

35. Краснопольская КВ, Штыров СВ, Бугеренко АЕ, Чеченова ФН, *Хирургическое лечение трубного бесплодия (обзор литературы)*. Пробл.репрод., 2000. 4: р. 31-35.
36. Кулаков ВИ, Адамян ЛВ, Мынбаев ОА, ed. *Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика)*. 1998, М.: Москва. 528.
37. Стрижаков АН, Подзолкова НМ, ed. *Гнойные воспалительные заболевания придатков матки*. 1996, М.: Медицина. 225.

NIVELUL DIMETILARGININEI ASIMETRICE (ADMA) LA PACIENTELE CU DISMENOREE PRIMARĂ

Corina Cardaniuc, Ina Tocarciuc, Mihail Surguci, Mihail Todiraş

Catedra Obstetrică și Ginecologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with primary dysmenorrhea

Dysmenorrhea or painful menstruation, is the most common gynecological disorder among teenage girls and young women, being the main cause of school absenteeism. Changes in uterine blood flow and endothelial dysfunction are important factors in the pathophysiology of dysmenorrhea. It is shown that the endothelium plays a crucial role in maintaining vascular tone and structure. One of the major vasoactive mediators derived from endothelium is nitric oxide (NO). ADMA acts as an autocrine regulator of endothelial nitric oxide synthase activity and is recognized as a strong marker of endothelial dysfunction. The goal of this study was to investigate the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with primary dysmenorrhea. Our results showed high levels of dimetilargininei asimetric (ADMA) in patients with primary dysmenorrhea, suggesting the possibility that endothelial disorders play a significant role in the etiopathogenesis of primary dysmenorrhea.

Rezumat

Dismenoreea sau menstruația dureroasă, reprezintă cea mai frecventă afecțiune ginecologică printre adolescente și femeile tinere, fiind principala cauză a absenteismului școlar. Modificările fluxului sanguin uterin și disfuncția endotelială sunt factori importanți în fiziopatologia dismenoreei. Este demonstrat faptul că endoteliul joacă un rol crucial în menținerea tonusului și structurii vasculare. Unul din mediatorii vasoactivi majori derivați din endoteliu este oxidul nitric (NO). ADMA acționează ca un reglator autocrin al activității nitric oxid sintetazei endoteliale și este recunoscută ca marker puternic al disfuncției endoteliale. Scopul studiului prezent a fost investigarea nivelului dimetilargininei asimetric (ADMA) la pacientele cu dismenoree primară. Rezultatele studiului nostru au demonstrat nivele ridicate ale dimetilargininei asimetric (ADMA) la pacientele cu dismenoree primară, sugerând posibilitatea ca dereglările endoteliale să joace un rol semnificativ în etiopatogeneza dismenoreei primare.

Introducere

Dismenoreea sau menstruația dureroasă, reprezintă cea mai frecventă afecțiune ginecologică printre adolescente și femeile tinere, fiind principala cauză a absenteismului școlar. Dismenoreea primară reprezintă crampe menstruale dureroase fără o patologie subiacentă evidentă, și se dezvoltă la peste 50% din femeile care menstruează. Cu toate că crampele abdominale sunt cel mai frecvent simptom al dismenoreei, numeroase adolescente prezintă alte simptome asociate ca cefaleea, voma, etc. Simptomele, de obicei, debutează o dată cu fluxul menstrual și durează timp de 24-48 ore [1,5,6,7].

Datele existente referitor la patogeniza dismenoreea primare implică un nivel excesiv sau un dezechilibru al prostanoizilor și, posibil, eucosanoizilor eliberați la nivelul endometrului în timpul menstruației. Răspunsul inflamator, care este mediat de prostaglandine și leucotriene, produce crampele și simptomele sistemice. Uterul este indus să se contracte frecvent și aritmic, ceea ce mărește tonusul bazal și presiunea activă. Hipercontractilitatea uterină, fluxul sanguin diminuat și hipersensibilitatea nervoasă periferică induc durerea. În particular, PG F_{2α}, metabolit al acidului arahidonic, cauzează vasoconstricție puternică și contracții miometriale, care duc la ischemie și durere [1,2,6].

Modificările fluxului sanguin uterin și disfuncția endotelială sunt factori importanți în fiziopatologia dismenoreei. Studiile recente au constatat că femeile cu dismenoree primară prezintă indici Doppler crescuți în arterele uterine pe parcursul întregului ciclu menstrual [4].

Este demonstrat faptul că endoteliul joacă un rol crucial în menținerea tonusului și structurii vasculare. Unul din mediatorii vasoactivi majori derivați din endoteliu este oxidul nitric (NO). Oxidul nitric joacă un rol crucial de mediator molecular al unei varietăți de procese fiziologice, inclusiv de reglare a fluxului sanguin și neurotransmitere. În celulele endoteliale, cât și în neuroni și astrocite, NO este sintetizat din L-arginină, reacția fiind catalizată de nitric oxid sintetază NOS. De aici, NO difuzează în celulele musculare netede. Studiile in vivo și in vitro au demonstrat că celulele miometriale reprezintă de asemenea țintă pentru efectele relaxante ale oxidului nitric [1,3].

Sinteza oxidului nitric poate fi inhibată selectiv de către analogii guanidin-substituiți ai L-argininei, care acționează ca inhibitori competitivi la nivelul situsului activ al enzimei. Unul din acești analogi este dimetilarginina asimetrică (ADMA), un compus care a fost depistat în plasma și urina umană și care își exercită activitatea unui inhibitor endogen al nitric oxid sintetazei (NOS) [1,3].

ADMA acționează ca un reglator autocrin al activității nitric oxid sintetazei endoteliale și este recunoscută ca marker puternic al disfuncției endoteliale. Rezultatele studiilor experimentale sugerează că ADMA în concentrații fiziologice inhibă sinteza vasculară a NO. Creșterea nivelului ADMA induce disfuncție endotelială, care se manifestă clinic prin vasodilatare endotelial dependentă compromisă, hiperagregare plachetară și adeziune monocitară accentuată [1,3].

Scopul studiului prezent a fost investigarea nivelului dimetilargininei asimetrică (ADMA) la pacientele cu dismenoree primară.

Material și metode

În studiu au fost incluse 58 paciente cu vârsta cuprinsă între 17 și 25 ani, care au fost divizate în 2 loturi :

I lot – lotul de studiu - a inclus 29 paciente și dismenoree primară

II lot – lotul control - a inclus 29 femei sănătoase, fără dismenoree, cu evoluția normală a ciclului menstrual, care s-au prezentat pentru un examen ginecologic de rutină.

Toate pacientele incluse în lotul de studiu au avut cel puțin 6 cicluri menstruale dureroase anterior includerii în studiu. Durata ciclului menstrual în toate cazurile (ambele loturi) a fost normală, de 21-35 zile, durata menstruelor de 3-7 zile, nici o pacientă n-a folosit contraceptive orale combinate timp de cel puțin 6 luni de zile.

Pacientele au fost eligibile pentru studiu după confirmarea indicilor normali hematologici și biochimici, excluderea antecedentelor chirurgicale ginecologice. Anterior instituirii tratamentului a fost efectuat examen ecografic pentru excluderea unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic. În plus, în toate probele prelevate de la pacientele din lotul I nivelul seric al antigenului CA-125 a fost mai mic decât 35 mg/dl.

Nivelul seric al dimetilargininei asimetrică (ADMA) a fost determinat în zilele 1-2 (momentul expresiei maxime a simptomelor clinice) a ciclului menstrual.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autentificarea diferenței valorilor studiate a fost apreciată prin determinarea criteriului t-Student (cu o probabilitate mai mare de 95% ($p < 0,05$)).

Rezultate și discuții

Pacientele din ambele grupuri au fost comparabile după vârstă, nivelul educațional, greutate, durata menstruației și durata ciclului menstrual. Astfel, vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de $21,8 \pm 3,4$ ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de $23,2 \pm 2,9$ ani. Durata medie a ciclului menstrual la participantele în studiu a fost de 27 zile, cu limite între 21 și 35 zile.

Din analiza indicilor hemodinamici s-a constatat că în primul lot de paciente, pulsul a constituit în medie $82,7 \pm 3,6$ bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de $112,7 \pm 8,1$ mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și $70,4 \pm 6,9$ mmHg pentru cea diastolică. În al doilea lot, pulsul a constituit în medie $76,7 \pm 4,5$ bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de $118,6 \pm 7,8$ mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și $74,2 \pm 6,1$ mmHg pentru cea diastolică. Astfel, la toate pacientele incluse în studiu, valorile indicilor hemodinamici au fost în limite normale. Electrocardiograma n-a evidențiat modificări importante în sistemul de conducere a cordului.

Nivelul dimetilargininei asimetrice (ADMA) a fost mai mare la pacientele cu dismenoree primară, comparativ cu lotul control. Astfel, nivelul dimetilargininei asimetrice (ADMA) în lotul I a constituit $0,456 \pm 0,026$ mkM/l, comparativ cu $0,338 \pm 0,076$ mkM/l în lotul control, $p < 0,05$.

Dismenoreea primară este una din principalele afecțiuni la adolescente și femeile tinere. În ciuda progreselor cercetărilor științifice, nu există markeri senzitivi și specifici ai patologiei respective. Unul din mediatorii majori ai endoteliului sănătos este oxidul nitric, producția căruia este reglată de către dimetilarginina asimetrică (ADMA). ADMA s-a asociat cu dereglările fluxului sanguin în artera uterină. Studiile recente sugerează faptul că disfuncția endotelială antrenează un risc crescut pentru dezvoltarea dismenoreei primare [1,3,4].

Tabelul 1

Indicii hematologici și nivelul ADMA la pacientele incluse în studiu

Indice	Lotul I (n=29)	Lotul II (control, n=29)
Hb, g/l	$112,1 \pm 10,52$	$121,5 \pm 8,6^{**}$
Er, mln/mm ³	$3,53 \pm 0,42$	$3,79 \pm 0,21^{**}$
VSH, mm/oră	$34,3 \pm 4,2$	$20,8 \pm 3,4^*$
IP	$2,07 \pm 0,21$	$1,33 \pm 0,27^*$
IR	$0,85 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,12^{**}$
S/D	$3,71 \pm 0,27$	$2,62 \pm 0,32^*$
ADMA, mkM / l	$0,456 \pm 0,026$	$0,338 \pm 0,076^*$

* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$ comparativ cu valorile indicilor la debutul tratamentului

Rezultatele studiului nostru au demonstrat nivele ridicate ale dimetilargininei asimetrice (ADMA) la pacientele cu dismenoree primară. Astfel, rezultatele obținute pledează pentru faptul că dereglările endoteliale joacă un rol semnificativ în dezvoltarea dismenoreei primare.

Concluzie

Rezultatele studiului nostru au demonstrat nivele ridicate ale dimetilargininei asimetrice (ADMA) la pacientele cu dismenoree primară, sugerând posibilitatea ca dereglările endoteliale să joace un rol semnificativ în etiopatogeneza dismenoreei primare.

Bibliografie

1. Akdemir N., Cinemre H., Bilir C., Akin O., Akdemir R. Increased serum asymmetric dimethylarginine levels in primary dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(3):153-6.
2. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecological Endocrinology.* 1989, Vol. 3, No. 1, Pages 71-94.
3. Böger R.H. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2003 Nov; 41(11):1467-72.
4. Dikensoy E., Balat O., Peñçe S., Balat A., Cekmen M., Yurekli M. Malondialdehyde, nitric oxide and adrenomedullin levels in patients with primary dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2008, 34(6):1049-53.
5. Harel Z. Dysmenorrhea in Adolescents and Young Adults: Etiology and Management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2006, 19. p. 363-371.
6. Jabbour H.N., Sales K.J. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *ELSEVIER. TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, Vol.15, No.8, p. 398-404.
7. Sanfilippo J., ERB T. Evaluation and Management of Dysmenorrhea in Adolescents. *Clinical Obstetrics & Gynecology*: June 2008, Volume 51, Issue 2, p. 257-267.

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT ALE SARCINII ECTOPICE CERVICALE

Iulia Cotelea, Mihail Surguci, Corina Cardaniuc

Catedra Obstetrică și Ginecologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Particularities of diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy

Cervical ectopic pregnancy is a serious pathology that presents a real threat to the health and life of women. The diagnosis of cervical pregnancy is difficult and the treatment depends on the amount of bleeding, gestational age, viability of cervical pregnancy, gestational sac location and depth of trophoblast invasion. The recent experience of practicing obstetricians shows impressive success in the treatment of cervical pregnancy with organ preservation using Methotrexate. The aim of the present study was to evaluate the diagnostic methods and treatment of cervical ectopic pregnancy. Our results indicate that the use of 3D mode transvaginal ultrasound allows an early diagnosis of cervical pregnancy with a prompt intervention to avoid serious complications. The manual vacuum aspiration and uterine curettage are the methods of choice used in non-evolutionary cervical pregnancy. Medical treatment with Methotrexate 1,5 mg/kg permits to avoid radical surgery and preserve fertility in patients with cervical pregnancy in evolution.

Rezumat

Sarcina ectopică cervicală reprezintă o patologie foarte gravă ce prezintă un pericol real pentru sănătatea și viața femeii. Diagnosticul sarcinii cervicale este dificil, iar modalitatea tratamentului depinde de volumul hemoragiei, vârsta gestațională, viabilitatea sarcinii cervicale, localizarea sacului gestațional și profunzimea invaziei trofoblastice. Experiența din ultimii ani a