

populația de vârstă aptă de muncă prin prisma medicinei. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2014, nr. 3(54), p. 41-44.

3. Ferdohleb A., Rața V., Bebîh Vl., Mamaliga N., Ceban T., Gurghîș E. - Barierele pentru reîncadrarea în mediul ocupațional persoanelor cu dizabilitate cauzată de maladii netransmisibile. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2015, nr. 3(60), p.74-76.

4. Ferdohleb A., Mamaliga N., Țapu L. Expertiza fenomenului de dizabilitate a populației în vârstă aptă de muncă și morbidității profesionale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Revista științifico-practică. Chișinău, 2017, nr. 1(53), p.64-67.

5. Guvernul RM. Hotărârea de nr. 65 din 23.01.2013 „Cu privire la determinarea dizabilității și capacității de muncă”.

6. Parlamentul RM. Legea nr. 154-XV din 28.03.2003. Codul muncii al Republicii Moldova.

7. Parlamentul RM. Legea nr. 166-XVIII din 09.07.2010, (semnată la New-York, la 30 martie 2007), Monitorul Oficial al RM nr. 126-128/428 din 23 iulie 2010 privind ratificarea Convenției ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități.

8. Parlamentul RM. Legea nr. 169-XVIII din 09.07.2010, Strategia de incluziune socială a persoanelor cu dizabilități (2010-2013).

9. Parlamentul RM. Legea nr. 60 din 30.03.2012, privind Incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități.

10. Абашидзе А. Х., Маличенко В.С. Международно-правовые основы защиты прав инвалидов. Медико-специальная экспертиза и реабилитация. 2014. 32 p.

ASPECTE CLINICE ȘI PARACLINICE A PACIENTELOR CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Victoria Voloceai, dr. șt. med., asist. univ.

Diana Mitriuc, asist. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CLINICAL AND PARACLINICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH POLYCHISTIC OVERSITY SYNDROME

The problem addressed in this article consists in the genesis of Polycystic

Ovary Syndrome confirmed by several theories (hypothalamic, pituitary, adrenal and enzymatic), each having the right to exist due to a multitude of factors and different pathogenetic actions on the female organism. The causes of this condition are unclear, possibly due to a genetic imbalance of the rhythm and amount of Gn-RH secretion.

Infertilitatea este o problemă medicală și socială, afectând indicii demografici, dar și aspectul psihologic al societății. Incidența infertilității la nivel mondial variază între 10% și 30%, cu o tendință de creștere continuă [4, 5]. Republica Moldova se caracterizează printr-un “declin demografic”, rata totală a fertilității este în continuă descreștere, înregistrând în anul 2014 valoarea 1,64; iar către anul 2035 valoarea de 1, 4 copii născuți de o femeie pe parcursul vieții sale fertile [2, 3]. Cercetările medico – sociale demonstrează că la 90% din femei sterilitatea conduce la dezadaptarea psihologică și socială, scade activitatea profesională [3]. Studiile epidemiologice asupra sterilității în Republica Moldova confirmă o creștere a incidenței cuplului steril de la 7% în anul 1987 până la 15% în anul 2007, evidențiind impactul cauzei peritonal - tubare cât și endocrine în structura infertilității feminine [5].

Definirea SOP ca patologie a fost primar raportată în literatura modernă medicală de specialitate de către Stein și Leventhal în anul 1935, care au descris 7 femei care sufereau de amenoree, hirsutism și dimensiuni mărite ale ovarelor cu multiple formațiuni chistice. Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale infertilității endocrine manifestat printr-o disfuncție heterogenă complexă. Totodată aceasta este una dintre cele mai studiate patologii din ginecologia endocrinologică și medicina reproductivă. De regulă, acest sindrom este diagnosticat pentru prima dată în primii ani ai perioadei fertile. Expresia clinică este variabilă, dar include oligo/anovulația, hiperandrogenismul (clinic sau biochimic) și semne ultrasonografice de ovare polichistice. Toate acestea îmbinate în complex sunt cauza infertilității anovulatorii [15]. În studierea manifestărilor SOP sunt îndreptate o multitudine de studii clinice și experimentale. Etiologia sindromului rămîne obscură, iar variabilitatea expresiei fenotipice continuă să fie o provocare atît din punct de vedere clinic cât și al cercetării [18].

Consensul de la Rotterdam din 2003 (Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponored PCOS Consensus Workshop Group, 2004) este considerat a fi acum

standardul global de definire a SOP [18]. Trebuie menționat că, deși tratează în detalii numeroasele dificultăți în obținerea unui diagnostic standardizat, din nefericire acesta nu a fost capabil să ofere clarificări diferențiate și de perspectivă [18]. Mulți cercetători consideră că definiția stabilită în 2003 are, în mod regretabil, multe puncte slabe, puncte superficiale și dezavantaje, cum ar fi riscul de supra diagnostic. La scurt timp după Rotterdam, la întrunirea ESHRE de la Madrid, a fost aspru criticat, stîrnind dezbateri controversate atît în plan de diagnostic cît și de tratament. Așadar, în ciuda numeroaselor conferințe și congrese organizate de – a lungul anilor, tratament vădit al acestei patologii rămâne încă o enigmă nedeslușită până la final.

Indiscutabil SOP are o rată destul de mare de răspîndire printre pacientele de vîrstă reproductivă. Prevalența SOP, definită de către criteriile NIH/NICHID (criteriile școlii americane) a femeilor de vîrstă reproductivă, indică că această patologie endocrină afectează cca 4 – 8% [7]. Recent, cîteva societăți (ESHRE, ASRM) au demonstrat că prevalența SOP variază în dependență de criteriile de diagnostic utilizate [18]. În baza datelor USG se constată prezența diagnosticului de SOP în 21 – 57% [9, 10]. În rezultatul examinării mai detaliate a pacientelor care prezentau semne USG de SOP s-a constatat că la 80% era prezent cel puțin unul din simptomele clinice caracteristice acestei patologii: dereglări de ciclu menstrual, hirsutism sau acnee. Așadar, conform consensului din Rotterdam 2003 [18], prevalența SOP corespunde la 11 - 15% [17,18], conform criteriilor apreciate de către Societatea Europeană pe Reproducere Umană și Embriologie aceasta variază între 15-20%, fapt care este de 2 – 3 ori mai mare decît cele obținute utilizând criteriile NIH/NICHID.

Ponderea SOP printre pacientele cu sterilitate endocrină SOP este de 53% [7], iar în structura cuplului steril această patologie ocupă locul 5 – 6 și reprezintă 20 – 22% [8]. Variabilitatea expresiei fenotipice determină complexitatea criteriilor de diagnostic al SOP care au suferit o multitudine de schimbări în ultimii ani, începînd cu conferința NIH, Betesta și finisînd cu consensul de la Rotterdam, care menționează drept semne cardinale – hiperandrogenia și ovare polichistice confirmate USG [18]. Conform rezultatelor analizei literaturii de specialitate, clinica polichistozei ovariene variază pe larg [19,28,44]. Femeile cu această patologie vor acuza dereglări de ciclu menstrual, manifestări clinice de hiperandrogenie și infertilitate [9].

Dereglările de ciclu menstrual cel mai frecvent atestate în SOP sunt:

oligomenoreea, amenoreea, și menstruație eretică prelungită [9]. Acestea preponderent se instalează odată cu menarha, unul dintre criteriile inițial ilustrativ pentru SOP. Astfel, Balen și coaut., în baza propriilor studii au stabilit că la 47 – 66% din pacientele cu SOP era prezentă oligo – sau amenoreea. Dereglări de tip meno – metroragie, menoragie sau hemoragii disfuncționale sunt niște simptome cu o frecvență mai rară și s-au constatat doar la 4 – 14% din paciente. Totuși pentru a stabili diagnosticul de SOP este important de a exclude și alte dereglări endocrine cu aceeași prezență clinică, precum ar fi hiperplazia stratului cortical al suprarenalelor, sindromul Cushing și tumorile androgen – secretoare, hiperprolactinemia. Este important de a se ține cont și de patologia glandei tiroide, care mimează cicluri anovulatorii similare SOP. Infertilitatea afectează 40% din pacientele din SOP [15]. SOP este cea mai frecventă cauză a infertilității anovulatorii. Aproximativ 90 – 95% din pacientele anovulatorii cu infertilitate prezintă SOP. În plus, avorturile spontane apar mai frecvent în SOP cu o incidență care variază între 42 – 73% [9].

Pe parcursul ultimilor zeci de ani, nu încetează discuțiile asupra patogenezei acestei maladii. În ciuda numeroaselor cercetări, întrebările asupra etiopatogenezei SOP încă nu sunt elucidate. Studiarea diferitor mecanisme de patogeneză a demonstrat dezvoltarea multifactorială a SOP cu implicarea mai multor organe și sisteme, în special al complexului hipotalamo – hipofizar, a factorilor ovarieni și extraovarieni. Încă din anii 80 a fost demonstrat rolul modificărilor metabolice în fiziopatologia acestui sindrom. Prin studii randomizate s-a demonstrat că la pacientele cu SOP frecvent are loc dereglarea toleranței la glucoză, adică insulino-rezistență cu hiperinsulinemie compensatorie. Toate aceste modificări metabolice conduc la micșorarea hiperandrogeniei ovariene (semn cardinal al SOP), ineficiența inducției ovulației și în consecință la un risc crescut al patologiei cardio-vasculare, DZ, evoluție patologică a perioadei pre – și postmenopauzale.

Conform datelor literaturii din ultimii ani, se confirmă că momentul declanșator al hiperandrogeniei este insulino-rezistența [12]. La moment se consideră că unul dintre mecanismele insulino-rezistenței în SOP este afectarea stringentă a receptorilor proinsulinici [11]. Este remarcat de asemenea, că obezitatea intensifică manifestarea insulino-rezistenței și clinica hiperandrogeniei. Însuși hiperandrogenia intensifică insulino-rezistența [19]. În legătură cu atestarea rolului insulino-rezistenței în patogeneza SOP a

apărut noi conduite terapeutice în tratamentul acestei patologii.

Numeroase teste și markeri sunt folosiți pentru a identifica patogeneza ovariană. Printre aceștia sunt hormonii serici (prolactina, TSH, 17-hydroxyprogesteron), confirmarea serică a hormonilor ovarieni (FSH, LH, estradiol, inhibin B), iar în ultimii ani nivelul hormonului AMH. Mai există evaluarea serică a hormonilor (androstendion, testosteron, testosteronul liber, DHEAS)..

La moment, AMH este propus drept un test hormonal care apreciază infertilitatea feminină și criteriu de diagnostic al SOP. Nivelurile serice ale AMH în testele de rutină sunt utile pacientelor cu SOP care sunt supuse tratamentului chirurgical laparoscopic, dar și celor care sunt supuse tehnologiilor de reproducere asistată și servește drept criteriu cantitativ și calitativ. Nivelul AMH din serul sanguin nu este afectat de către ciclul menstrual și nici nu se modifică în perioada administrării COC, fapt din care este utilizat drept marker al SOP. AMH supresează producerea de FSH și afectează creșterea foliculară prin inhibiția expresiei receptorilor FSH – aromatazici și a receptorilor LH [166]. Nivelul seric al AMH este de 2 – 3 ori mai mare decât media și începe să scadă cu 5 ani mai târziu decât media femeilor sănătoase .

La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. Imposibilitatea definirii SOP drept nosologie unică face ca aceasta să determine 2 direcții de conduită medicală: corecția dereglărilor de ciclu menstrual, acnee, seboree, hirsutism și alopecie, iar pe de altă parte tratamentul infertilității. Frecvent terapia hormonală ajută la soluționarea problemei, dar doar temporar. Odată cu stoparea terapiei hormonale simptomatologia de cele mai dese ori revine. COC reprezintă una dintre metodele cele mai eficiente și pe larg utilizate în terapia medicamentoasă. Mecanismul de acțiune constă în reducerea hormonilor ovarieni contribuind la îndepărtarea nivelului ridicat al androgenilor. Dar, COC nu sunt recomandate în terapia medicamentoasă a femeilor mai în vârstă de 35 ani. În cazurile de SOP cu hiperandrogenie este posibilă asocierea spironolactonei cu COC. Uneori reducerea excesului de androgeni de către ovare apare necesitatea utilizării agonștilor realising – hormoni: decapeptil, diferilin, zoladex, suprefact [12].

Pentru obținerea unei sarcini în SOP, la fel ca și în celelalte cazuri de sterilitate endocrină, are loc stimularea ovulației cu CC sau cu gonadotropine. Conform datelor literaturii, ovulația prin administrarea CC se obține în 40

– 80%, sarcina în 20 – 40% cazuri [Kujak A., Kupesic S.,2000]. Totuși terapia cu CC implică și anumite rezerve: sarcina survine de 2 ori mai rar, decât survenirea ovulației; 20-40% din paciente sunt CC – rezistente; se înregistrează efect antiestrogenic periferic – endometriu subțire și insuficiența glerei cervicale în perioada preovulatorie. În plus, suplimentar terapiei cu CC poate fi recomandată administrarea steroizilor, ceea ce contribuie la reducerea hormonilor sexuali masculini la femei. La pacientele cu SOP și insulino–rezistență, ovulația poate surveni după administrarea de Metformin, preparat care crește sensibilitatea organismului pentru insulină [6].

Astfel, clinicienții din ce în ce mai frecvent se confruntă cu paciente rezistente la inducerea ovulației cu Clomifen, iar terapia cu gonadotropine este însoțită de un risc înalt de dezvoltare a sindromului de hiperstimulare ovariană. Caracteristicile stimulării pa pacientele cu SOP sunt particulare, cu un nivel de reactivitate la FSH scăzut și un răspuns puternic, întotdeauna multifolicular. Aceste elemente determină un număr mare de ovocite, un număr mare de embrioni, o rată de implantare bună și o rată de sarcini bună. Rezerva pe care o putem formula este riscul crescut de sarcini multiple și de hiperstimulare ovariană. Iată de ce, în ultimii ani se atestă discuții din ce în ce mai mari asupra tratamentului chirurgical în patologia SOP, drept metodă de inducere a ovulației.

Așadar, a doua linie de tratament constă în efectuarea terapiei chirurgicale (DOL, laser cu Argon sau CO; rezecție cuneiformă a ovarelor) [13]. Eficacitatea tratamentului chirurgical, indiferent de metoda endoscopică aplicată este aceeași [14]. O serie de studii confirmă frecvența inducerii ovulației post–laparoscopie de cca 70 – 90%, iar frecvența survenirii sarcinii 40 – 70% (Donesky B.W., Adaschi E.Y., 1995) [95]. Unele studii vin nu doar să confirme beneficiul metodei laparoscopice, dar și aprecierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de operații (Гаспаров А.С., 1996) .

Conform unor studii, se apreciază că rezultatele inducerii ovulației prin gonadotropine se pot îmbunătăți, iar reacțiile adverse se pot micșora, dacă acest tratament se realizează post drilling ovarian (Jacobs H.S., 2000) [134]. În raportul său referitor la eficacitatea intervenției chirurgicale în SOP, H. Jacobs (2000), propune utilizarea acestei metode cu predilecție la pacientele slabe cu cicluri anovulatorii, SOP și valori ridicate ale hormonului LH. Totuși din aceste cercetări nu se atestă o conduită individuală în alegerea unei anumite metode de tratament endoscopic în dependență de rezerva

ovariană apreciată preoperator.

În rezultatul aplicării metodelor de tratament descrise mai sus la majoritatea pacientelor cu SOP ar trebui să survină sarcina. Din practică însă, la cca 40% din acestea, acest lucru nu survine. Bine înțeles, printre acest grup de paciente, precum și în alte forme de sterilitate feminină, într-un procent anumit se atestă patologia spermei la soț sau test post – coital negativ. Indiscutabil, în aceste cazuri se recurge la metoda FIV. În lipsa unor factori ai infertilității suplimentari este neapărat necesar neapărat indicarea metodei FIV în caz de ineficiență a tratamentului timp de 6 – 8 luni, în special dacă operația a fost deja efectuată. Așadar, dorim să formulăm concluzii practice pentru stabilirea celui mai eficient protocol de tratament al infertilității la pacientele cu SOP CC - rezistente pentru evitarea sarcinilor multiple și mai ales a sindromului de hiperstimulare ovariană.

Bibliografie

1. Андреева Е.Н., СемичеваТ. В., ВеснинаА. Ф. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2007, № 6, с. 29-35.

2. Краснопольская К. В., Горский С. Л., Булычева Е. С. Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения. В: Акушерство и гинекология, 2009, №1, с. 49-52.

3. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Москва: Медпресс-информ, 2005, 208 с.

4. Adashi E. Y., Rock J. A., Guzick D. et al. Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. In: Fertil. Steril., 1981, vol. 35, p. 320-325.

5. Azziz R., Woods K. S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, vol. 89, p. 2745-2749.

6. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome. In: Hum. Repr. Update, 1996, vol. 2, p. 337-344.

7. Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R. Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen – suppressed women with polycystic ovary syndrome. In: Human Reproduction, 2009, vol. 24, p. 1732-1738.

8. Diamanti-Kandarakis E., Kandarakis H., Legro R. S. „The role of genes and environment in the etiology of PCOS”. In: J. Endocrine, 2006, nr.1 (30), p. 19-45.

9. Dale P., Tanbo T., Vaaler S. et al. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. In: Fertil. Steril., 1991, nr.3 (58), p. 487- 491.

10. Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. In: Cambridge University Press, 2007, p. 4-24.

11. Franks S., Gharani N., Waterworth D. et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. In: Human Reproduction, 1997, vol.12, p. 2641-2648.

12. Givens J. R. Familial polycystic ovarian disease. In: Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1988, nr.1(17), p. 1-17.

13. Hughedson P. Morfology and morfogenesis of the Stein - Levental ovary and so called Hypertecosis. In: Rev. Obtet. Gynecol. Surv., 1982, vol. 37, p. 59-77.

14. Homburg R. Polycystic ovary syndrome from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. In: Human Reproduction, 1996, vol. 11, p. 29-39.

15. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy in polycystic ovary syndrome. In: Human Reproduction, 2001, vol. 12, p.1-9.

16. Homburg R., Arman N.A., Eshee A. et al. Influence of serum LH concentrations on ovulation conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. In: Br. Med., 1989, vol. 297, p. 1024 -1026.

17. Lujan M. E., Jarrett B. Y., Brooks E. D. et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. In: Hum. Reprod., 2013, nr. 5 (28), p. 1361-1369.

О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ТРУДОВЫХ ДОГОВОРОВ С МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ

Александр Сосна, доктор права, препод.

Молдавский государственный университет; ст. научный сотрудник,

Институт юридических, политических, и социологических исследований