

Nadejda Codreanu, Ștefan Gațcan, Cristina Murșiev
**EVALUAREA BOLII VARICOASE ÎN CALITATE DE MARKER SUROGAT
AL STĂRILOR TROMBOFILICE ÎN SARCINĂ**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și Ginecologie
(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

**EVALUATION OF THE VARICOSE VEINS AS A SUROGATE MARKER
OF THE THROMBOFILIC DISORDERS IN PREGNANCY**

Keywords: thrombophilia, pregnancy complications, varicose veins

Background: A successful pregnancy outcome requires an efficient utero-placental vascular circulation. This system may be compromised by disorders of hemostasis associated with a prothrombotic state, such as thrombophilia. Thrombophilic disorders have been attributed to multiple complications that occur in pregnancy, such as preeclampsia, recurrent fetal loss, abruption placentae, still-birth and others. Also, recent studies demonstrated higher incidence of thrombophilia in people with varicose veins, suggesting an association between these diseases.

As the screening of thrombophilia is expensive and the diagnosis is frequently established very late, when complications are installed, in this study we aimed to evaluate the relevance of using the varicose veins as an indirect marker of thrombophilia, the presence of which could lead to an early suspicion of the disorder and resulting in an early diagnosis, prophylaxis and treatment, reducing costs and morbidity in the same time.

Materials and methods: The case control study is based on the data of 140 pregnant women admitted in the Department of Obstetrics of The Institute of Mother and Child in the period of 2011-2014. They were evaluated from the perspective of their obstetrical complications suggestive for thrombophilia in the past and present pregnancies.

Results: The study of the anamnesis of the past pregnancies revealed a generally bigger number of obstetrical complications in the group of women with varicose veins. Statistically significant data was obtained for the incidence of stagnated pregnancy, found 7 times more often (10% of women from the main group vs 1,4% women from the control group, $t=2,2333$, $p<0.05$) and preeclampsia, found 5 times more often (15.7% versus 2.9%, $t=2.2333$, $p<0.05$) in women with varicose veins. During the current pregnancy, these women developed the following disorders more frequently: hipertensive pregnancy disorder- 3 times more often (17,1% versus 5,7%, $t=2.8822$, $p<0.01$), and 5 times more often venous thrombosis (15,7% versus 2,9%, $t=2,2333$, $p<0.05$) and intrauterine growth restriction (20,0% versus 4,3%, $t=2.9288$, $p<0.01$). Also, in the control group we weren't able to identify cases of pulmonary thromboembolism and abruption placentae. When we evaluated the risks of developing complications, we found out that in the main group women had a 3,41 fold higher risk to have a hipertensive pregnancy disorder ($OR=3,41$, $CI\ 95,0\%: 1,043-11,169$, $p<0,01$, $AR\%=70,7$), a 6,34 fold higher risk to develop venous thrombosis ($OR=6,34$, $CI\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p<0,01$; $AR\%=84,2$), a 5,58 fold higher risk for intrauterine growth restriction ($OR=5,58$, $CI\ 95,0\%: 1,527-20,415$, $p<0,01$; $AR\%=82,1$), a 7,7 fold higher risk for stagnated pregnancy ($OR=7,7$, $CI\ 95,0\%: 1,118-24,061$, $p<0,01$; $AR\%=87,0$) and a 6,34 fold higher risk for preeclampsia ($OR=6,34$, $CI\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p<0,01$; $RA\%=84,2$).

Conclusions: During pregnancy, women with varicose veins are more prone to develop thrombophilia associated complications. This leads us to the idea of using the presence of the varicose veins as an early indicator/ surrogate marker of a possible thrombophilic disorder, helping us to establish the diagnosis, begin prophylaxis or adequate treatment faster.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ В КАЧЕСТВЕ СУРРОГАТНОГО МАРКЕРА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: тромбофилия, осложнения беременности, варикозное расширение вен

Справочная информация: успешный исход беременности требует эффективного маточно-плацентарного сосудистого кровообращения. Эта важная для плода система может быть скомпрометирована нарушениями свертываемости крови у матери. Они связаны с различными состояниями, которые влияют на гемостаз,

такие как тромбофилия. Тромбофилические расстройства ассоциируются с некоторыми осложнениями беременности, такими как преэклампсия, невынашивание плода, отслойка плаценты и другие. Кроме того, недавние исследования показали высокий уровень тромбофилий у людей с варикозным расширением вен, предполагая связь между этими заболеваниями.

Так как часто диагноз тромбофилии ставится поздно, когда уже успевают развиваться осложнения, как у матери; так и у плода, а высокая стоимость лабораторных исследований тромбофилических расстройств ограничивает возможность скрининга, в этом исследовании была поставлена цель определить, релевантно ли считать присутствие варикозных вен в качестве косвенного маркера тромбофилий. Это могло бы обеспечить раннюю диагностику, лечение или же поспособствовать принятию профилактических мер для этих расстройств. Вследствие, заболеваемость и затраты на лечение осложнений могут быть существенно сокращены.

Материалы и методы: Исследование основано на данных 140 беременных женщин, поступивших в отделение акушерства Института Матери и Ребенка в период 2011-2014 гг. Они были оценены с точки зрения акушерских осложнений настоящей и прошлых беременностей, которые могли бы указывать на присутствие тромбофилии.

Результаты: Исследование анамнеза предыдущих беременностей указали на большее количество акушерских осложнений в группе женщин с варикозным расширением вен. Статистически значимые данные были получены для случаев стагнации беременности, которая развивалась 7 раз чаще (10% женщин из основной группы против 1,4% женщин из контрольной группы, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) и преэклампсии, присутствующей в 5 раз чаще (15,7% против 2,9%, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) у женщин с варикозом. Во время текущей беременности, у этих же пациенток наиболее часто присутствовали следующие нарушения: гипертензивные расстройства беременности - в 3 раза чаще (17,1% против 5,7%, $t = 2,8822$, $p < 0,01$), а так же в 5 в 3 раза чаще венозный тромбоз (15,7% против 2,9%, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) и внутриутробная задержка развития плода (20,0% против 4,3%, $t = 2,9288$, $p < 0,01$). Кроме того, в контрольной группе мы не смогли идентифицировать ни одного случая тромбоза легочной артерии или отслойки плаценты. Когда оценивался риск развития осложнений, мы выяснили, что в основной группе женщин риски развития в 3,41 раз выше для гипертензивных расстройств беременности ($OR = 3,41$, $IC\ 95,0\%: 1,043-11,169$, $p < 0,01$, $AR\% = 70,7$), в 6,34 раз выше для венозного тромбоза ($OR = 6,34$, $IC\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p < 0,01$; $AR = 84,2\%$), в 5,58 раз выше для внутриутробной задержки развития плода ($OR = 5,58$, $IC\ 95,0\%: 1,527-20,415$, $p < 0,01$; $AR = 82,1\%$), в 7,7 раз выше для стагнации беременности ($OR = 7,7$, $IC\ 95,0\%: 1,118-24,061$, $p < 0,01$); $AR\% = 87,0$) и в 6,34 раз выше для преэклампсии ($OR = 6,34$, $IC\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p < 0,01$; $AR\% = 84,2$).

Выводы: Во время беременности, женщины с варикозным расширением вен более склонны к развитию осложнений, связанных с тромбофилиями. Это позволяет еще с первых осмотров подозревать у них эти расстройства, и в дальнейшем раньше принимать профилактические и терапевтические меры.

Introducere: Trombofiliiile reprezintă un spectru larg de patologii hipercoagulante, dobândite sau cu transmitere ereditară, care predispun un individ spre formarea trombozelor în vase de diferit calibru. Pe de altă parte, sarcina este o stare de hipercoagulare fiziologică, perioada în decursul căreia pot fi identificate valori crescute pentru practic toți factorii de coagulare, în special VII, VIII, factorul Von Willebrand, fibrinogenul, trombocitele, protrombina și D-dimerii. Analizând datele literaturii de specialitate, putem afirma cu certitudine că trombofiliiile au impact ponderabil asupra sănătății reproductive. Legătura între trombofilii și morbiditatea și mortalitatea în sarcină este una bidirecțională, cu repercusiuni atât materne (precum complicațiile tromboembolice, preeclampsia etc.) cât și fetale (precum avorturile recurente, sarcinile stagnante, hipotrofia fetală, etc.).

Impactul general al trombofiliiilor este redus în rândurile populației generale, majoritatea pacienților diagnosticați nu fac niciodată fenomene trombotice. În cadrul sarcinii, însă, aceste stări necesită o atenție

deosebită, în special în condițiile în care complicațiile trombotice reprezintă a doua cauză de mortalitate maternă în lume, după hemoragia obstetricală. Recent, s-a constatat că pacienții cu boală varicoasă au o prevalență semnificativ crescută a trombofiliiilor unice sau multiple în comparație cu cazurile control pentru vârsta și sexul corespunzător care nu au evidență clinică sau Doppler de patologie venoasă a membrilor inferioare. Aceste rezultate susțin ipoteza că trombofiliiile predispun la dezvoltarea refluxului venos în vasele superficiale și profunde ale membrilor inferioare.

Generalizând cele spuse anterior, efectuarea unor teste screening la toate femeile gravide nu numai că nu aduce un beneficiu clinic net, dar și au un cost exagerat, în special în condițiile țării noastre. Astfel, cercetătorii în domeniu au încercat să studieze particularitățile femeilor cu trombofilii care au avut complicații trombotice și să evidențieze factorii de risc, care ar putea servi ca indicatori ai necesității administrării profilactice de antiagregante și anticoagulante. Un relativ ușor decelabil criteriu, care nu necesită

analize și investigații, ci doar o evaluare clinică, este prezența dilatării varicoase a venelor. În acest context, boala varicoasă în calitate de marker al trombofiliilor deschide noi perspective de abordare a stărilor trombofilice, oferind șansa unui management precoce, mai eficient și, nu în ultimul rând – mai puțin costisitor al patologiei în cauză și al complicațiilor ei.

Scopul studiului: Evaluarea bolii varicoase în calitate de marker surrogat al stărilor trombofilice în sarcină.

Material și metode: Pentru realizarea scopului propus am utilizat un studiu tip caz-control, retrospectiv, echilibrat. În studiu au fost incluse 140 de paciente, divizate în 2 loturi: lotul de bază - gravide cu boală varicoasă, și lotul control - gravide fără boală varicoasă. Toate pacientele au fost internate în secțiile Obstetricală 1 și Obstetricală 2 ale Maternității Institutului Mamei și Copilului în perioada 2011-2014. Drept *criterii de includere* au servit:

Lotul 1

- Sarcină
- Boală varicoasă a membrelor inferioare

Lotul 2

- Sarcină terminată
- Absența bolii varicoase a membrelor inferioare

Criteriile de excludere, pentru ambele loturi (Lotul 1 și Lotul 2) au constituit:

- Prezența oricăror boli materne în acutizare/ severe asociate ce ar putea influența cursul sarcinii, cu excepția patologiilor sugestive pentru trombofilii: hipertensiune indusă de sarcină, dezlipire de placentă, tromboze arteriale/venoase, fenomene tromboembolice, retard de dezvoltare intrauterină, preeclampsie ușoară/ severă

- Factori de risc adiționali : obezitatea > gr 2, fumatul, alcoolismul, narcomania

- Anomaliile cromozomiale fetale

Datele clinico-paraclinice ale pacientelor au fost selectate conform unui chestionar cu 14 întrebări, identic pentru amândouă loturi, care au avut rolul de a scoate în evidență antecedentele obstetricale și evenimentele sarcinii actuale sugestive pentru trombofilii. Datele au fost prelucrate utilizând metodele: istorică, epidemiologică, analitică, matematică, de comparație.

Rezultate: Femeile incluse în loturile de studiu aveau vârsta medie de 27,8 ani (lotul 1) și 28.8 ani ($t=1,0416$, $p>0,05$), cu vârstele minime de 20 și maximă de 35 ani în ambele loturi. Pentru majoritatea pacientelor din lotul de bază (77,1%) și lotul de control (80.0%) termenul sarcinii s-a încadrat în intervalul 37-41 de săptămâni ($t=0,4182$, $p>0,05$). Astfel, la termen au născut 82,9% de gravide din lotul 1 și 80% din lotul 2 ($t=0,4417$, $p>0,05$). Pentru acești 3 parametri nu a fost stabilită diferență semnificativă statistic. Nașterea a fost rezolvată per vias naturalis pentru 70% gravide din lotul de bază și 84,3% din lotul control ($t=2,0448$, $p<0,05$), iar prin operație cezariană

30% respectiv 15,7% ($t=2,0448$, $p<0,05$), ceea ce reprezintă o diferență statistică semnificativă. Astfel, în lotul 1 în comparație cu lotul 2 mai multor femei le-a fost efectuată operație cezariană (30% versus 15,7%, $t=2,0448$, $p<0,05$). Sub aspectul parității, numărul mediu de sarcini a fost de 2,4 pentru lotul 1 și 2,3 pentru lotul 2 ($t=0,1776$, $p<0,05$), iar numărul mediu de nașteri - 2,0 respectiv 2,1 ($t=0,6143$, $p<0,05$) ceea ce confirmă omogenitatea loturilor din acest punct de vedere. Analiza parametrilor coagulării nu a scos în evidență diferențe statistic semnificative. Astfel, pentru indicii timpul de coagulare, protrombină și fibrinogen au predominat valorile în limitele normei. Doar un număr nesemnificativ de paciente au avut valori crescute sau micșorate ale acestor parametri. Vom menționa că pentru fibrinogen nu au fost identificate valori mai mici decât norma.

Generalizând, vom spune că deși s-ar părea că trebuie să existe diferențe cel puțin de vârstă și paritate pentru categoriile de paciente cu și fără boală varicoasă ce dezvoltă complicații sugestive pentru trombofilii, acestea lipsesc, loturile fiind omogene. Unica diferență identificată a fost că femeile cu boală varicoasă au suportat mai des operație cezariană (30% versus 15,7%, $t=2,0448$, $p<0,05$), fapt care ne sugerează prezența mai frecventă a anumitor riscuri pentru nașterea per vias naturalis sau indicații pentru terminarea urgentă a sarcinii.

Pentru evaluarea femeilor din perspectiva sănătății lor reproductive, am determinat numărul de antecedente obstetricale complicate (AOC). În lotul femeilor cu boală varicoasă au predominat cazurile cu 1 AOC (38,6% versus 21,4% femei, $t=2,2668$, $p<0,05$) și cu 2 AOC (27,1% versus 20,0% femei, $t=0,4182$, $p<0,01$), deasemea am depistat un număr semnificativ mai mare de femei cu 3 AOC (8,6% versus 1,4%, $t=1,9816$, $p<0,05$) și cu > 4 AOC (doar în lotul de bază 2,9%, $t=1,4459$, $p<0,05$). În lotul control, cele mai multe femei nu au avut AOC, numărul cazurilor cu 1, 2, 3 AOC a fost semnificativ mai mic, iar paciente cu >4 AOC au lipsit. Datele obținute au demonstrat numărul general mai mic al AOC în lotul femeilor fără boală varicoasă. (fig. 1)

Structura antecedentelor obstetricale complicate a constat din patologiile: avort spontan precoce (1, 2 și 3 avorturi), antecedente trombotice, preeclampsie ușoară/severă, sarcină stagnată, mortalitate perinatală. Am stabilit o diferență statistic semnificativă pentru incidența *sarcinii stagnante*: 10% de gravide din lotul 1 și 1,4% din lotul 2 ($t=2,2333$, $p<0,05$), precum și incidența *preeclampsiei ușoare/severe* 15,7% de gravide din lotul 1 și 2,9% din lotul 2 ($t=2,2333$, $p<0,05$), ceea ce demonstrează că femeile cu boală varicoasă dezvoltă mai frecvent aceste patologii asociate cu trombofiliile în comparație cu femeile fără boală varicoasă.

Generalizând aceste date, vom menționa că femeile cu boală varicoasă dezvoltă mai frecvent și în

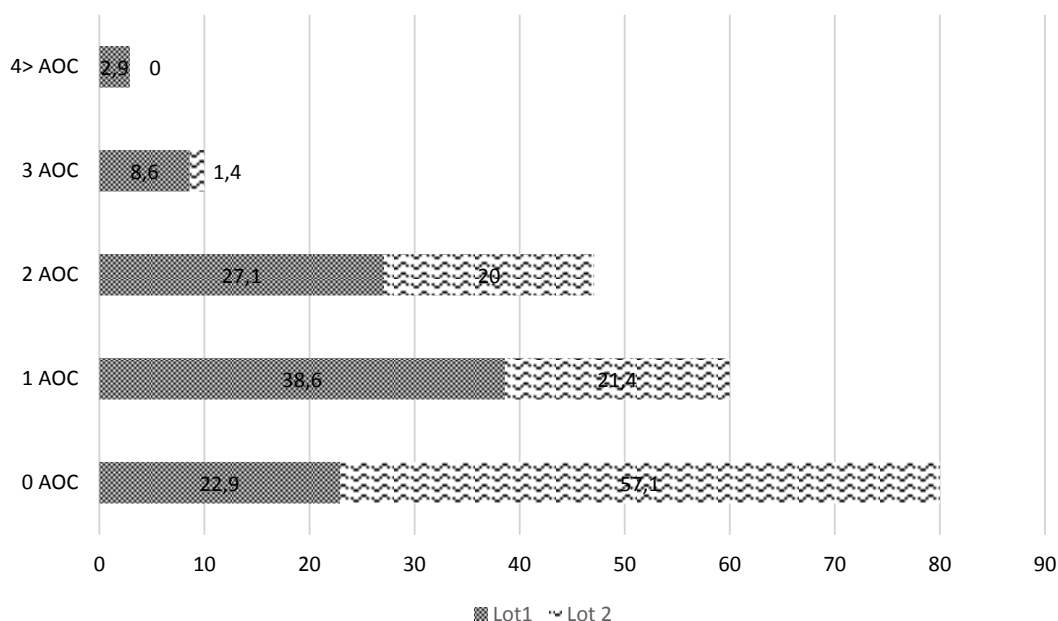


Figura 1. Frecvența AOC în loturile de cercetare (%).

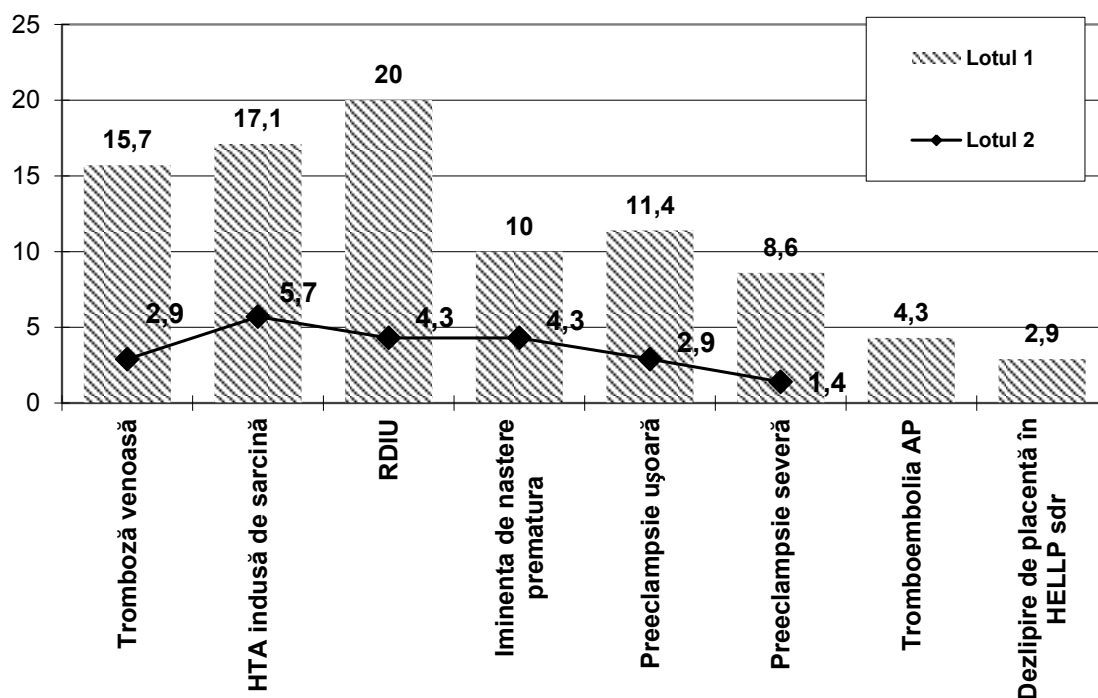


Figura 2. Structura complicațiilor sarcinii actuale în loturile de cercetare

număr mai mare (date pentru sarcina stagnată și preeclampsie) aceste complicații asociate cu trombofiliile în comparație cu femeile fără boală varicoasă.

Studiul anamnezei sarcinii actuale a scos în evidență 11 complicații sugestive pentru trombofilii, rezultate statistic semnificative obținându-se pentru 5: hipertensiunea indusă de sarcină, tromboza venoasă, retardul de dezvoltare intrauterină, sarcina stagnată și preeclampsia din AOC. (fig. 2)

Pentru pacientele investigate a fost calculată pro-

abilitatea de apariție a complicațiilor după indicatorul RP/OR (raportul probabilității/ odd ratio) și RA (riscul atribuabil). Așadar, gravidele cu boală varicoasă (lotul 1), în comparație cu gravidele fără boală varicoasă (lotul 2), au riscul de a dezvolta:

- *Hipertensiune indusă de sarcină* de 3,41 ori mai mare (RP=3,41, Î 95,0%: 1,043-11,169, p<0,01), iar RA%=70,7%, deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 70,7 % de cazuri de hipertensiune indusă de sarcină depistate.

• **Tromboză venoasă** de 6,34 ori mai mare (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$), iar RA%=84,2% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 84,2% de cazuri de tromboză venoasă depistate.

• **Retard de dezvoltare intrauterină** de 5,58 ori mai mare (RP=5,58, Î 95,0%: 1,527-20,415, $p<0,01$), iar RA%=82,1% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 82,1% de cazuri de RDIU depistate.

• **Sarcină stagnată** de 7,7 ori mai mare (RP=7,7, Î 95,0%: 1,118-24,061, $p<0,01$), iar RA%=87,0% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 87,0% de cazuri de sarcină stagnată depistate.

• **Preeclampsie** de 6,34 ori mai mare (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$), iar RA%=84,2% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 84,2% de cazuri de tromboză venoasă depistate.

Pentru 2 complicații între care nu a fost stabilită diferența (incidența fiind 0 în lotul de control) a fost calculată probabilitatea apariției complicațiilor după indicatorul diferența Mantel Haenszel. Astfel, pentru tromboembolia ramurilor mici AP $D_{MH} = 4,53$, $p=0,03325$; pentru dezlipirea de placentă în cadrul HELLP sdr $D_{MH} = 3,01$, $p=0,08289$. Pentru dezvoltarea acestor complicații boala varicoasă nu reprezintă un factor de risc în acest studiu.

Concluzii:

1. Studiul a demonstrat valori statistice semnificative la evaluarea AOC, în lotul cu boala varicoasă față de cel sănătos, numărul AOC predominând de $\approx 1,5$ ori (*zero AOC: 22,9% vs 57,1%*, $t=2,9669$, $p<0,01$; *1 AOC: 38,6% vs 21,4%*, $t=2,2668$, $p<0,05$; *2 AOC: 27,1% vs 20,0%*, $t=0,4182$, $p<0,01$). În structura morbidității, **sarcina stagnată** a fost constatată de ≈ 7 ori mai frecvent (*10% vs 1,4%*, $t=2,2333$, $p<0,05$), iar **preeclampsia** de ≈ 5 ori mai frecvent (*15,7% vs 2,9%*, $t=2,2333$, $p<0,05$).

2. În sarcina actuală, gravidele cu boală varicoasă au dezvoltat de 3 ori mai frecvent **hipertensiune indusă de sarcină** (*17,1% vs 5,7%*, $t=2,8822$, $p<0,01$) și de 5 ori mai frecvent **tromboză venoasă** (*15,7% vs 2,9%*, $t=2,2333$, $p<0,05$) și **retard de dezvoltare intrauterină** (*20,0% vs 4,3%*, $t=2,9288$, $p<0,01$), date statistice veridice. Mai mult ca atât, au fost depistate tromboembolia AP ($DMH = 4,53$, $p=0,03325$) și dezlipirea de placentă în cadrul HELLP-sindromului ($DMH = 3,01$, $p=0,08289$), absente în lotul de control, însă pentru demonstrarea asocierii lor este necesară extinderea studiului.

3. Pentru femeile cu boală varicoasă, riscul de a dezvolta complicații este mai mare, crescând de 6,34 ori pentru **hipertensiunea indusă de sarcină** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, iar

RA%=84,2%), de 5,58 ori pentru **retardul de dezvoltare intrauterină** (RP=5,58, Î 95,0%: 1,527-20,415, $p<0,01$, RA%=82,1%), de 6,34 ori pentru **tromboza venoasă** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, RA%=84,2%), de 7,7 ori pentru **sarcina stagnată** (RP=7,7, Î 95,0%: 1,118-24,061, $p<0,01$, RA%=87,0%), de 6,34 ori pentru **preeclampsie** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, RA%=84,2%), comparativ cu cele sănătoase.

4. Generalizând, în cadrul studiului au fost stabilite date statistice semnificative ($p<0,01-0,05$) care susțin că femeile cu boală varicoasă prezintă numeroase tangențe în patternul complicațiilor sarcinii cu femeile cu trombofilii, ceea ce coincide cu datele științifice mondiale. Acest fapt este sugestiv pentru asocierea patologiilor în cauză și posibilitatea utilizării maladiei varicoase în calitate de marker surogat al stărilor trombofilice.

Bibliografie

1. Cerneca F., Ricci G., Simeone R., Malisano M., Alberico S., and Guaschino S., Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, vol. 73, no. 1, pp. 31–36, 1997.

2. Ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie: Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie, pag 8 //http://www.ghidurclinice.ro //

3. Harris Emma. UK guidelines for thrombophilia testing, p.24-29

4. James H., Jamison M. G., Brancazio L. R., and Myers E. R., “enous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality,”Thrombosis and Haemostasis, vol. 124, no. 3, pp. 489–501, 1999.

5. Kupferminc Michael J. Thrombophilia and pregnancy. // Reproductive Biology and Endocrinology 2003, 1:111 (2):10.1186/1477-7827-1-111 // [PubMed]

6. Kupferminc Michael J., M.D., Amiram Eldor, M.D., Nitzan Steinman, M.D., Many Ariel, M.D., Amiram Bar-Am, M.D., Ariel Jaffa, M.D., Gideon Fait, M.D., and Lessing Joseph B., M.D. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy// N Engl J Med 1999; 340:9-13 January 7, 1999 DOI: 10.1056/NEJM199901073400102 // [PubMed]

7. Lin J., August P. “Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis.”// Obstet Gynecol. 2005 Jan;105(1):182-92. [PubMed]

8. Macklon N. S., Greer I. A., “The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study,” British Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 104, no. 2, pp. 198–200, 1997. [PubMed]

9. National Institute for Health and Clinical Excellence 2012, UK // NICE guidance. Venous thromboembolic

diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing [PubMed]

10. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. // *Blood*.2002;100(3):1060–1062.

11. Pabinger, H. Grafenhofer, P. A. Kyrle et al., Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism, *Blood*, vol. 100, no. 3, pp. 1060–1062, 2002.

12. Rey Eveline, Kahn Susan, Michele David, Shrier Ian. Thrombophilic disorders and fetal loss, a meta-analysis. // *THE LANCET*, Vol 361, March 15, 2003 p. –p 901-p. 908

13. Rodger MA1, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. // *Best Practice and Research*, vol. 19, no. 3, pp. 181–169, 2005.

© Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria
**STAREA BACTERIOCENOZEI INTESTINALE CA FACTOR
DE SEMNALIZARE A DEREGLARILOR ÎN SĂNĂTATE**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(director – conf.cerc. dr. biol. Valentina Ciochină)*

SUMMARY

CONDITION OF THE INTESTINAL BACTERIOCENOZIS AS THE FACTOR ABOUT HEALTH DEREGLATION

Key-words: condition, intestinal bacteriocenosis, quantitative level, dysbiosis, health deregulation.

Background: *On the basis of previous research findings and views on the existence of three states bacteriocenosis of the intestine (sanogenic, intermediate and pathological) was proved the feasibility of using its intermediate state (dysbiosis) as a signal of health disorders in the body.*

Material and methods: *In two series of experiments were examined the contents of the intestine. Were quantified the indicators of individual representatives of the intestinal microflora, in various states of the state Bacteriocenosis of the intestine.*

Results: *The research results of the two series of experiments confirmed the possibility of recommending the use of the quantitative level of the studied genera of microorganisms for signaling the current state of health of the digestive tract (sanogenesis or pathological). The latter condition may be intermediate or final, and is expressed in the form of intestinal dysbiosis or general disorders (diarrhea).*

Conclusion: *Bacteriocenosis of intestinal condition (sanogenic or pathological, as intermediate and final) characterizes the level of health of the body (high or poor). The status of intestinal dysbiosis and disorders in the form of diarrhea can be presented as specific indicators of the presence of pathological changes in health condition.*

The most informative is the existence of a permanent link between the health of the organism and the number of negative changes in the intestinal microflora. In this case is recommend to see the state of intestinal dysbiosis as a factor which signals the emergence of health irregularities.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ БАКТЕРИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР СИГНАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ.

Ключевые слова: *Условия, бактериоценоз кишечника, количественный уровень, дисбиоз, нарушения здоровья.*

Актуальность: *На основе прежних результатов исследований и мнения о существовании трех стояний бактериоценоза кишечника (саногенное, промежуточное и патологическое) доказана целесообразность использования промежуточного его состояния (дисбактериоза) в качестве сигнала о нарушении здоровья организма.*

Материал и методы исследований: *В двух сериях опытов изучалось содержимое кишечника. Определяли количественные показатели отдельных представителей кишечной микрофлоры при различных состояниях бактериоценоза кишечника.*