

Diana Mitriuc

TROMBOFILIA ȘI COMPLICAȚIILE SARCINII - ASPECTE DE ETIOPATOGENIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

Una dintre cele mai importante progrese în Obstetrică în ultimele 3 decenii a fost recunoașterea faptului că tulburările de coagulare sunt factori de risc importanți pentru un grup de complicații ale sarcinii. Rezultatele adverse ale sarcinii, secundare trombofiliilor, includ rezultate materne (tromboembolism venos, tromboză arterială, preeclampsie severă), placentare (tromboze, infarcte, decolarea prematură de placenta normal inserată - DPPNI) și fetale (pierderea recurență a sarcinii - PRS, retard sever de dezvoltare intrauterină a fătului - RDIUF, deces, accident vascular cerebral). Toate rezultatele adverse materne și perinatale, decesul fetal, preeclampsia severă, RDIUF și DPPNI reprezintă 75% din morbiditatea și mortalitatea fetală [1, 2, 3, 4, 5].

În evoluția oricărei sarcini se conturează entități morbide cu pondere de risc, cea mai complexă fiind tulburarea de coagulare. Sarcina normală este caracterizată printr-o multitudine de modificări care afectează toate componentele sistemului hemostatic, creând un potențial crescut de coagulare (starea de hipercoagulabilitate fiziologică), considerată un mecanism protector pentru a preveni hemoragia excesivă la naștere, dar, în același timp, crește riscul apariției evenimentelor de tromboembolism venos (TEV) [3, 4, 5, 6, 7].

Ca urmare a modificărilor hormonale, sarcina pe tot întreaga durată a sa este asociată cu un potențial semnificativ de coagulare creșterea activității majorității factorilor de coagulare (îndeosebi a factorilor I, II, VII, VIII, IX, X, XIII, von Willebrand și creșterea marcantă a fibrinogenului), scăderea cantității anticoagulantelor fiziologice (reducerea nivelului total de proteină S, în special pe seama fracției libere, creșterea rezistenței la proteina C activată) și inhibarea fibrinolizei (creșterea concentrației și activității inhibitorului activatorului plasminogenului 1 și 2). Efectul stării de hipercoagulabilitate este maxim în trimestrul trei și în perioada peripartum. Aceste modificări ale sistemului hemostatic predispun mama și fătul la tromboze, tromboembolii și complicații ale sarcinii cu creșterea riscului în cazul asocierii altor factori de risc. Riscul crescut de tromboză începe încă de la începutul primului trimestru și continuă până la cel puțin 6 săptămâni postpartum. Perioada postpartum este momentul

de cel mai mare risc [1, 6, 7, 8].

Hemostaza organismului gravidei diferă de cea din afara sarcinii. Modificările adaptive ale hemostazei din timpul sarcinii, atribuite, în principal, nivelului crescut de estrogeni, afectează toate elementele care concurează la aceasta: capacitatea vasculară, starea pereților vasculari, nivelul plasmatic al factorilor de coagulare și fibrinoliza, funcția plachetară, proteinele plasmatică. Modificările factorilor plasmatici (reducerea concentrației unor anticoagulante naturale), scăderea fibrinolizei, trombopenia și modificările fluxului sangvin (stază venoasă) sinergic induc o stare de hipercoagulabilitate în timpul sarcinii [1, 7, 8].

În sarcină sunt prezenți toți 3 factori principali care cresc riscul de tromboză, postulați de Virchow: 1) traumatisme vasculare cu alterări ale peretelui vascular și leziuni endoteliale profunde, 2) încetinirea fluxului sangvin prin obstrucția mecanică de uter și mobilitate scăzută cu stază venoasă, 3) hipercoagulabilitatea cu creșterea progresivă a multor factori procoagulanți din cascada de coagulare. Deși staza venoasă și leziunile vasculare sunt mai puțin importante decât hipercoagulabilitatea, toate aceste elemente ale triadei sunt asociate cu sarcina și perioada postpartum [4, 7]. În timpul sarcinii, potențialul trombogenic este cu 0,5-3% mai mare decât la negravidă, fiind amplificat de 2-5 ori la gravidele fără trombofilie și de 8 ori la gravidele care suferă de trombofilie [1, 7]. TEV și complicațiile asociate rămân o cauză importantă de morbiditate și mortalitate maternă, reprezentând 9,3-15% din decesele materne în SUA [4].

Cauzele complicațiilor sarcinii mediate de placență rămân în mare măsură necunoscute, dar se crede că, cel puțin în parte, un rol important se atribuie activării hemostazei la nivel placentar, care contribuie la tromboza vasculară placentară și dezvoltarea anormală a placentei [6, 8, 9, 10].

Un factor extrem de important care favorizează tromboza în arterele spiralate din placență în timpul sarcinii și în perioada postpartum este trombofilia mediată de hiperestrogenemia fiziologică a sarcinii. Potențialul tromboembolic al acestor tulburări este amplificat de modificările factorilor de coagulare asociate stării de gestație cu dezvoltarea insuficienței

placentare și rezultatelor adverse ale sarcinii. Există tot mai multe dovezi că gravidele cu trombofilie (congenitală și/sau dobândită) au un risc crescut nu doar de TEV dar și de un grup eterogen de complicații vasculare ale sarcinii mediate de placentă (PRS precoce, de obicei după săptămâna a zecea de sarcină, sarcini oprite în evoluție, naștere prematură, naștere cu copil mort în trimestrul al doilea sau trimestrul al treilea, RDIUF cu hipotrofie fetală și nașterea unui copil mic pentru vârsta gestațională, pierdere fetală tardivă, DP-PNI parțială sau completă, oligoamnios, eclampsie, preeclampsie severă, moarte fetală, intrauterină etc.) [1, 2, 3, 9, 11, 12].

Aceste complicații ale sarcinii sunt o problemă majoră de sănătate, deoarece sunt cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală în lume, iar nou-născuții mici pentru vârsta gestațională posedă un risc crescut de mortalitate prematură și probleme de dezvoltare în perioada infantilă și în timpul copilăriei. În general, complicațiile obstetricale mediate de placentă, inclusiv recurente, afectează peste 25% [6, 12], iar formele severe - 1-5% [13] până la 8% din sarcini. Rata raportată a reapariției rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile netratate cu trombofilii ereditare variază de la 66% până la 83% [14].

Complicațiile vasculare placentare apar atunci când modificările fiziologice normale eșuează, rezultând în insuficiență placentară asociată cu remodelarea disfuncțională a arterei spiralate, disfuncția celulelor endoteliale, activarea suplimentară, anormală a coagulării, depunerea de fibrină și/sau a produselor de degradare a fibrinei, tromboza utero-placentară cu infarct placentar, cauzate de reducerea fluxului sanguin placentar [10].

Trombofiliiile congenitale și dobândite sunt de 10 ori mai frecvente în grupul gravidelor cu complicații ale sarcinii și TEV, decât în grupul de gravide cu sarcină normală [11]. Peste 65% de gravide cu preeclampsie, RDIUF, naștere cu făt mort sau DPPNI inexplicabile au o formă de trombofilie dobândită sau ereditară. Tulburările trombofilice sunt identificate la cca 20% din femeile cu sarcini normale, sugerând necesitatea factorilor de risc suplimentari pentru dezvoltarea complicațiilor [13].

În plus, femeile cu tulburări trombofilice ereditare pot avea și factori de risc: antecedente familiale de tromboză sau de moarte subită prin embolie pulmonară, mulți membri ai familiei care necesită tratament anticoagulant pe termen lung, antecedente personale de TEV înainte de vârsta de 45 de ani. Acești factori, cu excluderea factorilor de risc bine cunoscuți (administrarea contraceptivelor orale, intervenție chirurgicală sau imobilizare îndelungată), sunt corelați cu trombofilia congenitală [4].

Așadar, starea de hipercoagulabilitate fiziologică în sarcină nu produce alterări ale hemostaziei, însă alăturarea factorilor biologici determinați de prezența

trombofiliiilor dobândite și/sau congenitale conduc la dezvoltarea sindromului trombotic, incriminat într-o serie de accidente obstetricale: PRS, naștere prematură, RDIUF, DPPNI, moartea intrauterină a fătului, preeclampsie, sindrom HELLP. Tratatamentul antitrombotic justificat clinic și biologic, instituit atât profilactic, cât și curativ, poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor obstetricale.

Cu toate acestea, mecanismele prin care rezultatele adverse ale sarcinii sunt influențate de prezența trombofiliei congenitale sunt variate și obscure, dificil de studiat la om și rămân în mare măsură necunoscute. Au fost sugerate mai multe teorii pentru a explica relația dintre trombofilie și dezvoltarea complicațiilor sarcinii. De la începutul anilor '80 ai sec. trecut, teoria trombozei a încercat să explice cauza și efectul evenimentelor între tromboză și complicațiile sarcinii. Combinația disfuncției endoteliale, alterării secundare a fluxului sanguin, vascularizației anormale și stării de hipercoagulabilitate în sarcină oferă un fundal pentru dezvoltarea microtrombilor intravasculari. Răspunsul hemostatic matern defect poate conduce la tromboza excesivă a vaselor placentare (tromboza circulației uteroplacentare, tromboza vaselor deciduale, tromboza vaselor vilozose placentare) și afectarea invaziei, diferențierii și proliferării trofoblastului care, concomitent cu ischemia tisulară, stresul oxidativ și disfuncția endotelială, conduc la hipoperfuzie placentară, insuficiență uteroplacentară secundară, placentă anormală, daune placentare (infarcte, necroze fibrinoide, depuneri masive periviloase de fibrină), circulație inadecvată materno-fetală, vasculopatie trombotică fetală și dezvoltarea complicațiilor sarcinii (PRS, preeclampsie, RDIUF, DPPNI, moarte fetală intrauterină, naștere cu făt mort) [1, 6, 8, 9, 10].

Constatările histopatologice care pot identifica placentă la femeile cu mutații trombofilice cunoscute sau la femeile cu sindrom antifosfolipidic (SAF) sunt: (1) vasculopatia deciduală (în segmentele deciduale ale arterelor spiralate), (2) tromboza vaselor bazale deciduale, (3) infarct placentar (tromboza arterelor deciduale), (4) noduli sincițiali, (5) infarct bazal placentar matern, (6) vasculopatie trombotică fetală, (7) vasculită și (8) vilită cronică [15, 16, 17].

Unul dintre cele mai mari studii recente prospective a colectat și examinat 105 placentă de la femeile purtătoare a mutației heterozigote a genei factorului V Leiden (FVL) G1691A și 225 de controale identice din punctul de vedere al vârstei mamei, etniei, regiunii geografice și perioadei de spitalizare. Autorii au raportat o creștere a frecvenței nodulilor sincițiali (13% comparativ cu 4%) și a vilozităților hipervasculare (10% comparativ cu 3%) în placentele femeilor cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A [1].

Alt studiu a descris modificările placentare la femeile cu și fără trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A,

mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T (MTHFR), deficiența proteinei S, deficiența proteinei C și deficiența de AT), care au avut complicații severe în timpul sarcinii (preeclampsie severă conform criteriilor Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor, RDIUF <5 percentilă, DPPNI severă sau naștere cu făt mort). Între grupuri nu a existat nici o diferență în vârsta maternă la naștere, paritate, tipul de complicații ale sarcinii și raportul greutății fetoplacentare. Numărul de femei cu infarcte viiloase unice (72% versus 39%, $p < 0,01$), numărul de femei cu infarcte viiloase multiple (44% versus 14%, $p < 0,05$) și incidența placentelor cu necroză fibrinoidă a vaselor deciduale (62% versus 33%, $p < 0,05$) au fost statistic semnificativ mai mari la femeile cu trombofilie congenitală. Autorii au concluzionat că placentele femeilor cu complicații obstetricale severe și trombofilie congenitală au o rată crescută de leziuni placentare vasculare, cauzate de starea trombogenică în trombofilia congenitală maternă. Mai mult, concomitent cu creșterea incidenței daunelor vasculare și infarctelor placentare, sunt diagnosticate afecțiuni clinice precoce, naștere prematură și copii mai mici pentru vârsta gestațională [18].

Rezultatele unor studii de dimensiuni mai mici, în pofida lipsei unui grup de control, sugerează că majoritatea pacientelor cu rezultate adverse ale sarcinii în antecedente și leziuni trombotice la examenul histopatologic al placentei arată anomalii consistente pentru o stare trombotică. Trombofilia (dobândită și/sau congenitală) a fost confirmată în calitate de cauză etiologică a trombozei în circulația placentară maternă și/sau fetală [1].

Cu toate acestea, un studiu cu un design foarte asemănător a găsit o corelație slabă între trombofilie (congenitală și/sau dobândită) și modificările patologice la nivelul placentei (tromboză în circulația fetală, vasculopatie trombotică fetală, infarct placentar, depunere periviloasă de fibrină, tromboză interviloasă și infarct bazal placentar) la femeile cu complicații severe ale sarcinii (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF sau naștere cu făt mort inexplicabilă). Totuși, o rată crescută de infarct placentar (50%) și tromboză a fost confirmată la femeile din ambele loturi. În plus, frecvența patologiei placentare la femeile cu preeclampsie cu debut precoce cu și fără trombofilie a fost similară, deși s-a constatat o rată ridicată a modificărilor placentare [19].

Conform unei revizuirii a literaturii de specialitate, la femeile cu trombofilie placentă poate fi normală, dar poate prezenta modificări patologice descrise anterior. Totuși, aceste modificări nu sunt patognomonice pentru pacientele cu mutații trombotice, nici nu identifică daune perinatale strict asociate cu o stare trombotică maternă [15].

Pentru a stabili dacă trombofiliiile congenitale sunt un factor bine definit care contribuie la dezvoltarea

complicațiilor obstetricale mediate de placentă sunt necesare:

- studii prospective de cohortă mari, care ar demonstra o asociere coerentă (chiar și în cazul în care asociația este slabă) și cu gradient biologic (risc mai mare cu multiple trombofilii);
- cercetări biologice pentru a stabili clar implicarea trombofiliiilor în lanțul de cauzalitate pentru fiecare complicație a sarcinii mediată de placentă;
- studii controlate randomizate cu eșantioane de dimensiuni suficiente și loturi martor adecvate, care compară efectul tratamentului cu anticoagulante cu placebo și demonstrează o reducere clară a riscului complicațiilor sarcinii mediate de placentă la gravidele cu trombofilie [20].

Așadar, în timp ce asocierea dintre trombofiliiile congenitale și TEV este solidă și apare cauzală, magnitudinea riscului la un anumit pacient este adesea dificil de estimat. Puterea asocierii dintre trombofiliiile congenitale și complicațiile sarcinii mediate de placentă este modestă, slabă, inconsistentă, non specifică, fără gradient biologic demonstrat și controversată în funcție de tipul complicației și tipul de trombofilie, iar cauzalitatea nu este clară și nu are dovezi convingătoare din studiile clinice, dintre care majoritatea au avut o putere slabă. În plus, mulți alți factori joacă un rol în riscul de dezvoltare a complicațiilor obstetricale ale sarcinii. Având în vedere relația bine stabilită între tulburările trombotice TEV, creșterea riscului trombotic la persoanele cu defecte trombotice combinate, mecanismul cauzal probabil implică dereglarea dezvoltării și funcției placentare datorită unui sistem de suport vascular compromis.

După mai mult de 3 decenii de cercetări clinice și fundamentale, este bine documentat faptul că SAF participă semnificativ în fiziopatologia trombozei, iar anticoagulantul lupic este factorul primar și cel mai puternic factor de predicție al trombozei și a rezultatelor adverse ale sarcinii. Pacientele pozitive pentru toate cele trei clase de anticorpi antifosfolipidici (anticorpanții lupici, anticorpii anticardiolipinici, anticorpii anti-b2-GP1) posedă un risc mai mare pentru tromboză și morbiditate în sarcină [1, 16].

Mecanismele prin care anticorpii antifosfolipidici (AAF) mediază apariția complicațiilor obstetricale nu sunt complet studiate și se divizează în trombotice și non-trombotice. Anticorpii se leagă de proteinele plasmatică cu afinitate pentru fosfolipidele anionice, interferează cu mecanismele fiziologice de coagulare și fibrinoliză, conducând balanța hemostatică spre coagulare și tromboza vaselor uteroplacentare. Alte teorii explică invazia defectuoasă a trofoblastului, transformarea deciduală în perioada precoce a sarcinii și prejudiciul placentei ca urmare a evenimentelor inflamatorii, care pot fi mecanismul patologic primar implicat în pierderile fetale în primul trimestru la acest grup de paciente [1, 12, 16, 17].

Au fost propuse mai multe mecanisme protrombotice ale AAF:

1. Activarea componentelor celulare (trombocite, neutrofile, monocite și celule endoteliale) cu inducerea proprietăților proinflamatorii, procoagulante, imunomodulatorii și producerea leziunilor tisulare.

2. Perturbarea echilibrului coagulare-fibrinoliză. AAF posedă efecte procoagulante in vivo cu formare accelerată de trombină, conduc la deficit dobândit al factorului XII cu o asociere statistic semnificativă, cu PRS în SAF, inhibă fibrinoliza endogenă și exogenă prin creșterea activității PAI-1.

3. Creșterea rezistenței la anticoagulantele naturale (proteina C, proteina S, anexina A5). AAF inhibă activitatea anticoagulantelor naturale prin interacțiune directă cu acestea sau prin competiție pentru fosfolipide.

4. Activarea sistemului de complement cu inducerea inflamației locale, inducerea și stabilizarea trombozei și adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale. Astfel se amplifică răspunsul procoagulant și inflamator pe suprafața celulelor endoteliale. Activarea complementului este un element esențial și causal în pierderea sarcinii și RDIUF.

5. Disfuncție trofoblastică directă - atașarea AAF la celulele trofoblastului cu inhibarea diferențierii citotrofoblastului, migrației și invaziei citotrofoblastului extravilos în decidua, inducerea apoptozei sincițiotrofoblastului [10, 12, 16, 17].

Aceste mecanisme contribuie la disfuncție placentară, dereglări în dezvoltarea placentei și a embrionului, ceea ce poate duce la pierderea precoce a sarcinii, preeclampsie, RDIUF sau moarte fetală intrauterină [16].

Tromboza țesutului utero-placentar, vasculopatia deciduală, depunerea de fibrină în spațiul intervilos, infarctul placentar, inhibarea diferențierii sincițiu-trofoblast, inhibarea invaziei trofoblastice, inhibarea directă a efectelor anticoagulante ale proteinelor legate de fosfolipidele anionice, inhibarea trombomodulinei și a proteinei C activate, activarea complementului, apoptoza placentar/embrionară, acțiunea directă asupra suprafeței celulare a trofoblastului cu îndepărtarea anexinei V de pe membranele trofoblastice, stoparea implantării, invaziei și dezvoltării normale a trofoblastului sunt doar câteva teorii privind mecanismul de dezvoltare a evenimentelor adverse ale sarcinii mediat de AAF [9, 10, 12, 16, 17].

Tromboza intraplacentară este considerată principalul mecanism patogen al pierderilor fetale în SAF. Această ipoteză de deteriorare placentară a fost susținută de constatarea trombozei și infarctului în placentele femeilor cu SAF, demonstrarea capacității AAF de a induce o stare procoagulantă prin mai multe mecanisme.

Principalii autoantigeni sunt atașați de fosfolipidele anionice, expuse pe partea exterioară a membranelor celulare doar în circumstanțe speciale - deteriora-

rea sau apoptoza (de exemplu, a celulelor endoteliale) sau după activare (de exemplu, a trombocitelor) - determinând o stare procoagulantă [10, 12, 16, 17].

Cu toate acestea, majoritatea pierderilor de sarcină determinate de SAF apar în stadiile incipiente ale sarcinii, perioadă în care tromboza deciduală este mai puțin frecventă. Prin urmare, evenimentele trombotice nu pot fi atribuite tuturor pierderilor precoce ale sarcinii și nu pot explica toate rezultatele histopatologice în placentele femeilor cu SAF și cu trombofilie ereditară. Hipercoagulabilitatea cu tromboza vaselor uteroplacentare este puțin probabil să fie singurul mecanism prin care crește riscul de eșec al sarcinii sau de placentă defectă. Pot fi implicate și alte căi fiziopatologice, deoarece rezultate negative ale sarcinii apar și la femeile cu trombofilie în absența trombozei placentare [1, 9, 16, 17].

Dereglările în decidua (reducerea angiogenezei, transformarea și maturizarea anormală a arterelor spiralate, diferențierea anormală a endometrului), dereglările trofoblastului (reducerea invazivității, fuziunea anormală, creșterea apoptozei, implantația anormală, reducerea secreției hormonului gonadotropina corionică umană) și inflamația sunt alte mecanisme patogenetice ale placentății anormale cu dezvoltarea complicațiilor obstetricale [1, 9, 16, 17].

Afectarea invaziei trofoblastice prin legarea directă a anticorpilor anti-b2-GP1 la decidua maternă, inhibarea angiogenezei endoteliale endometriale prin legarea selectivă a AAF la celulele endoteliale, leziunile inflamatorii placentare induse de AAF prin activarea sistemului de complement, amplificarea efectelor proinflamatorii și influxul de celule inflamatorii în placenta contribuie la dereglarea placentății. Angiogeneza endometrială, decidualizarea și invazia trofoblastului sunt condiții prealabile fundamentale pentru implantarea cu succes și începutul sarcinii. Inhibarea acestor procese centrale în dezvoltarea placentară reprezintă un mecanism suplimentar important care explică asocierea dintre SAF și complicațiile sarcinii asociate dereglării placentare. În plus, AAF pot trece de la mamă la făt prin placenta și pot altera și schimba funcțiile placentei [1, 16, 17].

Așadar, asocierea între trombofilia ereditară și TEV profund este bine stabilită. Cu toate acestea, cunoștințele privind asocierea trombofiliei ereditare și rezultatelor adverse ale sarcinii sunt insuficiente. Rezultatele negative obstetricale, denumite și complicații mediate de placenta (PRS, preeclampsia, naștere prematură, RDIUF și nou-născuți mici pentru vârsta gestațională), la gravidele cu trombofilie congenitală și/sau dobândită au fost atribuite hipercoagulabilității cu tromboză excesivă și inflamație la nivelul interfeței uteroplacentare. În afectarea funcției de reproducere pot fi implicate și alte mecanisme patogenetice (dereglarea placentății cu deprecierea invazivității trofoblastului, inhibarea angiogenezei endometriale

și inflamația placentară), care pot agrava starea de hipercoagulabilitate existentă în sarcină și favoriza dezvoltarea complicațiilor obstetricale.

Bibliografie

1. Tranquilli A.L. Thrombophilia. InTech, 2011, 226 p.
2. Louis-Jacques A., Maggio L., Romero S. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. Clin. Lab. Med. 2016, vol. 36, no. 2, p. 421-434.
3. Simcox L., Ormesher L., Tower C. et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int. J. Mol. Sci. 2015, vol. 16, no. 12, p. 28418-28428.
4. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2016, vol. 30, no. 1, p. 36-44.
5. Mitic G. An integrative approach to the patient with thrombophilia. J. Med. Biochem. 2014, vol. 33, p. 47-57.
6. Greer I., Brenner B., Gris J. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? Br. J. Haematol. 2014, vol. 165, no. 5, p. 585-599.
7. Mitran M., Georgescu C., Vlădăreanu S. Hipercoagulabilitatea în sarcină. Modificări adaptative și patologice. Obstetrică. 2015, nr. 7, p. 20-25.
8. Battinelli E., Marshall A., Connors J. The role of thrombophilia in pregnancy. Thrombosis. 2013, vol. 2013, article 516420.
9. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2014, vol. 2014, no. 1, p. 393-399.
10. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. Br. J. Haematol. 2015, vol. 168, no. 5, p. 619-638.
11. Lenz B., Samardzija M., Drenjancevic D. et al. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016, vol. 29, no. 2, p. 264-269.
12. Grandone E., Villani M., Tiscia G. Aspirin and heparin in pregnancy. Expert. Opin. Pharmacother. 2015, vol. 16, no. 12, p. 1793-1803.
13. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004, vol. 191, no. 2, p. 412-424.
14. Paidas M.J., Ku D.H., Arkel Y.S. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. Clin. Perinatol. 2004, vol. 31, no. 4, p. 783-805.
15. Raspollini M., Oliva E., Roberts D. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. J. Maternal-Fetal. Neonat. Med. 2007, vol. 20, no. 2, p. 113-123.
16. Tabacco S., Salvi S., De Carolis S. et al. Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review. J. Allergy. Ther. 2016, vol. 7, article 4.
17. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid antibody syndrome. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
18. Many A., Schreiber L., Rosner S. et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet. Gynecol. 2001, vol. 98 no. 6, p. 1041-1044.
19. Sikkema J., Franx A., Bruinse H. et al. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. Placenta. 2002, vol. 23, no. 4, p. 337-342.
20. Rodger M., Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? Semin. Thromb. Hemost. 2007, vol. 33, no. 6, p. 597-603.