

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną

Histologic changes in placenta and chorion of women with antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia

Skrzypczak Jana¹, Jasiński Piotr², Wirstlein Przemysław¹,
Goździewicz Tomasz¹, Rajewski Marcin¹

¹ Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

² Pracownia Patomorfologiczna GPSK w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: celem pracy była ocena histologicznych zmian w łożyskach i kosmówkach z ciąży powikłanych zespołem antyfosfolipidowym (APS) i wrodzoną trombofilią u nieleczonych i leczonych antykoagulantami pacjentek.

Materiał i metody: badaniami objęto 24 łożyska od 18 pacjentek z trombofilią wrodzoną i nabytą oraz 23 kosmówki z poronień od 19 kobiet z powyższym schorzeniem. Trzydzieści trzy kosmówki z poronień u kobiet bez trombofilii i 25 łożysk z ciąż niepowikłanych stanowiło grupę kontrolną. Skrawki otrzymane z łożysk i kosmówek barwiono eozyną i hematoksyliną i oceniono pod względem obecności zawałów kosmków, złogów fibryny, krwiaków śródłożyskowych, zakrzepów w naczyniach krążenia płodowego i innych cech histologicznych.

Wyniki: W łożyskach z ciąż powikłanych APS i trombofilią wrodzoną istotnie częściej ($p < 0,001$) niż w łożyskach z ciąż prawidłowych występowały złogi fibryny w płycie kosmkowej i podstawowej łożyska, zastój w krążeniu płodowym oraz zakrzepy w płycie kosmkowej i naczyniach kosmków.

W materiale z poronień istotnie częstsze ($p < 0,001$) występowanie złogów fibryny znaleziono u kobiet z potwierdzoną trombofilią.

W łożyskach z ciąż leczonych antykoagulantami nasilenie zmian nie zmieniło się istotnie w porównaniu do łożysk z ciąż nieleczonych i zakończonych urodzeniem martwego dziecka.

Wnioski:

1. Złogi fibryny między kosmkami i w płycie kosmkowej są najbardziej charakterystyczną cechą w łożyskach i kosmówkach z ciąż powikłanych APS.
1. Nieprawidłowa inwazja trofoblastu jest najbardziej prawdopodobną przyczyną nawracających poronień u kobiet z APS.
2. Leczenie antykoagulantami nie zapobiega odkładaniu się fibryny ani innym zmianom w łożysku.

Słowa kluczowe: **zespół antyfosfolipidowy / trombofilia wrodzona / łożysko / kosmówka / zmiany histologiczne /**

Adres do korespondencji:

Jana Skrzypczak
Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel./fax. +48 61 8419302
e-mail: klinrozrod@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 15.06.2011
Zaakceptowano do druku: 16.08.2011

Summary

Background: The aim of the study was a histologic evaluation of placentas and chorions from pregnancies complicated by antiphospholipid syndrome (APS) and inherited thrombophilia in women treated with anticoagulants and in a group of women without the anticoagulant treatment.

Material: 24 placentas from 18 patients with acquired and inherited thrombophilia and 23 chorions from 19 miscarriages in women with the same diagnosis were included in the study. There were 33 chorions from miscarriages from healthy women and 25 placentas from uneventful pregnancies in the control group. Biopsies from placentas and chorions were stained with eosin and hematoxylin and evaluated for the presence of villous thrombosis, fibrin deposits, intraplacental hematomas, thrombosis in fetal circulation and other histological findings.

Results: In the placentas from pregnancies complicated with APS and inherited thrombophilia, the presence of fibrin deposits in the basal and villous plate, stasis in the fetal circulation and thrombosis in the villous plate and villous vessels, were statistically more frequent ($p < 0,001$) comparing with physiological pregnancies.

In the material from miscarriages the presence of fibrin deposits was statistically more common ($p < 0,001$) in women with thrombophilia.

The number of physiological findings in placentas of women treated with anticoagulants in pregnancy and in the non-treated ones, whose pregnancies resulted in fetal demise, were not statistically different.

Conclusions:

1. Fibrin deposits between villi and villous plate are the most recognizable features in placentas and chorions from APS pregnancies
2. In women with APS impaired trophoblast invasion seems to be the most likely cause of recurrent miscarriages
3. Anticoagulant therapy does not prevent either fibrin deposits collection or other placental changes

Key words: **antiphospholipid syndrome / inherited thrombophilia / placenta / placenta / chorion / histological changes /**

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy a także trombofilia wrodzona są postrzegane jako przyczyny niepowodzeń położniczych obejmujące nawracające poronienia, wewnątrzmaciczną śmierć płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska czy stan przedrzucawkowy. Częstość występowania trombofilii wśród kobiet z nawracającymi utratami ciąży jest różnie postrzegana. Z najnowszych opracowań [1, 2, 3] wynika, że jest ona mniejsza niż wcześniej oceniano. W naszych badaniach zespół antyfosfolipidowy stwierdzono u 2,3 % kobiet a trombofiliją wrodzoną, głównie mutację czynnika V Leiden, u 10,3 % kobiet z nawracającymi utratami ciąży [2].

Mechanizm utraty ciąży u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym pozostaje nieznany, chociaż wielu autorów głównej przyczyny powikłań położniczych upatruje w zakrzepicy i zawałach łożysk [4]. Jednak jak wykazano, doczesnowa i łożyskowa zakrzepica nie jest wspólną cechą ani ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym ani ciężarnych z trombofiliją wrodzoną. Zresztą trudno wytłumaczyć poronienia maciczno-łożyskową zakrzepicą. Badania histologiczne sugerują, że maczyno-łożyskowe międzykosmowe rozwija się dopiero po 8 tygodniu ciąży i zostaje w pełni ukształtowane pod koniec 1. trymestru ciąży [5]. Tętnice spiralne matki pod wpływem hormonów i trofoblastu ulegają przekształceniu w niskooporowe maciczno-łożyskowe tętnice. W naczyniach tych środkowa warstwa zostaje zastąpiona przez wewnątrzmaczyniowy trofoblast. Czy zakrzepica może pojawić się w naczyniach krwionośnych w 1. trymestrze ciąży pozostaje zagadką. Bardziej prawdopodobną przyczyną utraty wczesnej ciąży są zaburzenia implantacji.

Badania *in vitro* wskazują, że przeciwciała antyfosfolipidowe mogą zmieniać właściwości trofoblastu. Potwierdzono, że przeciwciała przeciw β_2 glikoproteinie 1 i fosfatydyloserynie hamują proliferację i inwazję trofoblastu oraz redukują o połowę

sekrecję gonadotropiny łożyskowej i laktogenu. Nieprawidłowa placentacja wydaje się być wynikiem zmniejszonej inwazji trofoblastu do doczesnej i naczyń oraz ograniczonej transformacji tętnic spiralnych w naczynia niskooporowe [6, 7].

W mechanizmie działania przeciwciał antyfosfolipidowych należy również uwzględnić lokalną reakcję zapalną. Przeciwciała antyfosfolipidowe, głównie kompleks β_2 glikoproteina 1 / przeciwciała przeciw β_2 glikoproteinie 1, mogą aktywować układ dopełniacza, w następstwie czego dochodzi do interakcji C5a – C5aR, co łącznie z uwolnieniem neutrofilów nasila ekspresję czynnika tkankowego. W ten sposób uszkodzenie trofoblastu spowodowane aktywacją układu tkankowego może doprowadzić do śmierci płodu [8, 9].

Według ostatnich doniesień [10] wczesna utrata zarodka jest związana raczej z reakcją zapalną niż z aktywacją wykrzepiania, natomiast powikłania bardziej zaawansowanej ciąży są następstwem działania obu mechanizmów. Nie można wykluczyć, że u jednej pacjentki działa w tym samym czasie kilka mechanizmów prowadzących do utraty ciąży.

U pacjentek z trombofiliją wrodzoną nie można pominąć roli trombofilii płodowej w mechanizmie utraty ciąży; transmisja defektów krzepnięcia do płodu potencjalnie wpływa na funkcję trofoblastu i łożyska [11].

Jak dotąd nie znaleziono specyficznych zmian w łożysku u kobiet z trombofiliją wrodzoną i zespołem antyfosfolipidowym, być może dlatego, że większość badań dotyczyła kosmówek i łożysk kobiet leczonych małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i drobnocząsteczkową heparyną. Ten rodzaj przeciwzakrzepowego leczenia istotnie zwiększa odsetek żywych urodzeń u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i wrodzoną trombofiliją, jednakże nie likwiduje całkowicie niepowodzeń [12, 13].

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

Cel pracy

Celem pracy była ocena histologicznych zmian w łożyskach i kosmówkach z ciąży powikłanych zespołem antyfosfolipidowym i wrodzoną trombofilią u nieleczonych i leczonych antykoagulantami pacjentek.

Materiał

Badaniami objęto 24 łożyska od 18 pacjentek z trombofilią wrodzoną i nabytą oraz 23 kosmówki z poronień od 19 kobiet z powyższym schorzeniem. Dwadzieścia pięć łożysk stanowiących grupę kontrolną pozyskano od 25 kobiet, u których ciąża przebiegała bez powikłań i zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka. Grupę kontrolną dla kosmówek z poronień kobiet z trombofilią stanowiły 33 kosmówki z poronień u kobiet bez potwierdzonej trombofilii.

Spośród 18 pacjentek, których analizowano histologiczne cechy łożysk u 10 rozpoznano zespół antyfosfolipidowy a u 8 trombofilię wrodzoną, natomiast wśród 19 kobiet, które poroniły kolejną ciążę tylko u jednej stwierdzono trombofilię wrodzoną. U pozostałych 18 potwierdzono obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, w tym u 1-dwóch i u 1-trzech przeciwciał antyfosfolipidowych.

Pacjentki z zespołem antyfosfolipidowym spełniały przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne. Kryteria kliniczne obejmowały trzy lub więcej następujących po sobie poronień wczesnych, lub dwa następujące po sobie poronienia późne (powyżej 12 tygodnia ciąży) oraz niewyjaśnioną wewnątrzmaciczną śmierć płodu powyżej 10 tygodnia ciąży lub poród przed 34 tygodniem ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym z niewydolnością łożyska, lub zakrzepicą żylną.

Kryteria laboratoryjne obejmowały obecność antykoagulantów tocznia, średnie i wysokie miana (≥ 20 GPL lub MPL) przeciwciał antykardiolipinowych, oraz istotne miana (≥ 99 percentyla) przeciwciał przeciw β_2 glikoproteinie 1.

U 8 kobiet na podstawie badań molekularnych rozpoznano trombofilię wrodzoną: u 5 czynnik V Leiden, u 2 hiperhomocysteinemii i u 1 niedobór białka S. Wszystkie badania koagulologiczne wykonano w Pracowni Hemostazy Katedry Kliniki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pracownia posiada certyfikat TUV Rheinland ISO9001.

Dziewiętnaście łożysk pochodziło z ciąży leczonych małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i/lub drobnocząsteczkową heparyną, natomiast 5 łożysk pochodziło z ciąży nieleczonych antykoagulantami i zakończonych wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

Wszystkie kosmówki z poronień pochodziły z ciąży nieleczonych.

Metoda

Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) - antykardiolipinowe (aCL) i przeciw β_2 glikoproteinie 1 ($a\beta_2GP_1$) były wykrywane metodą ELISA z wykorzystaniem standaryzowanych surowic, a antykoagulant tocznia (LA) był wykrywany testem krzepnięciowym APTT.

Pacjentki były klasyfikowane do aPL pozytywnych dopiero na podstawie drugiego dodatniego wyniku badania wykonywanego nie wcześniej, niż 12 tygodni po pierwszym badaniu. Testy dla czynnika V Leiden i mutacji czynnika II wykonywano techniką łańcuchowej reakcji polimerazy, a niedobór białka S był wykrywany testami opartymi na krzepnięciu.

Wszystkie łożyska oraz kosmówki z grup badanych i kontrolnych były po porodzie lub poronieniu utrwalane w temperaturze pokojowej w 10% zbuforowanym roztworze formaliny i zatapiane w bloczkach parafinowych.

Z łożysk pobierano 4 wycinki: z okolicy przyczepu pępowiny, z brzegu łożyska i dwa z części pośredniej tj. między przyczepem pępowiny a brzegiem łożyska. Liczba preparatów z kosmówek pochodzących z samoistnego poronienia zależała

Tabela 1. Klasyfikacja zmian w łożysku.

Parametry	Nasilenie
Zakrzepy w naczyniach	Stopniowanie: brak lub obecna w naczyniach pępowiny, w naczyniach płyty kosmkowej i kosmków
Zastój krwi w krążeniu płodowym	0- brak, 1- ogniskowy, 2- uogólniony (we wszystkich wycinkach), 3- uogólniony z zawałami krwotocznymi kosmków (pęknięcie naczyń)
Zastój krwi w krążeniu macicznym	0- brak, 1- ogniskowy, 2- wielogniskowy lub uogólniony
Zmiany zapalne	ostre (granulocyty), przewlekłe (tylko komórki jednojądrzaste) 0- brak, 1- ogniskowo (w jednym elemencie popłodu), 2- wielogniskowo (w kilku elementach popłodu), 3- nacieki zapalne uogólnione przynajmniej w jednym elemencie popłodu (pępowinie, błonach płodowych, łożysku, kosmówce).
Złogi fibryny	0- brak, 1- ogniskowo, 2- wielogniskowe 3- uogólnione, ocenione osobno w płycie kosmkowej, w przestrzeni międzykosmkowej i płycie podstawowej łożyska.
Zawały łożyska - rozległość: - nasilenie:	0-brak, 1-ogniskowo (w 1-2 wycinkach), 2-wielogniskowe (w 3-4 wycinkach), 3- uogólnione (masywne obejmujące większość kosmków w 3-4 wycinkach) brak martwicy koagulacyjnej kosmków obecna martwica koagulacyjna kosmków
Przedwczesne oddzielenie łożyska	0- brak, 1- świeże ogniskowe (wylewy krwi bez cech organizacji skrzepu) 2- wielogniskowe z cechami organizacji skrzepu, 3- masywne (we wszystkich wycinkach niezależnie od cech organizacji skrzepu)
Krwiaki śródłożyskowe	brak/obecne
Inne	inne stwierdzone anomalie (wady rozwojowe, zarastanie naczyń, obrzęk kosmków)

od ilości dostarczonego materiału i zwykle wynosiła od 1 do 4. Skrawki otrzymane z łożysk i kosmówek barwiono eozyną i hematoksyliną i oceniono pod względem obecności zawałów kosmków, złogów fibryny, krwiaków śródłożyskowych, zakrzepów w naczyniach krążenia płodowego, zmian zapalnych, wykładników zastoju w krążeniu płodowym i macicznym, wykładników przedwczesnego oddzielenia łożyska i innych nieprawidłowości popłodu. Zawały łożyska oceniono pod względem ich rozległości i zaawansowania.

W tabeli I przedstawiono klasyfikację zmian w łożyskach i kosmówkach zastosowaną w poniższej pracy.

Oceny histologicznej, zgodnie z rekomendacjami dla badania łożyska [14, 15] dokonał jeden patolog, który nie znał rozpoznania klinicznego i przynależności badanego materiału do poszczególnych grup.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej użyto pakietu SigmaStat3.5. Analizę uzyskanych wyników przeprowadzono w oparciu o Mann-Whitney Rank Sum test dla porównania cech ilościowych. Do porównania różnic w rozkładzie cech jakościowych zastosowano testy Chi² oraz dokładny test Fishera. Iloraz szans (OR) obliczono metodą regresji logistycznej. Za statystycznie znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

I. Cechy histologiczne 19 łożysk od pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym - APS (n=10) i trombofilią wrodzoną (n=8) leczonych podczas ciąży niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego i/lub drobnocząsteczkową heparyną.

Kliniczna historia pacjentek z trombofilią została streszczona w tabeli II.

Tabela II. Dane kliniczne 18 pacjentek z grupy badanej.

	Liczba pacjentek	%
Zespół antyfosfolipidowy	10	55,6
– antykoagulant tocznia	7	
– przeciwciała antykardiolipinowe	6	
– przeciwciała anty β_2 GP ₁	1	
– pacjentki z 2 przeciwciałami	1	
– pacjentki z 3 przeciwciałami	1	
Trombofilia wrodzona	8	44,4
– czynnik V Leiden	6	
– niedobór białka S	1	
– MTHFR	1	
Przebyta choroba zakrzepowa	4	22,2
Powikłania ciąży	12	66,7
Nawracające poronienia	5	41,7
Martwe urodzenia	6	50,0
Zespół HELLP	1	8,33
Skrajna hipotrofia	1	8,33
Żywe urodzenia	4	33,3

Ponad 66 procent analizowanych pacjentek doznało niepowodzeń ciążowych, u połowy z nich doszło do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu a 41,7 % doświadczyło poronień nawracających.

W tabeli IIIa i IIIb przedstawiono wyniki położnicze pacjentek z grupy badanej i kontrolnej. Wszystkie pacjentki z grupy badanej (n=18) otrzymywały podczas ciąży małe dawki kwasu acetylosalicylowego i/lub drobnocząsteczkową heparynę. Jedna pacjentka z grupy badanej z istotnymi mianami wszystkich trzech przeciwciał była dwukrotnie w ciąży i dwukrotnie, mimo leczenia, doświadczyła wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Pacjentki z grupy kontrolnej były zdrowe, a przebieg ich ciąży był niepowikłany. Histologiczne cechy łożysk od pacjentek z grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli IV.

W łożyskach z ciąż powikłanych zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną istotnie częściej ($p < 0,001$) niż w łożyskach z ciąż prawidłowych występowały złogi fibryny w płycie kosmkowej i podstawowej łożyska, zastój w krążeniu płodowym oraz zakrzepy w płycie kosmkowej i naczyniach kosmków. (Rycina 1, 2, 3, 4).

Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zmian zapalnych, zakrzepów w naczyniach pępowinowych i objawów przedwczesnego oddzielenia łożyska między grupą badaną a kontrolną. Częstość występowania zawałów również nie różniła się istotnie między grupami, jednak w grupie badanej nasilenie zawałów było istotnie większe; we wszystkich przypadkach były to zawały dokonane z martwicą koagulacyjną kosmków, podczas gdy w grupie kontrolnej zaczynające się. (Rycina 5).

II. Porównanie histologicznych cech łożysk od kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (APS) i trombofilią wrodzoną.

Nie znaleziono różnic w nasileniu występowania fibryny w płycie kosmkowej i podstawowej między łożyskami pochodzącymi z ciąż powikłanych zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną. Jednak w łożyskach od kobiet z zespołem antyfosfolipidowym częściej obserwowano krwiaki, zakrzepy w naczyniach pępowinowych i w płycie kosmkowej oraz przewlekłe zmiany zapalne. Natomiast zakrzepy w naczyniach kosmków częściej obserwowano w łożyskach z ciąż powikłanych trombofilią wrodzoną. (Tabela V).

Porównano również cechy morfologiczne łożysk z obu grup badanych i stwierdzono, że zarastanie naczyń w łożyskach było charakterystyczne dla pacjentek z APS, zaś obwałowanie łożysk miało statystyczny związek z trombofilią wrodzoną. (Tabela VI).

III. Histologiczne cechy kosmówek z samoistnych poronień od nieleczonych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (APS) i trombofilią wrodzoną.

Przeanalizowano materiał z 23 poronień nieleczonych pacjentek z APS (n=20) i trombofilią wrodzoną (n=1) i porównano go z materiałem z 33 poronień od kobiet z niepotwierdzonym laboratoryjnie zespołem antyfosfolipidowym ani genetycznie trombofilią wrodzoną.

W materiale z poronień kobiet z nieleczonym zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną zanotowano charakterystyczny obraz kosmków zatopionych w złogach fibryny z zajęciem przestrzeni międzykosmkowej. (Rycina VI).

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

Tabela IIIa. Wyniki położnicze u kobiet z APS i wrodzoną trombofilią oraz u kobiet z grupy kontrolnej.

Nr w grupie badanej	Rodzaj trombofilii	Położnicze powikłania	Tydzień ciąży podczas porodu	Sposób porodu	Masa urodzeniowa w gramach
1	niedobór białka S	brak	38	samoistny	2980
2	czynnik V Leiden	makrosomia	41	samoistny	4610
3	LA	brak	40	cięcie cesarskie, obciążony wywiad położniczy	3590
4	LA, aCL, a β_2 GP ₁	ciężka preeklampsja, obumarcie wewnątrzmaciczne płodu	24	samoistny	290
5	LA	brak	39	samoistny	3470
6	aCL, LA	brak	40	cięcie cesarskie	3920
7	LA	cukrzyca ciążowa	39	samoistny	3230
8	aCL	NIC	39	cięcie cesarskie, położenie miednicowe	3930
9	aCL	cukrzyca ciążowa	37	samoistny	3050
10	aCL	ciąża bliźniacza	36	cięcie cesarskie, położenie poprzeczne II płodu	2670, 2530
11	LA + aCL	NIC, cholestaza	28	cięcie cesarskie, objawy zagrożenia życia płodu	1020
12	czynnik V Leiden	NIC	34	cięcie cesarskie, objawy zagrożenia życia płodu	1880
13	MTHFR	brak	39	cięcie cesarskie, objawy zagrożenia życia płodu	3170
14	czynnik V Leiden	brak	36	samoistny	2930
15	czynnik V Leiden	cholestaza	36	cięcie cesarskie, wzrost transaminaz	3240
16	czynnik V Leiden	brak	41	cięcie cesarskie, objawy zagrożenia życia płodu	3950
17	LA	brak	38	cięcie cesarskie, brak postępu porodu	2650
18	LA, aCL, a β GP ₁ , wzrost miana IgM aCL podczas ciąży	preeklampsja, padaczka, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu	24	samoistny	590
19	czynnik V Leiden	NIC, IUGR, padaczka	29	cięcie cesarskie, objawy zagrożenia życia płodu	390

Porównując obie grupy stwierdzono istotnie częstsze ($p < 0,001$) występowanie złągów fibryny w materiale z poronień u kobiet z potwierdzoną trombofilią. (Tabela VII).

IV. Porównanie histologiczne cech łożysk od 5 kobiet z trombofilią z nieleczonych i leczonych w sposób typowy dla trombofilii ciąży.

W tabeli VIII przedstawiono wyniki położnicze 5 pacjentek przed i po rozpoznaniu trombofilii. Niewyjaśniona wewnątrzmaciczna śmierć płodu była wskazaniem do wykonywania badań na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i nosicielstwa mutacji czynników krzepnięcia.

U 1 pacjentki stwierdzono obecność antykoagulanty tocznia, u 3 mutację czynnika V Leiden i u 1 mutację reduktazy metylenotetrahydrofolianowej. Kolejna ciąża, podczas której pacjentki otrzymywały antykoagulanty, zakończyła się u wszystkich 5 kobiet urodzeniem zdrowego dziecka.

U każdej z tych pacjentek, indywidualnie, porównano cechy histologiczne łożyska z ciąży nieleczonych i zakończonych niepowodzeniem z łożyskiem z ciąży leczonych antykoagulantami i zakończonej urodzeniem zdrowego dziecka.

Szczególną uwagę zwrócono na zakrzepy w naczyniach, zastój w krążeniu płodowym i macicznym, zmiany zapalne, obecność fibryny, występowanie zawałów, krwiaków i objawy przedwczesnego oddzielenia łożyska spodziewając się większego nasilenia tych zmian w łożyskach z ciąży nieleczonych. Tymczasem zakrzepy w naczyniach kosmków częściej (3/5) obserwowano w łożyskach z ciąży leczonych antykoagulantami niż w łożyskach z ciąży nieleczonych (1/5). (Tabela X, rycina 7).

Zastój w krążeniu płodowym był bardziej nasilony u 4 leczonych pacjentek, zaś zastój w krążeniu macicznym pogorszył się w porównaniu do łożyska z 1 ciąży. (Rycina 8).

U 2 pacjentek nasilenie fibryny w płycie kosmkowej łożyska z ciąży zakończonej sukcesem było większe niż w łożysku z ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

Tabela IIIb. Wyniki położnicze u kobiet z APS i wrodzoną trombofiliją oraz u kobiet z grupy kontrolnej.

Nr w grupie kontrolnej	Rodzaj trombofilii	Położnicze powikłania	Tydzień ciąży podczas porodu	Sposób porodu	Masa urodzeniowa w gramach
1	-	brak	40	samoistny	3750
2	-	brak	37	samoistny	3300
3	-	brak	40	Samoistny	3510
4	-	brak	39	cięcie cesarskie, położenie miednicowe	3290
5	-	brak	38	samoistny	2960
6	-	brak	40	samoistny	3820
7	-	brak	39	samoistny	3100
8	-	brak	40	cięcie cesarskie, wsk. okulistyczne	4270
9	-	brak	39	cięcie cesarskie, położenie miednicowe	2930
10	-	brak	41	vacuum extractor, objawy zagrożenia życia płodu	3800
11	-	brak	41	samoistny	3250
12	-	brak	38	cięcie cesarskie po myomectomii	3050
13	-	brak	37	samoistny	3550
14	-	brak	39	samoistny	3290
15	-	brak	40	cięcie cesarskie, położenie miednicowe	3760
16	-	brak	40	vacuum extractor, objawy zagrożenia życia płodu	2700
17	-	brak	41	samoistny	3490
18	-	brak	38	vacuum extractor, objawy zagrożenia życia płodu	3410
19	-	brak	37	samoistny	2750
20	-	brak	40	samoistny	3310
21	-	brak	38	vacuum, objawy zagrożenia życia płodu	3720
22	-	brak	41	vacuum, objawy zagrożenia życia płodu	3780
23	-	brak	39	samoistny	3390
24	-	brak	37	samoistny	3290
25	-	brak	38	cięcie cesarskie, niewydolność łożyska	2990

aCL – przeciwciała antykardiolipinowe

aβGP₁ – przeciwciała przeciw β₂ glikoproteinie 1

LA – antykoagulant tarczniczy

NIC – nadciśnienie indukowane ciążą

IUGR – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu

MTHFR – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa

U 2 pacjentek w łożyskach z nieleczonej i leczonej ciąży obserwowano zawały przy czym w łożysku z ciąży leczonej rozległość ich była mniejsza. (Tabela IX).

U kolejnej pacjentki z czynnikiem V Leiden w łożysku z ciąży nieleczonej znaleziono wykładniki przedwczesnego oddzielenia łożyska, których nie obserwowano w łożysku z ciąży leczonej antykoagulantami.

Podsumowując tę część badań należy stwierdzić, że nasilenie zakrzepów w naczyniach kosmków, zastój w krążeniu płodowym i macicznym oraz obecność fibryny w płycie kosmkowej i podstawowej a także między kosmkami nie zmieniły się, a nawet powiększyły w łożyskach z ciąż leczonych antykoagulantami w porównaniu do łożysk z ciąż nieleczonych i zakończonych urodzeniem martwego dziecka.

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

Tabela IV. Cechy histologiczne łożysk od pacjentek z trombofilią nabytą i wrodzoną leczonych podczas ciąży oraz od pacjentek z grupy kontrolnej.

Parametr	Trombofilia nabyta i wrodzona n=19				Kontrola n=25				p*
	średnia	SD	mediana	Min-max	średnia	SD	mediana	Min-max	
zastój w krążeniu płodowym	1,894	0,843	1	0-3	0,846	0,675	1	0-2	<0,001
zastój w krążeniu maczycznym	1,053	0,568	1	0-2	0,885	0,588	1	0-2	0,430
złogi fibryny w płycie kosmkowej	2,316	0,820	2	1-3	1,038	0,720	1	0-2	<0,001
złogi fibryny między kosmkami	1,974	0,772	2	1-3	1,115	0,766	1	0-3	0,004
złogi fibryny w płycie podstawowej	2,053	0,802	2	0-3	0,538	0,582	0,5	0-2	<0,001
zawały	1,263	1,089	1	0-3	0,654	0,936	0	0-2	0,076
przedwcz.oddzielenie łożyska	0,526	0,830	1	0-3	0,577	0,578	1	0-2	0,654
	% pozytywnych obserwacji				% pozytywnych obserwacji				p**
krwiaki	16%				8%				1,00
zakrzepy w naczyniach pępowinowych	48%				33,3%				0,172
zakrzepy w płycie kosmkowej	64%				4,35%				<0,001
zakrzepy w naczyniach kosmków	79%				0%				<0,001
zmiany zapalne przewlekłe	37%				24%				0,408
zmiany zapalne ostre	12%				0%				0,080

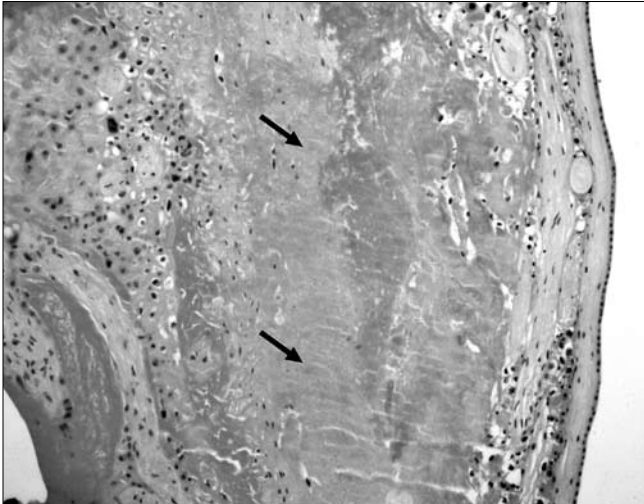
* Mann-Whitney Rank Sum Test ** Chi-square or Fisher Exact Test

Tabela V. Porównanie histologicznych cech łożyska z ciąż powikłanych zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

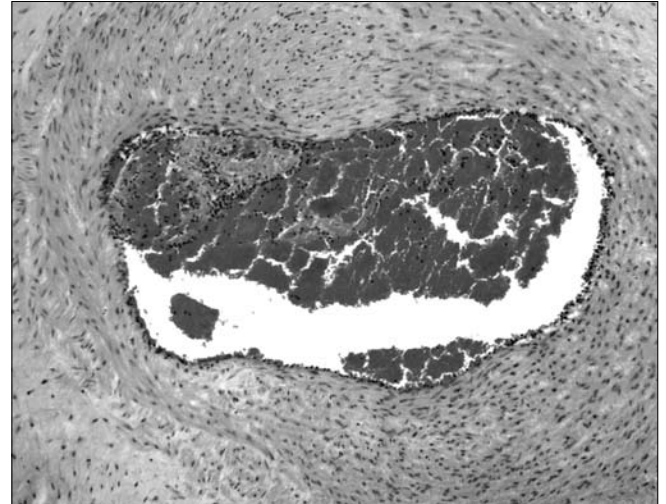
Parametr	Zespół antyfosfolipidowy n=11				Trombofilia wrodzona n=8				p*
	średnia	SD	mediana	Min-max	średnia	SD	mediana	Min-max	
zastój w krążeniu płodowym	1,833	0,577	2	1-3	1,875	0,835	2	1-3	1,000
zastój w krążeniu maczycznym	1,000	0,603	0	0-2	1,125	0,354	1	1-2	0,647
złogi fibryny w płycie kosmkowej	2,083	0,996	2,5	1-3	2,500	0,535	2,5	2-3	0,425
złogi fibryny między kosmkami	1,833	0,835	2	1-3	2,000	0,756	2	1-3	0,651
złogi fibryny w płycie podstawowej	2,000	0,953	2	0-3	2,000	0,756	2	1-3	0,902
zawały	1,250	1,055	1	0-3	1,125	1,126	1	0-3	0,809
przedwcz.oddzielenie łożyska	0,667	0,651	1	0-2	0,375	0,744	0	0-2	0,260
	% pozytywnych obserwacji				% pozytywnych obserwacji				p**
krwiaki	18,2% (2)				0%				0,495
zakrzepy w naczyniach pępowinowych	63,4% (7)				37% (3)				0,650
zakrzepy w płycie kosmkowej	81,0% (9)				50%(4)				0,356
zakrzepy w naczyniach kosmków	18,2% (2)				71,7(5)				0,062
zmiany zapalne. przewlekłe	54,5%(6)				25% (2)				0,373
zmiany zapalne. ostre	18,2% (2)				12,5%(1)				1,000

* Mann-Whitney Rank Sum Test ** Fisher Exact Test

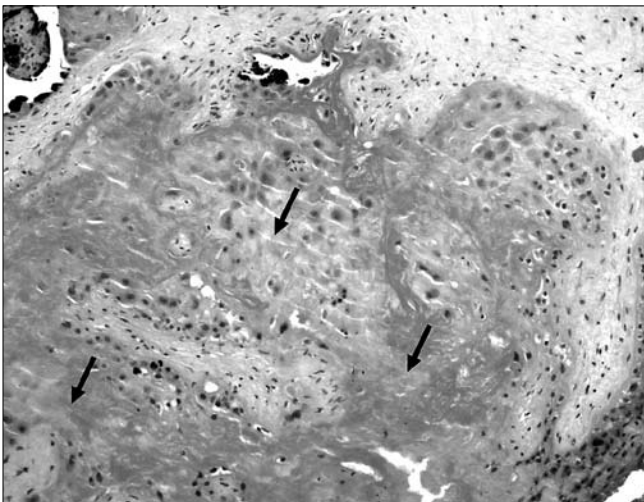
Skrzypczak J, et al.



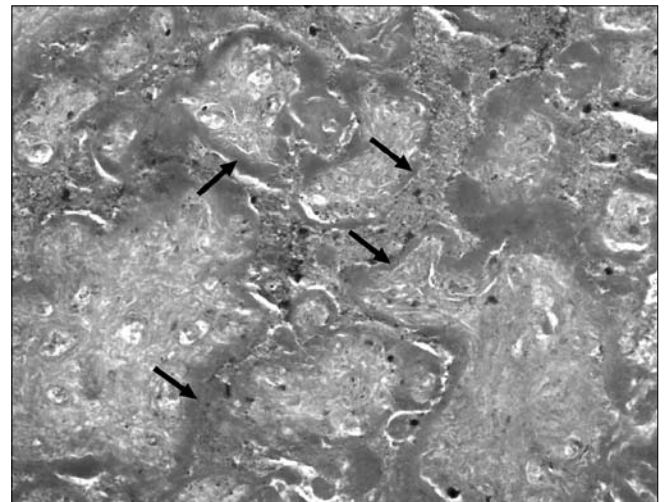
Rycina 1. Złogi fibryny w płycie kosmkowej (strzałki). Barwienie H+E. Powiększenie org. 50x.



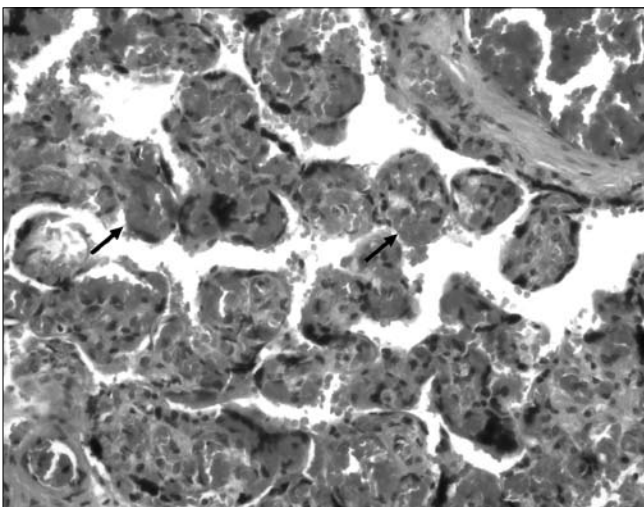
Rycina 4. Zakrzepy w naczyniach płyty kosmkowej. Barwienie H+E. Powiększenie org. 50x.



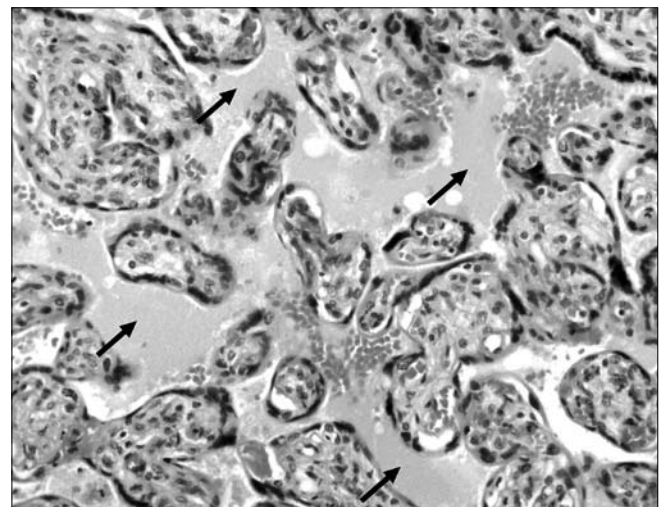
Rycina 2. Złogi fibryny w płycie podstawowej (strzałki). Barwienie H+E. Powiększenie org. 50x.



Rycina 5. Zawół dokonany – martwica koagulacyjna kosmków, utrata morfologii i funkcji kosmków. Widoczne obrysy kosmków. Barwienie H+E. Pow. org. 100x.



Rycina 3. Zastój w krążeniu płodowym: skrajne przepełnienie naczyń kosmkowych, pęknięcie z wynaczynieniem krwi do przestrzeni międzykosmkowych. Strzałkami oznaczono pęknięte naczynia kosmków. Barwienie H+E. Powiększenie org. 100x.



Rycina 6. Złogi fibryny międzykosmkowej (strzałki). Morfologia kosmków zachowana. Barwienie H+E. Powiększenie org. 100x.

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

Tabela VI. Porównanie cech morfologicznych łożysk z ciąż powikłanych zespołem antyfosfolipidowym (APS) i trombofilią wrodzoną.

	APS n=11	Trombofilia wrodzona n=8	p	
Inne wady	45,5% (5)	50% (4)	Fisher Exact Test, p=1,000	
Zarastanie naczyń	3	0	} Chi ² Test p=0,029	} Chi ² Test p=0,057
Obwałowanie łożyska	0	4		
Dodatkowe płyty łożyska	1	0		
Wady rozwojowe pępowiny	1	0		
Brak wady	54,5%(6)	50% (4)		

Tabela VII. Porównanie częstości występowania zmian patologicznych w kosmówkach pochodzących z poronień od pacjentek z trombofilią (APS + trombofilia wrodzona) i pacjentek z grupy kontrolnej.

Typ nieprawidłowości	Trombofilia n=23		Grupa kontrolna n=33		p	OR (95%C.I.)
	Obecne	Brak	Obecne	Brak		
Złogi fibryny	16	7	4	29	<0,001	16,57 (4,203-65,333)
Nacieki zapalne	13	10	13	20	0,278	-
Zarastanie naczyń	9	14	4	29	0,026	4,661 (1,221-17,789)
Zakrzepica naczyń	7	16	3	30	0,073	-

Tabela VIII. Wyniki położnicze u 5 pacjentek przed i po rozpoznaniu trombofilii.

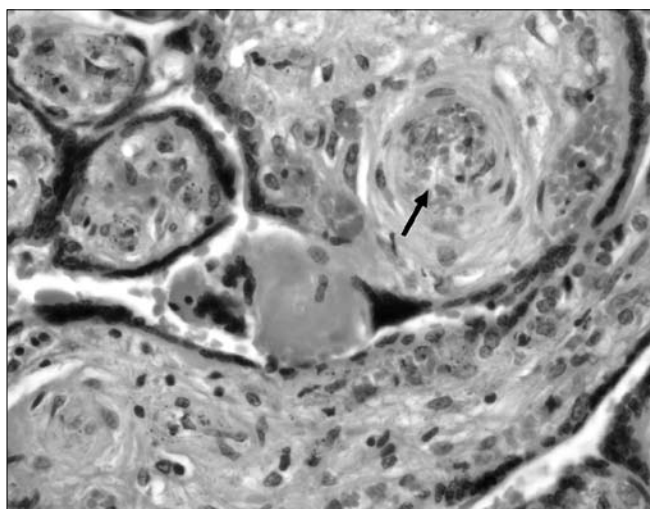
Pacjentka	Wyniki położnicze przed rozpoznaniem trombofilii			Rodzaj trombofilii	Wyniki położnicze po rozpoznaniu trombofilii i leczeniu				
	Przebieg ciąży	Sposób porodu	Masa urodzeniowa w gramach		Leczenie w kolejnej ciąży	Powikłania ciąży	Tydzień zakończenia ciąży w tyg.	Sposób zakończenia	Masa urodzenia w gramach
WZ	wewnątrzmaciczne obumarcie płodu w 28 t.c.	samoistny	750	LA	Clexane 0,4, Acesan 75 mg	cukrzyca ciężarnych	39	poród samoistny	3230
NŁ	1. przedwczesne oddzielenie łożyska w 27 t.c. 2. przedwczesne oddzielenie łożyska w 29 t.c.	Samoistny cięcie cesarskie	660 martwo urodzone 1310 żywo urodz.	czynnik V Leiden	Clexane 0,6	NIC	34	cięcie cesarskie, wsk: objawy zagrożenia życia płodu	1880
DM	wewnątrzmaciczne obumarcie płodu w 27 t.c.	samoistny	750	czynnik V Leiden	Clexane 0,4, Acesan 75 mg	-	36	poród samoistny	2930
KM	wewnątrzmaciczne obumarcie płodu w 38 t.c.	samoistny	2800	MTHFR	Clexane 0,4; Acesan 75 mg	-	39	cięcie cesarskie, wsk: objawy zagrożenia życia płodu	3170
JM	wewnątrzmaciczne obumarcie płodu w 36 t.c.	samoistny	2830	czynnik V Leiden	Clexane 0,6	cholestaza	36	cięcie cesarskie, wsk: wzrost transaminaz	3240

Tabela IX. Porównanie histologicznych cech łożyska z ciąży nieleczonej i leczonej antykoagulantami u 5 pacjentek

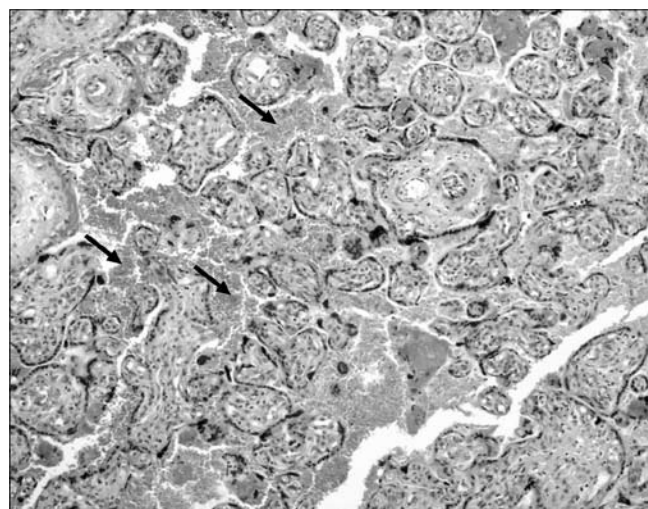
Pacjentka	Typ trombofilii	Zakrzepy						Zastój w krążeniu			
		w naczyniach pępowinowych		w płycie kosmkowej		w naczyniach kosmków		płodowym		matczynym	
		nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone
M.Z.	APS (LA)	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2
N.Ł.	V Leiden	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1
D.M.	V Leiden	0	0	0	0	0	1	1	3	1	2
K.M.	MTHFR	1	0	0	0	0	0	2	1	1	1
J.M.	V Leiden	0	0	0	0	1	0	1	3	1	1

Pacjentka	Typ trombofilii	Zmiany zapalne				Złogi fibryny					
		przewlekłe		ostre		w płycie kosmkowej		międzykosmkowe		w płycie podstawowej	
		nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone
M.Z.	APS (LA)	0	1	1	0	2	1	2	1	2	2
N.Ł.	V Leiden	0	0	0	0	3	3	2	2	3	3
D.M.	V Leiden	0	1	0	0	1	3	2	3	2	2
K.M.	MTHFR	0	1	0	1	1	2	1	1	0	1
J.M.	V Leiden	0	0	0	0	3	2	2	1	2	1

Pacjentka	Typ trombofilii	Zawały kosmków		Przedwczesne oddzielenie łożyska		Krwinki śródłożyskowe		Inne wady łożyska	
		nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone	nieleczone	leczone
M.Z.	APS (LA)	2	1	1	0	1	0	zarastanie naczyń	wada rozwojowa pępowiny - dwa naczynia, szczątkowe trzecie
N.Ł.	V Leiden	3	1	3	2	0	0		łożysko obwałowane
D.M.	V Leiden	0	0	2	0	0	0	wada rozwojowa pępowiny - przyczep błoniasty	łożysko obwałowane
K.M.	MTHFR	0	0	0	0	0	0		łożysko obwałowane
J.M.	V Leiden	0	0	0	0	0	0		łożysko obwałowane



Rycina 7. Zakrzepy w naczyniach kosmkowych; utrata struktury naczyń, zwężenie ich światła. Strzałką oznaczono naczynie kosmka. Barwienie H+E. Powiększenie org. 100x.



Rycina 8. Zastój w krążeniu matczynym. Zastój krwi w przestrzeniach międzykosmkowych, oznaczono strzałkami. Naczynia kosmkowe puste. Barwienie H+E. Powiększenie org. 50x.

Histologiczne zmiany w łożyskach i kosmówkach u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną.

Dyskusja

Mechanizm utraty ciąży w zespole antyfosfolipidowym i trombofilii wrodzonej pozostaje nadal niewyjaśniony. Sugeruje się różne patologie włącznie z waskulopatią doczesnej, zawałami i niespecyficzną zakrzepicą łożysk a także z bezpośrednim toksycznym działaniem na płód [9, 16, 17].

W naszym materiale obejmującym 19 łożysk od 18 pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i trombofilią wrodzoną, leczonych od początku ciąży antykoagulantami, głównymi cechami były złogi fibryny w przestrzeni międzykosmkowej, w płytach podstawowej i kosmkowej, oraz zakrzepy w płycie kosmkowej i w naczyniach kosmków. Występowały one istotnie częściej ($p < 0,001$) w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, na którą składało się 25 łożysk z niepowikłanej ciąży. Również dokonane zawały z martwicą koagulacyjną kosmków występowały częściej w grupie badanej, nie stwierdzono jednak istotności statystycznej. U 2 (11,1 %) kobiet z poronieniami nawracającymi 3 kolejne ciąże zakończyły się niepowodzeniem, mimo leczenia. W łożyskach z tych ciąż dominowały masywne złogi fibryny w płytach podstawowej, kosmkowej i między kosmkami oraz zawały w kosmkach. Spośród pozostałych 16 pacjentek (88,8%), które urodziły żywe dzieci u 4 (25 %) wystąpiło nadciśnienie ciążowe, a u 3 objawy zagrożenia życia płodu, co było wskazaniem do zakończenia ciąży cięciem cesarskim. We wszystkich łożyskach z tych ciąż główną nieprawidłowością były również złogi fibryny ocenione na 2 i 3 punkty oraz zastój w krążeniu płodowym. Sugeruje się, że w większości przypadków odkładanie się fibryny w przestrzeni międzykosmkowej jest następstwem agregacji płytek z następowym odkładaniem się matczynej fibryny wokół kosmków wewnątrz międzykosmkowej przestrzeni. Małe ilości fibryny wokół kosmków są obecne w prawidłowych łożyskach; prawdopodobnie pojawiają się jako wynik turbulentnych przepływów krwi między kosmkami [18].

W analizowanych przez nas łożyskach proces odkładania się fibryny był znacznie bardziej nasilony, a rozkład fibryny nie odpowiadał miejscom turbulentnego przepływu krwi. Może to sugerować, że rozległe uszkodzenie trofoblastu, prawdopodobnie immunologicznej natury leży u podłoża patologicznych procesów [19]. Według Rand i wsp. przeciwciała antyfosfolipidowe mogą obniżać ekspresję endogennej aneksyny prowadząc do miejscowej nadkrzepliwości w łożysku [20]. Okołosmkowe odkładanie się złogów fibryny i zawały w łożysku były opisane u pacjentek z innymi autoimmunologicznymi schorzeniami, co potwierdza mechanizm indukowany przez autoprzeciwciała [21, 22, 23].

Stone i wsp. [12] badali łożyska oraz doczesną i błonę mięśniową macicy kobiet z zespołem antyfosfolipidowym. Podczas gdy w łożysku nie obserwowali istotnych różnic między pacjentkami z APS i pacjentkami tworzącymi grupę kontrolną, to w wycinkach z doczesnej i błony mięśniowej macicy pacjentek z APS stwierdzili istotnie większą ($p = 0,0001$) koncentrację komórek zapalnych, głównie makrofagów ($p = 0,014$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w łożysku tylko u 1 z 15 pacjentek z grupy badanej i kontrolnej obserwowano cechy zapalenia: podobnie tylko u 1 pacjentki w obu grupach stwierdzono złogi fibryny.

Główną patologią łożysk z ciąż powikłanych APS były zawały i zwiększona ilość węzłów syncytialnych a nie jak w naszym materiale masywne złogi fibryny.

Autorzy wnioskują, że proces zapalny w miejscu łożyskowym może uczestniczyć w mechanizmie niepowodzeń położniczych w zespole antyfosfolipidowym.

W naszym materiale znalazło się również 8 łożysk z ciąż powikłanych trombofilią wrodzoną. Jakkolwiek łożyska te nie różniły się pod względem obecności i intensywności złogów fibryny od łożysk z zespołu antyfosfolipidowego, to zdecydowanie częściej obserwowano w nich zakrzepy w naczyniach kosmków, a makroskopowo cechy obwałowania. Natomiast zakrzepy w naczyniach pępowinowych i zmiany zapalne przewlekłe występowały rzadziej niż w łożyskach pacjentek z APS. Mechanizm niepowodzeń położniczych w trombofilii wrodzonej jest tłumaczony przede wszystkim zakrzepicą maciczo-łożyskową, z innych należy wymienić aktywację trombiny, która nasila apoptozę trofoblastu i osłabia jego inwazję oraz zmiany zapalne [24].

Nie można też pomijać udziału płodu, ponieważ prawdopodobieństwo odziedziczenia przez potomstwo genetycznych polimorfizmów warunkujących wrodzoną trombofilię sięga 50 %. Transmisja do płodu czynników zaburzających krzepnięcie krwi potencjalnie wpływa na funkcję trofoblastu [25].

Pojedyncze tylko prace analizują łożyska pacjentek z trombofilią wrodzoną, zdecydowana większość dotyczy łożysk z ciąż powikłanych APS, stąd dyskusja nad zmianami w łożyskach z trombofilii wrodzonej jest ograniczona.

Kolejna część badań dotyczyła kosmówek z poronień u pacjentek z APS i trombofilią wrodzoną. W 69,6 % kosmówek z grupy badanej obserwowaliśmy masywne złogi fibryny, podczas gdy w grupie kontrolnej były one obecne w 12,12% kosmówek. Inne cechy jak nacieki zapalne, zarastanie czy zakrzepica naczyń kosmków nie różniły się między grupami. Nasze obecne i poprzednie obserwacje [26], podobnie jak obserwacje innych autorów [6, 13, 27] nie potwierdzają aby zakrzepica wewnątrzłożyskowa była główną przyczyną utraty ciąży w 1 trymestrze u kobiet z APS. Należy zaznaczyć, że żadna z pacjentek, których materiał z poronienia analizowaliśmy nie stosowała antykoagulantów. Najbardziej prawdopodobnym pierwotnym mechanizmem w tych przypadkach wydaje się nieprawidłowa inwazja wczesnego trofoblastu.

Rozpatruje się trzy mechanizmy przez które przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) mogą wpływać na proces inwazji trofoblastu. Po pierwsze, aPL mogą wiązać się do powierzchni komórek implantującego się trofoblastu i powodować zarówno zahamowanie innych molekuł na powierzchni komórek jak i uszkodzenie trofoblastu na drodze aktywacji komplementu. Po drugie, krążące aPL mogą wiązać się do endotelium naczyń krwionośnych, włącznie z tymi w doczesnej i w ten sposób zapobiegać prawidłowej interakcji między endotelium a trofoblastem na drodze modyfikacji molekuł na powierzchni komórek lub doprowadzić do bezpośredniego uszkodzenia endotelium i w ten sposób zapobiegać inwazji trofoblastu. Wreszcie po trzecie, aPL mogą bezpośrednio wiązać się do wewnątrznaczyniowego trofoblastu prowadząc do rozpraszania lub nieprawidłowego formowania wewnątrznaczyniowego trofoblastu [6].

Sebire i wsp. porównali łożyska z nawracających poronień od kobiet z potwierdzonym i niepotwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym [16].

Mimo, iż znaleziono wiele cech patologicznych w łożyskach, to ich występowanie w obu grupach było podobne; jedynie masywne odkładanie fibryny między kosmkami miało

miejsce w kosmówkach pochodzących od kobiet z potwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym. Tak więc za autorami można powiedzieć, że nie ma specyficznych histologicznych wykładników nieprawidłowości w łożyskach i kosmówkach nieleczonych i leczonych kobiet z nawracającymi poronieniami z i bez zespołu antyfosfolipidowego.

W dalszej części naszych badań porównywaliśmy histologiczne cechy łożysk od 5 pacjentek, z ciążą nieleczonych i zakończonych wewnątrzmacicznym obumarciem płodu z cechami histologicznymi łożysk od tych samych pacjentek, z ciążą leczonych aspiryną i heparyną i zakończonych sukcesem.

Wbrew naszym oczekiwaniom obserwacje histologiczne łożysk nie przekładały się na wyniki położnicze, co więcej u żadnej z pięciu pacjentek nie obserwowano istotnego zmniejszenia się zmian np. masywności złogów fibryny czy zastoju w krążeniu płodowym i matczynym, w łożysku z ciąży leczonej w porównaniu do łożyska z pierwszej, nieleczonej ciąży.

Podobne wyniki uzyskali Van Horn i wsp. oceniając 20 histologicznych parametrów w łożyskach od pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym ale bez obecności przeciwciał antyfosfolipidowych [28]. W łożyskach pacjentek leczonych, patolog częściej znajdował wykładniki zawałów w kosmkach, międzykosmkowe złogi fibryny czy międzykosmkową zakrzepicę. Również w doczesnej części, chociaż nie istotnie, obserwowano w grupie leczonej cechy martwicy oraz ostrego i przewlekłego zapalenia.

Te obserwacje upoważniają do stwierdzenia, że leczenie aspiryną i heparyną nie likwiduje patologicznego procesu odpowiedzialnego za powikłania ciąży lecz prawdopodobnie redukuje jego natężenie lub zmienia ekspresję choroby.

Wnioski

1. Najbardziej charakterystyczną histologiczną cechą w łożyskach i kosmówkach z ciążą powikłanych zespołem antyfosfolipidowym są złogi fibryny odkładające się między kosmkami oraz w płycie kosmkowej.
2. Przyczyn nawracających poronień u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym należy upatrywać raczej w nieprawidłowej inwazji trofoblastu niż w zakrzepicy naczyń.
3. Leczenie aspiryną i heparyną nie zapobiega odkładaniu się fibryny ani zastojowi w krążeniu płodowymi i matczynym.

Praca została zrealizowana z funduszy MNiSW nr N N407056637

Piśmiennictwo

1. Branch W. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, 49, 861-874.
2. Rajewski M, Skrzypczak J. Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 32-38.
3. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Puacz P, Kaluba-Skotarczak A. Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis-own experience. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 630-634.
4. Rand J, Wu X, Andree H, [et al.]. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997, 337, 154-160.
5. Burton G, Janciaux E, Watson A. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynaecol.* 1999, 181, 718-724.
6. Sebire N, Fox H, Backos M, [et al.]. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome – associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002, 17, 1067-1071.
7. Bose P, Kadrov M, Goldin R, [et al.]. Aberrations of early trophoblast differentiation predispose to pregnancy failure: lessons from the anti-phospholipid syndrome. *Placenta.* 2006, 27, 869-875.
8. Salmon J, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol.* 2008, 77, 51-56.
9. Shamoni J, Salmon J, Hyjek E, Baergen R. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196, 167.e1-167.e5.
10. Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic proinflammatory, complement-mediated related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv.* 2010, 65, 39-45.
11. Dizon-Townsend D, Meline L, Nelson L, [et al.]. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177, 402-405.
12. Stone S, Pijnenborg R, Vercruyssen L, [et al.]. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta.* 2006, 27, 457-467.
13. Sebire N, Backos M, Goldin R, Regan L. Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. *BJOG.* 2002, 109, 570-573.
14. Macpherson T. Fact and fancy. What can we really tell from the placenta? *Arch Pathol Lab Med.* 1991, 115, 672-681.
15. Altshuler G. A conceptual approach to placental pathology and pregnancy outcome. *Semin Diagn Pathol.* 1993, 10, 204-221.
16. Sebire N, Backos M, Gaddal S, [et al.]. Placental pathology, antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol.* 2003, 101, 258-263.
17. Brenner B, Grabowski E, Hellgren M, [et al.]. Thrombophilia and pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2004, 92, 678-681.
18. Fox H. Macroscopic abnormalities of the placenta. In: *Pathology of the Placenta.* Ed. Fox H. London: *WB Saunders*, 1997, 102-150.
19. Salafia C, Pijnenborg R. Diseases of the decidua and maternal vasculature. In: *Pathology of the Placenta.* Ed. Lewis S, Perrin E. Philadelphia: *Churchill Livingstone*, 1999, 185-212.
20. Rand J, Wu X, Andree H, [et al.]. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997, 337, 154-160.
21. Bendon R, Hommel A. Maternal floor infarction in autoimmune disease: two cases. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1996, 16, 293-297.
22. Benirschke K, Kaufmann P. Maternal diseases complicating pregnancy: diabetes, tumors, preeclampsia, lupus anticoagulant. In: *Pathology of the Human Placenta.* Ed. Benirschke K, Kaufmann P. New York: *Springer-Verlag*, 1995, 476-536.
23. Malinowski A, Wilczyński J. Immunophysiology of normal pregnancy. Part II. Immunoregulatory mechanisms of placental origin and systemic immunological response. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 553-569.
24. Cohen H. Inherited thrombophilia and pregnancy loss-epidemiology *Thromb Res.* 2005, 115, 13-17.
25. Inbal A, Carp H. Defects in coagulation factor leading to recurrent pregnancy loss. In: *Recurrent pregnancy loss. Causes controversies and treatment.* Ed. Carp H. *Informa Healthcare*, 2007, 127-139.
26. Dydowicz P, Jasiński P, Migdał M, Skrzypczak J. Zmiany w kosmówce i doczesnej u kobiet z poronieniami nawracającymi i z dodatnim mianem przeciwciał antykardiolipinowych. *Klin Perinat Ginek.* 2002, 36, 89-98.
27. Sebire N, Fox H, Backos M, [et al.]. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome – associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002, 17, 1067-1071.
28. Van Horn J, Craven C, Ward K, [et al.]. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta.* 2004, 25, 642-648.