



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Tombofilia în sarcină: sinteză de literatură

Diana Mitriuc <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 25.04.2019

Data acceptării spre publicare: 10.10.2019

**Autor corespondent:**

Diana Mitriuc, asist. univ.

Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: diana.mitriuc@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Thrombophilia in pregnancy: a narrative review

Diana Mitriuc <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of obstetrics, gynecology and human reproduction, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 25.09.2019

Accepted for publication on: 10.10.2019

**Corresponding author:**

Diana Mitriuc, assist. prof.

Chair of obstetrics, gynecology and human reproduction

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: diana.mitriuc@gmail.com

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Rolul trombofiliei ereditare ca factor potențial de risc în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii nu este, deocamdată, suficient elucidat. Opiniile cercetătorilor sunt controversate, iar evidența științifică – insuficientă

**Ipoteza de cercetare**

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la rolul formelor de trombofilie dobândită și congenitală, inclusiv, a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii mediate de placentă.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind definițiile, frecvența și patogeniza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

**What is not known yet, about the topic**

The role of hereditary thrombophilia, as a potential risk factor in the development of adverse pregnancy outcomes, has not been yet sufficiently elucidated. The researchers' opinions are controversial, and the scientific evidence is insufficient.

**Research hypothesis**

A narrative review of contemporary literature on the role of acquired and congenital thrombophilia, including the recently highlighted forms, in the development of adverse outcomes of placenta-mediated pregnancy.

**Article's added novelty on this scientific topic**

The article presents a synthesis of contemporary international studies on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia in the development of adverse pregnancy outcomes.

**Rezumat**

**Introducere.** Succesele obținute la finele secolului XX în domeniul medicinei moleculare, biologiei și geneticii medicale au contribuit la evaluarea din poziții principial noi a patogenizei multor complicații obstetricale în sarcină, care cresc mortalitatea fetală, infantilă și maternă. Pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, moartea intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, preeclampsia severă, eclampsia, tromboembolismul sunt încă probleme foarte actuale

**Abstract**

**Introduction.** The medical advances at the end of the twentieth century in the field of molecular medicine, biology and medical genetics contributed to the evaluation of the pathogenesis of several obstetric complications in pregnancy, which increase fetal, infant and maternal mortality. Recurrent pregnancy loss, premature birth, intrauterine fetal death, premature placental abruption, intrauterine growth restriction, severe preeclampsia, eclampsia, thromboembolism are still current problems of modern obstetrics. The discovery of dif-

pentru obstetrica modernă. Descoperirea diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni, inclusiv și în obstetrica generală.

**Material și metode.** Din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) au fost selectate articolele publicate în perioada 2000-2017 conform următoarelor cuvinte cheie: complicații obstetricale, complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, avort spontan recurent, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită. A fost selectată și procesată informația cu privire la definițiile, frecvența și patogeneza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară, inclusiv a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

**Rezultate.** După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost găsite 676 de articole privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie. Bibliografia finală conține 68 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

**Concluzii.** Există un număr mic de dovezi robuste, asociate cu rezultatele negative în sarcină la gravidele cu trombofilie congenitală. Mutația genei factorului V Leiden G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt asociate cu pierderea recurentă a sarcinii și pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu rezultatele negative ale sarcinii. Din cauza calității slabe a design-ului studiilor de caz-control și studiilor prospective de cohortă, adesea s-a constatat o creștere a riscului relativ al complicațiilor sarcinii asociate cu trombofilia congenitală, în special pierderea recurentă precoce a sarcinii, pierderea fetală și preeclampsia. Însă, amploarea acestei asociații și riscul absolut rămân foarte modeste, dar cresc semnificativ la gravidele cu complicații obstetricale severe.

**Cuvinte cheie:** complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită

## Introducere

Succesele obținute în ultimele decenii în domeniul medicinei moleculare, biologiei și geneticii medicale au contribuit la evaluarea din poziții principial noi a patogenezei multor complicații obstetricale în sarcină, care cresc mortalitatea fetală, infantilă și maternă. Pierderea recurentă a sarcinii (PRS) sau avortul spontan recurent, sarcina oprită în evoluție, nașterea prematură, moartea intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate (DPPNI), retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF), preeclampsia severă, eclampsia, tromboembolismul sunt încă probleme foarte actuale pentru obstetrica modernă [1, 2, 3].

La finele secolului XX a fost descoperit sindromul antifosfolipidic (SAF), precum și cele mai frecvente forme de defecte genetice ale sistemului de hemostază: mutația genei factorului V Leiden (FVL) G1691A, mutația genei protrombinei G20210A,

ferent forms of acquired and hereditary thrombophilia highlighted considerably the pathogenesis of multiple disorders, including those related to general obstetrics.

**Material and methods.** The articles from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, published between 2000 and 2017, were selected according to the following keywords: obstetric complications, pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia. Data on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia, including recently highlighted forms, in the development of adverse pregnancy outcomes were selected and processed.

**Results.** There were found 676 articles on pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia, after processing the PubMed and Scopus (Elsevier) databases. The final bibliography contains 68 relevant sources, which is considered representative for the materials published on the topic of the present article.

**Conclusions.** There is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes in women with congenital thrombophilia. The mutations of factor V Leiden G1691A gene and prothrombin G20210A gene are associated with recurrent pregnancy loss and late pregnancy loss; protein S deficiency is associated with late pregnancy loss. There is no sufficient evidence to suggest an association of other forms of congenital thrombophilia with adverse pregnancy outcomes. Due to the poor design quality of case-control studies and prospective cohort studies, there has often been found an increase of the relative risk of pregnancy complications associated with congenital thrombophilia, especially in early recurrent pregnancy loss, fetal loss and preeclampsia. However, the magnitude of this association and the absolute risk remain very modest, however, they might significantly increase in pregnant women with severe obstetric complications.

**Keywords:** pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia

## Introduction

The medical advances from the last decades in the field of molecular medicine, biology and medical genetics helped to assess, from fundamentally new perspectives, the pathogenesis of many obstetric complications in pregnancy, which might increase fetal, infant and maternal mortality. Recurrent pregnancy loss (RPL) or recurrent miscarriage, pregnancy stopped in development, preterm birth, intrauterine fetal death, premature placenta abruption (PPA), intrauterine growth restriction (IUGR), severe preeclampsia, eclampsia, thromboembolism are still current problems in modern obstetrics [1, 2, 3].

At the end of the 20th century, antiphospholipid syndrome (AphS) and the most common forms of genetic defects of the haemostasis system were discovered like: factor V Leiden G1691A gene mutation (FVL), prothrombin G20210A gene mutation, polymorphisms of folic acid metabolism regulation

polimorfismele genelor de reglementare a metabolismului de acid folic și homocisteină – mutația genelor metilentetrahidrofolat-reductază (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, metionin sintaza (MTR) A2756G și metionin sintaza-reductaza (MTRR) A66G, polimorfismul genei inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-1), polimorfismul receptorilor de trombocite. Aceste forme de trombofilie dobândită și ereditară predispun la diferite complicații trombotice, au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni și actualmente sunt considerate un grup separat de cauze ale complicațiilor sarcinii mediate de placentă [1, 4].

Scopul lucrării prezente constă în studierea rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu diferite forme de trombofilie dobândită și congenitală.

### Material și metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) după cuvintele cheie: complicații obstetricale, complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, avort spontan recurent, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită. Au fost selectate toate publicațiile în limba engleză, începând cu luna ianuarie 2000. Sursele includ, de asemenea, articole publicate în Republica Moldova. După o analiză preliminară a titlurilor, în bibliografia finală au fost incluse articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații noi și concepte contemporane despre complicațiile sarcinii mediate de placentă la femeile cu diferite forme de trombofilie dobândită și congenitală. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante pe această temă. A fost selectată și procesată informația despre definițiile, frecvența și patogeneza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară, inclusiv, a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

### Rezultate

După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost selectate 676 de articole privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie. Bibliografia finală conține 68 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau rezultatele privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost excluse din listă.

Vom descrie succint asocierea dintre complicațiile sarcinii și diferite forme de trombofilie congenitală sau dobândită atât din punct de vedere cantitativ, cât și din punct de vedere calitativ.

#### *Pierderea recurentă a sarcinii*

Termenul de avort spontan este, adesea, folosit pentru a de-

scrie pierderea recurentă a sarcinii. Aceste forme de trombofilie dobândită și ereditară predispun la diferite complicații trombotice, au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni și actualmente sunt considerate un grup separat de cauze ale complicațiilor sarcinii mediate de placentă [1, 4].

Scopul lucrării prezente constă în studierea rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu diferite forme de trombofilie dobândită și congenitală.

### Material and methods

The publications were selected from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, using the following keywords: obstetric complications, pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia. There have been selected all the articles published in English since January 2000. The references also include articles published in the Republic of Moldova. Following a preliminary analysis of the titles, the final bibliography included original, editorial, narrative synthesis, systematic and meta-analysis articles containing new information and contemporary concepts on placenta-mediated pregnancy complications in women with different forms of acquired and congenital thrombophilia. Additionally, the bibliography of the selected articles was studied, in order to find other relevant articles on the topic. There was selected and processed the information on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, as well as the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia, including recently revealed forms, in the development of adverse pregnancy outcomes.

### Results

After processing the information from the PubMed and Scopus databases (Elsevier), according to the search criteria, there were selected 676 articles on pregnancy complications in women with thrombophilia. The final bibliography contains 68 relevant sources, considered representative for the materials published on the topic of the synthesis article.

The publications, which did not reflect the results of pregnancy complications in women with thrombophilia, although they were selected by the search program, as well as the articles that were not accessible for free viewing and via the HINARI (Health Internet Work Access to Research Initiative) database, nor available in the medical scientific library of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, were excluded from the list.

The association between pregnancy complications and different forms of congenital or acquired thrombophilia are briefly described both quantitatively and qualitatively.

#### *Recurrent pregnancy loss*

The term miscarriage is often used to define pregnancy



fini pierderea sarcinii din momentul concepției până la 20 de săptămâni de gestație. Ulterior, pierderea sarcinii este numită moartea fătului sau naștere cu copil mort. Pierderea precoce a sarcinii definește lipsa activității cardiace fetale până la 12 săptămâni de gestație, iar pierderea tardivă a sarcinii – lipsa activității cardiace fetale după 12 săptămâni de gestație [5, 6].

Definițiile uzuale ale PRS, cunoscută și ca avort spontan repetat, includ următoarele: 1) două sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru (până la 12 săptămâni de gestație), documentate prin ecografie sau examen histopatologic, 2) trei sau mai multe pierderi de sarcină consecutive până la 10-12 săptămâni de gestație, care nu sunt obligatoriu intrauterine [2, 4, 7].

Pierderea fetală este una dintre cele mai frecvente complicații vasculare placentare, legate cu trombofilia, cu un impact psiho-social semnificativ. Aproximativ 25% din concepții și 12-19% din toate sarcinile recunoscute clinic se încheie cu un avort spontan. Marea majoritate a pierderilor de sarcină sunt precoce ( $\leq 12$  săptămâni de gestație) și doar 1-2% din sarcini sunt pierdute după 12 săptămâni de gestație, inclusiv 0,2-0,5% în trimestrul trei. Mai mult, 3 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 1-2%, 2 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 3-5% și 1 pierdere a sarcinii afectează circa 9-13% din femeile de vârstă reproductivă [1, 8, 9, 10]. Frecvența pierderii sarcinii este de 24-30% după 2 pierderi succesive de sarcină, 30-45% după 3 pierderi succesive de sarcină și peste 40% după 4 pierderi succesive de sarcină [1, 11]. Din fericire, 90% dintre femei au o sarcină normală și un copil sănătos după un avort spontan în antecedente, 50-60% dintre femei – după 2 avorturi spontane și 40% dintre femei – după 3 avorturi spontane [6].

În pofida multiplelor investigații, PRS rămâne o problemă gravă de fertilitate cu etiologie multifactorială poligenică și patogeneză inexplicabilă la multe paciente. Au fost propuse mai multe ipoteze etiopatogenice, inclusiv aberații cromozomiale (7%), malformații uterine (10%), tulburări endocrine (15%), tulburări de hemostază (62%) și cauze inexplicabile (6%) [1, 7, 10, 12].

Sistemul hemostatic are un rol important în dezvoltarea normală și succesul sarcinii, procesul de implantare, invazie și dezvoltare normală a trofoblastului și placentă. Implantarea ovulului fertilizat în decidua uterină stabilește un contact între făt, placentă și circulația maternă care este crucial pentru succesul sarcinii. Modificările protrombotice și tromboza pot interfera cu aceste procese, contribuind la consecințe severe, inclusiv avort spontan, și pot explica multe cazuri inexplicabile de PRS anterioare [5, 6, 8, 13].

Trombofilia dobândită este o cauză bine stabilită de pierdere a sarcinii. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (AAF) în timpul sarcinii este un factor de risc major pentru un rezultat negativ al sarcinii. SAF este constant asociat cu un risc crescut de TEV, o cauză majoră a pierderii precoce a sarcinii (până la 10 săptămâni de gestație) și a pierderii fetale inexplicabile (după excluderea cauzelor cunoscute ale avortului) [11, 14, 15, 16, 17].

Pierderea fetală după a 10-a săptămână și pierderile embrionare consecutive recurente până la a 10-a săptămână

loss up to 20 weeks of gestation. Subsequently, pregnancy loss is called the death of unborn child or stillbirth. Early pregnancy loss defines the lack of fetal cardiac activity up to 12 weeks of gestation, and late pregnancy loss - lack of fetal cardiac activity after 12 weeks of gestation [5, 6].

Common definitions of RPL, also known as repeated spontaneous abortion, include: 1) two or more pregnancy losses in the first trimester (up to 12 weeks of gestation), confirmed by ultrasound or histopathological examination, 2) three or more consecutive pregnancy losses up to 10-12 weeks of gestation, which are not compulsorily intrauterine [2, 4, 7].

Fetal loss is one of the most common placental vascular complications associated with thrombophilia, having a significant psychological and social impact. About 25% of pregnancies and 12-19% of all clinically recognized pregnancies result in miscarriage. Most cases of pregnancy losses are premature ( $\leq 12$  weeks of gestation) and only 1-2% of pregnancies are lost after 12 weeks of gestation, including 0.2-0.5% in the third trimester. Furthermore, three or more successive pregnancy losses affect about 1-2% of women of reproductive age, two or more successive pregnancy losses affect about 3-5% and one pregnancy loss affects about 9-13% of women of reproductive age [1, 8, 9, 10]. The frequency of pregnancy loss is 24-30% after two successive pregnancy losses, 30-45% after three successive pregnancy losses and over 40% after four successive pregnancy losses [1, 11]. Fortunately, 90% of women have a normal pregnancy and a healthy child after experiencing a miscarriage in their medical history, 50-60% of women after two spontaneous abortions and 40% of women after three spontaneous abortions [6].

Despite multiple investigations, RPL remains a serious fertility problem with a polygenic multifactorial etiology and unexplained pathogenesis in many patients. A number of etiopathogenic hypotheses have been proposed, including chromosomal aberrations (7%), uterine malformations (10%), endocrine disorders (15%), haemostasis disorders (62%) and unexplained causes (6%) [1, 7, 10, 12].

The hemostatic system plays an important role in the normal development and successful pregnancy, implantation, invasion and normal development of trophoblast and placentation. The implantation of the fertilized egg in the uterine decidua establishes a contact between the fetus, placenta and the maternal circulation that is crucial for a pregnancy success. Prothrombotic changes and thrombosis may interfere with these processes, contributing to severe consequences, including miscarriage, and may account for many unexplained cases of previous RPL [5, 6, 8, 13].

Acquired thrombophilia is a well-established cause of pregnancy loss. The presence of antiphospholipid antibodies (AphAs) during pregnancy is a major risk factor for a negative pregnancy outcome. AphS is consistently associated with an increased risk of VTE, a major cause of early pregnancy loss (up to 10 weeks of gestation) and unexplained fetal loss (after excluding the known causes of miscarriage) [11, 14, 15, 16, 17].

Fetal loss after the 10th week and consecutive recurrent embryo losses up to the 10th week are the hallmarks of AphS

sunt semnele distinctive ale SAF [18]. Aproximativ 15-20% de sarcini la femeile cu SAF sunt complicate de PRS după 9 săptămâni (cel puțin 50% dintre acestea au loc după a 10-a săptămână de gestație), DPPNI, preeclampsie, RDIUF și moarte fetală tardivă [11]. Circa 5-20% dintre femeile care prezintă avort spontan recurent sunt diagnosticate cu SAF, deși intervalul efectiv raportat variază între 8% și 42% [1].

Conform unei meta-analize, anticoagulanții lupici au fost semnificativ asociați cu pierderea tardivă a sarcinii (până la a 24-a săptămână de gestație), fără nici o dovadă de asociere cu pierderea precoce a sarcinii (până la a 13-a săptămână de gestație). Rezultate similare au fost obținute pentru anticorpii anti- $\beta$ 2-glicoproteina-1 [18]. Dimpotrivă, anticorpii anticardioplinici au fost asociați cu PRS precoce și tardive, iar grupul de gravide pozitive pentru toate trei tipuri de AAF aveau cel mai mare risc de PRS după 10 săptămâni de gestație [18, 19].

În timp ce rolul trombofiliei dobândite a fost acceptată ca un factor etiologic pentru PRS, contribuția polimorfismelor genelor trombofilice specifice ereditare este controversată. Circa 52% dintre gravidele cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, RDIUF, DPPNI, naștere cu făt mort) au avut cel puțin una dintre principalele trei mutații trombofilice (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și mutația genei MTHFR C677T) [20]. Printre femeile cu trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S, deficiența de anti-trombină – AT, defecte combinate), pierderea fetală a fost constatată în 29,4% cazuri [21]. În plus, trombofilia congenitală sau dobândită a fost diagnosticată în 50-65% dintre femeile cu antecedente de pierderi fetale inexplicabile [5, 6, 8, 13, 20].

Un grup de mutații ale genelor trombogenice, îndeosebi, diferite combinații ale acestora: FVL G1691A, factorul V H1299R (R2), factorul II protrombina G20210A, factorul XIII V34L,  $\beta$ -fibrinogen G-455A, PAI-1 4G/5G, glicoproteina IIIa L33P, MTHFR C677T și MTHFR A1298C – pot identifica persoanele cu risc pentru PRS. La examenul individual, 3 dintre aceste mutații (PAI-1 4G/5G,  $p=0,009$ ; factorul XIII V34L,  $p<0,0001$  și MTHFR C667T homozigot,  $p=0,0001$ ) corelează statistic semnificativ cu PRS, comparativ cu lotul martor. Celelalte 6 gene mutante, cumulativ, de asemenea, corelează statistic semnificativ cu PRS ( $p<0,0001$ ) [22].

Mai multe studii (retrospective, prospective, de caz-control, de cohortă, transversale, clinice) și meta-analize contemporane nu au depistat nici o asociere sau au constatat o asociere foarte slabă cu un risc absolut foarte mic între diferite forme de trombofilii congenitale sau combinațiile acestora și PRS [1, 4, 14, 23, 24]. Cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză privind asocierea trombofiliei congenitale și complicațiilor sarcinii mediate de placentă a relevat un risc absolut sporit, dar mic și semnificativ statistic, de PRS tardivă la femeile cu mutația genei FVL G1691A [24].

Se acumulează un număr tot mai mare de dovezi (meta-analize, studii transversale, studii de caz-control), care sugerează o asociere semnificativă a pierderii tardive a sarcinii și PRS precoce inexplicabile cu diferite trombofilii congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei MTHFR C677T, mutația genei MTHFR

[18]. About 15-20% of pregnancies in women with APHS are complicated by RPL after 9 weeks (at least 50% of them occur after the 10th week of gestation), PPA, preeclampsia, IUGR and late fetal death [11]. About 5-20% of women with recurrent miscarriage are diagnosed with APHS, although the actual reported range varies between 8% and 42% [1].

A meta-analysis showed that lupus anticoagulants were significantly associated with late pregnancy loss (up to the 24th week of gestation), with no evidence of association with early pregnancy loss (up to the 13th week of gestation). Similar results were obtained for anti- $\beta$ 2-glycoprotein-1 antibodies [18]. Otherwise, anti-cardiolipin antibodies were associated with early and late RPL, and the group of pregnant women positive for all the three types of APHAs showed the highest risk of RPL after 10 weeks of gestation [18, 19].

While the role of acquired thrombophilia has been accepted as an etiological factor for RPL, the contribution of specific hereditary thrombophilic gene polymorphisms is controversial. About 52% of pregnant women with severe obstetric complications (severe preeclampsia, IUGR, PPA, stillbirth) had at least one of the three major thrombophilic mutations (FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210T gene mutation, and MTHFR C677T gene mutation) [20]. Among women with congenital thrombophilia (FVL G1691A gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency, antithrombin deficiency-AT, combined defects), fetal loss was found in 29.4% of cases [21]. In addition, congenital or acquired thrombophilia was diagnosed in 50-65% of women with a history of unexplained fetal loss [5, 6, 8, 13, 20].

A group of thrombogenic gene mutations, especially different combinations as FVL G1691A, factor V H1299R (R2), factor II prothrombin G20210A, factor XIII V34L,  $\beta$ -fibrinogen G-455A, PAI-1 4G / 5G, glycoprotein IIIa L33P, MTHFR C677T and MTHFR A1298C, can identify people at risk for RPL. Upon individual examination, three of these mutations (PAI-1 4G/5G,  $p = 0.009$ ; factor XIII V34L,  $p<0.0001$  and homozygous MTHFR C667T,  $p=0.0001$ ) correlated statistically significantly with RPL, compared with the control group. The other six mutant genes, cumulatively, also correlated statistically significantly with RPL ( $p<0.0001$ ) [22].

Several studies (retrospective, prospective, case-control, cohort, cross-sectional, clinical) and contemporary meta-analyses have not found any association or only a very weak association with a very low absolute risk between different forms of congenital thrombophilia or their combinations and RPL [1, 4, 14, 23, 24]. The most recent and well-designed systematic review and meta-analysis of the association of congenital thrombophilia and placenta-mediated pregnancy complications revealed an increased absolute risk, as well as a statistically significant low risk of late RPL in women with FVL G1691A gene mutation [24].

An increasing number of evidences have been reported (meta-analyses, cross-sectional studies, case-control studies), suggesting a significant association of late pregnancy loss and early unexplained RPL with different congenital thrombophilia (FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation, MTHFR C677T gene mutation, MTHFR A1298C

A1298C, mutația genei  $\beta$ -fibrinogen G-455A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S) [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26]. Dovezi robuste pentru o astfel de asociere prezintă mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, hiperhomocisteinemia și AAF. Acești patru factori reprezintă peste 90% din defectele de coagulare identificabile, constatate la pacienții cu tromboză venoasă. Prin urmare, nu este surprinzător că acești factori sunt primii, care sunt asociați semnificativ statistic cu PRS [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26].

În trei analize sistematice și meta-analize, care au inclus studii de caz-control, studii prospective de cohortă, studii transversale și studii randomizate controlate, doar mutația heterozigotă a genei FVL G1691A a fost asociată cu PRS precoce și tardive și pierderile fetale non-recurente tardive, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A – cu PRS precoce și pierderile fetale non-recurente tardive, iar deficiența proteinei S – cu PRS și pierderile fetale non-recurente tardive. Deficiența proteinei C și deficiența AT nu au fost asociate cu pierderile fetale [13, 27, 28].

O revizuire sistematică a literaturii cu 16 studii de caz-control pentru analiza mutației genei FVL G1691A și 7 studii de caz-control pentru analiza mutației genei protrombinei G20210A, care a definit PRS ca 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină, a constatat un risc dublu de PRS la femeile cu trombofilie congenitală, comparativ cu femeile fără trombofilie. Autorii au concluzionat că trombofilia ereditară poate fi o cauză nerecunoscută a PRS [26].

Conform unei meta-analize, care a inclus 31 de studii bazate pe populație, magnitudinea corelației dintre trombofilia congenitală și pierderea fetală variază în funcție de momentul pierderii fetale și tipul de trombofilie. Doar unele forme de trombofilii congenitale sunt asociate cu pierderile fetale. În primul trimestru, PRS a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, iar pierderea fetală non-recurentă tardivă a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S. Mutația genei FVL G1691A era asociată mai puternic cu pierderea tardivă a sarcinii, decât cu pierderea precoce a sarcinii, și în cazul excluderii altor cauze potențiale ale pierderii fetale. Mutația genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C și deficiența de AT nu au fost asociate semnificativ cu pierderea fetală [27].

Conform unui studiu prospectiv mare de caz-control (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT), care a înrolat 1.384 de femei (843 de femei cu trombofilie și 541 de femei martor), a fost evaluată frecvența avortului spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație) și frecvența nașterii cu făt mort (pierdere fetală după 28 de săptămâni de gestație), împreună și separat. Studiul a relevat o asociere statistic semnificativă a pierderii sarcinii la gravidele cu trombofilii congenitale, în special la femeile cu defecte combinate sau cu deficiență de AT pentru naștere cu copil mort. Femeile cu trombofilie congenitală (deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S sau mutația genei FVL G1691A) au un risc de 3,6 ori mai mare de naștere cu făt mort și un risc de 1,3 ori mai mare de avort spontan. Cel mai mare risc de naștere cu făt mort, au prezentat femeile cu

gene mutation, G-455A  $\beta$ -fibrinogen gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency) [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26]. Considerable evidence for such an association shows FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation, hyperhomocysteinemia and APhAs. These four factors account for over 90% of identifiable coagulation defects found in patients with venous thrombosis. Therefore, it is not surprising that these factors are the first to be statistically significantly associated with RPL [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26].

In three systematic analyses and meta-analyses, which included case-control studies, prospective cohort studies, cross-sectional studies, and randomized controlled trials, only the heterozygous mutation of FVL G1691A gene was associated with early and late RPL and late non-recurrent fetal loss, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation – with early RPL and late non-recurrent fetal losses, and protein S deficiency – with RPL and late non-recurrent fetal losses. Protein C deficiency and AT deficiency were not associated with fetal loss [13, 27, 28].

A systematic literature review with 16 case-control studies, analyzing FVL G1691A gene mutation, as well as 7 case-control studies, analyzing prothrombin G20210A gene mutation, which defined RPL as two or more pregnancy losses in the first or second trimester of pregnancy, found a double risk of RPL in women with congenital thrombophilia, compared with women without thrombophilia. The authors concluded that hereditary thrombophilia may be an unrecognized cause of RPL [26].

A meta-analysis, which included 31 population-based studies, showed that the magnitude of correlation between congenital thrombophilia and fetal loss varies in time of fetal loss and type of thrombophilia. Only some forms of congenital thrombophilia are associated with fetal loss. In the first trimester, RPL was associated with FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation, and late non-recurrent fetal loss was associated with FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation and protein S deficiency. The mutation of FVL G1691A gene was more strongly associated with late pregnancy loss, rather than with early pregnancy loss, whereas other potential causes of fetal loss being excluded. The mutation of MTHFR C677T gene, protein C deficiency, and AT deficiency were not significantly associated with fetal loss [27].

A large prospective case-control study (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT) was conducted on 1,384 women (843 women with thrombophilia and 541 control women). The frequency of miscarriage (fetal loss up to and at the 28th week of gestation) and the frequency of stillbirth (fetal loss after 28 weeks of gestation) were assessed together and separately. The study revealed a statistically significant association of pregnancy loss in women with congenital thrombophilia, especially in women with combined defects or AT deficiency with stillbirth. Women with congenital thrombophilia (AT deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency or FVL G1691A gene mutation) show a 3.6-time higher risk of stillbirth and a 1.3 – time higher risk of miscarriage. Women with combined defects had the highest



defecte combinate (14,3), comparativ cu 5,2 pentru deficiența de AT, 2,3, pentru deficiența proteinei C, 3,3, pentru deficiența proteinei S și 2,0, pentru mutația genei FVL G1691A. Rezultatele obținute au implicații importante pentru tratament și oferă o justificare pentru studiile clinice de trombotprofilaxie la femeile cu PRS [16, 21, 29].

În general, datele descrise anterior sugerează o relație clară între trombofiliile congenitale și rezultatele negative ale sarcinii [18, 30]. Cu toate acestea, loturile eterogene și mici de studiu, diferențele în design-ul, etnia, localizarea geografică și realizarea studiilor pot avea impact asupra rezultatelor, limitând puterea statistică a cercetării, validitatea concluziilor extrase și importanța practică a fenomenelor studiate [10, 18]. Din aceste motive, unii savanți consideră că dovezile de asociere a trombofiliilor congenitale cu pierderile sarcinii trebuie interpretate cu prudență, deoarece sunt încă slabe și neconvingătoare, lipsite de integrarea sistematică a clasificării și cofactorilor [9, 10, 18, 31].

Femeile cu trombofilii combinate, îndeosebi cu trombofilii congenitale asociate cu trombofilii dobândite sau 2 și mai multe trombofilii congenitale, prezintă cel mai mare risc pentru PRS precoce și tardive [1, 4, 13, 21, 26, 39]. O meta-analiză și studii de caz-control au confirmat că mutația genei FVL G1691A este un factor de risc slab, dar bine stabilit, pentru PRS inexplicabile (2 sau mai multe evenimente consecutive) și pentru 1 sau mai multe pierderi fetale tardive, cu creșterea riscului de 2-7 ori. Risc crescut semnificativ (de 2,5 ori pentru PRS precoce și de 2,3 ori pentru pierderea fetală tardivă non-recurentă) a fost determinat și la gravidele cu mutația genei protrombinei G20210A. O creștere de 2 ori a riscului de pierderi fetale în rândul gravidelor cu deficiența AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A a fost raportată în mai multe studii [32].

Un studiu populațional de amploare, care a evaluat 32.683 de femei non-trombotice cu prima sarcină, a relevat o asociație a mutației heterozigote a genei FVL G1691A și mutației genei protrombinei G20210A cu o creștere semnificativă a riscului de avort spontan (de 3,2 ori și de 2,4 ori, respectiv). Relația a fost semnificativă doar în grupul de femei care au avut avort spontan de la a 10-a săptămână de gestație (de 3,5 ori și de 2,6 ori, respectiv) [32, 33, 34].

În ultimii ani, a devenit tot mai evidentă asocierea PRS cu polimorfismele genelor hipofibrinolitice (mutațiile genelor factorului de coagulare XIII V34L, PAI-1 4G/4G, PAI-1 4G/5G și ACE I/D [36, 37, 38]. Mutațiile genelor PAI-1 4G/5G și MTHFR C677T de tip homozigot la femeile cu PRS și mutațiile genelor FVL G1691A, factorului V H1299R, ACE I/D de tip heterozigot la ambii părinți joacă un rol crucial în PRS și trebuie considerați ca factori de risc pentru avorturile spontane. În plus, PRS este determinată de mutațiile genetice trombofilice la ambii părinți (nu doar de mutațiile genetice materne) [40]. Cu toate acestea, o meta-analiză, care a evaluat 11 studii cu un număr total de 1.545 de femei cu PRS și 960 de femei normale, nu a identificat asociații ale mutației genei PAI-1 4G/5G cu PRS idiopatică, inclusiv mai mult de 2 sau 3 avorturi recurente, în populațiile de caucazieni și non-caucazieni, însă a fost identificată o mare eterogenitate în studiile incluse [39].

risk of stillbirth (14.3), compared with 5.2 for AT deficiency, 2.3 for protein C deficiency, 3.3 for protein S deficiency and 2.0 for FVL G1691A gene mutation. The results obtained have important implications for treatment and provide a rationale for clinical studies of thrombotprofilaxis in women with RPL [16, 21, 29].

In general, the above mentioned data suggest a clear relationship between congenital thrombophilia and negative pregnancy outcomes [18, 30]. However, small heterogeneous study groups, design differences, ethnicity, geographical location and conducting studies may affect the results, limiting the statistical research power, the validity of conclusions and the practical importance of the phenomena studied [10, 18]. For these reasons, some researchers believe that the evidence for the association of congenital thrombophilia with pregnancy loss should be cautiously interpreted, since they are still weak and unconvincing, lacking a systematic integration of classification and co-factors [9, 10, 18, 31].

Women with combined thrombophilia, especially congenital thrombophilia, associated with acquired thrombophilia or two and more types of congenital thrombophilia, have the highest risk for developing early and late RPL [1, 4, 13, 21, 26, 39]. A meta-analysis and case-control studies confirmed that FVL G1691A gene mutation is a weak risk factor, but a well-established one for unexplained RPL (two or more consecutive events) and for one or more late fetal losses, with a risk increase by 2-7 times. A significantly increased risk (2.5-fold for early RPL and 2.3-fold for late non-recurrent fetal loss) was also determined in pregnant women with prothrombin G20210A gene mutation. A 2-fold increase in the risk of fetal loss among pregnant women with AT deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency and FVL G1691A gene mutation has been reported in several studies [32].

A large population study, assessing 32,683 non-thrombotic primigravida women, revealed an association of heterozygous FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation with a significant increase in the risk of miscarriage (3.2 times and 2.4 times, respectively). The relationship was significant only in the group of women with miscarriage from the 10th week of gestation (3.5 times and 2.6 times respectively) [32, 33, 34].

In recent years, the association of RPL with of hypofibrinolytic gene polymorphisms (mutations of coagulation factor XIII genes V34L, PAI-1 4G / 4G, PAI-1 4G / 5G and ACE I/D) has become increasingly evident [36, 37, 38]. The mutations of PAI-1 4G/5G and MTHFR C677T homozygous genes in women with RPL and FVL G1691A gene mutations, factor V H1299R, heterozygous ACE I/D type in both parents play a crucial role in RPL and should be considered as risk factors for miscarriage. In addition, RPL is determined by thrombotophilic genetic mutations in both parents (not just maternal genetic mutations) [40]. However, a meta-analysis, which evaluated 11 studies with a total number of 1,545 of women with RPL and 960 normal women, did not identify any associations of PAI-1 4G / 5G gene mutation with idiopathic RPL, including more than two or three recurrent miscarriages, in Caucasian and non-Caucasian populations, but a high heterogeneity was

Așadar, s-a demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită, asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii. În cele mai multe cazuri, evoluția sarcinii la gravidele cu trombofilie congenitală este lipsită de evenimente. Cu toate acestea, există dovezi precum că femeile cu orice tip de defect tromboembolic, îndeosebi cu o combinație a acestora, au o prevalență mai mare a complicațiilor în sarcină [42]. Deși rezultatele studiilor publicate sunt contradictorii, cele mai multe comentarii, totuși, sugerează o asociere a PRS cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, rezultate care variază în diferite populații, reflectând și o interacțiune a mai multor factori de risc genetici și dobândiți [8, 34].

Cu toate că datele randomizate solide pentru acest subiect lipsesc, analiza rezultatelor existente a relevat că nu există nici o relație între trombofiliile congenitale și PRS, sau trombofiliile ereditare au un impact redus asupra complicațiilor mediate de placentă, fapt ce explică, probabil, prin diferențele în design-ul studiului, prevalența relativ scăzută a unor forme de trombofilii congenitale și a numărului mic de participanți în studiu, diferențe în criteriile de includere și excludere, includerea în diferite studii a populațiilor eterogene de pacienți și aplicarea diferitor definiții ale complicațiilor care nu au permis de a identifica creșteri importante ale riscului de PRS. Asocierile obținute în unele studii pot fi cauzate de frecvența mai mare a acestor mutații în populație, ceea ce nu reflectă relația de cauzalitate [41].

#### *Preeclampsia*

Preeclampsia este un sindrom inflamator multisistemic tot mai frecvent întâlnit, dar slab înțeles, al sarcinii, asociat cu dezvoltarea placentară anormală și tulburări ale homeostaziei care duc la circulație feto-maternală inadecvată, determinată de disfuncția endotelială, vasoconstricție, ischemie placentară, hipercoagulare cu tromboză uteroplacentară [4, 14, 43].

În funcție de populația studiată și definițiile utilizate, incidența preeclampsiei la gravide este de 2-10% la nivel mondial, aproximativ 6% reprezintă forma severă. Circa 15-20% din mortalitatea maternă, 16,6% din decesele perinatale și 15% din nașterile premature la femeile din țările dezvoltate sunt atribuite preeclampsiei și eclampsiei [10, 43, 44, 45]. Circa 40% din toate gravidele cu preeclampsie prezintă și trombofilie, indicator de 4 ori mai mare decât la femeile fără preeclampsie [34].

Trombofiliile (dobândite și congenitale) pot contribui parțial la dezvoltarea și severitatea preeclampsiei prin dereglări ale sistemului hemostatic: starea de hipercoagulabilitate cu vasculopatie și tromboză secundară dereglează perfuzia spațiului intervilos, contribuie la dezvoltarea infarctului placentar, RDIUF, DPPNI, nașterii premature și decesului intrauterin fetal [3, 13, 16, 21, 44].

Cele mai multe studii au stabilit asocierea preeclampsiei severe cu debut precoce și AAF [11, 14, 23, 46]. Chiar dacă nu se cunoaște exact relația dintre AAF și apariția complicațiilor obstetricale, AAF sunt detectați în 11-29% dintre femeile cu preeclampsie, comparativ cu 7% sau mai puțin la femeile fără preeclampsie. Mai mult ca atât, rezultatele studiilor prospective de cohortă au constatat dezvoltarea preeclampsiei la 10-50% dintre gravidele cu concentrații mari de AAF [47].

identified in the studies included [39].

Therefore, it has been demonstrated that APhS is the only acquired thrombophilia, associated with RPL and other adverse pregnancy outcomes. In most cases, the evolution of pregnancy in women with congenital thrombophilia is not accompanied by any events. However, there is an argument that women with any type of thromboembolic defects, especially in combined ones, have a higher prevalence of pregnancy complications [42]. Although the results of published studies are contradictory, most comments, however, suggest an association of RPL with FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation. The results, which vary in different populations, also reflect an interaction of several genetic and acquired risk factors [8, 34].

Although solid randomized data on the given subject are lacking, the analysis of the existing results revealed that there is no relationship between congenital thrombophilia and RPL, or hereditary thrombophilia has a low impact on placenta-mediated complications. This fact probably accounted for the differences in the study design, the relatively low prevalence of some forms of congenital thrombophilia and the small number of participants enrolled in the study, the differences in inclusion and exclusion criteria, the inclusion in different studies of heterogeneous patient populations and application of different definitions of complications, which did not allow any significant increase in RPL risk to be identified. The associations revealed in some studies may be caused by a higher frequency of these mutations in the population, which does not reflect the causal relationship [41].

#### *Preeclampsia*

Preeclampsia is an increasingly common, but poorly understood, multisystemic inflammatory syndrome of pregnancy, associated with abnormal placental development and homeostasis disorders leading to inadequate fetal-maternal circulation, caused by endothelial dysfunction, vasoconstriction, placental ischemia, hypercoagulation with uteroplacental thrombosis [4, 14, 43].

Depending on the population studied and definitions used, the incidence of preeclampsia in pregnant women is 2-10% worldwide, about 6% account for the severe form. About 15-20% of maternal mortality, 16.6% of perinatal deaths and 15% of premature births in women from the developed countries are related to preeclampsia and eclampsia [10, 43, 44, 45]. About 40% of all pregnant women with preeclampsia also have thrombophilia, which is 4 times higher than in women without preeclampsia [34].

Thrombophilia (acquired and congenital) may partly contribute to the development and severity of preeclampsia by impairing the hemostatic system: the hypercoagulability status with vasculopathy and secondary thrombosis disrupt the infusion of the intervillous space, contributing to the development of placental infarction, IUGR, PPA, premature birth, intrauterine fetal death [3, 13, 16, 21, 44].

Most studies have established the association of severe preeclampsia with an early onset and APhAs [11, 14, 23, 46]. However, the relationship between APhAs and the occurrence of obstetric complications is not exactly known, APhAs are



Unele studii de caz-control și studii prospective de cohortă (unicentrice și multicentrice) au constatat asocierea preeclampsiei totale și preeclampsiei severe cu trombofilia (congenitală și/sau dobândită). Trombofilia exacerbează rezultatele perinatale la gravidele cu preeclampsie severă: riscul nașterii premature (până la 32 de săptămâni de gestație), RDIUF și mortalitatea perinatală sunt semnificativ mai mari [8, 48, 49, 50].

Datele colectate din mai multe studii și meta-analize au constatat o asociere semnificativă a mutației genei FVL G1691A cu preeclampsia totală (creșterea riscului de 2 ori) și cu preeclampsia severă (creșterea riscului de 3 ori), a mutației genei protrombinei G20210A cu preeclampsia totală, cu preeclampsia severă și cu preeclampsia ușoară [8, 41, 45, 48, 51, 52, 53]. Preeclampsia (totală și severă) este unica complicație pentru care a fost constatată asocierea semnificativă și consecventă cu homozigotitatea pentru mutația genei MTHFR C677T. Totodată, nu putem exclude prezența unei asocieri foarte modeste cu preeclampsia ușoară, care este foarte dificil de relevat chiar și în eșantioane de studiu semnificative. [13, 17, 18, 48, 54, 55].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de preeclampsie / eclampsie la gravidele cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, mutația homozigotă a genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S sau rezistența la proteina C activată. Din păcate, analiza a inclus eșantioane mici de studiu, fapt care a redus puterea statistică globală și, prin urmare, nu pot fi trase concluzii definitive [34, 35].

Două meta-analize ample și recente, publicate în 2014 (a inclus 111 studii cu 15.094 de cazuri și 21.633 de controale) și 2015 (a inclus 54 de studii cu 7.398 de cazuri și 11.222 de controale), garantând astfel puterea statistică a meta-analizelor și obținerea unor estimări mai exacte, au relevat o asociere a polimorfismului genei MTHFR C677T cu un risc crescut pentru preeclampsie, în special în rândul populațiilor de rasă asiatică și caucaziană [54, 56].

Nu s-a depistat nici o relație între deficiența anticoagulantelor naturale (proteina S, proteina C și AT) cu preeclampsia, deoarece numărul subiecților cu astfel de defecte a fost prea mic pentru a permite formularea unor concluzii definitive [8, 18, 48], deși unele studii au relevat o asociere semnificativă între proteina C și preeclampsie [50].

Cu toate acestea, o meta-analiză, publicată în 2003 [57], și cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor prospective de cohortă nu a observat un efect consistent și semnificativ al mutației genei FVL G1691A și mutației genei protrombinei G20210A asupra riscului de preeclampsie, deși un efect modest nu poate fi exclus [18, 24]. În timp ce studiile publicate în perioada 1996-2000 au demonstrat o asociere semnificativă a mutației genei FVL G1691A cu preeclampsia, studiile publicate în 2001 și 2002 nu au demonstrat asemenea dovezi convingătoare, ci doar un risc puțin crescut atribuit mutației genei FVL G1691A pentru preeclampsie. Totodată, trebuie să recunoaștem că meta-ana-

detectat în 11-29% of women with preeclampsia, compared with 7% or less in women without preeclampsia. Furthermore, the results of prospective cohort studies found that preeclampsia develops in 10-50% of pregnant women with high concentrations of APhAs [47].

Some case-control studies and prospective cohort studies (unicentric and multicentric) have found the association of overall preeclampsia and severe preeclampsia with thrombophilia (congenital and / or acquired). Thrombophilia exacerbates perinatal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia: the risks of preterm birth (up to 32 weeks of gestation), IUGR, and perinatal mortality are significantly higher [8, 48, 49, 50].

The cumulative data from several studies and meta-analyses found a significant association of FVL G1691A gene mutation with overall preeclampsia (2-fold increase of risk) and with severe preeclampsia (3-fold increase of risk), with prothrombin G20210 gene mutation with overall preeclampsia, severe preeclampsia and mild preeclampsia [8, 41, 45, 48, 51, 52, 53]. Preeclampsia (overall and severe) is the only complication for which significant and consistent association with homozygosity of MTHFR C677T gene mutation has been found. At the same time, the presence of a very modest association with mild preeclampsia cannot be excluded, which is very difficult to detect even in significant samples of studied women [13, 17, 18, 48, 54, 55].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of preeclampsia/eclampsia in pregnant women with heterozygous FVL G1691A gene mutation, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homozygous MTHFR C677T gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency or resistance to activated protein C. Unfortunately, the analysis included a number of small sample studies, which reduced the overall statistical power, thus definite conclusions cannot be drawn [34, 35].

Two recent large meta-analyses, published in 2014 (included 111 studies with 15,094 cases and 21,633 controls) and 2015 (included 54 studies with 7,398 cases and 11,222 controls), warranting the statistical power of meta-analyses and accurate estimates, revealed an association of MTHFR C677T gene polymorphism with an increased risk for preeclampsia, especially among Asian and Caucasian populations [54, 56].

No relationship was found between the deficiency of natural anticoagulants (protein S, protein C and AT) with preeclampsia, as the number of subjects with such defects was too small to allow definite conclusions to be drawn [8, 18, 48], although some studies have shown a significant association between protein C and preeclampsia [50].

However, a meta-analysis, published in 2003 [57], and the most recent and well-designed systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies did not find any consistent and significant effect of FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation on the risk of preeclampsia, although a modest effect cannot be excluded [18, 24]. While studies published between 1996 and 2000 showed a significant association of FVL G1691A gene mutation with preeclampsia, studies published in 2001 and 2002 did not

liza nu poate exclude posibilitatea asocierii mutației genei FVL G1691A cu formele severe de preeclampsie [57].

Așadar, asocierea preeclampsiei cu trombofilia congenitală este mult mai controversată. Actualmente, nu există suficiente dovezi care ar demonstra asocierea oricărei forme de trombofilie congenitală cu preeclampsia. Mai multe studii și meta-analize recente sugerează că există o asociere între trombofiliile congenitale și dezvoltarea preeclampsiei severe, dar nu și a preeclampsiei ușoare. În general, preeclampsia severă este asociată cu mutația genei FVL G1691A, hiperhomocistemia, deficiența proteinei S, deficiența proteinei C, deficiența AT-III, mutația genei protrombinei G20210A și mutația genei MTHFR C677T [4, 14].

Mai mult decât atât, pentru a obține o putere evidentă, meta-analiza trebuie să fie de dimensiuni mari și cu analize statistice robuste. Posibil, limitările unor meta-analize nu au permis obținerea unui rezultat pozitiv privind asocierea preeclampsiei și a formelor acesteia cu trombofilia congenitală: marea majoritate a studiilor incluse erau proiecte de caz-control și nu studii prospective de cohortă; cele mai multe studii au recrutat subiecți cu vârsta  $\geq 50$  de ani, pentru care factorii de mediu sunt mult mai importanți în dezvoltarea preeclampsiei, decât componența genetică, fapt care sugerează necesitatea de a include în studiile de asociere de amploare a populații mai tinere, iar, având în vedere diferența de fond genetic, și populații de diferite etnii [55].

#### *Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului*

Este, cel mai frecvent, definit ca o greutate fetală, estimată la examenul ultrasonografic pentru vârsta gestațională, mai mică decât percentila a 10-a, iar RDIUF sever – o greutate fetală estimată mai mică decât percentila a 5-a [10, 14].

Etiopatogenia RDIUF, stare asociată cu o creștere a mortalității și morbidității perinatale, este complexă: factorii de risc pot fi de origine maternă (boli cronice vasculare, trombofilia congenitală și dobândită), fetală sau placentară (DPPNI și infarct extins placentar) [14, 14, 58].

RDIUF afectează până la 5-10% din sarcini și până la 30% dintre gravidele diagnosticate cu trombofilie dobândită [11, 14]. Conform rezultatelor studiilor prospective de cohortă, AAF sunt detectați la 25% dintre femeile care au născut copii cu RDIUF, iar peste 10% gravide cu concentrații mari de AAF au născut copii mici pentru vârsta gestațională [47].

Asocierea între trombofilia congenitală și RDIUF sau nou-născuții mici pentru vârsta gestațională ( $< 2.500$  g) nu a fost demonstrată în mod constant în diferite studii și această relație este foarte controversată. Rezultatele variază de la un studiu la altul, în funcție de dimensiunea eșantionului de studiu și criteriile de selectare utilizate. Cu toate acestea, o relație de cauzalitate definitiv determinată nu a fost constatată, deși a fost confirmată o asociere la femeile cu RDIUF sever, dar nu și în cazurile cu RDIUF ușor [4, 14, 23, 59, 60].

Unele analize sistematice ale literaturii de specialitate și meta-analize au raportat o asociere semnificativă între prezența la mame a mutației genei FVL G1691A de tip homozigot sau mutației genei protrombinei G20210A de tip heterozigot cu RDIUF [8, 13, 17, 58, 61]. Nici unul din celelalte defecte pro-

vide such convincing evidence, with only a small increased risk related to FVL G1691A gene mutation for preeclampsia. However, it must be acknowledged that the meta-analysis cannot rule out the possibility of associating FVL G1691A gene mutation with the severe forms of preeclampsia [57].

Thus, the association of preeclampsia with congenital thrombophilia is much more controversial. Currently, there is no sufficient evidence to demonstrate the association of any form of congenital thrombophilia with preeclampsia. Several recent studies and meta-analyses suggest that there is an association between congenital thrombophilia and the development of severe preeclampsia, except for mild preeclampsia. Severe preeclampsia is mainly associated with FVL G1691A gene mutation, hyperhomocysteinemia, protein S deficiency, protein C deficiency, AT-III deficiency, prothrombin G20210A gene mutation, and MTHFR C677T gene mutation [4, 14].

Moreover, in order to gain obvious power, the meta-analysis must be a large one, showing robust statistical analyses. Possibly, the limitations of some meta-analyses did not allow to obtain a positive result of the association of preeclampsia and its forms with congenital thrombophilia. Most of the included studies were case-control projects and not prospective cohort studies; most studies recruited subjects  $\geq 50$  years of age, in whom the environmental factors contribute much more to the development of preeclampsia, rather than the genetic factors, which suggests including younger populations within large association studies, as well as populations of different ethnicities due to an existing difference between the genetic background [55].

#### *Intrauterine growth restriction*

Is most commonly defined as fetal weight, estimated at the ultrasound examination for gestational age, less than the 10th percentile, and severe IUGR – an estimated fetal weight less than the 5th percentile [10, 14].

The IUGR etiopathogenesis, a condition associated with increased perinatal mortality and morbidity, is a complex obstetric problem. Its risk factors may be of maternal origin (chronic vascular diseases, congenital and acquired thrombophilia), fetal or placental origin (PPA and extensive placental infarction) [14, 14, 58].

The IUGR affects up to 5-10% of pregnancies and up to 30% of pregnant women diagnosed with acquired thrombophilia [11, 14]. According to the results of prospective cohort studies, APhAs are detected in 25% of women, who delivered children with IUGR, and over 10% of pregnant women with high concentrations of APhAs delivered children born small for gestational age [47].

The association between congenital thrombophilia and IUGR or newborns small for gestational age ( $< 2,500$  g) has not been constantly proven in various studies, thus this relationship is highly controversial. The results vary from one study to another, depending on the size of the study sample and the selection criteria used. However, a definite causal relationship was not found, although an association was confirmed in women with severe IUGR, but not in cases with mild IUGR [4, 14, 23, 59, 60].

trombotice congenitale nu au fost asociate cu RDIUF [8, 13, 17].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de RDIUF la gravidele cu mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, mutația homozigotă a genei MTHFR C677T, deficiența proteinei S sau izotipul IgG de anticorpi anticardiolipinici. Cu toate acestea, rezultatele nu sunt definitive din cauza dimensiunii reduse a eșantioanelor incluse în studii și intervalului de încredere mare, care reduc impactul concluziilor [34, 35]. Un studiu prospectiv de cohortă, publicat în 2015, a confirmat că prezența mutației de tip homozigot a genei MTHFR C677T ar putea crește riscul de dezvoltare a RDIUF [62].

Patru studii – un studiu de caz-control bazat pe familii (publicat în 2002) [60], un studiu prospectiv de cohortă amplu (publicat în 2007) [63], un studiu genetic și o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă (publicat în 2008) [51], o meta-analiză a studiilor de caz-control și a studiilor prospective de cohortă (publicată în 2009) [64] – contrazic această asociere și nu au raportat un risc înalt de RDIUF la gravidele cu polimorfismele de trombofilie congenitală.

Conform opiniei unor savanți, această asociere poate fi determinată de eterogenitatea clinică și semnificativă statistic privind criteriile și definiția RDIUF, de volumul mic, și calitatea slabă a design-ului pentru studiile de caz-control, de limitările semnificative (inclusiv metodologice și lipsa lotului mar-tor) ale studiilor prospective de cohortă. Studiile de calitate inferioară sugerează o asociere a trombofiliei congenitale cu RDIUF, studiile de calitate superioară nu au reușit să găsească nici o asociere, iar datele din studiile prospective de cohortă nu sunt convingătoare. Pentru a constata definitiv existența asocierii între trombofilia congenitală și RDIUF, sunt necesare studii prospective de cohortă bine realizate și de dimensiuni mari, care au un design corect și sunt mai potrivite metodologic pentru evaluarea asocierii genetice [58].

#### *Decolarea prematură de placentă normal inserată*

Decolarea prematură de placentă normal inserată (*abruptio placentae*) este o stare clinică obstetricală devastatoare, de separare prematură a placentei de uter. Complicația este mai puțin frecventă, dar reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate fetală, perinatală și maternă. Factorii de risc pentru DPPNI sunt multipli, inclusiv preeclampsia, DPPNI într-o sarcină anterioară, vârsta avansată a mamei, polihidramnios, ruptura prematură a membranelor, traumatismele externe, malformațiile uterine, trombofilia dobândită și, posibil, trombofilia congenitală. Cu toate acestea, majoritatea DPPNI reprezintă un proces al afecțiunii placentare cronice, mecanismul central fiziopatologic fiind tromboza vaselor deciduale, ischemia în decidua cu necroză, perturbări vasculare și hemoragie [10, 65, 66].

DPPNI complică aproximativ 1-3,75% din sarcini, este implicată în circa 10% din nașterile premature, 9-15,2% din nașterile cu făt mort și 25-30% din mortalitatea perinatală (născuți morți și deces neonatal) [10, 65, 66].

În general, nu există suficiente dovezi pentru a stabili o legătură între trombofiliile congenitale și *abruptio placentae*, deși o potențială asociere cu trombofiliile este sugerată de o serie de studii. Absența unei asocieri consistente, demonstrate

Some systematic literature analyses and meta-analyses have recorded a significant association between the presence of homozygous FVL G1691A gene mutation or heterozygous prothrombin G20210A gene mutation with IUGR [8, 13, 17, 58, 61]. None of the other congenital prothrombotic defects were associated with IUGR [8, 13, 17].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of IUGR in pregnant women with heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homozygous MTHFR C677T gene mutation, protein S deficiency, or IgG isotype of anti-cardiolipin antibodies. However, these analyses are not complete because of the small sample size included within the studies and large confidence interval, which reduced the impact of conclusions [34, 35]. A prospective cohort study, published in 2015, confirmed that the presence of homozygous MTHFR C677T gene mutation could increase the risk of developing IUGR [62].

Four studies – a family-based case-control study (published in 2002) [60], a large prospective cohort study (published in 2007) [63], a genetic study, and a meta-analysis of prospective cohort studies (published in 2008) [51], a meta-analysis of case-control studies and prospective cohort studies (published in 2009) [64] contradicted this association and did not reveal an increased risk of IUGR in pregnant women with congenital thrombophilia polymorphisms.

Some researchers assume that this association can be determined by clinical and statistically significant heterogeneity of IUGR criteria and definition, by the small sample size, the poor quality design of case-control studies, by significant limitations (including methodological and lack of control group) of prospective cohort studies. The low quality studies suggest an association of congenital thrombophilia with IUGR, the high quality studies have not been able to find any association, and data from the prospective cohort studies are not convincing. In order to completely confirm the association between congenital thrombophilia and IUGR, well-designed and large prospective cohort studies are required, which should have a proper design and more methodologically appropriate for assessment of genetic associations [58].

#### *Premature placental abruption*

Premature placental abruption (*abruptio placentae*) is a devastating obstetric clinical condition of premature separation of the placenta from the uterus. The complication is less frequent, but it is an important cause of fetal, perinatal and maternal mortality and morbidity. PPA exhibits multiple risk factors, including preeclampsia, PPA in previous pregnancy, advanced maternal age, polyhydramnios, premature rupture of membranes, external trauma, uterine malformations, acquired thrombophilia and possibly congenital thrombophilia. However, most of PPA cases represent a process of chronic placental disease, the central pathophysiological mechanism being thrombosis of decidual vessels, decidual ischemia with necrosis, vascular disturbances and hemorrhage [10, 65, 66].

The PPA complicates in approximately 1-3,75% of pregnancies, being involved in about 10% of preterm births, 9-15,2% of stillbirths and 25-30% of perinatal mortality (stillbirths and neonatal deaths) [10, 65, 66].



între orice trombofilie congenitală și DPPNI, posibil este cauzată de incidența redusă a acestor evenimente [4, 14].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de DPPNI la gravidele cu mutația homozigotă și heterozigotă a genei FVL G1691A, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, homocisteinemia, rezistența la proteina C activată sau izotipul IgG de anticorpi anticardioliipinici [11, 35].

Unele analize sistematice ale literaturii mai recente au constatat un risc semnificativ pentru DPPNI la gravidele cu mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, urmată de mutația heterozigotă a genei FVL G1691A și hiperhomocisteinemie [8, 13, 17, 41]. Un studiu de cohortă, publicat în 2015, a confirmat că prezența mutației genei FVL G1691A ar putea crește riscul DPPNI [62].

Totuși, aceste rezultate au fost puse sub semnul întrebării într-o meta-analiză a studiilor de caz-control, publicată în 2008, precum și în altă meta-analiză a studiilor prospective de cohortă, publicată în 2010, care nu au constatat nici un risc semnificativ pentru *abruptio placentae* la femeile cu mutația genei FVL G1691A, sau cu mutația genei protrombinei G20210A, sau cu mutația genei MTHFR C677T, cu excepția unor dovezi ale posibilelor cauze genetice [8, 24, 67].

Așadar, există un număr mic de dovezi semnificative, asociate cu rezultate negative în sarcină și trombofilia congenitală. Mutația genei FVL G1691A este asociată cu PRS și pierderea tardivă a sarcinii, mutația genei protrombinei G20210A este asociată cu PRS și pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu complicațiile sarcinii. Din cauza calității insuficiente a design-ului studiilor de caz-control și studiilor prospective de cohortă, adesea, s-a constatat o creștere a riscului relativ al acestor complicații, în special a PRS precoce, pierderii fetale și preeclampsiei, la femeile cu trombofilie congenitală. Totuși, amploarea asociației și riscul absolut rămân foarte modeste, fapt care sugerează că trombofilia congenitală este un factor care mai mult contribuie, decât o cauză primară în cazul dat. Existența unui defect genetic trombofilic nu exclude alți factori de risc, mai ales, având în vedere etiologia multicausală a complicațiilor obstetricale în sarcină. Analiza literaturii de specialitate în funcție de severitatea rezultatelor adverse ale sarcinii ilustrează faptul că riscul asociat cu trombofilia congenitală crește semnificativ la gravidele cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF cu greutatea mai mică de percentila a 5-a sau naștere cu făt mort inexplicabilă) [8, 23].

## Concluzii

- 1) Rezultatele multiplelor studii au demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii.
- 2) Există un număr mic de dovezi semnificative, asociate cu rezultatele negative ale sarcinii la gravidele cu trombofilie congenitală. Mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt asociate cu PRS și

In general, there is no sufficient evidence to establish a link between congenital thrombophilia and *abruptio placentae*, although a potential association with thrombophilia is suggested by a number of studies. The lack of a consistent association, demonstrated between any congenital thrombophilia and PPA, is possibly due to a low incidence of these events [4, 14].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of PPA in pregnant women with homozygous and heterozygous FVL G1691A gene mutation, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homocysteinemia, resistance to activated protein C, IgG isotype of anti-cardiolipin antibodies [11, 35].

Some recent systematic literature reviews found a significant risk for PPA in pregnant women with heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, followed by heterozygous FVL G1691A gene mutation and hyperhomocysteinemia [8, 13, 17, 41]. A cohort study, published in 2015, confirmed that the presence of FVL G1691A gene mutation could increase the risk of PPA [62].

However, these results were questioned in a meta-analysis of case-control studies, published in 2008, and a meta-analysis of prospective cohort studies, published in 2010, which did not find any significant risk for *abruptio placentae* in women with FVL G1691A gene mutation or prothrombin G20210A gene mutation or MTHFR C677T gene mutation, except for some evidence of possible genetic causes [8, 24, 67].

Therefore, there is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes and congenital thrombophilia. The FVL G1691A gene mutation is associated with RPL and late pregnancy loss, prothrombin G20210A gene mutation is associated with RPL and late pregnancy loss, protein S deficiency, being associated with late pregnancy loss. There is no sufficient evidence to suggest an association of other forms of congenital thrombophilia with pregnancy complications. Due to the poor design quality of case-control studies and prospective cohort studies, it has often been found that the relative risk of these complications, especially early RPL, fetal loss and preeclampsia, has increased in women with congenital thrombophilia. However, the magnitude of the association and the absolute risk remain very modest, thus suggesting that congenital thrombophilia is a more contributing factor, rather than a primary cause. The existence of a thrombophilic genetic defect does not exclude other risk factors, especially considering the multi-causal etiology of obstetric complications in pregnancy. The literature analysis based on the severity of adverse outcomes of pregnancy illustrates that the risk, associated with congenital thrombophilia, increases significantly in pregnant women with severe obstetric complications (severe preeclampsia, eclampsia, PPA, IUGR with weight lower than the 5th percentile or unexplained stillbirth) [8, 23].

## Conclusions

- 1) The results of multiple studies have shown that APhS is the only acquired thrombophilia, associated with RPL and other adverse pregnancy outcomes.
- 2) There is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes in women with con-

pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu rezultatele negative ale sarcinii.

- 3) Din cauza calității slabe a design-ului studiilor de caz-control și a studiilor prospective de cohortă, adesea s-a constatat o creștere relativă a riscului complicațiilor sarcinii asociate cu trombofilia congenitală, în special pentru PRS precoce, pierderea fetală și preeclampsie, însă amploarea asociației și riscul absolut rămân foarte modeste. Sunt necesare studii prospective, multicentrice, pe eşantioane mari de paciente, pentru a valida rolul trombofiliei în dezvoltarea patologiilor obstetricale.
- 4) Analiza în funcție de severitate a relevat o creștere semnificativă a riscului asociat cu trombofilia congenitală la gravidele cu complicații obstetricale severe mediate de placentă (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF cu greutatea sub percentila a 5-a sau naștere cu făt mort inexplicabilă).

#### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

#### Referințe / references

1. Tranquilli A. Thrombophilia. *InTech*, 2011, 226 p.
2. Huchon C., Deffieux X., Beucher G. *et al.* Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016, vol. 201, p. 18-26.
3. Rodger M., Langlois N., de Vries J. *et al.* Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Syst. Rev.* 2014, vol. 3, article 69.
4. Pritchard A., Hendrix P., Paidas M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 487-497.
5. De Jong P., Goddijn M., Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum. Reprod. Update.* 2013, vol. 19, no. 6, p. 656-673.
6. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad. Med. J.* 2015, vol. 91, no. 1073, p. 151-162.
7. Kaiser J., Branch D. Recurrent pregnancy loss: generally accepted causes and their management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 464-473.8. Liatsikos S., Tsikouras P., Manav B. *et al.* Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2016, vol. 17, no. 1, p. 45-50.
9. Bennett S., Bagot C., Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br. J. Haematol.* 2012, vol. 157, no. 5, p. 529-542.
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. Kutteh W., Hinote C. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
12. Lee G., Park J., Rhee J. *et al.* Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016, vol. 59, no. 5, p. 379-387.
13. Robertson L., Wu O., Langhorne P. *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006, vol. 132, no. 2, p. 171-196.
14. 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.
15. Patil R., Ghosh K., Vora S. *et al.* Inherited and acquired thrombophilia in Indian women experiencing unexplained recurrent pregnancy loss. *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2015, vol. 55, no. 3, p. 200-205.
16. Leaf R., Connors J. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017, vol. 23, no. 2, p. 116-123.
17. Wu O., Robertson L., Twaddle S. *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health. Technol. Assess.* 2006, vol. 10, no. 11, p. 1-110.
18. 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.
19. Cacciola R., Cacciola E., Cacciola E. The antiphospholipid syndrome in pregnancy: a review article. *Int. J. of Hematol. Res.* 2015, vol. 1, no. 1, p. 12-19.
20. Kupferminc M., Eldor A., Steinman N. *et al.* Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999, vol. 340, no. 1, p. 9-13.

#### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

21. Preston F., Rosendaal F., Walker I. *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996, vol. 348, no. 9032, p. 913-916.
22. Goodman C., Coulam C., Jeyendran R. *et al.* Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006, vol. 56, no. 4, p. 230-236.
23. Simcox L., Ormsher L., Tower C. *et al.* Thrombophilia and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, vol. 16, no. 12, p. 28418-28428.
24. Rodger M., Betancourt M., Clark P. *et al.* The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010, vol. 7, no. 6, article e1000292.
25. Osman O., Abulata N. Inherited thrombophilia and early recurrent pregnancy loss among Egyptian women. *Open. J. Obstet. Gynecol.* 2015, vol. 5, p. 251-258.
26. Kovalevsky G., Gracia C., Berlin J. *et al.* Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2004, vol. 164, no. 5, p. 558-563.
27. Rey E., Kahn S., David M. *et al.* Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003, vol. 361, no. 9361, p. 901-908.
28. Gao H., Tao F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb. Res.* 2015, vol. 135, no. 2, p. 339-346.
29. Vossen C., Preston F., Conard J. *et al.* Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J. Thromb. Haemost.* 2004, vol. 2, no. 4, p. 592-596.
30. Silan F., Mosse I., Gonchar A. *et al.* Comparison of the thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: Results on combined gene effect of FV Leiden, FVR2, FXIII, MTHFR (A1298C and C677T), PAI-1 4G/5G and ACE I/D genes in RPL Women from Misk/Belarus and Canakkale – Sivas/Turkey. *Biomed. Genet. Genomics.* 2016, vol. 1, no. 4, p. 87-93.
31. Rodger M., Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin. Thromb. Hemost.* 2007, vol. 33, no. 6, p. 597-603.
32. De Stefano V., Rossi E., Za T. Inherited thrombophilia and obstetric complications. *Haematol. Rep.* 2005, vol. 1, no. 10, p. 18-21.
33. Lissalde-Lavigne G., Fabbro-Peray P., Cochery-Nouvellon E. *et al.* Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J. Thromb. Haemost.* 2005, vol. 3, no. 10, p. 2178-2184.
34. Battinelli E., Marshall A., Connors J. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis.* 2013, vol. 2013, article 516420.
35. Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002, vol. 101, no. 1, p. 6-14.
36. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Schneider B. *et al.* ACE I/D polymorphism and recurrent first trimester pregnancy loss: interaction with SERPINE1 4G/5G and F13 Val34Leu polymorphisms. *Br. J. Haematol.* 2008, vol. 141, no. 2, p. 269-271.
37. Shakarami F., Akbari M., Zare Karizi S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin converting enzyme polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015, vol. 13, no. 10, p. 627-632.
38. Li X., Liu Y., Zhang R. *et al.* Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Med. Sci. Monit.* 2015, vol. 21, p. 1051-1056.
39. Su M., Lin S., Chen Y. *et al.* Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013, vol. 109, no. 1, p. 8-15.
40. Ozdemir O., Yenicesu G., Silan F. *et al.* Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2012, vol. 16, no. 4, p. 279-286.
41. Robertson L., Wu O., Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004, vol. 16, no. 6, p. 453-458.
42. Davenport W., Kutteh W. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 133-144.
43. Wilson M., Goodwin T., Pan V. *et al.* Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2003, vol. 58, no. 1, p. 39-66.
44. Giannubilo S., Landi B., Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014, vol. 69, no. 12, p. 747-762.
45. Fong F., Sahemey M., Hamed G. *et al.* Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2014, vol. 180, no. 4, p. 335-345.
46. Marchetti T., Cohen M., de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, vol. 2013, article 159124.
47. Tersigni C., D'Ippolito S., Di Simone N. Chapter 5. Antiphospholipid antibodies syndrome and reproductive failures: new therapeutic trends beyond aspirin and heparin. In: *Pregnancy Thrombophilia – The Unsuspected Risk. Ed. Petar Ivanov. InTech*, 2013, p. 83-103.
48. Mello G., Parretti E., Marozio L. *et al.* Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005, vol. 46, no. 6, p. 1270-1274.
49. Kupferminc M., Fait G., Many A. *et al.* Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet. Gynecol.* 2000, vol. 96, no. 1, p. 45-49.
50. Saghafi N., Mohammadzadeh Vatanchi A., Tara F. *et al.* Evaluation of selected thrombotic factors among pregnant women with preeclampsia and normal pregnant women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2014, vol. 12, no. 12, p. 793-798.
51. Dudding T., Heron J., Thakkinstian A. *et al.* Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2008, vol. 6, no. 11, p. 1868-1875.
52. Wang X., Bai T., Liu S. *et al.* Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 6, e100789.
53. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005, vol. 105, no. 1, p. 182-192.
54. Yang B., Fan S., Zhi X. *et al.* Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta-analysis from 114 studies with 15411 cases and 21970 controls. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 2, article e87497.
55. Niu W., You Y., Qi Y. Strong association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with hypertension and hypertension-in-pregnancy in Chinese: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2012, vol. 26, no. 4, p. 259-267.
56. Wu X., Yang K., Tang X. *et al.* Folate metabolism gene polymor-



- phisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015, vol. 32, no. 5, p. 797-805.
57. Kosmas I., Tatsioni A., Ioannidis J. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2003, vol. 21, no. 7, p. 1221-1228.
58. Howley H., Walker M., Rodger M. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, vol. 192, no. 3, p. 694-708.
59. McCowan L., Craigie S., Taylor R. *et al.* Inherited thrombophilias are not increased in „idiopathic“ small-for-gestational-age pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003, vol. 188, no. 4, p. 981-985.
60. Infante-Rivard C., Rivard G., Yotov W. *et al.* Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N. Engl. J. Med.* 2002, vol. 347, no. 1, p. 19-25.
61. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D. *et al.* Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica (Buchar).* 2014, vol. 9, no. 4, p. 351-355.
62. Livrinova V., Lega M., Dimcheva A. *et al.* Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruption. *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.* 2015, vol. 3, no. 4, p. 590-594.
63. Clark P., Walker I., Govan L. *et al.* The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br. J. Haematol.* 2008, vol. 140, no. 2, p. 236-240.
64. Facco F., You W., Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2009, vol. 113, no. 6, p. 1206-1216.
65. Liu L., Wang Y., Yu M. *et al.* Major risk factors for stillbirth in different trimesters of pregnancy – a systematic review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014, vol. 53, no. 2, p. 141-145.
66. Choudhary V., Somani S., Somani S. Evaluation of risk factors and obstetric and perinatal outcome in abruptio placenta. *IOSR J. Dent. Med. Sci. (IOSR-JDMS).* 2015, vol. 14, no. 5, p. 36-39.
67. Zdoukopoulos N., Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2008, vol. 19, no. 2, p. 309-323.
68. 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.