortions in history, acetylsalicylic acid and low-molecular-weight heparin in preventive dose (0,4 ml/24 h) or unfractionated heparin in low dose (5000 every 12 hrs) is suggested.

The critical moment for pregnant women with long-term anticoagulant treatment is the delivery. Apart from the life-threatening thrombotic-embolic complications, the risk of haemorrhagic complications must also be taken into account in that period.

The risk grows drastically in case of an operative delivery. The most effective solution is to withhold the treatment 12-24 hours before the delivery, with the exception of pregnant women who had an episode of massive thrombosis within two weeks before the delivery. In case of these patients, unfractionated heparin should be withheld 4-6 hours before the planned delivery.

In this group of patients, a temporary application of a filter into the inferior caval vein, about one week before the delivery, can also be considered [16,17]. The first dose of heparin can be administered 12 hours after the delivery. A serious problem is the application of nerve block anaesthesia during delivery in patients treated with anticoagulants. It is assumed that the techniques of nerve block anaesthesia should not be applied within 12 hours after a preventive dose of low-molecular-weight heparin. It must also be emphasized that heparin should not be administered for at least three hours after the catheter for nerve block anaesthesia has been removed. Anticoagulant preventive treatment with coumarin derivatives should be continued for 6 weeks after the delivery or throughout life in case of women with APS who had thrombosis in their history. This procedure significantly reduces the risk of thrombotic-embolic changes.

Dodatkowo u kobiet z przeciwciałami antyfosfolipidowymi przeciwwskazane jest stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Pod auspicjami European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology i Unione Internationale de Phlebologie ukazały się nowe wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ [17]. W porównaniu z wytycznymi American College of Chest Physicians z 2004 r. zaadaptowanymi do polskich warunków w 2005 r. wprowadzono pentasacharyd – fondaparynuks, do profilaktyki i leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Lek ten wykazuje porównywalną do heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) skuteczność, nie wiąże się z płytkami krwi, ani z czynnikiem płytkowym 4, w związku z tym nie wywołuje małopłytkowości, a leczenie nie wymaga kontroli laboratoryjnej [17].

W badaniach *in vitro* fondaparynuks nie hamuje ludzkich osteoblastów, prawdopodobnie nie będzie więc wywoływał osteoporozy, wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych. Ze względu na niemal całkowite związanie z antytrombiną fondaparynuks nie przenika przez łożysko, nie ma jednak jak dotąd badań oceniających jego bezpieczeństwo u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią. Być może zastosowanie tego leku umożliwi skuteczne i bezpieczne leczenie.

W celu oceny spornych kwestii na temat leczenia pilnie potrzebne są badania prospektywne z doбором grup kontrolnych i stratyfikacją ryzyka. Zespół antyfosfolipidowy wymaga dalszych badań w celu standaryzacji testów i wyjaśnienia etiologii i patogenezy.

Furthermore, in case of women with antiphospholipid antibodies, oral contraceptives containing estrogens are contraindicated. Under the auspices of the European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Unione Internationale de Phlebologie, new instructions for the prophylaxis and treatment of the venous thrombotic-embolic disease have been issued [17]. They differ from the instructions of the American College of Chest Physicians of 2004, adapted for Polish practice in 2005, in the introduction of a pentasaccharide – fondaparinux – for prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Its efficacy is comparable to that of low-molecular-weight heparins, it does not bind to thrombocytes or platelet factor 4 and therefore does not produce thrombocytopenia, and the treatment does not require laboratory monitoring [17].

In vitro tests have indicated that fondaparinux does not inhibit human osteoblasts, so it probably will not cause osteoporosis; this, however, requires confirmation in clinical trials. Owing to its almost total binding to antithrombin, fondaparinux does not pass through the placenta; so far, though, there has been no research assessing the safety of its use in pregnancy and during breast-feeding. Possibly, the implementation of this medicine will allow efficacious and safe treatment.

For an assessment of the controversial issues concerning the treatment, prospective research with control groups selection and risk stratification is needed. The antiphospholipid syndrome requires further studies for test standardization and explanation of its etiology and pathogenesis.

Piśmiennictwo / References:

1. **Malinowski A, Wilczyński JR:** Poronienia nawykowe. W: Paszkowski T. (red.). Patologia wczesnej ciąży. IZT, Lublin 2004; 67-100.
2. **Beaumont JL:** Syndrome hémorragique acquis du á un anticoagulant. *Sang* 1954; 25: 1-15.
3. **Fam AG:** The antiphospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000.
4. **Harris EN:** Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*. 1987; 26: 324-326.
5. **de Groot PG, Derksen RHW.** Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1854-1860.
6. **de Groot PG, Bouma B, Lutters BCH, et al.:** β_2 -glycoprotein-I and anti- β_2 -glycoprotein- I antibodies. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y, eds. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Amsterdam, Elsevier, 2002: 45-57.
7. **Zhang J, McCrae KR:** Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/ anti- β_2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005; 105: 1964-1969.
8. **Bassi N, Ghirardello A, Iaccarino L et al.:** OXLDL/ Beta 2GPI-anti-OXLDL/Beta 2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds: Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. *Elsevier* 2006: 19-20.
9. **Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R et al.:** Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 2-6.
10. **Meroni PL, Borghi O, Raschi E, Pierangeli SS:** Is antiphospholipid syndrome an inflammatory disease? Autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds: Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. *Elsevier* 2006: 136.
11. **Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S:** Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.
12. **Kobayashi K, de Groot PG, Matsuura E:** Antiphospholipid antibodies involved in atherogenesis in APS: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds: Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. *Elsevier* 2006: 112-113.
13. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.:** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 42: 1309-1311.
14. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.:** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
15. **Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y:** Disease patterns of patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds: Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. *Elsevier* 2006: 114-115.
16. **Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al.:** Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
17. **Holtan SG, Knox SK, Tefferi A:** Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibodies syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1632-3.