

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ORIGINALE

Irina Sagaidac, Gheorghe Caliga, Olga Cernetchi
UTILIZAREA ACIDULUI FOLIC ȘI A PREPARATELOR
DE FIER PE PARCURSUL PERIOADEI DE GESTAȚIE

Uliana Tabuica
MANAGEMENTUL COLPOSCOPIC ÎN FUNCȚIE
DE REZULTATUL TESTULUI CITOLOGIC CERVICAL
(TESTUL PAPANICOLAU)

Patricia Harea
TUMORILE OVARIENE GIGANTICE
LA COPII ȘI ADOLESCENTE

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂȚĂII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

4(85)
2019



Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel
20 micrograme/24 ore

Sunt stăpâna dorințelor mele

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratatamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** Inițierea tratamentului: La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. **Inserția postpartum:** Pentru a reduce riscul de perforație, inserțiile postpartum trebuie amânate până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie extras după 4 ani de utilizare. **Copii și adolescenți:** Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhiei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la paciențele cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. **Cum se inserază Donasert:** Este ferm recomandat ca Donasert să fie inserat doar de către medici sau profesioniști în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. **Cum să extrageți Donasert:** Donasert este extras prin tragerea cu blândețe de fire cu ajutorul forcepsului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerilor dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindrilor cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindrilor. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, proeminențele brațelor orizontale previn dețășarea completă a cilindrilor de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infectioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoare hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite. Inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplazmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trombolitică recentă cu niveluri constante mari de HCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție după consultul de specialitate sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creștere marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boală arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau multipli pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometriului, și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsuri diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să întrerupă fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrel se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femei care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. Fertilitatea: Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoarele) includ sângerări uterine/vaginaale incluzând pătări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliuli mariți la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliurilor sunt asimptomatice și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inserator într-un blister termofomat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Poliuretana). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**



Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol
contraceptiv microdozat oral combinat
cu drospirenon



Planifică
imprevizibilul

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenon 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afeccțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscuți sau suspectate (de exemplu la nivelul aparatului genital sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii: Risc de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retinene, la utilizatoarele de CHC. **Risc de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afeccțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredo-colaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afeccțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afeccțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afeccțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic-uremic, icter colestatic; Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZIILOR TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

BULETIN DE
PERINATOLOGIEPERINATOLOGY
BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

- Irina Sagaidac, Gheorghe Caliga, Olga Cernetchi** 3
UTILIZAREA ACIDULUI FOLIC ȘI A PREPARATELOR DE
FIER PE PARCURSUL PERIOADEI DE GESTAȚIE
DURING PREGNANCY
- Uliana Tabuica** 10
MANAGEMENTUL COLPOSCOPIC ÎN FUNCȚIE DE
REZULTATUL TESTULUI CITOLOGIC CERVICAL
(TESTUL PAPANICOLAU)
COLPOSCOPIC MANAGEMENT DEPENDING
ON CYTOLOGICAL TEST RESULTS
- Mihaela Burac, Valentin Friptu** 14
DISFUNȚIA ENDOMETRIALĂ LA PACIENTELE
CU INFERTILITATE PRIMARĂ
ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS
WITH PRIMARY INFERTILITY
- Mihaela Burac, Valentin Friptu** 19
CARACTERISTICA NIVELULUI CITOKINELOR
ȘI STATUTUL MICROBIOMULUI ENDOMETRIAL
LA PACIENTELE CU INFERTILITATE PRIMARĂ
CHARACTERISTICS OF CYTOKINE LEVEL
AND ENDOMETRIAL MICROBIOME IN PRIMARY
INFERTILITY PATIENTS
- Patricia Harea** 25
TUMORILE OVARIENE GIGANTICE
LA COPII ȘI ADOLESCENTE
GIANT OVARIAN TUMORS IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS
- Mihaela Burac, Natalia Corolcova, Alina Alsatou** 32
DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL ȘI CONDUITA
CLINICĂ A MIOMULUI UTERIN
DIAGNOSIS, TREATMENT AND CLINICAL
MANAGEMENT OF UTERINE MYOMA
- REVIUL LITERATURII** REVIEW LITERATURE
- Olga Cernetchi, Maria Cemortan, Irina Sagaidac** 39
ETIOPATOGENIA COMPLICAȚIILOR
MATERNO-FETALE ALE COLESTAZEI
INTRAHEPATICE DE SARCINĂ
ETIOPATHOGENESIS OF MATERNAL AND FETAL
COMPLICATIONS IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS
OF PREGNANT WOMEN
- Natalia Bursacovscaia** 45
ROLUL PATOLOGIEI PLACENTEI ȘI ANEXELOR
ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI
THE ROLE OF PLACENTAL PATHOLOGY AND
ATTACHMENTS IN INTRAUTERINE FETAL DEATH
- Steleana Țibirnă, Zinaida Sârbu** 52
DIABETUL GESTATIONAL
GESTATIONAL DIABETES

CAZ CLINIC CLINICAL CASE

Viorica Cospormac, Zinaida Sârbu,
Corina Iliadi-Tulbure, Angela Nagiț
CONTROVERSE ÎN CONDUITA SARCINII
LA PACIENTELE CU INFECȚIE HIV
SIMPTOMATICĂ STADIUL C3

58 Viorica Cospormac, Zinaida Sarbu,
Corina Iliadi-Tulbure, Angela Nagit
CONTROVERSIES IN PREGNANCY BEHAVIOR
IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC HIV
INFECTION STAGE C3

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

Corina Șcerbatiuc-Condur, Elina Șor, Ana Mișina, Igor Mișin
PNEUMOTORAXUL CATAMENIAL

62 Corina Șcerbatiuc-Condur, Elina Sor, Ana Misina, Igor Misin
CATAMENIAL PNEUMOTHORAX

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit Categoriă B.

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board –
GLADUN Sergiu, M.D., Director of the MCI
Vice President – prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate
in medical sciences, professor, Head of the MCI
Vice President – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate
in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric
Department of the MFU „N. Testemițanu”
Responsible Secretary – **OPALCO Igor**, M.D., Senior
Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu
Ala, Mihu Ion, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin,
Sinișăna Lilia, Stamatina Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu
Silvia (România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine),
Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia),
Șifman Efim (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia),
Apostolis Athanasiadis (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nežole Dvazdiene
(Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România),
Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
MD-2032, Republica Moldova,
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul executat la Tipografia „Print Caro” SRL (tiraj: 250 ex.)

IRINA SAG AidAC, GHEORGHE CALIGA, OLGA CERNEȚCHI

UTILIZAREA ACIDULUI FOLIC ȘI A PREPARATELOR DE FIER PE PARCURSUL PERIOADEI DE GESTAȚIE

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie*

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Для удовлетворения питательных потребностей самих женщин и их развивающегося плода беременным женщинам дополнительно требуются добавки железа и фолиевой кислоты. Дефицит железа и фолиевой кислоты во время беременности может оказывать потенциальное негативное воздействие на здоровье матери, ее беременность, а также на развитие плода. В статье представлены результаты проспективного исследования, проведенного в 2019 году, которое включало опрос 296 родильниц о качестве услуг дородовой помощи. Целью исследования было оценить уровень применения беременными фолиевой кислоты и препаратов железа. Результаты показали, что из общего числа обследованных женщин 82,8% принимали фолиевую кислоту во время беременности, и только в 18% случаев этот препарат использовался преконцепционально. Анемия была диагностирована в 42,6% случаев во время беременности, а 76% беременных получали препараты железа в профилактических и терапевтических целях.

SUMMARY

THE USE OF FOLIC ACID AND IRON SUPPLEMENT DURING PREGNANCY

In order to meet the nutritional needs of women and the developing fetus, pregnant women additionally require iron and folic acid. Deficiency of iron and folic acid during pregnancy can have a potential negative impact on maternal health, pregnancy, and fetal development. The article presents the results of a prospective study conducted in 2019, which included a survey of 296 women in the post-partum period on the quality of antenatal care services. The aim of the study was to assess the level of folic acid administration and iron preparations in pregnant women. The aim of the study was to assess the level of use of folic acid and iron supplements by pregnant women.

Results showed that out of the total number of women surveyed 82.8% administered folic acid during pregnancy and only in 18% cases this supplement was used preconceptionally. Anemia was diagnosed in 42.6% of cases during pregnancy, and 76% of pregnant women received iron supplements for prophylactic and therapeutic purposes.

Anemia reprezintă cea mai frecventă problemă medicală asociată sarcinii. Conform datelor OMS, aceasta afectează 38,2% din femeile gravide la nivel global, cu cea mai mare prevalență în Asia de Sud-Est (48,7%) și Africa (46,3%), o prevalență medie în regiunea mediteraneeană estică (38,9%) și prevalența joasă în America (24,9%) și Europa (25,8%) [1]. La nivel global, una dintre 3 femei gravide, sau 500 mln suferă, de anemie [2]. Cel puțin jumătate dintre toate anemiile sunt fierodeficitare. Deficitul de fier survine în urma unui dezechilibru îndelungat de fier care, în majoritatea cazurilor, apare în urma aportului scăzut al fierului din alimentele consumate sau absorbția deficitară, a necesităților crescute (dezvoltarea fizică, sarcina) și a pierderilor cronice de sânge (meno- și metroragii, infecții parazitare) [3].

O femeie gravidă se consideră anemică când concentrația hemoglobinei în sângele este mai mică de 110 g/l în timpul trimestrelor I și III de sarcină și mai mică de 105 g/l în trimestrul II [4]. Anemia fierodeficitară moderată și severă afectează procesele de creștere, fiind asociată cu unele riscuri pentru sarcină, cum ar fi prematuritatea, greutatea mică la naștere, morbiditate și mortalitate maternă și infantilă etc. De aceea este important de a interveni pentru a corecta anemia feriprivă prin administrarea suplimentelor de fier, fortificarea unor produse alimentare uzuale cu fier, educație de nutriție și mod sănătos de viață, la fel și prin controlul infecțiilor parazitare.

Pentru a preveni deficiența de fier pe durata sarcinii

gravida trebuie să consume preparate bogate în fier. Bazându-se pe necesitățile aproximative de fier ale gravidei, OMS recomandă anterior (1959) o doză zilnică standard de 60 mg de fier. De atunci, studiile și părerile experților au condus la modificarea acestei doze standard și, în prezent, OMS recomandă 30 mg de fier elementar zilnic pentru zonele cu prevalența anemiei mai mică de 40% și 60 mg pentru zonele cu prevalență înaltă a anemiei. Dacă gravida este diagnosticată cu anemie, ea trebuie să ia preparate cu conținut de fier în cantitate de 120 mg până când concentrația hemoglobinei revine la normal (110 g/l sau mai mare), iar ulterior se va consuma cantitatea zilnică standard pentru a preveni recurența anemiei [5].

În reviuul sistematic Cochrane a fost comparat tratamentul zilnic cu preparate de fier luate separate sau împreună cu acidul folic și alți micronutrienți vs aceleași suplimente, dar fără administrarea fierului, la femeile cu diferite stări de sănătate. Consecințele asupra nou-născuților, cum sunt greutatea mică la naștere, prematuritatea, decesul perinatal, anomaliile congenitale au constituit criterii importante pentru luarea deciziilor de către experți. Rezultatele materne au fost apreciate după parametri: deficitul de fier, anemia fierodeficitară la termen, infecțiile în sarcină și alte efecte secundare [6]. Folosirea zilnică a fierului a redus frecvența anemiei la femeile cu sarcina la termen până la 70% și deficitul de fier până la 57%, dar nu a avut efect semnificativ asupra apariției infecțiilor în sarcină. Femeile care au luat fier au avut în medie concentrația hemoglobinei la termen cu 8,8 g/l mai mare decât cele care nu au folosit suplimente de fier. Totodată, cele care au primit preparate de fier au raportat mai frecvent reacții adverse (greață, vomă, dereglări de tranzit intestinal) și au fost în mică parte supuse riscului de concentrații elevate de hemoglobină (>130 g/l) [6]. Gravidele care au folosit suplimente de fier au avut riscuri mai mici de a avea copii cu greutate mică la naștere, iar greutatea copiilor a căror mame și-au suplimentat dieta cu produse bogate în fier pe durata sarcinii a fost în medie cu 30,81 g mai mare. Nu a fost stabilită legătură între nașterea prematură și administrarea preparatelor de fier [6].

Conform reviuului Cochrane dovezile de nivel **moderat** au arătat că folosirea preparatelor de fier reduce riscul apariției infecțiilor puerperale materne și nu influențează sau are efect mic asupra hemoragiilor post-partum. De asemenea, preparatele de fier nu provoacă reacții adverse sau rata lor este destul de mică. Dovezile de nivel **scăzut** demonstrează că folosirea fierului nu are efect asupra preeclampsiei și hemoragiilor antepartum, asupra mortalității materne, dar reduce riscul apariției anemiei la gestantele la termen [6].

În ceea ce privește rezultatele care vizează nou-născuții, reviuul prezintă dovezi de nivel **scăzut** pentru reducerea riscului de greutate mică la naștere (<2500 g), iar folosirea fierului nu are efect sau are efect mic asupra incidenței

anomaliilor congenitale. Dovezile de nivel **moderat** au arătat că folosirea fierului nu are efect sau efectul este mic asupra mortalității neonatale. Dovezile de nivel înalt demonstrează că folosirea fierului nu reduce riscul incidenței nașterii premature (<37 săptămâni de gestație), dar reduce riscul nașterii la termene mai mici de 34 săptămâni [6].

Acidul folic este o vitamină hidrosolubilă care contribuie la închiderea tubului neural prin amplificarea proliferării celulare. Este un co-factor esențial în metabolismul celular și în reglarea epigenetică a transcripției genelor responsabile care controlează închiderea neurală. Defectul de tub neural (DTN) este o anomalie congenitală a creierului și coloanei vertebrale ce se manifestă prin diferite grade de spina bifida sau anencefalie, care induce un nivel înalt de morbiditate și mortalitate. Efectul protectiv al acidului folic este mare atunci când suplimentarea începe cu o lună înainte de concepție și continuă în primul trimestru de sarcină. În SUA, se înregistrează cca 3000 nașteri pe an cu DTN, iar o treime dintre acestea se termină prin avort medical sau spontan [7].

Într-un studiu randomizat, controlat, dublu orb, realizat în 7 țări, a fost investigată administrarea acidului folic vs alte vitamine. Preparatele erau administrate preconcepțional în doză de 4 mg zilnic. Cercetătorii au obținut o reducere de 72% a riscului incidenței DTN în grupul pacienților care au folosit acid folic [8]. După analiza unor studii similare, Centrul de Control al Maladiilor din SUA (CDC) a raportat o reducere a nașterilor cu spina bifida și anencefalie cu 7% datorită fortificării unor produse alimentare cu acid folic [9].

O analiză sistematică a 13 studii a determinat că administrarea de 0,4 mg de acid folic zilnic reduce riscul de apariție a DTN cu 36%, 1 mg zilnic reduce riscul de apariție a DTN cu 57%, iar administrarea de 5 mg – cu aproximativ 85%. Astfel, cercetătorii au recomandat de a administra acid folic femeilor care planifică o sarcină, în doze de la 0,4 mg la 5 mg [10].

În reviuul sistematic Cochrane au fost analizate efectele și siguranța suplimentării periconcepționale cu acid folic fiind confirmată teza că utilizarea lui în monoterapie sau împreună cu alte vitamine și minerale previne dezvoltarea și recurența DTN. Administrarea acidului folic gravidelor nu are efect protectiv sau negativ în apariția altor anomalii congenitale sau în dezvoltarea avortului spontan. Doza minimă efectivă de acid folic a fost de 400 mcg din alimente fortificate, suplimente sau din ambele surse. Totodată se recomandă ca doza necesară să fie adaptată după concentrația bazală de foliați în alimentație, în diferite regiuni între 360 mcg și 6000 mcg. Autorii susțin, că efectele benefice ale suplimentării cu acid folic sunt în corelație cu timpul când a început tratamentul (înainte de sarcină și, cel puțin, până la 12 săptămâni de gestație) [17].

Pentru a aplica recomandările de utilizare preconcepționale

onală a acidului folic, unele țări (SUA, China, Canada, Africa de Sud, Australia) au recurs la fortificarea obligatorie a unor produse alimentare cu acest preparat. Această acțiune a condus la scăderea numărului de nașteri ale copiilor cu DTN cu cca 7%. În țările unde prevalența DTN este mare, suplimentarea și fortificarea cu acid folic are un raport cost-eficiență favorabil [17]. În prezent, o asemenea prevedere este aprobată și în Republica Moldova. Prin Hotărâre de Guvern, producătorii de produse de panificație sunt obligați să fortifice făina folosită cu fier și acid folic [14]. Totuși această practică nu este prezentă în toate țările europene, unde fortificarea produselor cu acid folic este opțională. Un studiu privind suplimentarea voluntară a produselor cu acid folic a demonstrat persistența în circulația sangvină a formelor nemetabolizate de acid folic, ceea ce denotă că populația este asigurată suficient cu acest preparat din dieta zilnică obișnuită. Suplimentarea produselor în aceste țări ar conduce la exces de acid folic în organism, care ar putea provoca reacții adverse, fapt care urmează a fi demonstrat în studiile viitoare [19].

Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG) recomandă pentru toate femeile gravide administrarea zilnică a 400 mcg de acid folic până la 12 săptămâni de sarcină, iar pentru gravidele cu risc înalt (istoric de DTN în sarcinile anterioare, DTN la gravidă sau rudele de gr.I, utilizarea unor antiepileptice, diabet sau boala celiacă, obezitate gr.III, talasemie sau anemie falciformă) – câte 5 mg zilnic pe toată durata sarcinii [11]. Congresul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG) indică administrarea acidului folic pe toată durata sarcinii: femeile cu risc scăzut – 400 mcg zilnic; femeile cu risc înalt/ cu istoric de DTN în sarcinile precedente – 4 mg zilnic; femeile care planifică o sarcină – 400 mcg acid folic zilnic [12]. Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada recomandă pentru femeile din grupul de risc scăzut câte 0,4 mg de acid folic zilnic începând cu 2-3 luni înainte de concepție până la 12 săptămâni de sarcină, continuarea tratamentului pe durata sarcinii și 4 – 6 săptămâni post-partum pe durata alăptării; pentru grupul de risc moderat (unele comorbidități) – 1,0 mg zilnic cu 3 luni înainte de concepție, pe durata sarcinii și post-partum 4-6 săptămâni pe durata alăptării; pentru grupul de risc sporit – 4,0 mg de acid folic, începând cu 3 luni înainte de concepție, continuând până la 12 săptămâni de gestație, pe parcursul sarcinii apoi, 4-6 săptămâni post-partum pe durata alăptării [13].

OMS recomandă 0,4 mg acid folic zilnic pentru femeile care intenționează să devină gravide, începând cu 3 luni înainte de sarcină și continuând până la 12 săptămâni de gestație și pe tot parcursul sarcinii. Efectul maxim al acidului folic se înregistrează la debutul sarcinii, deoarece închiderea tubului neural se termină în ziua 28 de

gestație și, de multe ori, la acel moment sarcina nu este încă detectată. Administrarea acidului folic după prima lună de gestație nu previne DTN, dar contribuie la menținerea sănătății materne și fetale [16].

Indispensabilă este administrarea acidului folic gravidelor cu epilepsie. Preparatele antiepileptice sunt cunoscute ca având un efect teratogen (1–12%) înalt, cauzat de fenitoină în 7% din cazuri [15]. Acidul valproic are cel mai mare efect teratogen (până la 12%), conducând la apariția DTN în 1–2 % cazuri. Astfel, acidul folic se indică în doze mari ca supliment preconcepțional pentru prevenirea DTN [15].

Conform unor ipoteze, există o legătură între apariția preeclampsiei în trimestrul II de sarcină și suplimentarea cu multivitamine care conțineau acid folic. Se consideră că acidul folic ar putea restabili nivelul scăzut de homocisteină, care s-a dovedit a fi responsabilă de apariția stărilor hipertensive și a preeclampsiei [20, 21, 22].

Necesitățile sporite de acid folic, dieta necorespunzătoare precum și abilitatea fătului de a prelua acidul folic din circulația maternă, pe fundalul unui deficit existent, pot duce la apariția anemiei megaloblastice la mamă. Tratatamentul prevăzut variază de la 0,5–5,0 mg de acid folic de 2-3 ori pe zi cu durata terapiei de la o lună la 4 luni de zile [23,24]. ACOG recomandă o dietă echilibrată cu administrarea de fier și acid folic (1 mg/zi) pentru tratamentul anemiei megaloblastice [25].

Un studiu realizat recent a demonstrat că acidul folic poate reduce riscul pentru apariția greutății mici la naștere comparativ cu vârsta de gestație [26].

Este important și efectul administrării acidului folic asupra apariției autismului la copii. Efectul de prevenire a acestei tulburări a fost observat în cazul când acidul folic este administrat preconcepțional și în primul trimestru de sarcină, deoarece această perioadă este momentul critic sensibil de dezvoltare a sistemului nervos central și al apariției anomaliilor de dezvoltare. Rezultatele unui studiu prospectiv au demonstrat că suplimentarea cu acid folic în doză de 200 – 400 mcg pe zi în intervalul 4 săptămâni preconcepțional și 8 săptămâni de gestație conduce la scăderea riscului de asociere a dereglărilor severe de vorbire printre copiii de 3 ani [27].

Este esențial timpul de inițiere a tratamentului cu acid folic. Astfel, Hind N. Moussa et al. menționează că inițierea administrării acidului folic în trimestrele II și III de sarcină nu va preveni apariția defectului de tub neural și a autismului (Tabelul 1). Însă, utilizarea lui pe toată durata sarcinii și preconcepțional ar avea beneficii pentru prevenirea anemiei, preeclampsiei și restricției de dezvoltare intrauterină a fătului [7].

Tabelul 1. Timpul de administrare a acidului folic și rezultatele sarcinii

Rezultatul/Timpul	Preconcepțional	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III
DTN	++	++	0	0
Preeclampsia	+	+	++	+
Anemia foliodeficientă	+	+	+	+
RDIU	++	++	+	+
Autism	+	+	0	0
++ – benefic. + – puțin benefic. 0 – fără beneficii.				

Sursa: Moussa, Hind N et al. „Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks.” *Future science OA* vol. 2,2 FSO116. 21 Apr. 2016, doi:10.4155/fsoa-2015-0015;

Acidul folic este considerat în general inofensiv, fără reacții adverse notabile. Totuși unii cercetători au presupus reacții adverse ca interferența cu alte preparate, reacții alergice, neurotoxicitate, efecte epileptogene, dereglarea absorbției ionilor de zinc, posibilă malignitate, creșterea susceptibilității malariei, scădere în greutate, tulburări gastrointestinale. Aceste rezultate nu au fost dovedite prin studii dublu oarbe sau placebo-controlate. În plus, multe dintre aceste reacții adverse presupuse sunt deseori asociate manifestărilor clinice din sarcina obișnuită.

În Republica Moldova acidul folic a fost recomandat preconcepțional până la 3 luni de gestație, în doze de la 0,4–5 mg, în funcție de gradul de risc al femeii, conform „Programului național de reducere a afecțiunilor determinate de deficiența de fier și acid folic până în anul 2017” [14]. Din anul 2016 standardele de supraveghere antenatală, prevăd administrarea acidului folic din momentul luării în evidență a gravidei până la 12 săptămâni de sarcină, iar fierul cu scop profilactic – timp de o lună, sau, în scop terapeutic de la depistarea anemiei

Fierul se recomandă tuturor gravidelor în Republica Moldova, în caz de anemie diagnosticată, și anume fier elementar Fe (II) 30-60 mg sub formă de sulfat feros anhidru 320 mg și acid ascorbic 60 mg (Sorbifer Durules), ceea ce corespunde recomandărilor OMS. Administrarea unui drajeu de 2 ori pe zi în tratamentul anemiei asigură aportul zilnic a 120 de mg fier elementar conform recomandărilor internaționale. Preparatele de fier și acid folic sunt prescrise și oferite gratuit gravidelor în cadrul Programului Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. [18].

Fiecare țară ar trebui să dezvolte programe de îngrijiri natale și antenatele de administrare a fierului și acidului folic pentru un adaos adecvat în greutate, de screening pentru toate femeile anemice la vizitele antenatale și post-partum, să prevadă măsuri complementare de combatere a anemiilor și crearea unui comitet de analiză a anemiilor severe.

Materiale și metode.

Cu scopul aprecierii nivelului de administrare a acidului folic și a preparatelor de fier la femeile gravide, a fost

efectuat un studiu prospectiv în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 (Chișinău), în primele 5 luni ale anului 2019. În studiu au fost incluse 296 femei, aflate în perioada post-partum, care au fost chestionate prin intermediul unui chestionar special elaborat. Chestionarul a cuprins 29 de întrebări despre momentul luării gestantei în evidența medicului de familie, informații despre dozele prescrise și folosite de acid folic sau preparatele de fier, consilierea cu privire la durata și importanța folosirii lor pe durata sarcinii.

Rezultate și discuții.

Vârsta pacientelor incluse în studiu era cuprinsă între 18 și 40 ani, fiind în medie de 28,4±0,4 ani. Dintre femeile incluse în studiu, 99 (33,4%) au fost primipare, 93 (31,4%) – secundipare și 104 (35,2%) – multipare.

Conform standardelor de supraveghere a gravidelor din Republica Moldova, acestea trebuie să se prezinte pentru a fi luate în evidența medicului de familie până la termenul de 12 săptămâni de sarcină, cu scopul aprecierii la timp a factorilor de risc, depistarea unor patologii extragenitale, modificarea tratamentului preexistent sarcinii în caz de necesitate și pentru inițierea tratamentului cu acid folic în termene recomandate la nivel național și internațional. Prezentarea tardivă la medicul de familie, pe lângă alte neajunsuri, privează gravida de informația necesară privind necesitatea luării acidului folic în scopul prevenirii DTN, sporind riscul dezvoltării anomaliiilor.

Rezultatele studiului au arătat că 260 (88%) din numărul total de gravide au fost luate în evidența medicului de familie până la 12 săptămâni, ceea ce corespunde cerințelor standardelor de supraveghere antenatală. După termenul recomandat s-au prezentat la medic 12% dintre ele. (Fig. 1). Conform rezultatelor chestionării, în 6,1% cazuri gravidele au fost refuzate de a fi luate în evidența medicului de familie sau reprogramate peste o perioadă de timp din cauza termenului mic al sarcinii. În 4,4% din cazuri, gravidele au întâmpinat dificultăți legate de înregistrarea lor, fiind necesare documente/acte suplimentare sau reprogramări la medicul de familie.

Rezultate studiului au arătat că din cele 296 de femei chestionate doar 244 (82,8%) au luat acid folic în timpul sarcinii, iar 42(17,2 %) femei au menționat că nu au

utilizat acest preparat deoarece nu cunoșteau despre necesitatea administrării lui sau că au aflat despre sarcină după termenul de 12 săptămâni, când considerau inutilă utilizarea lui.

Circa 55% dintre femeile chestionate au menționat că sarcina a fost planificată. Totodată numai 10,8% s-au adresat la medicul de familie pentru un consult preconcepțional și doar 18% au folosit acid folic în această perioadă. Recomandări de administrare a acidului folic

preconcepțional au primit 17% din femei, restul – 1%, utilizându-l din propria inițiativă. Datele obținute demonstrează o adresabilitate preconcepțională redusă printre femeile din republică care planifică o sarcină, dar și faptul că cca ½ din sarcini survenite nu au fost planificate. Potrivit studiului, medicul de familie a recomandat utilizarea acidului folic în 56,8% cazuri, medicul ginecolog în 16,9% din cazuri și 8,4% din femei au utilizat acidul folic din inițiativă proprie.

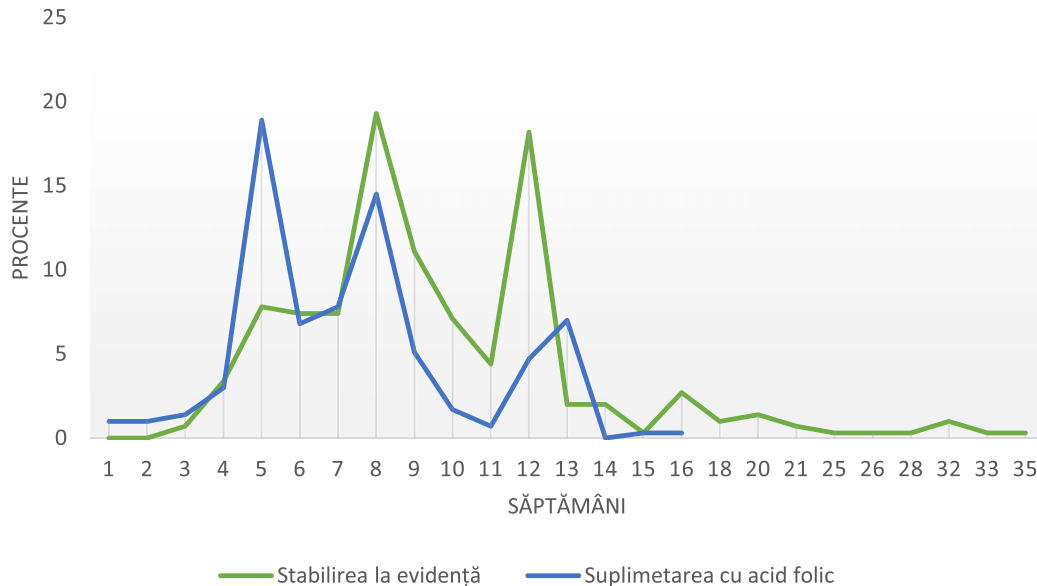


Figura 1. Distribuția gravidelor conform criteriilor: Luarea în evidență medicului de familie și inițierea tratamentului cu acid folic

Este cunoscut faptul că eficiența maximă de administrare a acidului folic este în intervalul de timp până la momentul închiderii tubului neural, sau în primele 28 zile de gestație, însă doar 6,4% dintre gravide au început tratamentul până la acest termen de sarcină. Uneori, embrionul afectat de anomalii de dezvoltare cauzate de deficiența acidului folic este neviabil. Aceasta ar putea fi una din cauzele avorturilor spontane survenite la termene mici de sarcină, sau oprirea în evoluție a embrionului. În studiul nostru, 13,5% dintre femei au raportat avort spontan și 6% sarcini stagnante în evoluție.

Majoritatea femeilor – 245 (82,8%) au început să ia acid folic după ce au aflat că sunt însărcinate, de obicei după 5 săptămâni amenoree. În figura 1 este reprezentată relația dintre luarea în evidență la medic și momentul în care gravidele au început să ia acid folic. Datele obținute denotă că recomandarea suplimentării cu acid folic este aplicată după vizita la medic.

Gravidele au încetat să mai ia acid folic la termenul de 12 săptămâni în 56,4% cazuri, alte 5% înainte de 12 săptămâni, iar 22 % din femei au folosit acidul folic pe parcursul sarcinii. Totodată, 78% dintre gravidele care au utilizat acidul folic cunoscut sau au fost informate despre beneficiile administrării preparatului și au luat supli-

mentul în mod responsabil și conștiincios. Doza administrată a fost diferită: 400 mcg – 26,7% din cazuri; 1 mg – 27,7% din cazuri și 5 mg – 10,8% din cazuri, 17,2% din femei nu au știut doza.

Conform rezultatelor chestionarului, cca 12,5% din femei înregistrează anumiți factori de risc pentru dezvoltarea malformațiilor la făt, inclusiv vârsta peste 35 ani – 10,8%, copii născuți cu anomalii de dezvoltare în anamneză – 1,4% și sindromul Down la rude de gr. I – 1 caz. Spina bifida la rudele de gr. I nu a fost menționată de nici una dintre respondente. Circa 84,1% din numărul de femei chestionate, au relatat că au discutat cu medicul de familie și au fost atenționate despre prezența acestor factori de risc.

Un alt obiectiv al acestui studiu a fost de a determina câte femei au fost diagnosticate cu anemie pe parcursul sarcinii și gradul de administrare ulterioară a preparatelor de fier. În urma analizei datelor chestionarului s-a depistat că 32(10,8%) femei sufereau de anemie înainte de sarcină. În timpul sarcinii, odată cu creșterea necesităților metabolice și de dezvoltare ale fătului, anemia a fost diagnosticată în 42,6 % din cazuri. Dintre acestea anemia de gradul I a constituit 76,2% cazuri, de gradul II – 23% și de gradul III – 0,8% cazuri.

În timpul sarcinii, 224(76%) respondente au utilizat suplimentarea cu fier în scop profilactic și terapeutic. Tratamentul a fost inițiat fie de la începutul sarcinii, fie pe parcursul ei, dar din diferite motive 46% gravide l-au utilizat neîntrerupt, ceea ce demonstrează că jumătate dintre gravide au necesități sporite de fier în timpul sarcinii. Astfel, recomandarea actualizată din Standardele de Supraveghere de a folosi preparate de fier pe tot parcursul sarcinii, indiferent, de indicii hemoglobinei, este argumentată.

Preparatul de fier Sorbifer, propus de Compania de asigurări, a fost folosit de 59,5% de gravide. Din motivul unor reacții adverse(constipație, diaree, greață, vomă) 19,3% gravide au preferat alte forme comerciale.

Majoritatea femeilor chestionate(81,1%) consideră că au avut o dietă echilibrată cu fructe, legume și proteine pe parcursul sarcinii. Totodată, rezultatele studiului demonstrează că în realitate acest indicator fie este mai mic, fie conceptul de dietă echilibrată este diferit decât cel recomandat.

Cu toate că preparatele de fier și acidul folic se eliberează gravidelor gratuit, 23% dintre ele au răspuns că au procurat medicamentele, deoarece nu li s-a oferit sau nu au solicitat rețeta compensată. 16,6% dintre gravide au refuzat medicamentele gratuite, motivând prin dorința de a achiziționa individual preparatul. În ceea ce privește preparatele de fier, 23,6% gravide au refuzat preparatul oferit gratis, invocând reacții adverse la preparatul propus. Ele au utilizat altă formă comercială, pe care o tolerau mai ușor.

Concluzii

1. Rezultatele studiului prezentat au demonstrat lacune în administrarea eficientă a acidului folic, legate de timpul limitat de necesitate imperioasă a vitaminei, lipsa sau indiferența în procesul de planificare familială și, în unele cazuri, de responsabilitatea scăzută a gravidelor.
2. Pe parcursul sarcinii preparatele de fier au fost luate de către gravide cu o atenție sporită datorită detectării oportune a anemiei de divers grad și a efectului curativ al preparatelor de fier la orice termen de gestație.
3. Republica Moldova a actualizat recent recomandările de utilizare perinatală a preparatelor de fier și acid folic în conformitate cu indicațiile OMS pentru regiunea dată. Aceasta a fost o acțiune indispensabilă, deoarece studiile au confirmat necesitatea modificărilor.
4. Se impun în continuare acțiuni de informare a personalului medical implicat în supravegherea antenatală a gravidelor despre necesitatea respectării actualizărilor în administrarea preparatelor de fier și acid folic, precum și măsuri de sensibilizare a populației privind respectarea cu strictețe recomandările de suplimentare

tare a dietei cu preparatele necesare în timpul sarcinii pentru o dezvoltare sănătoasă a fătului și evoluția normală a perioadei de gestație.

Bibliografie

1. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. World wide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization (WHO); 2008 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf);
2. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015;
3. The clinical use of blood in general medicine, obstetrics, paediatrics, surgery&anaesthesia, trauma & burns. Geneva: World Health Organization; 1998 (http://www.who.int/blood_safety/clinical_use/en/Manual_EN.pdf);
4. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>;
5. Iron and folate supplementation: integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Standards for maternal and neonatal care 1.8. Geneva: Department of Making Pregnancy Safer, World Health Organization; 2006 (http://www.who.int/reproductive_health/publications/maternal_perinatal_health/iron_folate_supplementation.pdf, accessed 29 September 2016).;
6. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD004736.
7. Moussa, Hind N et al. „Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks.” Future science OA vol. 2,2 FSO116. 21 Apr. 2016, doi:10.4155/fsoa-2015-0015;
8. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet, 1991;338(8760), p.131–137.
9. Centers for Disease Prevention. Folate status in women of child bearing age, by race/ethnicity – United States, 1999–2000, 2001–2002, and 2003–2004. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep., 2007, 55(51–52), p.1377–1380.
10. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet, 2001, 358(9298), p. 2069–2073.
11. Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy. www.rcog.org.uk/globalassets;

12. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. Number 44, July 2003. *Obstet. Gynecol.* 102(1), p.203–213.
13. SOGC Clinical Practice Guideline. No 324. <http://sogc.org>:
14. HG nr. 171 din 19.03.2012 Cu privire la aprobarea unor măsuri de reducere a afecțiunilor determinate de deficiența de fier și acid folic până în anul 2017. 23.03.2012 în *Monitorul Oficial* Nr. 54-59 art Nr : 201.
15. Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am. J. Med. Genet.*, 2012, 158A(8), p.2071–2090.
16. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Source Geneva: World Health Organization; 2018;
17. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Review* 2015, Issue 12. Art. No.: CD007950.
18. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=326302>;
19. Sweeney MR, Staines A, Daly L et al. Persistent circulating unmetabolised folic acid in a setting of liberal voluntary folic acid fortification. Implications for further mandatory fortification? *BMC Public Health*, 2009, 9, p.295.
20. Wen SW, Chen XK, Rodger M et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 198(1), p.45e41–47e41.
21. Bodnar LM, Tang G, Ness RB. et al. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of pre-eclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 2006, 164(5), p.470–477.
22. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 156(9), p.806–812.
23. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000, 900, p.125–136.
24. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent pregnancy loss. *Obstet. Gynecol.* 2000, 95(4), p. 519–524.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: Anemia in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2008, 112, p.201.
26. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2015, 122(4), p.478–490.
27. Roth C, Magnus P, Schjolberg S et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA*, 2011, 306(14), p.1566–1573.
28. Suren P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013, 309(6), p.570–577.

ULIANA TABUICA

MANAGEMENTUL COLPOSCOPIC ÎN FUNCȚIE DE REZULTATUL TESTULUI CITOLOGIC CERVICAL (TESTUL PAPANICOLAU)

*Catedra obstetrică-ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Centrul de referință în colposcopie, Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

COLPOSCOPIC MANAGEMENT DEPENDING ON CYTOLOGICAL TEST RESULTS

Cervical cancer incidence and mortality rates in the Republic of Moldova are very high and cervical cancer accounts for about 40% of all female cancers.

Effective cervical screening programs can prevent up to 80% of cervical cancers, but reductions of this magnitude will not be seen unless all the component services, including screening procedures conducted at the primary healthcare level, cervical cytology and colposcopy – are all of the highest quality. Thus, high-quality colposcopy is an essential component of a safe, effective and cost-efficient cervical screening program. In this article are presented the algorithms of colposcopic management depending on cytological result, as well as indications for referral to colposcopic examination. Thus, the main indications for colposcopy are: repeated low grade cytological abnormalities (ASC-US, LSIL), high grade abnormalities (HSIL, ASC-H), glandular abnormalities, as well as clinical indications (clinically suspicious cervix, symptomatic patients, especially with postcoital bleeding).

РЕЗЮМЕ

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА (ТЕСТА ПАПАНИКОЛАУ)

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки очень высоки в Республике Молдова и занимают примерно 40% в структуре онкологических заболеваний репродуктивной системы женщин.

Эффективные программы скрининга шейки матки могут предупредить до 80% случаев заболеваемости, но это снижение невозможно до тех пор пока все медицинские службы, такие как первичная медицинская помощь, цитологические и гистологические лаборатории и кольпоскопия не будут на самом высоком уровне. Высококачественная кольпоскопия является основным компонентом безопасной, эффективной и экономически выгодной программы скрининга шейки матки.

В данной статье представлены алгоритмы кольпоскопического ведения в зависимости от результата цитологического теста (теста Папаниколау), а также показания для кольпоскопического исследования.

Таким образом, показаниями для кольпоскопии являются: повторные цитологические аномалии низкого уровня (ASC-US, LSIL), аномалии высокого уровня (HSIL, ASC-H), железистые атипии, а также и клинические показания (клинически подозрительная шейка, симптоматические пациентки, особенно с посткоитальными кровотечениями).

Actualmente, în Republica Moldova, cancerul cervical se plasează pe locul 7 în structura maladiilor oncologice, însă rămâne pe locul 3 între cancere la femei și pe locul 2 în structura cancerului aparatului reproductiv feminin, ocupând aproximativ 40% dintre acestea.

Cancerul cervical poate fi prevenit cel mai eficient prin screening, obiectivul principal al căruia este de a identifica femeile care prezintă leziuni pre-invasive, astfel încât acestea din urmă să fie eliminate, prevenind astfel

dezvoltarea cancerului de col uterin invaziv. Unul din principalele instrumente în prevenirea cancerului cervical este screeningul cervical, care este un proces complex, în mai multe etape, iar colposcopia de calitate înaltă este esențială pentru un screening eficient. Scopul principal al colposcopiei nu este identificarea cancerului, ci identificarea, descrierea și tratamentul leziunilor precanceroase pentru a preveni cancerul cervical. Leziunile cervicale, odată identificate la etapa precanceroasă, pot fi tratate simplu și cost-eficient în condiții de ambulatoriu.

Programele de screening cervical bine organizate și mecanisme adecvate de investigații suplimentare și tratare specializată a femeilor cu rezultate pozitive la screening pot reduce atât incidența, cât și mortalitatea prin cancer de col uterin cu <80%.

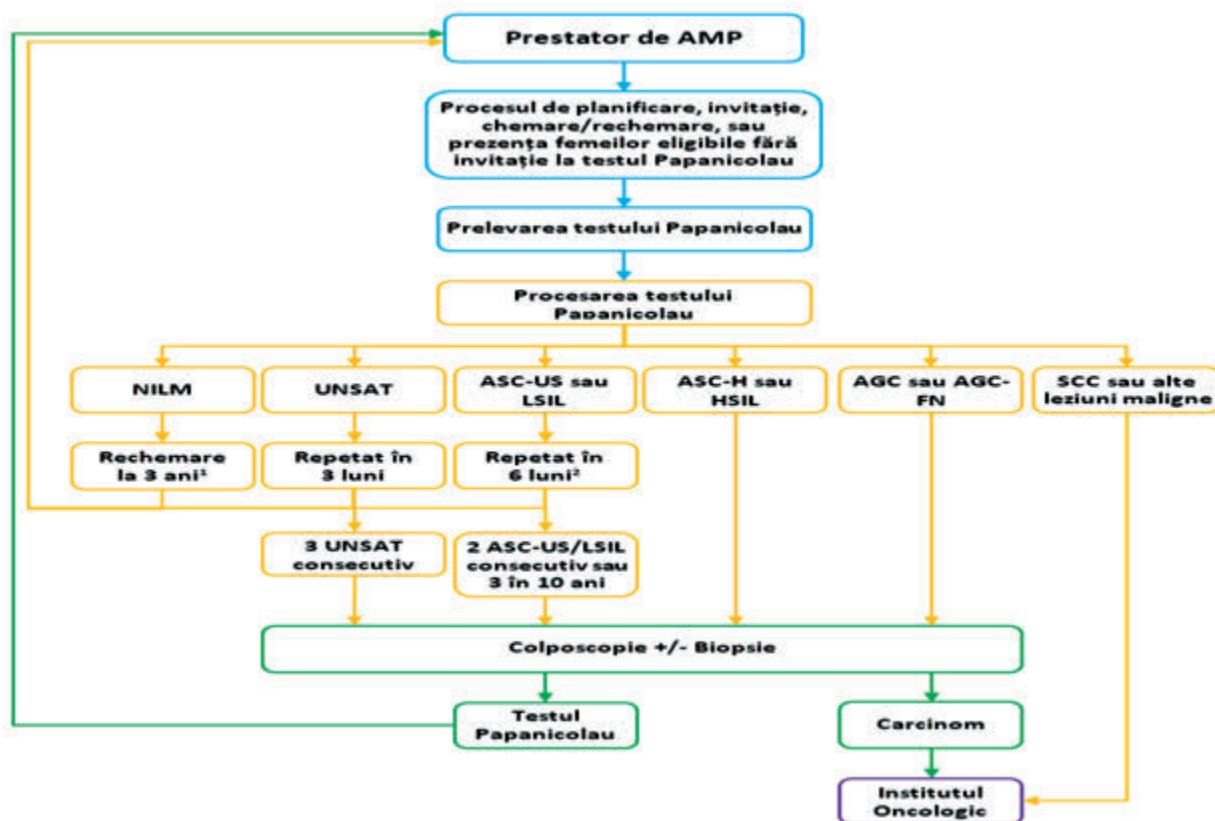
Screeningul de col uterin este un proces complex, în mai multe etape, care include:

- Identificarea și caracterizarea populației care urmează să fie supusă screeningului.
- Educația și promovarea cunoștințelor în rândul populației, în scopul sensibilizării privind beneficiile screeningului și al creșterii participării.
- Recrutarea și consilierea fiecărei persoane, evaluarea riscului personal și efectuarea testului de screening.
- Procesarea de laborator a testului de screening.
- Utilizarea rezultatului testului de screening, împreună

cu anamneza și profilul clinic al persoanei, pentru a planifica managementul ulterior:

- Rechemare pentru screeningul de rutină
- Monitorizare strictă
- Referire pentru monitorizare.
- În cazul referirii pentru monitorizare, reevaluarea riscului persoanei pe baza rezultatelor monitorizării, ținând cont de rezultatul testului de screening, de anamneza și profilul clinic al persoanei, pentru a planifica managementul ulterior:
 - Supraveghere intensă
 - Referire pentru tratament local
 - Referire pentru tratamentul cancerului.

Algoritmul de screening cervical și managementul în funcție de rezultatul citologic sunt prezentate în Figura 1.



ABREVIERILE ȘI SEMNIFICAȚIA REZULTATELOR CITOLOGICE

UNSAT	Nesatisfăcător	HSIL	Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt
NILM	Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne	SCC	Carcinom scuamocelular
ASC-US	Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată	AGC	Celule glandulare atipice
ASC-H	Celule scuamoase atipice – nu exclud HSIL	AGC, FN	Celule glandulare atipice, modificări sugestive pentru neoplazie
LSIL	Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut	NOS	Leziune nespecifică

Fig. 1. Algoritmul de screening cervical și management în funcție de rezultatul citologic

Colposcopia este o metodă esențială pentru triajul femeilor depistate cu abnormalități citologice cervicale în cadrul Programelor de screening și reprezintă un examen direct al colului uterin și al vaginului cu ajutorul unui aparat optic specializat (colposcop), care permite examinarea microscopică *in vivo* a epiteliului cervical și vaginal cu mărirea de la 6 la peste 40 de ori. Valoarea predictivă a colposcopiei este una moderată și depinde în mare măsură de gradul de calificare și experiența practică a specialistului în colposcopie. În prezent, este unica metodă maximal efectivă în depistarea stărilor precanceroase și a malignizărilor, oferind posibilitatea recoltării simultane a biopsiei țintite.

Medicii care prestează serviciul de colposcopie trebuie să echilibreze riscurile și beneficiile rezultate și să opteze pentru servicii sigure, eficiente și rentabile. Formarea și

acreditarea colposcopiștilor este crucială în asigurarea dezvoltării și menținerii competențelor necesare.

Criteriile de referire la colposcopie:

1. Referirea pe baza unui test citologic anormal

Serviciile de colposcopie trebuie gestionate eficient pentru a utiliza în mod optim capacitatea disponibilă și trebuie să fie adresate femeilor cu risc de CIN de grad înalt. Vizitele la colposcopie urmează a fi acordate și prioritizate în funcție de anomalia prezentă. Trebuie depuse toate eforturile pentru a facilita o programare în timpul recomandat; necesar de prevenit riscul de neprezentare la colposcopie, precum și anxietatea inutilă pentru femei.

Indicațiile citologice de referire la colposcopie sunt prezentate în tabelul 1

Tabelul 1. Indicațiile citologice de referire la colposcopie

Rezultatul testului citologic	Tipul vizitei și timpul de prezentare la colposcopie
<ul style="list-style-type: none"> Citologii nesatisfăcătoare recurente (de 3 ori) ASC-US recurent (al doilea rezultat cu ASC-US) LSIL recurent (al doilea rezultat cu LSIL) Anormalități citologice de grad redus după tratament 	Programate – ținta este ca 90% cazuri să ajungă la colposcopie timp de 4 săptămâni de la referire
<ul style="list-style-type: none"> HSIL ASC-H Abnormalități glandulare suspecte 	Rapide – ținta este ca 90% cazuri să ajungă la colposcopie timp de 2 săptămâni de la referire
<ul style="list-style-type: none"> Cancer invaziv suspect 	Urgente – ținta este ca 90% cazuri să ajungă la colposcopie timp de 1 săptămână de la referire

Evidențe pentru criteriile citologice de referire la colposcopie:

a) Anormalități scuamoase de grad înalt (HSIL).

Femeile cu anomalii citologice de grad înalt ar trebui să fie referite pentru o evaluare colposcopică și biopsie, deoarece majoritatea acestor femei au CIN3 și necesită tratament. Circa 90% dintre femeile care prezintă HSIL s-au dovedit a avea CIN2+ confirmat histologic.

b) Anormalități scuamoase de grad scăzut.

Displazia ușoară (LSIL) este prezentă în 2-3% din toate citologiile cervicale. Managementul este controversat deoarece, deși multe femei au schimbări ușoare care vor regresa spontan, unele vor avea CIN2 care necesită tratament. Există două politici alternative de gestionare. Politica tradițională de supraveghere citologică se bazează pe convingerea că majoritatea acestor anomalii vor reveni la normal în timp și referirea la colposcopie este rezervată femeilor cu citologie persistentă anormală sau celor care dezvoltă schimbări grave.

Deși studiile retrospective ale programelor de screening bine organizate sugerează că femeile care sunt urmărite cu succes nu au un risc crescut de cancer de col uterin, o biopsie trebuie să fie prelevată atunci când schimbările citologice persistă, deoarece aceste femei prezintă un

risc crescut de CIN2+. Femeile cu un test citologic LSIL trebuie să fie referite la o prelevare citologică repetată la un interval de șase luni cu efectuarea unei colposcopii după un al doilea rezultat ASC-US sau LSIL (standard minim).

c) ASC-US.

ASC-US este prezent în 4-5% din toate citologiile cervicale. Doar o minoritate dintre aceste femei au CIN de grad înalt și în multe cazuri aceste anomalii vor regresa spontan. În timp ce riscul de CIN după un singur test citologic ASC-US este scăzut, femeile cu modificări persistente au un risc crescut de a dezvolta CIN2+ în timp și este recomandată o monitorizare atentă. Femeile ar trebui să fie îndreptate pentru colposcopie după două rezultate ASC-US sau dacă trei teste în ultimii 10 ani au fost anormale.

d) ASC-H.

Femeile cu ASC-H au un risc sporit de CIN2+ și trebuie să fie referite la colposcopie.

e) Abnormalități glandulare.

Anomaliile citologice pot să reflecte schimbări precanceroase în glandele cervicale, numite AGC. Aceste anomalii sunt mai puțin frecvente decât cele scuamoase

și sunt dificil de detectat și tratat. Femeile ar trebui să fie referite la colposcopie după un test citologic care indică modificări nucleare limitate în celulele endocervicale, deoarece aceste femei au rate crescute de malignizare (4-16%) și stări preinvazive (17-40%).

2. Anormalitățile citologice după tratament.

Femeile care au urmat anterior tratament pentru CIN reprezintă un grup cu risc crescut de atipii celulare care este de cinci ori mai mare decât cel al femeilor cu un istoric citologic normal. În plus, femeile care dezvoltă atipii celulare recurente după tratament sunt susceptibile de a fi mai îngrijorate în legătură cu orice rezultat al testului de frotiu care nu este normal. Această anxietate reiese din descoperirea unor celule anormale care sunt percepute ca «celule canceroase». Femeile ar trebui să fie referite la colposcopie dacă dezvoltă orice atipie citologică de orice grad după tratamentul CIN, deoarece aceste femei prezintă un risc crescut de apariție a cancerului și intervenția timpurie va oferi mai multă siguranță.

3. Alte indicații citologice.

Femeile cu trei teste citologice inadecvate consecutive trebuie să fie referite la colposcopie pentru a asigura o prelevare mai bună a frotiului citologic și pentru a exclude existența cancerului.

Sumarul indicațiilor citologice de referire la colposcopie sunt prezentate în figura 1.

4. Referirea la colposcopie după alte indicații.

Este frecvent ca femeile cu alte indicații decât cele citologice să fie referite la colposcopie sau consult ginecologic. Obiectivul pentru managementul acestor cazuri este definitivarea diagnosticului și asigurarea că leziunile cervicale clinic relevante sunt tratate oportun.

1. Cervix suspicios clinic:

- Femeile cu un col uterin clinic suspect trebuie să fie examinate în termen de patru săptămâni de la referire

2. Sângerări vaginale anormale (postcoitale):

- Femeile cu sângerare vaginală anormală trebuie să fie examinate în valve înainte de a fi referite la colposcopie, care trebuie să fie efectuată timp de patru săptămâni
- Femeile sub 35 ani cu sângerări postcoitale trebuie testate pentru o infecție cu *Chlamydia trachomatis*. Este important să se efectueze o examinare în valve a femeilor cu hemoragie intermenstruală precum și a femeilor cu menstruații continue «nonstop».

Bibliografie

1. S. Kelly, Guidelines for Quality Assurance in Cervical Screening [Ghid pentru asigurarea calității în screeningul de col uterin], National Cancer Screening Service, 2009, p. 152.
2. Arbyn M., Antilla A, Jordan J. și alții (2008). Ghidul european pentru asigurarea calității în screeningul cancerului de col uterin (ediția a doua), Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului, Direcția Generală Sănătate și Protecția Consumatorilor.
3. Public Health England. NHSCSP. Guidance for Good Practice in Cervical Screening, 4th Edition [Ghid pentru bunele practici în screeningul de col uterin, ediția a patra]. Iulie 2014.
4. National Cancer Screening Service: CervicalCheck. Guidelines for Quality Assurance in Cervical Screening, 2nd Edition [Ghid pentru asigurarea calității în screeningul de col uterin], Irlanda, august 2013.

MIHAELA BURAC, VALENTIN FRIPTU

DISFUNȚIA ENDOMETRIALĂ LA PACIENTELE CU INFERTILITATE PRIMARĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

SUMMARY

ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY INFERTILITY

Introduction. Endometrial dysfunction represent the morpho-functional changes of the endometrium, which can be reversible or irreversible, grounded by molecular mechanisms disruptions, which subsequently lead to infertility, embryo implantation deficiency, placental insufficiency, or even embryo death.

The aim of the study. Evaluation of clinical and morphological particularities of endometrial dysfunction in primary infertility patients.

Material and methods. A prospective study was conducted, which included 96 patients divided into two groups. The study group (L_1) included 48 primary infertility patients and control group (L_0) – 48 fertile patients. In both groups, we performed the endometrial biopsy in the proliferative phase with the Pipelle endometrial aspiration curette. The study was approved by the Research Ethics Commission of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova (No. 79/62 of 26.04.2017). The patients signed an informed consent to participate in the research. The statistical analysis was performed using SPSS 20 and Microsoft Excel 2016.

Results. The mean age of the patients in the study group was $29,0 \pm 4,58$ and in the control group $29,2 \pm 4,29$ ($p=0,801$). In the study group the duration of infertility was mostly: 2 years – 20,8%, 3 years – 22,9% and more than 5 years – 27,1%. The most representative bacteria in the endometrium of the patients with primary infertility was *Lactobacillus* spp. 75%, $\chi^2 = 0,236$; $p = 0,627$; followed by *Ureaplasma urealiticum + parvum* in 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; $p = 0,001$; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1,640$; $p = 0,20$; *Enterobacteriaceae* 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; $p = 0,002$ which lead to inflammatory changes in the endometrium of primary infertility patients in 79,2%, $\chi^2 = 22,238$; $p < 0,001$.

Conclusion. In our study we have demonstrated that the patients with primary infertility, more often compared with fertile patients suffer from gynecological pathologies, sexually transmitted diseases and also their endometrium is populated by a number of bacteria whose composition and quantity differ in fertile patients and in those that suffer from infertility.

Key words. endometrium, primary infertility, endometrial microbiome, microbiome in reproduction.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Введение. Дисфункция эндометрия – это морфофункциональные изменения эндометрия, которые могут быть обратимыми или необратимыми, основанными на нарушениях молекулярных механизмов, которые впоследствии приводят к бесплодию, нарушению имплантации эмбриона, плацентарной недостаточности, гибели эмбриона.

Цель исследования. Оценка клинико-морфологических особенностей дисфункции эндометрия у пациенток с первичным бесплодием.

Материал и методы. Было проведено проспективное когортное исследование с участием 96 пациенток, разделенных на 2 группы. В основную группу (L_1) вошли 48 пациенток с установленным диагнозом первичного бесплодия, а в контрольную группу (L_0) – 48 фертильных пациенток. В обеих группах мы провели биопсию эндометрия в пролиферативной фазе с помощью аспирационной кюретки эндометрия Pipelle.

Протокол этого исследования был одобрен Комитетом по этике исследований Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова (№ 79/62 от 26.04.2017). Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистические данные были обработаны в SPSS 20 и Microsoft Excel 2016.

Результаты. Средний возраст пациенток в основной группе составил $29,0 \pm 4,58$, а в контрольной группе $29,2 \pm 4,29$ ($p = 0,801$). В основной группе продолжительность бесплодия была в основном: 2 года – 20,8%, 3 года – 22,9% и более 5 лет – 27,1%. Наиболее представительными бактериями в эндометрии пациенток с первичным бесплодием был *Lactobacillus spp.* 75%, $\chi^2 = 0,236$; $p = 0,627$; с последующим *Ureaplasma urealiticum + parvum* в 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; $p < 0,001$; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1640$; $p = 0,20$; *Enterobacteriaceae* 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; $p = 0,002$, что привело к воспалительным изменениям эндометрия у пациенток с первичным бесплодием в 79,2%, $\chi^2 = 22,238$; $p < 0,001$.

Закключение. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что пациенты с первичным бесплодием, чаще по сравнению с фертильными пациентами, страдают гинекологическими патологиями, инфекциями, передающимися половым путем, а также их эндометрий населяется рядом бактерий, состав и количество которых различаются у фертильных пациентов и у тех, которые страдают бесплодием.

Ключевые слова. эндометрий, первичное бесплодие, микробиом эндометрия, микробиом в репродукции.

Introducere. Endometrul reprezintă un organ unic în organismul feminin, în care au loc interacțiuni moleculare complexe ale substanțelor biologice active, cu scop de a crea condiții optime pentru cea mai importantă funcție a acestuia – implantarea ovulului și dezvoltarea armonioasă a sarcinii [1]. Endometrul este studiat de către cercetători timp de multe decenii, dar până în prezent nu a fost posibilă dezvăluirea activității sale funcționale până la capăt. Trebuie remarcat faptul că primele mențiuni referitoare la endometru, și anume la patologia acestuia, ca fiind cauză a infertilității, se regăsesc în lucrările lui Hippocrates. Odată cu dezvoltarea medicinei, cunoștințele despre structura și activitatea funcțională a endometrului s-au extins cu mult [16].

Endometrul este un sistem complex și interconectat, reprezentat de epiteliul luminal și cel glandular, stroma și componentul vascular. De la stadiul incipient al fazei de proliferare până la faza târzie a secreției, epiteliul glandelor și celulele stromale se caracterizează prin heterogenitate, care asigură procesele de adaptare celulară la condițiile de mediu și activarea mecanismelor de rezervă [1, 4, 7]. Orice factor patogen care acționează asupra endometrului la diferite nivele duce ulterior la modificarea stării morfofuncționale a acestuia și la dezvoltarea disfuncției endometriale care servește drept cauză pentru un șir de patologii reproductive, așa ca infertilitatea, eșecul de implantare, avortul spontan recurent, sarcina stagnată etc. Prin aplicarea metodelor de studiu moderne ale endometrului, cum sunt metoda molecular-genetică, imunologică și metoda morfologică, s-a constatat că, indiferent de mecanismele etiopatogenetice care stau la baza patologiilor organelor genitale (inflamatorii, proliferative, hiperplastice) acțiunea acestora asupra endometrului, directă sau indirectă, duce la un complex de modificări care ulterior determină dezvoltarea disfuncției endometriale [5]. Identificarea cauzelor afectării endometrului la pacientele cu infertilitate secundară, este posibilă în proporție de 90%, în timp ce la pacientele cu infertilitate primară nu se cunosc pe deplin care sunt

factorii patogeni și care sunt schimbările endometrului provocate de către acestea [9, 12, 14, 22].

Material și metode. A fost efectuat un studiu prospectiv de cohortă la catedra de Obstetrică, ginecologie și reproducere umană la baza clinică IMSP SCM nr.1, IMSP Maternitatea nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluse 96 de paciente divizate în 2 loturi. Lotul de studiu (L_1) era format din 48 de paciente cu diagnosticul stabilit de infertilitate primară, iar lotul de control (L_0) din 48 de paciente fertile.

Protocolul acestui studiu a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, (nr. 79/62 din 26.04.2017). Pacientele au semnat consimțământul informat cu privire la participarea în cercetare.

Criteriile de includere pentru grupul de studiu au fost: pacientele care suferă de infertilitate primară cu indicații pentru laparoscopie și histeroscopie, vârsta pacientelor 20 – 40 ani, lipsa tratamentului hormonal și a antibioterapiei în ultimele 6 luni, lipsa manipulațiilor intrauterine în anamneză, acordul de participare în cercetare. Criteriile de includere pentru lotul de control: pacientele ce au avut în anamneză o naștere cu un făt viu în ultimii 2 ani și nu alăptează, pacientele ce nu au anamneza ginecologică reproductivă complicată (infertilitate, avort spontan, sarcină stagnată), lipsa tratamentului hormonal și antibioterapiei în ultimele 6 luni, acord de participare în cercetare.

Criteriile de excludere din cercetare au fost: pacientele cu infecție genitală acută, cu vârsta < 20 ani și > 40 ani, cele care suferă de malformații congenitale ale uterului, care au fost supuse anterior unor manipulații chirurgicale intrauterine, cele cu hiperplazia atipică a endometrului, pacientele care au refuzat participarea benevolă în cercetare.

Examinarea clinică a constatat în evaluarea acuzelor și anamneza pacientelor. Anamneza a vizat vârsta medea a

menarhei, stabilirea funcției menstruale, durata și variațiile ciclului menstrual și ale fluxului menstrual. S-a evaluat regularitatea ciclului menstrual, s-au diagnosticat unele patologii ca dismenoreea, sindromul dolo la debutul menarhei, dispareunia, prezența durerii în timpul și în afara menstruației. În studiul datelor anamnestice s-a acordat atenție următorilor factori: fundalului premorbid, afecțiunile ginecologice și extragenitale, în special tulburările legate de funcția reproductivă și menstruală a pacientelor. Au fost determinați factorii care au provocat boala. Pacientele au fost supuse și unui examen fizic și ginecologic general, li s-a efectuat biopsia endometrială Pipelle (chiureta endometrială Pipelle de Cornier „Cooper Surgical” SUA) în faza proliferativă a ciclului menstrual. Ulterior a fost apreciat microbiomul endometrial utilizând setul de reactivi „Femoflor – 16” („DNA – Technology”, Moscova, Federația Rusă) și citokinele pro- și antiinflamatorii IL1 β , IL8, IL10, IL4.

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat utilizând Microsoft Excel 2016 și SPSS 20. Rezultatele sunt exprimate ca valori medii \pm deviație standard pentru variabi-

lele parametrice, iar pentru cele categoricale în procente. Pentru analiza corelației s-a aplicat testul Pearson. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultatele studiului. Studiul a inclus 96 de paciente care au corespuns criteriilor de includere. Ele au fost divizate în două loturi: L_1 – lotul de studiu, care a inclus 48 de paciente cu infertilitate primară și L_0 – lotul de control, 48 de paciente fertile.

Structura infertilității primare la pacientele incluse în studiu a constituit: sindromul ovarelor polichistice – 35,4% ($n=17$), $\chi^2 = 20,65$; $p < 0,001$; salpingită cronică bilaterală – 50,0% ($n=24$), $\chi^2 = 32,00$; $p < 0,001$; hidrosalpinx – 25,0% ($n=12$), $\chi^2 = 13,71$; $p < 0,001$; miom uterin subseros sau intramural – 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,55$; $p < 0,05$; proces aderențial în bazinul mic – 37,5% ($n=18$), $\chi^2 = 22,15$; $p < 0,001$, chist ovarian – 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,55$; $p < 0,05$; infertilitate primară de cauză necunoscută 4,2% ($n=2$), – până la 1 an, 10,4% ($n=5$) – un an, 20,8% ($n=10$) – 2 ani, 22,9% ($n=11$) – 3 ani, 6,3% ($n=3$) – 4 ani, 8,3% ($n=4$) – 5 ani și 27,1% ($n=13$) mai mult de 5 ani (Fig.1).

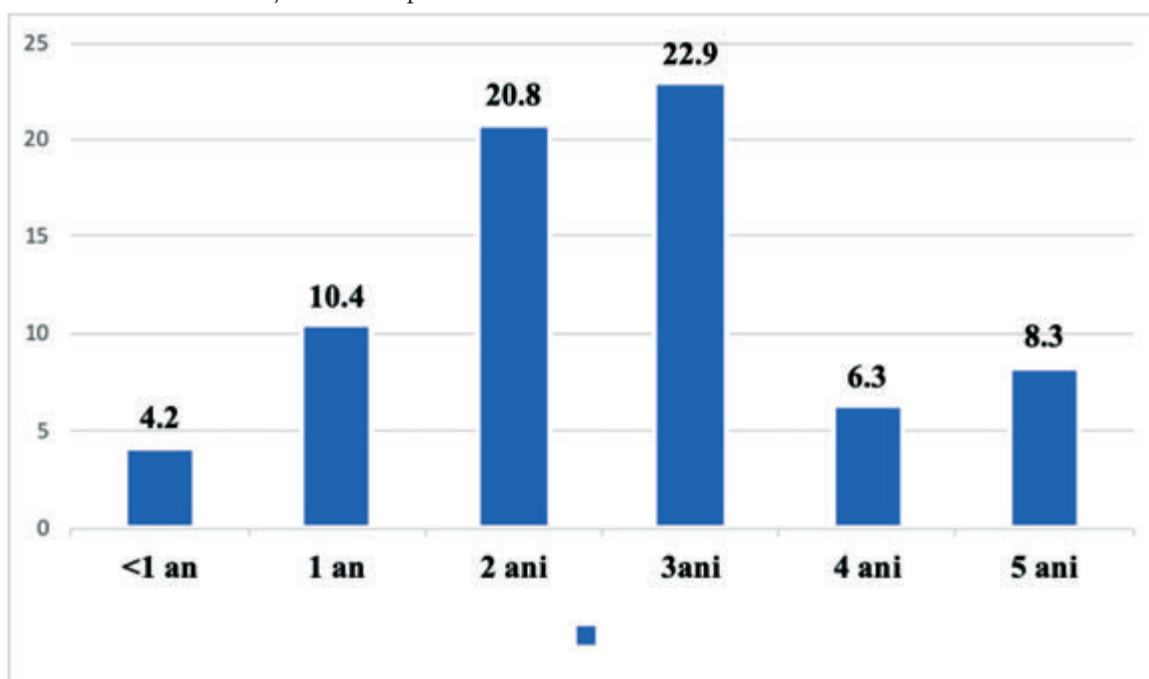


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de durata infertilității primare (%).

În urma studierii particularităților ciclului menstrual am constatat că fiecare a 5-a pacientă cu infertilitate primară prezenta hipomenoree, comparativ cu pacientele fertile 18,8% ($n=9$) vs 2,1% ($n=1$), $\chi^2 = 7,839$; $p = 0,020$. Sângerări intermenstruale și postcoitale s-au atestat doar în cazul pacienților din grupul de studiu, cu o frecvență de 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,551$; $p = 0,006$ și, respectiv, 4,2% ($n=2$) $\chi^2 = 2,043$; $p = 0,15$. Acuze la algodimenoree au prezentat mai des pacientele din lotul de studiu – 60,4% ($n=29$) vs lotul de control 35,4% ($n=17$), $\chi^2 = 6,010$; $p = 0,014$. Fiecare a 2-a pacientă din lotul de studiu a raportat că suferă de sindrom premenstrual (47,9% ($n=23$) vs 29,2% ($n=14$), $\chi^2 = 3,562$; $p = 0,059$), iar fiecare a 5-a

de disporeunie (L_1 20,8% ($n=10$) vs L_0 4,2% ($n=2$), $\chi^2 = 8,095$; $p = 0,014$).

Analiza anamnezei a evidențiat prezența următoarelor patologii ginecologice: afecțiunile trompelor uterine a constituit în L_1 68,8% ($n=33$) cazuri vs L_0 0% ($n=0$) cazuri, $\chi^2 = 50,28$; $p < 0,001$, afecțiunile ovarelor în L_1 52,1% ($n=25$) vs L_0 8,3% ($n=4$), $\chi^2 = 21,78$; $p < 0,001$, afecțiunile uterului L_1 16,7% ($n=8$) vs L_0 2,1% ($n=1$), $\chi^2 = 6,008$; $p = 0,014$; dintre care polipi endometriali în 2,1% ($n=1$) vs 0% ($n=0$), miom uterin intramural 2,1% ($n=1$) vs 0% ($n=0$), miom uterin subseros 14,6% ($n=7$) vs 2,1% ($n=1$), miom uterin multinodular în 2,1% ($n=1$)

vs 0% (n=0). Fiecare a 5-a pacientă din grupul de studiu a suportat o maladie cu transmitere sexuală pe parcursul vieții: L₁ 22,9% (n=11) cazuri, vs L₀ 6,3% (n=3) cazuri, $\chi^2 = 5,352$; p = 0,021.

Rata de detecție a microbilor prin reacția de polimerizare în lanț a fost în mare parte similară, dar unele specii microbiene au fost identificate cu prevalență în lotul de studiu. Cea mai reprezentativă bacterie din endometrul pacientelor cu infertilitate primară a fost *Lactobacillus* spp. – 75%, $\chi^2 = 0,236$; p = 0,627; urmată de către *Ureaplasma urealyticum* + *parvum* – 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; p<0,001; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1,640$; p = 0,20 și *Enterobacteriaceae* – 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; p = 0,002.

Rezultatele investigației histologice a biopsiilor endometriale au arătat că în ambele grupuri erau prezente modificări histologice inflamatorii în endometru, cu o prevalență aparentă în grupul pacientelor cu infertilitate primară – 79,2% (n = 38) față de grupul pacientelor fertile – 31,3% (n = 15) $\chi^2 = 22,238$; p<0,001.

Cercetând frecvența bacteriilor depistate în endometrul pacientelor cu infertilitate primară și cu modificări inflamatorii depistate la examenul histologic, am obținut următoarele date: cel mai frecvent, în 71,1% cazuri s-au depistat *Lactobacillus* spp., urmate de *Ureaplasma* (*urealyticum* + *parvum*) – 44,7%, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. – 36,8%, *Atopobium vaginae* – 28,9%, *Enterobacterium* spp. – 23,7%, *Eubacterium* spp. – 18,4%, *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. – 15,8%, *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. – 2,6%; *Sneathia* spp. + *Leptotrihia* spp. + *Fusobacterium* spp. – 13,2%, *Staphylococcus* spp. – 7,9%; *Streptococcus* spp. – 5,3%; *Mycoplasma hominis* – 2,6%; *Peptostreptococcus* spp. – 13,2%; *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. – 2,6%, *Mycoplasma genitalium* – 2,6%.

Discuții. Endometrul reprezintă un țesut funcțional complex hormonodependent, care este supus modificărilor ciclice și restructurizărilor morfologice sub influența hormonilor steroizi sexuali. Caracteristica morfofuncțională optimală a endometrului reprezintă mecanismul principal în survenirea sarcinii. Procesele patologice în organele bazinului mic au o acțiune directă sau indirectă asupra stării endometrului, iar modificarea caracteristicilor structurale sau morfofuncționale ale acestuia sunt cauza infertilității și a altor patologii reproductive [2, 4, 6, 7, 15, 17]. La etapa actuală, femeile planifică o sarcină în jurul vârstei de 30 de ani, ceea ce și duce la acumularea atât a patologiilor somatice, cât și ginecologice [21, 27]. Factorul socio-economic în viața femeii, reprezintă un moment-cheie în realizarea funcției reproductive [9, 16]. Rezultatele studiului au arătat că majoritatea femeilor care suferă de infertilitate incluse în cercetare aveau vârsta cuprinsă între 25 și 34 ani (73%), dintre care 41,7% aveau vârsta cuprinsă între 25-30 de ani, iar 31,3% dintre paciente aveau 30-34 ani, o pondere de 14,6% au constituit pacientele cu vârsta 35-40 ani.

Funcția menstruală la pacientele cu infertilitate primară reprezintă oglinda dezvoltării și răspândirii procesului patologic endometrial. Conform mai multor studii, cele mai frecvente acuze ale pacientelor cu infertilitate sunt: dereglările ciclului menstrual (algodismenoree, sângerări uterine premenstruale), dispareunie, disurie, menoragii [14, 16, 19, 22, 23, 24].

Diagnosticul patologiilor ginecologice constituie un factor important pentru stabilirea diagnosticului de bază în infertilitate, deoarece acestea duc ulterior la complicații severe, așa ca reacția inflamatorie cronică, diferite patologii structurale ale organelor micului bazin care scad considerabil șansele sarcinii spontane [16, 25, 26]. Conform datelor majorității studiilor, pacientele cu infertilitate prezintă o incidență crescută a diferitor patologii ginecologice inflamatorii, precum și a maladiilor cu transmitere sexuală [3, 6, 11, 12, 13, 18, 25]. Diferiți autori au aplicat metode variate de detecție a microbiomului endometrial, de la cele culturale până la metodele de secvențiere a genomului bacterian stabilind că endometrul femeilor care suferă de infertilitate prezintă o incidență crescută a infecțiilor mixte cauzate de bacterii atât patogene cât și condiționat patogene. Sunt studii care demonstrează colonizarea endometrului cu o floră non-*Lactobacil* dominantă la femeile care suferă de infertilitate [8, 10, 11, 14, 20, 26]. În prezentul studiu rezultatele cercetării microbiomului endometrial au relevat o incidență înaltă a florei facultative anaerobe la pacientele cu infertilitate primară, care au cauzat schimbări morfologice la nivel tisular, așa ca *Eubacterium* spp. – 18,4%, *Streptococcus* spp. – 5,3%; *Staphylococcus* spp. – 7,9%; *Atopobium vaginae* – 28,9%, etc.

Concluzii

Disfuncția endometrială reprezintă modificările morfofuncționale ale endometrului, provocate de: dereglările structurale ale endometrului în faza proliferativă, procesul inflamator cronic în endometru cauzat de disbalanța microbiomului indigen.

Bibliografie

1. Aplin J. Uterus—Endometrium. Encyclopedia of Reproduction, 2nd edition, Elsevier Online, 2018; Volume II, Female Reproduction. 10.1016/B978-0-12-801238-3.64654-8.
2. Brosens J.J., Parker M.G., McIndoe A., et al. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *American Journal Obstetrics & Gynecology*. 2009;200:615.e1-615.e6.
3. Danielle G., Tsevat B.A., Harold C., et al. Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. January 2017.
4. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D. et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertility Steri-*

- lity. 2016 Apr;105(4):844-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.023.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
5. Du J., Li Y., Lv S. et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *Journal Cancer Res Clinical Oncology*. 2016 Dec;142(12):2515-2522. doi: 10.1007/s00432-016-2215-3. Epub 2016 Aug 11. Review.
 6. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015;104: 1351-7.
 7. Gridelet V., Gaspard O., Polese B. et al. The Actors of Human Implantation: Gametes, Embryo, Endometrium. *Embryology*. Ch. 5 UR . <https://doi.org/10.5772/32831> IntechOpen CY – Rijeka Y2 – 2019-05-03 ER -.2012
 8. Groth J.V. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertility Sterility*.2018 May;109(5):788. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116.
 9. Inhorn M., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Human Reproduction Update* 2015; 21:411-26.
 10. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproduction & Immunology*. 2017 Nov;78(5). doi: 10.1111/aji.12719.
 11. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility Sterility*. 2018 Aug; 110(3) :344-350.
 12. Liu Y., Chen X., Huang J. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility Sterility*. 2018 May; 109(5): 832-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
 13. Matteo M., Cicinelli E., Greco P. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproduction & Immunology*. 2009 May; 61(5):322-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x.
 14. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
 15. Valbuena D., Valdes C., Simon C. Introduction: Endometrial function: facts, urban legends, and an eye to the future. *Fertility Sterility*. 2017 Jul;108(1):4-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.030.
 16. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. 64. № 6. С. 17–25. doi: 10.17816
 17. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 3. С. 8–15. doi: 10.17816/JOWD6638-15
 18. Бессмертная В. С., Самойлов М. В., Серебренникова К. Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив патологии*. 2008; 4: 31
 19. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):21-27.
 20. Казачкова Э.А., Хелашвили Э.А., Казачкова И.Г. Механизмы расстройств рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите: морфофункциональная характеристика. Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы науч.-практ. конф. патологоанатомов Южного Урала. Челябинск, 2015. С. 50–52.
 21. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки. *Пермский мед. журн*. 2014. Т. 31, № 5. С. 92–101.
 22. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности. *Проблемы репродукции*, 6, 2016. doi: 10.17116/repro201622658-65.
 23. Радзинский В.Е. Гинекология. Учебник.2014. ISBN: 978-5-9704-2758-3
 24. Сухих Г. Т. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
 25. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67. № 1. С. 65–72. doi: 10.17816/JOWD67165-72
 26. Толибова Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. №6. С. 52–60.
 27. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования: учебное пособие для врачей. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. LXIV, № 4. С. 69-77.

MIHAELA BURAC, VALENTIN FRIPTU

CARACTERISTICA NIVELULUI CITOKINELOR ȘI STATUTUL MICROBIOMULUI ENDOMETRIAL LA PACIENTELE CU INFERTILITATE PRIMARĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CYTOKINE LEVEL AND ENDOMETRIAL MICROBIOME IN PRIMARY INFERTILITY PATIENTS

Introduction. The process of reproduction inherently poses unique microbial challenges because it requires the transfer of gametes from one individual to the other, meanwhile preserving the integrity of the gametes and individuals from harmful microbes during the process. Advances in molecular biology techniques have expanded our understanding of the natural organisms living on and in our bodies, including those inhabiting the reproductive tract. Over the past two decades accumulating evidence has shown that the human microbiome is tightly related to health and disease states involving the different body systems, including the reproductive system.

The aim of the study. To assess the endometrial microbiom and cytokine level in primary infertility patients.

Material and methods. A prospective study was conducted, which included 96 patients divided into two groups. The study group (L1) included 48 primary infertility patients and control group (L0) – 48 fertile patients. In both groups, we performed the endometrial biopsy in the proliferative phase with the Pipelle endometrial aspiration curette. The study was approved by the Research Ethics Commission of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova (No. 79/62 of 26.04.2017). The patients signed an informed consent to participate in the research. The statistical analysis was performed using SPSS 20 and Microsoft Excel 2016.

Results. In both groups *Lactobacillus* spp. were detected most frequently (75% vs 79.2%, $p = 0.4$) followed by *Enterobacteriaceae* 18.8% vs 0%, $p < 0.001$; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., 31.3% vs 12.5%, $p \leq 0.05$ and *Ureaplasma* (*urealiticum* + *parvum*) 37.5% vs 6.3%, $p \leq 0.001$. The level of proinflammatory cytokines was higher in the endometrium of primary infertility patients.

Conclusion. Endometrial microbiome has broad implications both in the physiology of reproduction and in its pathology. Our study has shown the presence of a pathological microbiome in primary infertility patients and its negative influence on local immunity.

Key words. endometrium, primary infertility, endometrial microbiome, microbiome in reproduction.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И МИКРОБИОМОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Введение. Процесс размножения по своей природе ставит уникальные микробные проблемы, потому что он требует передачи гамет от одного человека к другому, сохраняя при этом целостность гамет от вредных микробов. Достижения в области методов молекулярной биологии расширили наше понимание естественных организмов живущих на нашем теле и в нашем организме, в том числе обитающих в репродуктивном тракте. За последние два десятилетия накопленные данные показали, что микробиом человека тесно связан со здоровьем и болезненными состояниями, затрагивающими различные системы организма, включая репродуктивную систему.

Цель исследования. Оценить микробиом и уровень цитокинов эндометрия у пациенток с первичным бесплодием.

Material и методы. Было проведено проспективное когортное исследование с участием 96 пациенток, разделенных на 2 группы. В основную группу (L1) вошли 48 пациенток с установленным диагнозом первичного бесплодия, а в контрольную группу (L0) – 48 фертильных пациенток. В обеих группах мы провели биопсию эндометрия в пролиферативной фазе с помощью аспирационной кюретки эндометрия Pipelle.

Протокол этого исследования был одобрен Комитетом по этике исследований Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова (№ 79/62 от 26.04.2017). Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистические данные были обработаны в SPSS 20 и Microsoft Excel 2016.

Результаты. В обеих группах *Lactobacillus spp.* были обнаружены наиболее часто (75% против 79,2%, $p = 0,4$), затем следуют *Enterobacteriaceae* 18,8% против 0%, $p < 0,001$; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, 31,3% против 12,5%, $p \leq 0,05$ и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* 37,5% против 6,3%, $p \leq 0,001$. Уровень провоспалительных цитокинов был выше в эндометрии пациенток с первичным бесплодием.

Заключение. Микробиом эндометрия имеет широкие последствия как в физиологии так и в патологии репродукции. Наше исследование показало наличие патологического микробиома у пациенток с первичным бесплодием и выявил его негативное влияние на местный иммунитет.

Ключевые слова. эндометрий, первичное бесплодие, микробиом эндометрия, микробиом в репродукции.

Introducere. Infertilitatea rămâne o problemă medico-socială actuală, în pofida ultimelor realizări în domeniul obstetricii și ginecologiei, iar infertilitatea primară în special. Unul dintre cele mai sofisticate domenii ale medicinei reproductive rămâne a fi implantarea embrionului în endometru, care este mediată de către interacțiunea dintre sistemul endocrin și sistemul imun [22].

Modificările structurale și funcționale ale stromei și ale vaselor endometriale în timpul perioadei de periimplantare rămân un domeniu vast de studiu în ultimul timp [15, 23]. Endometrul uman conține o varietate largă de leucocite, inclusiv celulele T, B și macrofagele. Citokinele sunt mesagerii hormonală responsabili de majoritatea efectelor biologice în sistemul imun, așa ca imunitatea mediată celular și cea de tipul răspunsului alergic. Citokinele joacă un rol important ca mediatori locali în endometru, în timpul fazei proliferative a ciclului menstrual [23]. Deși sunt reprezentate de un număr mare de familii și tipuri, funcțional, citokinele pot fi divizate în două grupe: cele care sunt proinflamatorii și cele care sunt antiinflamatorii. Limfocitele T sunt o sursă majoră de citokine. Aceste celule poartă receptori antigen specifici pe suprafața lor pentru a permite recunoașterea patogeneilor străini. Sunt două subseturi principale de limfocite T, care se disting prin moleculele prezentate la suprafața celulară, cunoscute ca CD4 și CD8. Limfocitele T care exprimă CD4 pe suprafața lor, sunt cunoscute ca limfocite T-helperi, iar cele din urmă sunt cunoscute ca fiind producătoare de citokine. Acest subset se subdivizează în citokine Th1 și Th2. Citokinele Th1 tind să producă răspuns imun proinflamator responsabil să ucidă bacteriile intracelulare precum și să perpetueze răspunsul autoimun. Interleukina 1 β este principalul reprezentant al familiei Th1. Răspunsul proinflamator excesiv poate duce la deteriorarea necontrolată a țesuturilor, ceea ce impune necesitatea unui mecanism de contracarare. Citokinele Th2 includ interleukinele 4, 5, 13 care sunt

asociate cu propagarea IgE și a răspunsului eozinofilic și de asemenea IL10 care are mai mult un răspuns antiinflamator. În exces, răspunsul Th2 va contracara acțiunea mediată microbială de către Th1. Acțiunea citokinelor în endometrul uman are o importanță majoră atât în survenirea sarcinii cât și în menținerea acesteia, iar pentru aceasta este necesară o balanță între răspunsul Th1/Th2. Cercetătorii au demonstrat că la pacientele cu infertilitate, avorturi spontane recurente această balanță este înclinată spre predominanța Th1. Unii autori descriu că citokinele Th1 sunt un trigger pentru procesele inflamatorii și trombotice în vasele endometriale, prin activarea celulelor vasculare endoteliale procoagulante [9, 13, 14, 15, 19]. La aceste paciente predominanța Th1 favorizează un răspuns imun citotoxic, mediat celular, iar celulele Th2 acționează benefic la interfața materno-fetală și se consideră a fi benefice pentru păstrarea sarcinii, întrucât supresează citotoxicitatea celulară. Citokinele antiinflamatorii IL4 și IL10 inhibă funcțiile celulelor Th1 și ale macrofagelor, prevenind astfel rejecția produsului de concepție. Stimularea excesivă a răspunsului imun Th1 sau Th2 poate fi dăunătoare survenirii și menținerii sarcinii. Astfel că o balanță adecvată pentru imunitatea Th1/Th2 cu o ușoară predominanță a Th2 poate fi potrivită atât pentru survenirea cât și pentru păstrarea sarcinii [14, 19, 20, 21]. Citokinele acționează în mare parte local, iar depistarea acestora în endometru are o importanță superioară față de detecția acestora în serul sanguin. Infecția cronică sau acută poate servi ca un factor trigger în schimbarea balanței Th1/Th2 într-o anumită direcție, în special spre cea proinflamatorie. Ca răspuns la procesul inflamator, mediatorii proinflamatori sunt eliberați către focar, aceștia sunt reprezentați de către citokinele IL1 β IL6, și TNF α chemokinele IL8 și prostaglandinele E2. Acești mediatori inițial coordonează răspunsul inflamator prin intermediul celulelor imune, ulterior mediatorii antiinflamatori IL-10 mediază procesele reparatorii în endometru [1, 5, 6, 18]. Este cunoscut faptul că expresia

citokinelor se poate modifica ca rezultat al interacțiunii celulelor imune cu microorganisme, produsele de degradare sau secreții ale acestora. Este un factor cunoscut deja faptul că infecțiile acute provoacă un răspuns inflamator exagerat al citokinelor proinflamatorii în tractul reproductiv feminin. Ținând cont de descoperirile ultimului deceniu referitoare la al doilea genom uman, anume cel microbial, cercetătorii urmăresc să descopere care este microbiomul uterin fiziologic și implicațiile acestuia în sistemul imun atât local, cât și la distanță [3, 5, 7, 8, 18]. Astfel că influența stărilor disbiotice ale microbiomului endometrial asupra statutului citokinic rămâne un domeniu deschis cercetărilor. În acest context, ne-am propus să studiem factorii microbiomului endometrial care acționează asupra profilului citokinic endometrial la pacientele cu infertilitate primară.

Material și metode. Am efectuat un studiu prospectiv de cohortă la catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană la baza clinică IMSP SCM nr.1, IMSP Maternitatea nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluse 96 de paciente divizate în 2 loturi. Lotul de studiu (L1) a inclus 48 de paciente cu diagnosticul stabilit de infertilitate primară iar lotul de control (L0) – 48 de paciente fertile.

Protocolul acestui studiu a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, (nr. 79/62 din 26.04.2017). Pacienții au semnat consimțământul informat cu privire la participarea în cercetare.

Criteriile de includere pentru grupul de studiu au fost: pacientele care suferă de infertilitate primară cu indicații pentru laparoscopie și histeroscopie, vârsta pacientelor 20-40 ani, lipsa tratamentului hormonal și antibioticoterapiei în ultimele 6 luni, lipsa manipulațiilor intrauterine în anamneză, acordul de participare în cercetare. Criteriile de includere pentru lotul de control: paciente care au în anamneză o naștere cu un făt viu în ultimii 2 ani și nu alăptează, care nu au anamneza ginecologică reproductivă complicată (infertilitate, avort spontan, sarcină stag-

nată), lipsa tratamentului hormonal și antibioterapiei în ultimele 6 luni, acord de participare în cercetare.

Criteriile de excludere din cercetare au fost: pacientele cu infecție genitală acută, vârsta < 20 ani și > 40 ani, cele care prezintă malformații congenitale ale uterului, care au fost supuse anterior unor manipulații chirurgicale intrauterine, cele cu hiperplazia atipică a endometrului și femeile care au refuzat participarea benevolă în cercetare.

Pacientele din ambele loturi au fost supuse următoarelor investigații: biopsia endometrială Pipelle (chiureta endometrială Pipelle de Cornier „Cooper Surgical” SUA) în faza proliferativă a ciclului menstrual, li s-a evaluat microbiomul endometrial utilizând setul de reactivi „Femoflor – 16” („DNA – Technology”, Moscova, Federația Rusă), citokinele pro- și antiinflamatorii IL1β IL8, IL10, IL4 și studiul morfohistologic al endometrului.

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat utilizând Microsoft Excel 2016 și SPSS 20. Rezultatele sunt exprimate ca valori medii ± deviație standard pentru variabilele parametrice, iar pentru cele categoricale în procente. Pentru analiza corelației a fost aplicat testul Pearson. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultate și discuții. Ambele loturi de studiu au fost omogene conform criteriului de vârstă, statutul matrimonial, locul de trai.

Rezultatele investigațiilor microbiologice au fost pozitive în 100% cazuri. Datele referitoare la frecvența detectării microorganismelor în endometru sunt prezentate în tabelul 1. În ambele loturi *Lactobacillus* spp. au fost depistate cel mai frecvent (75% vs 79,2%, $p < 0,05$) fiind urmate de către Enterobacteriaceae 18,8% vs 0%, $p < 0,001$; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. 31,3 % vs 12,5%, $p < 0,05$ și *Ureaplasma* (urealiticum + parvum) 37,5% vs 6,3%, $p < 0,001$. Au fost evidențiate mai frecvent și *Staphylococcus* spp. 10,4% vs 2,1%, $p > 0,05$, *Eubacterium* spp. 18,8% vs 4,2%, $p > 0,05$, *Atopobium vaginae* 25,0% vs 14,6%, $p > 0,05$, dar datele nu au fost statistic semnificative.

Tabelul 1. Caracteristica microbiomului endometrial la pacientele cu infertilitate primară

Microbiomul endometrial	Grupul de studiu L ₁	Grupul de control L ₀	p
	n=48 %(n)	n=48 %(n)	
<i>Lactobacillus</i> spp.	75 (36)	79,2 (38)	0.4
<i>Enterobacteriaceae</i>	18,8 (9)	0	0.001
<i>Streptococcus</i> spp.	4,2 (2)	0	0.2
<i>Staphylococcus</i> spp.	10,4 (5)	2,1 (1)	0.1
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	31,3 (15)	12,5 (6)	0.02
<i>Eubacterium</i> spp.	18,8 (9)	8,3 (4)	0.1
<i>Sneathia</i> spp.+ <i>Leptotrichia</i> spp.+ <i>Fusobacterium</i> spp.	10,4 (5)	4,2 (2)	0.2
<i>Megasphaera</i> spp.+ <i>Veillonella</i> spp.+ <i>Dialister</i> spp.	14,6 (7)	4,2 (2)	0.07
<i>Lachnobacterium</i> spp.+ <i>Clostridium</i> spp.	2,1 (1)	2,1 (1)	0.7
<i>Mobiluncus</i> spp.+ <i>Corynebacterium</i> spp.	6,3 (3)	6,3 (3)	0.6

<i>Peptostreptococcus</i> spp.	12,5 (6)	6,3 (3)	0.2
<i>Atopobium vaginae</i>	25,0 (12)	14,6 (7)	0.1
<i>Candida</i> spp.	0	0	>0.05
<i>Mycoplasma hominis</i>	2,1 (1)	0	0.5
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	37,5 (18)	6,3 (3)	<0.001
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2,1 (1)	0	0.5

Microbiomul uman a fost numit „al doilea genom,” iar importanța lui în reproducere urmează să fie apreciată. Majoritatea studiilor anterioare descrise în literatura de specialitate s-au focusat pe tehnologiile de detecție bazate pe medii de cultură. Însă, odată cu lansarea proiectului „Human Microbiome Project”, a început studiarea masivă a genomului bacterian prin tehnologii de secvențiere, care au permis descoperirea diversității de microorganisme existente în corpul uman, precum și implicarea acestora în fiziologie și patologie [1, 2, 7, 8, 12].

Datele studiilor internaționale referitoare la microbiomul endometrial prezintă rate diferite de detecție a acestuia, în funcție de metoda de investigare. În studiile pe medii de cultură rata de detecție a microbilor în endometru a constituit între 25% – 76% [18, 20, 21], pe când în studiile prin aplicarea tehnologiilor de secvențiere a genomului bacterian această rată a crescut mult și atinge 100% [3, 5, 10, 11, 12, 17]. Este descrisă prezența microbiomului endometrial cu implicații vaste ale acestuia atât în sănătatea tractului reproductiv feminin cât și în diferite patologii reproductive, așa ca infertilitate, avorturi spontane, naștere prematură. Majoritatea cercetătorilor au ajuns la un consensus referitor la caracteristica microbiomului endometrial în infertilitate. Astfel că, pentru endometru, au fost descrise preponderent două tipuri de microbiom divizate după concentrația lactobacililor în endometru. După cum urmează: Lactobacillus dominant, în care concentrația de lactobacili depășește 90%, din microbi-

omul endometrial și non-Lactobacillus dominant, în care flora lactobacilară este în concentrație mai mică decât 90%, iar 10% și mai mult constituie flora condiționat patogenă. S-a demonstrat că la pacientele care suferă de infertilitate se atestă preponderent al doilea tip de microbiom în endometru [2, 3, 6, 12, 17].

Descoperirea microbiomului endometrial cu influențe funcționale asupra endometrului a dus la posibilitatea cercetării și a proceselor imune locale, complexe care au loc de-a lungul ciclului menstrual. Pe lângă importanța microbiomului endometrial care influențează sănătatea reproductivă și survenirea sarcinii, un alt factor important este mediul imun și citokinic în perioada periconcepțională. Este un lucru cunoscut faptul că un anumit număr de citokine sunt implicate atât în receptivitatea endometrială cât și în dezvoltarea embrionară, și ambele sunt influențate atât de infecție cât și de inflamație [5, 15], și astfel de microbiom. Noi ne-am propus să evaluăm această interacțiune dintre microbiomul endometrial și nivelele citokinelor proinflamatorii **IL1β** a fost considerabil mărit în grupul de studiul L₁, cu media 1044,67 ± 125,79 pg/ml, iar în grupul de control L₀ acesta a constituit 354,32 ± 70,98 pg/ml, p<0,001, **IL8** L₁ 992,23 ± 121,87 pg/ml vs L₀ 648,32 ± 90,05 pg/ml, p<0,05. Nivelul mediu al interleukinelor antiinflamatorii **IL10** în L₁ a contituit 186,06 ± 30,71 pg/ml, iar în L₀ 186,93 ± 34,26 pg/ml, p>0,05; **IL4** L₁ 220,85 ± 14,45 pg/ml vs L₀ 197,54 ± 13,00 pg/ml, p>0,05.

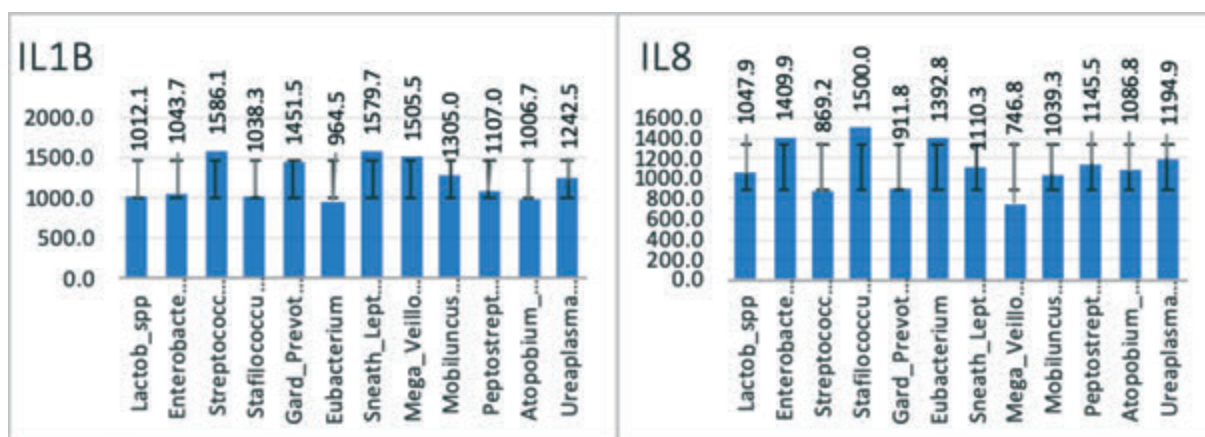


Fig. 1. Nivelele citokinelor proinflamatorii IL1β și IL8 în funcție de factorul microbial predominant în endometrul pacientelor cu infertilitate primară

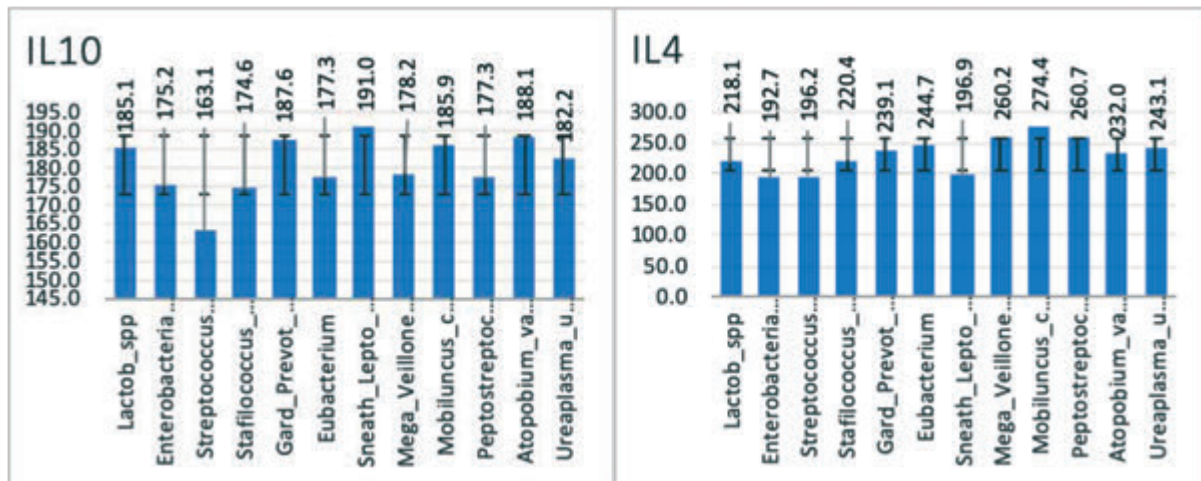


Fig. 2. Nivelele citokinilor antiinflamatorii IL10 și IL4 în funcție de factorul microbian predominant în endometrul pacienților cu infertilitate primară

Concluzie

Implicarea imunității umorale și a inflamației în sistemul reproductiv feminin sunt domenii studiate activ la nivel molecular. Datele studiului de față demonstrează că la paciențele cu infertilitate primară endometrul necesită să fie studiat, iar rolul acestuia este unul incontestabil pentru survenirea unei sarcini. Caracteristica microbiomului endometrial la grupul de paciente investigat de noi arată că el este non-lactobacilar și că acest fapt are consecințe atât funcționale cât și structurale asupra endometrului.

Bibliografie

1. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104:1358–1363.
2. Franasiak J.M., Scott R. T. Endometrial microbiome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29:146–152.
3. Franasiak J.M., Scott R.T. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2015; 104:1364–1371.
4. Franasiak J.M., Scott R.T. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril* 2015; 104:1341–1343.
5. Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33:129–136.
6. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015; 104:1351–1357.
7. Group NHW, Peterson J., Garges S., et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19:2317–2323.
8. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486:207–214.
9. Kofod L., Lindhard A., Bzorek M., et al. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78:e12684.
10. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):611.e1–9.
11. Mor A., Driggers P.H., Segars J.H. Molecular characterization of the human microbiome from a reproductive perspective. *Fertil Steril* 2015; 104:1344–1350.
12. Moreno I., Codon̄er F.M., Vilella F., et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:684–703.
13. Priyanka B., Saikat Kumar J., Pallavi P., et al. Proinflammatory cytokines induced altered expression of cyclooxygenase-2 gene results in unreceptive endometrium in women with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *Fertility and Sterility*, vol. 99, No. 1, January 2013, p 179 – 187.
14. Rajaei S., et al. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure. *J. Immunol.*— 2011. — Vol. 8, № 4. — P. 201–208.
15. Robertson S.A., Chin P.Y., Glynn D.J., et al. Peri-conceptual cytokines—setting the trajectory for embryo implantation, pregnancy and beyond. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:2–10.
16. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8:e53997.

17. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., et al. Characterisation of the human uterine microbiome in nonpregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4:e1602.
18. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 8–15. doi: 10.17816/JOWD6638-15
19. Бахарева И.В., Макаров О.В., Кузнецов П.А. Патогенетическая связь бактериального вагиноза и локальных иммунных изменений. *Российский вестник акушера-гинеколога* 3, 2012, С. 21 – 23.
20. Зорина Р.М., Маркина Л.А., Зорина В.Н. Некоторые острофазовые белки и цитокины в сыворотке крови у женщин с бесплодием воспалительного генеза при проведении программ экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога* 4, 2010, С. 13 – 16.
21. Кремлёва Е.А., Черкасов С.В., Константинова О.Д. Характеристика уровня цитокинов и состояния микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин с бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога* 3, 2012, С. 11 – 14.
22. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2019, Т. 68, № 1, С. 5–12.
23. Шарфи Ю. Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. 62. – № 4. – С. 88–96. doi: 10.17816/JOWD6638-15

PATRICIA HAREA

TUMORILE OVARIENE GIGANTICE LA COPII ȘI ADOLESCENTE

Institutul Mamei și Copilului, Secția Ginecologie Chirurgicală

SUMMARY

GIANT OVARIAN TUMORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

The author presents the most numerous (n = 14) of the previously published series of pediatric patients with giant (> 15 cm) ovarian tumors (OT). The features of clinical manifestations, diagnosis and surgical treatment, as well as the morphological characteristics of OT in children and adolescents are described in detail. The review of the English-language literature on this subject is presented.

Key words: pediatric, adolescent, ovary, neoplasms, giant, ovarian conservation, salpingo-oophorectomy, oophorectomy.

РЕЗЮМЕ

ГИГАНТСКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Автором представлена наиболее многочисленная (n=14) из ранее опубликованных серий пациенток педиатрического возраста с гигантскими (>15 см) опухолями яичников (ОЯ). Подробно описаны особенности клинических манифестаций, диагностики и хирургического лечения, а также морфологические характеристики ОЯ у детей и подростков. Представлен обзор англоязычной литературы по данной тематике.

Ключевые слова: педиатрический, подросток, яичник, опухоли, гигантские, сохранение яичника, аднексэктомия, овариэктомия.

Introducere. Tumorile ovariene (TO) la copii și adolescente prezintă o patologie destul de rar întâlnită, având o incidență de 2.6 cazuri la 100.000 fete pe an [1]. Tumorile maligne constituie circa 10% din structura TO și aproximativ 1% din tumorile canceroase cu diversă localizare dedpistate în vârsta pediatrică [1, 2]. TO la pacientele pediatriche constituie un grup heterogen, totodată, s-a constatat că dintre formațiunile benigne cel mai des se atstă teratoamele ovariene mature [1-5].

TO gigantice sunt un fenomen foarte rar și în literatura anglosaxonă sunt publicate doar cazuri unice [6-18]. În majoritatea cazurilor diagnosticul TO gigantice este greșit sau întârziat [12], iar principiile tratamentului chirurgical nu sunt standartizate până în prezent și se extrapolează din protocoalele tratamentului acestor tumori la pacientele mature [6, 9, 11].

Scopul studiului – stabilirea frecvenței TO gigantice la copii și adolescente, particularitățile diagnosticului radiologic, ale tratamentului chirurgical și caracteristicile morfologice.

Material și metode. A fost efectuată analiza retrospectivă a bazei de date (n=132) cu tumori ovariene la copii și adolescente (≤ 19 ani) operate în clinica Institutului Mamei și Copilului din ianuarie 2000 până în februarie

2019. Criteriul principal de includere în acest studiu a fost prezența TO gigantice (> 15 cm) [19] fiind selectați următorii indicatori: (1) vârsta; (2) manifestările clinice; (3) caracteristicile radiologice ale formațiunilor ovariene; (4) volumul intervenției chirurgicale; (5) particularitățile morfopatologice ale acestui grup.

TO au fost repartizate conform clasificării World Health Organization (WHO, 2014) și stadializate conform clasificării The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2013).

Ultrasonografia (USG) s-a efectuat cu aparatele Esaote MyLab 15 și Sono Scape 8000 (China) cu utilizarea transductoarelor: pentru examenul transabdominal 3-5 MHz și transvaginal (rectal) 5-7.5 MHz. *Indexul „morfologic” ultrasonografic (IMU)* a fost calculat după metoda Ueland FR. și colab. (2003) în modificarea Jeoung HY. și colab. (2008). IMU s-a obținut prin adunarea numărului de puncte (0-5) conferit volumului formațiunii chistice ovariene și punctajul structural (0-5). Volumurile au fost calculate folosind formula elipsoid prolate ($0.523 \times \text{înălțime} \times \text{lungime} \times \text{lățime}$).

Tomografia computerizată (TC) s-a efectuat cu aparatele Aquilion 64 (Toshiba, Japan), SOMATOM Emotion Duo (Siemens, Germany), Siemens Somatom Sensation 64

CT Scanner (Siemens, Germany) și Aquilion™ PRIME (Toshiba, Japan). Prin această metodă a fost apreciat un indice densitometric suplimentar (Hounsfield unit – HU) pentru componentele lichid și solid ale TO.

Imagistica prin rezonanță magnetică s-a efectuat cu aparatele Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Essenza 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Skyra 3T (Germany), AIRIS® Hitachi (Hitachi medical Systems America, Inc.).

Pentru determinarea markerilor oncologici s-a folosit metoda electrohemiluminescentă (eCLIA), drept valori normale au fost considerate: carbohidrate antigen 125 – CA-125 (0-35 U/ml), carbohidrate antigen 19-9 sau sialylated Lewis antigen – CA-19.9 (0-39 U/ml), α -feto-protein – AFP (0-5.8 IU/ml), carcinoembryonic antigen – CEA (0-4.7 ng/ml) la aparatul Siemens Immulite 2000 xp (Germany).

Metodele morfologice: drept material pentru explorările morfologice au servit probele tisulare prelevate din piesele anatomico-chirurgicale. În prealabil, probele s-au fixat în sol. Formol de 10% timp de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform protocolului standard de histomorfologie utilizând histoprosesorul cu vacuum TISPET® ultra (DiaPath, Italia) și rețeaua de colorație automatizată Raffaello® (DiaPath, Italia) a testelor histomorfologice bazate pe secțiuni cu grosimea de 3-4 μ efectuate la microtomul „SLEE MANIS-CUT 6062”. La etapa de colorație a fost utilizată metoda clasică *hematoxilină-eozină* (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss la *ocularul* $\times 10$ și *obiectivele* $\times 2,5$; $\times 10$; $\times 20$; $\times 40$. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS erau captate în format JPEG.

Metodele imunohistochemice au fost efectuate în cazul TO mucinoase: (1) pentru aprecierea expresiei citokeratinei 7 (CK-7) au fost utilizați anticorpi monoclonali de șoarece (diluare 1:50, clone OV-TL 12/30, DAKO®, Denmark); (2) anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru citokeratina 20 – CK-20 (1:25, Monoclonal Mouse Anti Human cytokeratin 20 antigen, clone Ks20.8, Dako®, Danemarca); (3) anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru antigenul carcinoembrionar – CEA (Monoclonal Mouse Anti Human carcinoembryonic antigen, Ready-to –Use, clone II-7, Dako®, Danemarca).

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative obținute s-a efectuat prin metoda analizei variaționale. Au fost calculate media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CÎ). Pentru compararea valorilor relative a fost utilizat testul Fisher's exact test. Rezultatele sunt considerate statistic semnificative în caz de $p < 0.05$.

Rezultate. Din numărul total de paciente pediatrice cu TO, formațiuni gigantice au fost observate în 14(10.6%) cazuri. Vârsta pacientelor a variat între 13 și 18 ani și media acestui indice a fost de 15.8 ± 0.4 (95% CI:14.96–16.61). În toate cazurile de TO gigantice simptomul principal a fost durerea permanentă în abdomen și mărirea

volumului abdomenului, în 2(14.3%) cazuri – s-au manifestat dereglări de micțiune. Vom menționa că în 3(21.4%) cazuri acuzele au fost tahicardie și hipotensiune, iar în două cazuri s-a fixat oligurie și la o pacientă – dispnee.

Indicele mediu al masei corporale (Body Mass Index – BMI) a constituit 22.2 ± 0.4 kg/m² (95% CI:21.41–23.02), iar pubertatea în conformitate cu scala Tanner JM a corespuns: gr. III – 2(14.3%), IV – 7(50%) și gr.V – 5(35.7%). Vârsta medie a menarhei (n=13) a fost de 12.9 ± 0.4 ani (95% CI:12.05–13.79), durata menstruațiilor – 4.1 ± 0.2 zile (de la 3 până la 5), periodicitatea – 29.1 ± 0.4 zile (95% CI:28.28–29.87). Într-un caz (7.1%) amenoreea primară a fost cauzată de sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

În toate cazurile s-a constatat mărirea abdomenului în volum și o formațiune palpabilă în cavitatea abdominală, în 9(64.3%) cazuri se depista drept o formațiune mobilă sau puțin mobilă. După consistență, TO erau formațiuni elastice (n=11), iar în celelalte (n=3) cazuri constituiau formațiuni dure.



Fig.1. IRM (T1W): chistadenom mucinos al ovarului drept (27.7x20.3x17.9 cm)

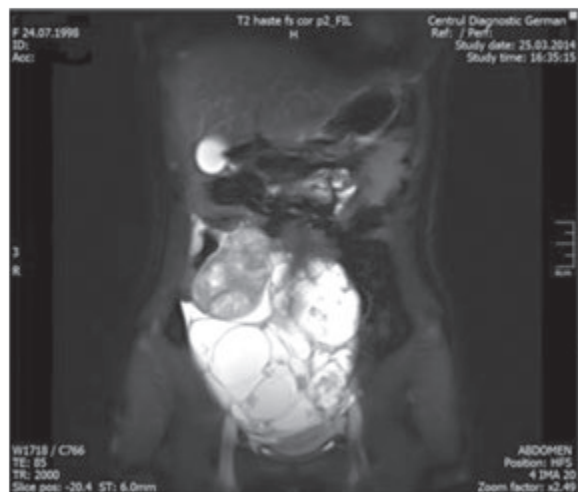


Fig.2. IRM (T2W): tumoare Sertoli-Leydig a ovarului stâng (20.1x15.9x15.77 cm)

După datele USG trasabdominale (n=9) și transvaginale (n=5) formațiunile tumorale (chistice) aveau caracteristicile: dimensiunile max. – 20.2±1.5 cm (95% CI:16.97–23.50), dimensiunile min. – 15.9±1.1 cm (95% CI:13.55–18.16), volumul max. 3010±576.7 cm³, indexul „morfologic” – 6.4±0.5 (de la 5 la 10). În 7(50%) cazuri originea formațiunii de volum din cavitatea abdominală a fost dificil de apreciat. În aceste cazuri s-a efectuat suplimentar IRM (n=5) și TC (n=2) (Fig. 1, 2). Formațiunile ovariene gigantice erau de regulă unilaterale: din stânga (n=7), dreapta (n=6) și într-un caz – bilaterale (fibrom ovarian), iar din partea controlaterală se depista o tumoare ovariană stromală cu dimensiunile 4.9x4.2 cm. Metodele radiologice folosite au permis: (1) a stratifica formațiunile de volum (lichidiene vs. solide, benigne vs. maligne); (2) a planifica metoda rațională a intervenției chirurgicale (laparotomie vs. tehnologii laparoscopice); (3) a stabili abordul chirurgical optim (laparotomie după Phannenstiel vs. mediană) și (4) a estima volumul intervenției chirurgicale.



Fig.3. Chistadenom seros gigantic al ovarului drept

În baza rezultatelor markerilor oncologici am stabilit că indicii medii ai CA-125 (n=13) au constituit 30.3±6.1 U/ml, Ca-19.9 (n=8) – 10.1±1.9 U/ml, AFP (n=11) – 1.2±0.3 IU/ml și CEA (n=8) – 1.1±0.3 ng/ml. O analiză mai detaliată a evidențiat că mărirea nivelului markerului oncologic CA-125 >35 U/ml era prezentă în 2(14.5%) cazuri. Comparând datele obținute cu datele examenului morfopatologic, într-un caz am diagnosticat o tumoare ovariană malignă (Sertoli-Leydig) și în alt caz o tumoare benignă (chistadenom seros). În același timp, mărirea altor markeri oncologici Ca-19.9, AFP și CEA nu a fost constatată.



Fig.4. Macropreparatul chistadenomului mucinos înlăturat

În calitate de abord chirurgical s-a utilizat laparotomia după Phannenstiel (n=7) și mediană (n=5), iar în 2(14.3%) cazuri au fost efectuate operații laparoscopice cu folosirea tehnicii tumorectomiei extracorporale. Trebuie menționat faptul că la măsurarea tensiunii în vezica urinară, indicele mediu a constituit 24.1±1.2 cm H₂O (95% CI:19.03–28.97) sau 17.7±0.8 mm Hg (95% CI:14.00–21.30), ceea ce relevă că în toate aceste cazuri se constată sindromul hipertensiunii intraabdominale de gr. II.

Volumul intervențiilor chirurgicale în cazul TO gigantice la pacientele pediatrice au inclus: anexectomie (n=8, 57.1%), tumorectomie cu păstrarea țesutului ovarian (n=5, 35.8%) și ovariectomie (n=1, 7.1%). Vom menționa că intervențiile organmenajante s-au fost efectuate în 5/10(50%) cazuri, ele făcând parte din grupul tumorilor ovariene gigantice epiteliale (chistadenom seros/mucinos) (Fig. 3, 4). Decizia efectuării operațiilor organmenajante a fost luată numai în cazul: (1) prezenței unui plan adecvat de disecție dintre formațiunea tumorală și țesutul ovarian restant; (2) posibilitatea disecării fără a compromite integritatea TO și fără fragmente restante de tumoare pe partea reziduală a ovarului. În cazul tumorilor bilaterale (fibrom ovarian) din partea controlaterală s-a efectuat tumorectomie cu rezecția parțială a ovarului. Durata medie a intervențiilor chirurgicale în tot lotul pacientelor a fost de 61.2±12.2 min. (95% CI:34.84–87.73) și hemoragia – 268.3±47.29 ml (95% CI:166.1–370.4). Analiza indicatorilor, în funcție de metoda intervenției chirurgicale, a demonstrat că durata operațiilor laparoscopice este mai mică decât la efectuarea laparotomiilor și a constituit respectiv 32.5±2.5 vs. 63.5±9.8 min., iar volumul hemoragiei intraoperatorii – 60.1±15.1 vs. 303.14±48.1 ml.

Tabelul 1. Caracteristicile morfologice ale TO gigantice

Caracterul TO	Caracteristica morfologică	Numărul cazurilor
TO benigne (n=11)	chistadenom seros	n=7
	chistadenom mucinos	n=3
	fibrom	n=1
TO maligne (n=3)	tumoare din celule Sertoli-Leydig	n=1
	tumoare din celule granuloase	n=1
	disgerminom	n=1

Rezultatele studiilor morfologice ale tumorilor și chisturilor ovariene gigantice sunt prezentate în **tabelul 1**. În grupul tumorilor ovariene gigantice, statistic veridic mai des ($p=0.007$) s-au constatat formațiuni benigne decât maligne, cu o frecvență de 11(78,6%) vs. 3(21,4%). Printre formațiunile ovariene benigne au prevalat cele din grupul tumorilor epiteliale – chistadenom seros/mucinos (90,9%, $p=0.0003$) (**Fig. 5**). Studiul imunohistochimic a arătat că în grupul tumorilor ovariene mucinoase se determină expresie pozitivă la CK-7 (+) (**Fig.6**) în membrana și citoplasma celulelor epiteliale și reacție negativă la CK-20(-) și CEA(-).

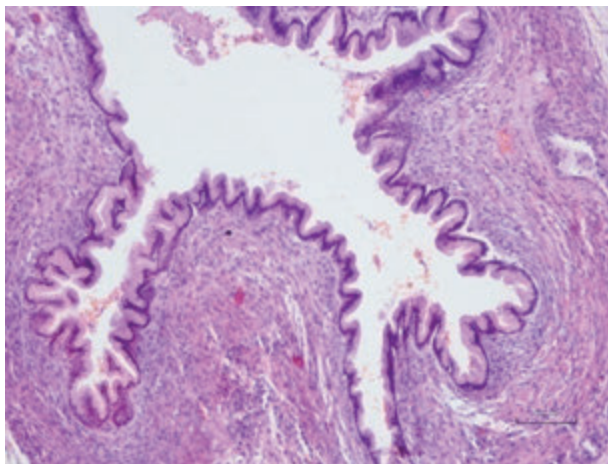


Fig.5. Chistadenom mucinos (colorație H&E, x10)

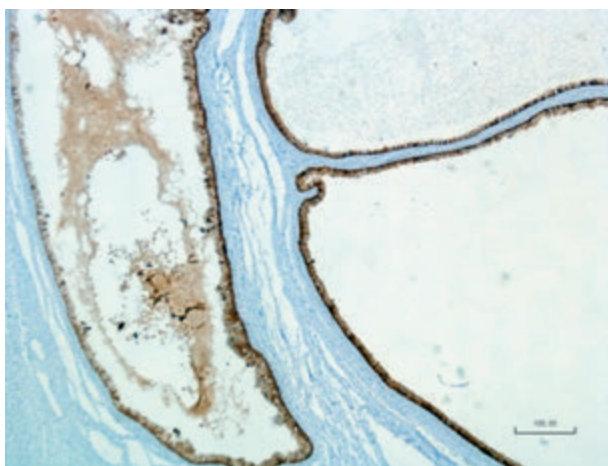


Fig.6. Imunohistochimie: expresie pozitivă CK-7 în epiteliul chistadenomului ovarian mucinos (DAB x4)

Complicații în perioada postoperatorie nu s-au constatat și durata spitalizării în medie a fost de 7.5 ± 1.6 (95% CI:4.079-11.00) zile. Durata supravegherii pacientelor a fost în medie de 55.1 ± 10.6 luni (95% CI:32.20-77.80), recidive de TO în acest grup de paciente nu s-au constatat, inclusiv și după operațiile organmenajante. În 3(21,4%) cazuri în perioada postoperatorie tardivă s-a constatat apariția chisturilor în ovarul controlateral la cca 61.7 ± 8.7 luni (95% CI:24.38-98.96), fapt ce a necesitat efectuarea intervenției chirurgicale în două cazuri.

Discuții. Pentru stabilirea frecvenței TO gigantice la

copii și adolescente a fost efectuată selectarea bazei de date computerizate PubMed, MedLine și Google Scholar cu cuvintele-cheie (MeSH Terms): „giant”, „huge”, „extra-large”, „ovarian”, „tumor”, „mass”. Caracteristica generală a pacientelor pediatrice cu chisturi ovariene gigantice descrise în literatura de specialitate este prezentată în tabelul 2. Vârsta medie a pacientelor a constituit 13.9 ± 0.7 ani (95% CI: 12.39-15.31) și această patologie s-a manifestat la pacientele aflate în perioada de premenarhă [6, 10-12, 16].

Simptomele principale în TO gigante au fost: durerile abdominale [8, 9, 10-13], mărirea volumului abdomenului [6, 8-14, 16-18], constipații [6, 8, 12, 13, 17], grețuri și vomă [8], dismenoree [13], amenoree [14], disurie [18] și dispnee [8]. Printre complicațiile TO gigantice sunt descrise torsiunile anexelor uterine [10] și hidrouretero-nefroza [18].

Factorul – cheie în diagnosticul și tratamentul TO la copii și adolescente este stratificarea lor preoperatorie cu stabilirea maximală a potențialului malign [20-22]. După datele lui Łuczak J. și colab. (2017) predictorii tumorilor maligne sunt: (1) predominarea componentului solid după datele examenului radiologic; (2) dimensiunile avansate ale TO și (3) markerii oncologici pozitivi [23].

Examenul USG pentru diagnosticul TO gigantice a fost efectuat de rutină, însă în pofida vizualizării formațiunii chistice abdominale, determinarea originii a fost imposibilă [6, 8, 9, 11, 12]. Pentru precizarea diagnosticului de TO gigantică, în marea majoritate din cazuri, a fost utilizată TC [6, 9-13, 15, 16], IRM [8, 17, 18] și tomografia cu emisie de pozitroni [14]. Vom menționa că, într-un șir de cazuri când formațiunile masive ocupau toată cavitatea abdominală folosirea TC/IRM nu a permis stabilirea originii tumorii [6, 8, 12-14, 17].

Markerii oncologici (AFP, CEA, hCG, CA-125, CA 19-9) evaluați conform algoritmului diagnostic preoperator al TO gigantice prezentau indici normali [6, 8, 9, 13, 17, 18], iar în unele cazuri se determina mărirea nivelului CA-125 și CA-19.9 [10-12, 14, 16]. Într-o serie de observații a fost stabilită normalizarea markerilor oncologici (CA-125, CA-19.9) în perioada postoperatorie de la câteva zile până la 3 luni [12, 14]. După părerea lui Bișer S. și colab. (2014) este justificată aprecierea markerilor oncologici în perioada postoperatorie pentru monitorizarea completării extirpării radicale a tumorii ovariene și prevenirea recidivării ei [12].

Vârsta pacientei, statutul menstrual, dimensiunile și structura TO, riscul potențial malign și simptomele sunt cruciale în stabilirea strategiei de tratament [8, 9]. În marea majoritate a cazurilor de TO gigantice abordul chirurgical a fost laparotomia mediană [6, 11, 12, 14, 17], laparotomia după Phannestiel [10], laparotomia pararectală [7] și laparotomia Kustner [18].

Tratamentul laparoscopic al formațiunilor ovariene a devenit destul de popular în decursul ultimilor ani [1],

însă folosirea lui la copii și adolescente este relativ limitată, mai ales în cazul celor gigantice, din cauza volumului limitat de lucru, riscului de rupere a tumorii și a eventualelor probleme legate de sistemul respirator și cel cardiovascular [9]. Utilizarea tehnologiilor laparoscopice ca alternativă a metodelor chirurgicale deschise, în cazul TO gigantice, este controversată deoarece nu există până în prezent un consens privind dimensiunile leziunilor ovariene ce constituie o contraindicație pentru utilizarea tehnologiilor minim invazive [13]. În unele cazuri, pentru prevenirea efectelor secundare, se utilizează decompresia preventivă a formațiunii prin puncție și evacuarea conținutului ei [8, 13, 16, 17]. Actualmente, în cazul TO gigantice este folosită tehnica hibridă mini-invazivă – chistectomie laparoscopică extracorporală [9].

O cerință strictă în tratamentul TO gigantice la paciențele pediatrice este efectuarea operațiilor organmenajante [1-5, 24, 25]. Conform datelor Abbas PI. și colab. (2016), efectuarea operațiilor organmenajante la copii și adolescente se însoțește de un procent mic de recidive și necesitatea intervențiilor repetate [4]. Într-un șir de studii se arată că TO gigantice reprezintă un factor negativ în efectuarea operațiilor organmenajante [5, 24].

Conform datelor reviziei intraoperatorii TO gigantice se localizează la fel de des din dreapta [6-9, 16-18] și din stânga [10-15, 18]. În majoritatea cazurilor se efectua ovarectomie [10, 11] și salpingoovarectomie [6, 7, 12, 14, 18]. Drept argumente pentru astfel de operații (ovarectomie, salpingoovarectomie) autorii indică lipsa țesutului ovarian normal la revizia intraoperatorie [12, 14,

18]. Numai în câteva cazuri au fost efectuate operații organmenajante cu păstrarea maximală a țesutului ovarian [8, 9, 13, 16, 17]. În cazul TO gigantice una din premisele efectuării operațiilor organmenajante este prezența unui plan clar de desecție dintre tumoră și țesutul ovarian restant [25].

Din punct de vedere morfologic TO gigantice se împart în chistadenom mucinos [6, 7, 10-12, 14, 16, 18], chistadenom seros [8, 9, 13, 17] și teratom matur [15]. Din grupul tumorilor mucinoase în două cazuri au fost stabilite formațiuni borderline [10, 14]. Așadar, în 92.8% cazuri TO gigantice la paciențele pediatrice erau prezentate de grupul tumorilor epiteliale și numai într-un caz de tumorile germinogene.

Termenul de supraveghere postoperatorie în majoritatea studiilor a fost de la câteva luni până la un an [6-14, 18] și numai într-un caz rezultatul intervenției a fost urmărit cca cinci ani [9]. Nu s-au constatat recidive de TO după intervențiile chirurgicale cu păstrarea țesutului ovarian [6, 9, 10-12, 14].

Concluzie. Tumorile ovariene epiteliale sunt predominante în structura formațiunilor ovariene gigantice la copii și adolescente. Metodele radiologice (TC/IRM) sunt instrumentul principal în stratificarea formațiunilor ovariene. Studiul a arătat că în cazul prezenței formațiunilor ovariene gigantice în marea majoritate a cazurilor este posibilă efectuarea operațiilor organmenajante cu lipsa recidivelor în perioada postoperatorie tardivă. Seria TO gigantice la copii și adolescente prezentată este una din cele mai numeroase publicate în literatura anglosaxonă.

Tabelul 2. Caracteristica generală a paciențelor cu formațiuni tumorale ovariene gigantice publicate în literatura mondială (aa. 2008-2018)

no d/o	Autorii, anul	Țara	Vârsta (ani)	Diagnosticul	Dimensiunile tumorii (cm)	Abordul chirurgical, volumul intervenției chirurgicale	Histologia
1	Karaman A. et al. (2008) ⁶	Turcia	14	USG, TC, MO	40x30x20	LM, SOE	CM
2	Gorgone S. et al. (2008) ⁷	Italia	17	-	20x14x6.5	laparotomie pararectală dextra, SOE, apendectomie	CM
3	Vecchio R. et al. (2009) ⁸	Italia	18	USG, IRM, MO	30	tumorectomie laparoscopică	CS
4	Coccia ME. et al. (2009) ⁹	Italia	15	USG, TC, MO	>25	tumorectomie laparoscopică extracorporală	CS
5	Iwasaki M. et al. (2010) ¹⁰	Japonia	13	USG, TC, MO	21x15.5x7	LP, OE	CMB
6	Cevik M. et al. (2013) ¹¹	Turcia	13	USG, TC, MO	40x30x20	LM, OE	CM
7	Biçer S. et al. (2014) ¹²	Turcia	14	USG, TC, MO	40x25x25	LM, SOE	CM
8	Kilincaslan H. et al. (2014) ¹³	Turcia	16	TC, MO	20x15	tumorectomie laparoscopică	CS

9	Lee HM. et al. (2016) ¹⁴	Korea	13	TC, MO, TEP	19x15x8.5	LM, SOE	CMB
10	Figueiras FN. et al. (2017) ¹⁵	Brazilia	8	USG, TC	20.8x19.2x12.6	NR	TM
11	Hurni Y. et al. (2017) ¹⁶	Elveția	11	USG, TC, MO	28x19.5x8.5	tumorectomie laparoscopică	CM
12	Corrias F. et al. (2018) ¹⁷	Italia	12	USG, IRM, MO	5 L	LM, tumorectomie	CS
13	Persano G. et al. (2018) ¹⁸	Italia	15	IRM, MO	30	laparotomie Kustner, SOE	CM
			15	IRM, MO	34	laparotomie Kustner, SOE	CM

TEP – tomografie cu emisie de pozitroni, MO – markeri oncologici, LP – laparotomie după Phannenstiell, LM – laparotomie mediană, OE- ovariectomie, SOE – salpingoovarectomie, NR – nu s-a raportat, CM – cistadenom mucinos, CS – cistadenom seros, CMB – cistadenom mucinos bordeline, TM – teratom matur

Bibliografie

- Spinelli C, Strambi S, Liloia C, Bertocchini A, Messineo A. Update on the surgical management of ovarian neoplasms in children and adolescents: analysis on 32 cases. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(10):787-791.
- Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents – an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(3):e73-7.
- Oue T, Uehara S, Sasaki T, Nose S, Saka R, Yamana H, Ueno T, Tazuke Y, Okuyama H. Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2116-8.
- Abbas PI, Dietrich JE, Francis JA, Brandt ML, Cass DL, Lopez ME. Ovarian-sparing surgery in pediatric benign ovarian tumors. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):506-510.
- Abid I, Zouari M, Jallouli M, Sahli S, Bouden A, Ben Abdallah R, et al. Ovarian masses in pediatric patients: a multicenter study of 98 surgical cases in Tunisia. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):243-247.
- Karaman A, Azili MN, Boduroğlu EC, Karaman I, Erdoğan D, Cavuşoğlu YH, Aslan MK, Cakmak O. A huge ovarian mucinous cystadenoma in a 14-year-old premenarchal girl: review on ovarian mucinous tumor in premenarchal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(1):41-4.
- Gorgone S, Minniti C, Ilaqua A, Barbuscia M. Giant mucinous cystadenoma in a young patient. A case report. *G Chir.* 2008;29(1-2):42-4.
- Vecchio R, Leanza V, Genovese F, Accardi M, Gelardi V, Intagliata E. Conservative laparoscopic treatment of a benign giant ovarian cyst in a young woman. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009;19(5):647-8.
- Coccia ME, Rizzello F, Bracco GL, Scarselli G. Seven-liter ovarian cyst in an adolescent treated by minimal access surgery: laparoscopy and open cystectomy. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):E5-8.
- Iwasaki M, Taira K, Kobayashi H, Saiga T. Ovarian mucinous cystadenoma of borderline malignancy in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(3):e119-23.
- Cevik M, Guldur ME. An extra-large ovarian mucinous cystadenoma in a premenarchal girl and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(1):22-6.
- Biçer S, Erkul Z, Demiryılmaz I, Peker N. A 9-kg ovarian mucinous cystadenoma in a 14-year-old premenarchal girl. *Am J Case Rep.* 2014;15:326-9.
- Kilincaslan H, Cipe G, Aydogdu I, Sarac F, Toprak H, Ari E. Pure laparoscopic management of a giant ovarian cyst in an adolescent. *Am J Case Rep.* 2014;15:4-6.
- Lee HM, So KA, Kim MK, Lee YK, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. A case report of a young girl with mucinous borderline tumor of the ovary. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(4):333-6.
- Figueiras FN, Duarte ML, Duarte ÉR, Solorzano DB, Ferreira JBA. Giant ovarian teratoma: an important differential diagnosis of pelvic masses in children. *Radiol Bras.* 2017;50(5):342-343.
- Hurni Y, Mendoza-Sagaon M, Hamitaga F, Voumard N, Bragheti A, Puligheddu C. Laparoscopic management of a giant ovarian cyst in a premenarchal girl. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(6):887-888.
- Corrias F, Pederiva F, Cozzi G, Ammar L, Cattaruzzi E, Lembo MA, Barbi E. A giant ovarian cyst in an adolescent. *J Pediatr.* 2018;199:279.
- Persano G, Severi E, Cantone N, Incerti F, Ciardini E, Noccioli B. Surgical approach to giant ovarian masses in adolescents: technical considerations. *Pediatr Rep.* 2018;10(3):7752.
- Ye LY, Wang JJ, Liu DR, Ding GP, Cao LP. Management of giant ovarian teratoma: A case series and review of the literature. *Oncol Lett.* 2012;4(4):672-676.

20. Depoers C, Martin FA, Nyangoh Timoh K, Morcet J, Proisy M, Henno S, et al. A Preoperative scoring system for adnexal mass in children and adolescents to preserve their future fertility. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(1):57-63.
21. Renaud EJ, Sømme S, Islam S, Cameron DB, Gates RL, Williams RF, et al. Ovarian masses in the child and adolescent: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):369-377.
22. Stanković ZB, Sedlecky K, Savić D, Lukač BJ, Mažibrada I, Perovic S. Ovarian preservation from tumors and torsions in girls: prospective diagnostic study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(3):405-412.
23. Łuczak J, Bağlaj M. Selecting treatment method for ovarian masses in children – 24 years of experience. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):59.
24. Bergeron LM, Bishop KC, Hoefgen HR, Abraham MS, Tutlam NT, Merritt DF, Peipert JF. Surgical management of benign adnexal masses in the pediatric/adolescent population: an 11-year review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(1):123-127.
25. Amies Oelschlager AM, Gow KW, Morse CB, Lara-Torre E. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(2):88-94.

MIHAELA BURAC, NATALIA COROLCOVA, ALINA ALSATOU

DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL ȘI CONDUITA CLINICĂ A MIOMULUI UTERIN

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

SUMMARY

DIAGNOSIS, TREATMENT AND CLINICAL MANAGEMENT OF UTERINE MYOMA

Introduction. Fibroids remain the most common female disease; they cause abnormal uterine bleeding (heavy or irregular menstrual bleeding, which is the main reason for gynecologic consultations of women aged 40–50 years) and also pelvic pain. They are the leading cause of hysterectomy worldwide.

The aim of the study. To redefine the role of medical treatment, to define the role of new alternatives to surgery for the treatment of fibroids, in relating them to new issues of the 21st century, and to reconsider, in the light of these new surgical techniques, the real role of each indication for surgery.

Material and methods. Published literature was retrieved through searches of PubMed, CINAHL, Cochrane Systematic Reviews, Sciend Direct, Hinari for the last 10 years using appropriate controlled vocabulary (uterine fibroids, myoma, leiomyoma, myomectomy, myolysis, heavy menstrual bleeding, and menorrhagia) and key words (myoma, leiomyoma, fibroid, myomectomy, uterine artery embolization, hysterectomy, heavy menstrual bleeding, menorrhagia).

Results. The new directions of conservative drug therapy for patients in reproductive and perimenopausal age and infertility patients are described, as well as for surgical therapy. New methods of alternative surgical treatment allow the uterus to be preserved in patients with fibroids, thus reducing morbidity and increasing the quality of life.

Conclusions. The majority of fibroids are asymptomatic and require no intervention or further investigations. For symptomatic fibroids such as those causing menstrual abnormalities (e.g. heavy, irregular, and prolonged uterine bleeding), iron deficiency anemia, or bulk symptoms (e.g., pelvic pressure/pain, obstructive symptoms), hysterectomy is a definitive solution. However, it is not the preferred solution for women who wish to preserve fertility and/or their uterus. The selected treatment should be directed towards an improvement in symptomatology and quality of life.

Key words. myoma, leiomyoma, fibroid, myomectomy, uterine artery embolization, hysterectomy, heavy menstrual bleeding.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦИЕНТОВ С МИОМОЙ МАТКИ

Введение. Миомы остаются наиболее распространенным заболеванием у женщин; они вызывают аномальное маточное кровотечение (тяжелое или нерегулярное менструальное кровотечение, которое является основной причиной гинекологических консультаций у женщин в возрасте 40–50 лет), а также боль в области таза. Они являются основной причиной гистерэктомии во всем мире.

Цель исследования. Определить роль новых альтернатив хирургии для лечения миомы матки, соотнести их с новыми проблемами 21-го века, и пересмотреть, в свете этих новых хирургических методов, реальную роль каждого показания к операции.

Материал и методы. Опубликованная литература была получена путем поиска в PubMed, CINAHL, Cochrane Systematic Reviews, Web of Sciens, Sciend Direct, Hinari за последние 10 лет с использованием соответствующего контролируемого словаря (миома матки, миома, лейомиома, миомэктомия, миолиз, тяжелое менструальное кровотечение и меноррагия) и ключевые слова (миома, лейомиома, миома, миомэктомия, эмболизация маточных артерий, гистерэктомия, обильные менструальные кровотечения, меноррагия).

Rezultate. Описаны новые направления консервативной и хирургической медикаментозной терапии для пациенток в репродуктивном и перименопаузальном возрастом, а также для пациенток с бесплодием. Новые методы альтернативного хирургического лечения позволяют сохранить матку у пациенток с миомой, тем самым снижая заболеваемость и повышая качество жизни.

Выводы. Большинство миом протекает бессимптомно и не требует вмешательства или дальнейших исследований. Для симптоматических миом, таких как те, которые вызывают нарушения менструального цикла (например, тяжелое, нерегулярное и продолжительное маточное кровотечение), железодефицитная анемия или объемные симптомы (тазовое боль, обструктивные симптомы), гистерэктомия является окончательным решением. Однако это не является предпочтительным решением для женщин, которые хотят сохранить фертильность и / или матку. Выбранное лечение должно быть направлено на улучшение симптоматики и качества жизни.

Ключевые слова: миома, лейомиома, миома, миомэктомия, эмболизация маточных артерий, гистерэктомия, обильные менструальные кровотечения.

Introducere. Миомul uterin este o tumoare benignă proliferativă, bine delimitată, pseudoincapsulată, compusă din fibre musculare și elemente de țesut conjunctiv fibros [15]. Termenii miom, leiomiom, fibromiom sunt sinonime și reprezintă cele mai frecvente patologii ginecologice cu o prevalență de 70–80% la pacientele care au atins vârsta de 50 de ani, iar la cele de vârstă reproductivă incidența fiind de 30 – 35%. Миомul uterin reprezintă indicația de bază a operațiilor de histerectomie în toată lumea, atingând 30% [3, 14, 20].

Миомul uterin este o tumoare benignă caracterizată prin proliferarea celulelor musculare uterine și producerea unei matrice de collagen. Acesta constă din celule musculare netede care conțin mutația MED12 (sau HMG2), ceea ce sugerează că la originea miomului uterin sunt celulele stem miometriale. Activitatea mitotică a nodului miomatos este, în general, scăzută, deși rata proliferativă a țesutului conjunctiv este mai mare decât cea a miometrului adiacent. Dimensiunile matricei de collagen sunt variabile. Există o corelație inversă între procentul de matrice tumorală și densitatea microvasculară care duce la ischemie interstițială și atrofia miocitară a nodului. Factorii angiogeni de creștere și calcitonina glicozilată pot fi, de asemenea, implicați în dezvoltarea și creșterea fibromului și contribuie la vascularizarea anormală a acestuia [14].

Studiile experimentale și observațiile clinice sugerează că miomul uterin este o tumoare dependentă de estrogen. Mai mult, dovezi experimentale și clinice sugerează că progesteronul are un rol la fel de important ca estradiolul în reglarea creșterii tumorale. Progesteronul și progesteronele cresc activitatea mitotică în leiomiome și, prin urmare, rata lor de creștere. Alți factori endocrini, paracrini și biochimici sunt asociați cu creșterea și dezvoltarea tumorii și necesită evaluare ca ținte potențiale terapeutice [1, 2].

Conduita tradițională a miomului uterin este tratamentul chirurgical (histerectomie sau miomectomie). Cu toate acestea, unele femei refuză o intervenție chirurgicală invazivă și doresc să-și păstreze uterul și fertilitatea. Din fericire, în ultimii ani, sunt disponibile noi alternative

medicale și chirurgicale de conservare a uterului, odată cu realizarea evoluției tehnologice. Tratamentul medicamentos al miomului uterin simptomatic a beneficiat de introducerea de noi medicamente, deși indicațiile și durata tratamentului sunt limitate de efectele lor secundare. Scopul acestui studiu este de a oferi recomandări pentru diagnosticul, tratamentul și conduita femeilor cu miom uterin.

Factorii de risc. O serie de factori de risc sunt asociați cu apariția și dezvoltarea miomului uterin, cum ar fi: nuliparitatea, menarha precoce, antecedente familiale de miom uterin, infantilism somatic și genital, asociat cu dereglarea funcției menstruale, dereglări ale funcției sistemului hipotalamus-hipofiză-ovare-uter, dereglări ale ciclului menstrual pe fond de patologii endocrine, obezitatea, avorturi medicale în anamneză, procese inflamatorii cronice, subacute și acute ale organelor genitale, stresul psihoemoțional de lungă durată, iradiere cu raze ultraviolete, chistul și chistomul ovarian, maladii extragenitale – patologii ale sistemului cardiovascular și hepatobiliar, dereglările metabolismului lipidic și glucidic, disfuncția glandei tiroide (hipotiroidismul), etnia (femeile din rasa neagră au predispoziție mai mare față de cele caucaziene) [7, 12, 13, 20].

Clasificarea miomului uterin

Clasificarea topografică (FIGO, Fig.1):

- Nodul miomatos submucos:
 - tipul 0: nodulul miomatos este localizat totalmente în cavitatea uterină (pedunculat intracavitătar);
 - tipul 1: $\geq 50\%$ din volumul nodulului sunt localizate intramural;
 - tipul 2: $\leq 50\%$ din volumul nodulului miomatos sunt localizate intramural.
- Nodul miomatos intramural:
 - 3 – atinge endometrul; 100% intramural;
 - 4 – intramural.

- Nodul miomatos subseros:
 - 5 – subseros $\geq 50\%$ intramural;
 - 6 – subseros $\leq 50\%$ intramural;
 - 7 – subseros pedunculat;
 - 8 – altele (parazitare, intraligamentare).
- Nodul miomatos hibrid (ampretează endometrul și seroasa).
 - 2-5 – fiecare cu mai puțin de 50% din diametru este localizat în cavitatea endometrială și respectiv peritoneală.

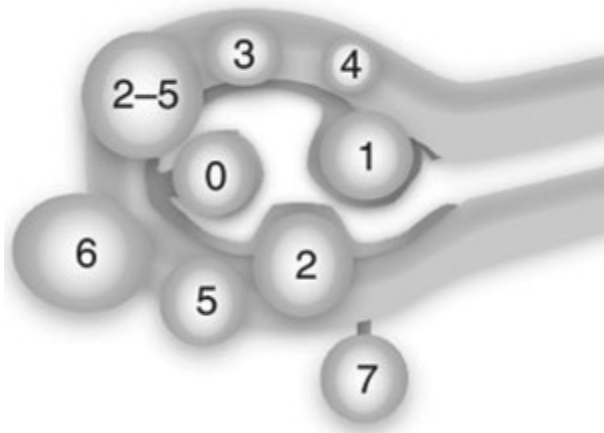


Fig. 1. Clasificarea miomului uterin (FIGO).

Manifestări clinice ale miomului uterin. În majoritatea cazurilor miomul uterin este asimptomatic, și nu cauzează disconfort pelvian sau simptome specifice sau acestea se pot instala treptat astfel că pacientele nu raportează aceste manifestări ca acuze. Simptomele clinice cauzate de miomul uterin depind de dimensiunile nodulilor, de numărul și localizarea acestora. Simptomele majore, care sunt și cele mai frecvente, sunt sângerările uterine abundente și prelungite și durerea pelviană. Alte simptome care apar ca urmare a implicării organelor adiacente, așa ca vezica urinară, ureterele și rectul: incontinență urinară, nicturie, constipații, dispareunie, durere sau presiune în hipogastru, în regiunea lombară cu iradiere în picior. Miomul uterin cu localizare submucoasă este frecvent cauză a infertilității și a avorturilor spontane recurente (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2a) [1, 8, 9, 13, 20].

Diagnosticul miomului uterin. În majoritatea cazurilor miomul uterin este diagnosticat în urma examenului vaginal de rutină, fiind depistate creșterea în dimensiuni a uterului, precum și conturul neregulat al acestuia.

Pentru precizarea diagnosticului se propun următoarele investigații:

Examenul ultrasonografic (USG transvaginal, transabdominal cu/fără Doppler, 3D și 4D) – metoda de

bază în diagnosticul și screeningul primar al miomului uterin (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a). Ultrasonografia transvaginală sau transabdominală este metoda de bază în diagnosticul primar al miomului uterin, monitorizarea în dinamică a nodulilor precum și în selectarea pacientelor și aprecierea efectivității diferitor metode de tratament (medicamentos și/sau chirurgical). Tehnologiile moderne 3/4D sunt utilizate cu scop de obținere a unei imagini complexe a localizării nodulului miomatos în raport cu cavitatea uterină, seroasa și cu stratul muscular. Pentru a aprecia structura nodulului miomatos se recomandă aplicarea Doppler color (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b) [1, 13, 20]. Pentru a preciza localizarea nodulilor miomatoși submucoși sau intramurali-submucoși în cadrul examenului ultrasonografic se recomandă a fi efectuată **histerosonografia** (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a) [13, 14, 20].

Tomografia computerizată (TC) a bazinului mic (sau spiralată multisețională cu contrast) – se folosește pentru diagnosticarea și aprecierea dimensiunilor nodulului miomatos și a acțiunii lui asupra organelor adiacente, vascularizării micului bazin, pentru planificarea tratamentului chirurgical (embolizarea arterelor uterine).

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) – permite diagnosticul diferențial între miomul uterin submucos și forma nodulară a adenomiozei, în special cu deformarea cavității uterine (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a) [13, 20].

Tratamentul miomului uterin. Sunt trei direcții de tratament al miomului uterin: medicamentos, chirurgical și chirurgical alternativ. Conduita pacientelor cu miom uterin și tipul de tratament sunt personalizate pentru fiecare pacientă în parte și depinde de: dimensiunile miomului, localizarea lui, numărul nodulilor miomatoși, prezența sau lipsa simptomelor clinice, dorința de a păstra uterul și/sau funcția reproductivă, existența unor eventuale leziuni asociate (ale endometrului, colului uterin etc.), precum și de accesul la tratament (gradul de recomandare B, nivel de dovezi III) [12, 13, 20].

Conduita expectativă este indicată pacientelor în cazul miomului uterin asimptomatic clinic (în lipsa indicațiilor pentru tratament medicamentos/chirurgical), cu excepția tumorilor de dimensiuni mari (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a). Se recomandă monitorizarea clinică și paraclinică (USG) a acestor paciente în dinamică, o dată la 6 luni [20].

Tratamentul medicamentos. În trecut terapia medicamentoasă a miomului uterin avea o valoare redusă din cauza eficacității moderate sau a efectelor adverse asociate. Tratamentul actual în terapia miomului uterin are drept scop ameliorarea sau înlăturarea simptomelor clinice cauzate de patologia dată, precum și regresia în dimensiuni a nodulilor miomatoși [2, 7].

Indicațiile către tratamentul medicamentos includ:

- Hemoragii uterine abundente și prelungite repetate complicate cu anemie (gradul de recomandare C, nivelul de dovezi 4) [13, 20];
- Pregătirea preoperatorie pentru miomectomie cu scop de diminuare a dimensiunilor tumorii în caz de nodul miomatos intramural;
- Tratament preoperator la pacientele cu dureri cronice și dimensiunile uterului mai mici de 12 s.a.;
- Tratament postoperator de stabilizare după miomectomie când nu a fost posibil de înlăturat toți nodulii.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, ibuprofen, diclofenac, ketoprofen, celecoxib etc). Se recomandă de administrat AINS la pacientele cu miom uterin asociat cu dismenoree (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2a) [12, 13].

Antifibrinolitice. În calitate de tratament ne hormonal de primă linie în cazul hemoragiilor uterine se recomandă administrarea preparatelor antifibrinolitice, în special a acidului tranexamic (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b). Acidul tranexamic se administrează în doza de 1g de 4 ori pe zi (doza maximală 4g) per os sau i/v, pe o durată de cca 5 zile [13, 20].

Progestageni. Progestagenii sunt hormoni progestativi naturali, sau sintetici, care pot avea acțiuni duale asupra creșterii miomului. Hormonul natural progesteronul sporește concentrația factorului de creștere epidermal, care stimulează creșterea nodulului și în același timp inhibă factorul – 1 de creștere asemănător insulinei, care duce la regresia nodulului. Progestagenii, de asemenea, inhibă receptorii de estrogen și progesteron din nodulii miomatoși, care pot acționa ca un alt mecanism în modularea biologiei și creșterii fibromului. Atât progesteronul natural, cât și progestinele sintetice provoacă atrofie endometrială, care are potențialul de a scădea pierderea de sânge menstrual la femeile cu miom [2].

Prima linie de tratament progestagenic este dispozitivul intrauterin cu Levonorgestrel 52 mg – 20 μg/24 ore. Indicațiile pentru instalarea dispozitivului sunt reprezentate de: sângerări menstruale abundente și prelungite, proflixia proceselor hiperplastice ale endometrului asociate cu miom uterin, dimensiunile uterului < 12 săpt., cavitatea uterină nedeformată (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi – 2b) [13, 20].

A II-a linie de tratament progestagenic o reprezintă contraceptivele orale combinate (COC) minidozate: etinilestradiol 0,03 mg + dienogest 2 mg, etinilestradiol 0,03 mg + gestoden 0,075 mg, etinilestradiol 0,02 mg + gestoden 0,075 mg, etinilestradiol 0,03 mg + dezogestrel 0,150 mg, etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg. COC pot fi administrate în regim ciclic fie în zilele 14 – 26 ale ciclului menstrual (eficacitatea atinge 0 – 20%) sau fie în zilele 5 – 26 ale ciclului menstrual (eficacitatea 30 – 50%) sau în regim continuu.

Nu se recomandă terapia cu progestogeni la pacientele cu miom uterin submucos (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b) [20].

Modulatori ai receptorilor de progesteron selectivi (MRPS – ulipristal acetat). Ulipristal acetatul manifestă efecte antiproliferative asupra celulelor miomului, precum și asupra endometrului. Preparatul se recomandă pacientelor de vârstă reproductivă mai mare de 18 ani ca tratament preoperator al simptomelor miomului uterin, în special în caz de hemoragii uterine, și ca monoterapie timp de 3 luni, la necesitate terapia se poate relua pentru 3 luni după 2 luni de pauză [1]. Monoterapia cu ulipristal acetat poate preveni necesitatea tratamentului chirurgical (grad de recomandare B, nivel de dovezi 2a) [13, 20]. Este indicat în doză de 5 mg pe zi timp de 12 săptămâni, cu eficacitate dovedită asupra hemoragiilor uterine la a 7-10-a zi de tratament. Administrarea intermitentă prelungită a modulatorilor selectivi ai receptorilor de progesteron poate fi utilizată pentru a trata simptomele legate de miom și este, în general, sigură, bine tolerată și eficientă (nivelul de dovezi I, gradul de recomandare B) [12, 13]. Femeile tratate cu ulipristal acetat trebuie examinate pentru riscul de insuficiență hepatică înainte de începerea terapiei și urmează ca monitorizarea enzimelor hepatice să se efectueze lunar pe durata curelor de tratament și la 2 până la 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Medicii trebuie să fie conștienți de semnele și simptomele insuficienței hepatice, iar pacientele trebuie să fie informate despre simptomele insuficienței hepatice (nivelul de dovezi III, gradul de recomandare C) [1, 4].

Agoniștii Gonadotropin-Releasing Hormoni (aGnRH – leiproliid acetat, triptorelin, gozerelin). AGnRh sunt efective în reducerea simptomelor asociate cu miomul uterin, dar și pentru diminuarea în volum a nodulilor miomatoși. Durata tratamentului este limitată la 6 luni datorită posibilității reacțiilor adverse (hipoestrogenism, pierderea densității osoase) și sunt utilizate în principal în terapie medicamentoasă preoperator la pacientele care prezintă anemie (hemoglobina <80 g/l; gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a) [7, 13, 20].

Indicatorii eficacității tratamentului medicamentos sunt: diminuarea simptomelor clinice, micșorarea dimensiunilor nodulului miomatos sau încetarea creșterii acestuia, prevenirea complicațiilor. Terapia medicamentoasă administrată necesită a fi evaluată la fiecare trei luni; în lipsa eficacității tratamentul se modifică.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical al miomului uterin se indică în următoarele situații clinice (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a) [5, 12, 13, 20]:

- dimensiunile uterului ≥ 12 săptămâni;
- sângerări menstruale abundente și prelungite persistente, ce nu pot fi controlate prin alte mijloace terapeutice și/sau provoacă anemie;

- durerea pelviană cronică;
- localizarea intraligamentară sau joasă a nodulilor (cervicală, istmică);
- compresii de vecinătate cu iradiere asupra tractului urinar și celui digestiv;
- creștere rapidă a miomului uterin (≥ 4 săptămâni pe an);
- nodul miomatos submucos;
- creșterea nodulului miomatos în postmenopauză;
- dereglarea funcției reproductive (infertilitatea sau avorturi spontane recurente, în absența altor cauze);
- abdomen acut (torsionea, necroza nodulului miomatos).

Intervențiile chirurgicale programate se efectuează în faza I a ciclului menstrual, între zilele 5 – 14.

Volumul operației și abordul chirurgical se stabilesc individual pentru fiecare pacientă în parte în dependență de: dimensiunile miomului, localizarea și numărul nodulilor miomatoși, simptomatologie, dorința pacientei de a păstra fertilitatea sau uterul (în condiții de posibilități tehnice), existența unor eventuale leziuni asociate (ale endometrului, colului uterin etc.), accesul la tratament (nivelul de dovezi III, gradul de recomandare A) [13].

Tipurile de tratament chirurgical. Miomectomia este o opțiune pentru pacientele care doresc păstrarea organului sau a fertilității, dar prezintă sângerări menstruale abundente și prelungite, infertilitate sau avorturi spontane recurente (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2a) [13, 20] și necesită investigații minuțioase instrumentale cu precizarea dimensiunilor, localizării, raportului nodulului către endometru sau seroasă (gradul de recomandare 2, nivelul de dovezi II) [13]. Poate fi efectuată în caz de prezența nodulilor miomatoși submucoși (0-2 după FIGO) cu diametrul $\leq 5-6$ cm, noduli miomatoși subseroși și/sau intramurali, noduli în naștere sau localizați pe peretele posterior/fundic al uterului. Abordul chirurgical: histeroscopic, laparoscopic, laparotomic, vaginal, în funcție de localizarea și de dimensiunile nodulului. Histerorezectoscopia (rezectoscop uni/bipolar sau morcelator intracavitar) reprezintă terapia chirurgicală conservatoare de primă linie și se recomandă în caz de miom uterin submucos (tip 0-2) cu dimensiunile ce nu depășesc 5-6 cm în diametru (grad de recomandare B, nivel de dovezi 2b; II-3A) [1, 12, 13, 20], infertilitate, dorința pacientei de a păstra funcția reproductivă, vârsta premenopauză și postmenopauză. Beneficiile abordului laparoscopic sunt bine cunoscute și sunt net superioare miomectomiei laparotomice în ceea ce privește reducerea pierderii sangvine, diminuarea durerii postoperatorii, recuperarea mai rapidă a pacientelor și avantajul cosmetic semnificativ. Vom menționa că miomectomia laparoscopică necesită de obicei mai mult timp pentru a fi realizată și o pregătire suplimentară a chirurgului,

precum și echipament specializat. Mărimea sau numărul de noduli care pot fi înlăturați prin laparoscopie depinde doar de experiența și tehnica chirurgului. Suturarea pe mai multe straturi poate fi dificilă, la fel ca și identificarea și excizia fibroamelor mai mici. Miomectomia laparoscopică este indicată în caz de nodul miomatos unic cu localizare subseroasă sau intramurală cu dimensiunile până la 20 cm (grad de recomandare A, nivel de dovezi 1b) sau nodul miomatos multiplu subseros [20]. Neajunsul abordului laparoscopic constă în lipsa posibilității de a detecta palpator nodulii miomatoși intramurali de dimensiuni mici. Loja nodulului miomatos după înlăturare prin abord laparoscopic se suturează pe straturi cu ligaturarea extracorporală, pentru ajustarea adecvată a marginilor plăgii. La pacientele care prezintă noduli miomatoși cu localizare subseroasă și submucoasă este indicat să se combine histerorezectoscopia cu laparoscopia [7, 16, 18, 20]. Laparotomia se efectuează în cazul prezenței nodulilor miomatoși multipli cu localizare intramurală sau în asociere cu alte localizări. Abordul vaginal este indicat în caz de nodul miomatos submucos în naștere (grad de recomandare B, nivel de dovezi 2a), nodul miomatos localizat în regiunea vaginală a colului uterin, nodul miomatos subseros localizat pe peretele posterior al uterului (colpotomie vaginală) [13, 20].

Histerectomie (totală, subtotală). Este indicată pacientelor care prezintă sângerări menstruale abundente și prelungite (masive și/sau pentru o perioadă îndelungată) în asociere cu lipsa dorinței pacientei de a păstra uterul sau fertilitatea (gradul de recomandare II, nivelul de dovezi 2A), celor cu prolaps al organelor genitale sau atunci când alte metode sunt neefective sau contraindicate [13, 20]. Abordul chirurgical în efectuarea histerectomiei este: vaginal, laparoscopic, laparotomic. Abordul vaginal este preferabil de primă linie (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2a) și este indicat pacientelor cu dimensiunile uterului până la 16 săptăm, asocierea prolapsului vaginal, lipsa procesului aderențial pronunțat în pelvis [13, 20]. Abordul laparoscopic este preferabil în lipsa condițiilor pentru abordul vaginal (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b) [20]. Histerectomia prin laparotomie este indicată atunci când este prezent uterul de dimensiuni mai mari de 24 săptămâni sau în lipsa condițiilor tehnice și de personal pentru efectuarea abordului endoscopic [13, 20].

Tehnici chirurgicale alternative. Embolizarea arterelor uterine (EAU) reprezintă o alternativă a tratamentului chirurgical care se recomandă pacientelor ce prezintă un risc chirurgical înalt (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b) și nu se recomandă pacientelor care doresc să-și păstreze fertilitatea sau planifică o sarcină (gradul de recomandare II, nivelul de dovezi 3A) [1, 6, 12, 13, 20].

Indicațiile EAU: miom uterin clinic simptomatic, păstrarea uterului, refuz categoric al pacientei de la tratamentul chirurgical. Contraindicațiile EAU: sarcina, boala inflamatorie pelviană în acutizare, reacția alergică la contrast,

vicii arteriovenoase, formațiune tumorală neidentificată în bazinul mic. Pregătirea preoperatorie a pacienților include examenul ecografic al organelor și vaselor (aa. uterine, aa.ovariene) bazinului mic sau tomografie computerizată, efectuarea arteriografiei (pelviană, selectivă), bacterioscopia microflorei vaginale (tratamentul proceselor inflamatorii preoperator), consultația radiologului. Complicațiile posibile ale EAU: sindromul postembolizare (dureri pelviene, eliminări vaginale, febră persistentă, leucocitoză, disurie, dereglări ale TGI, tahicardie). Monitorizarea postoperatorie a pacienților necesită administrarea tratamentului antiagregant [6, 14, 20].

Ablația extracorporală cu ultrasunete (MRgFUS). Este o procedură specifică, neinvazivă, în timpul căreia se distrug țesuturile miomului cu ajutorul unui flux de ultrasunete focalizat. Este recomandată ca metodă alternativă de tratament al miomului uterin cu păstrarea uterului (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1b) [13, 15, 17, 19, 20].

Indicațiile MRgFUS: localizarea nodulilor miomatoși pe peretele anterior al uterului, lipsa procesului aderențial în bazinul mic, noduli miomatoși tipici (fără destrucție). Contraindicații MRgFUS: nodul miomatos cu modificări degenerative, nodul miomatos cu predominarea componente celulare, procese inflamatorii acute și cronice ale organelor genitale, tumori benigne sau formațiuni tumorale ovariene, miomul uterin și sarcina, patologii extragenitale (ciroză hepatică, hepatitele virale; patologii renale, patologii ale ritmului cardiac, insuficiență cardiacă, patologii alergice, prezența cardiostimulatorului, implanturilor metalice/magnetice în corp), obezitatea pacientei (masa corporală ≥ 110 kg, circumferința abdominală ≥ 110 cm), embolizarea arterelor uterine în anamneză. Complicațiile posibile: combustii locale ale pielii, neuropatia nervului ischiatic, afectarea termică a organelor bazinului mic, fistulă între nodulul miomatos și cavitatea uterină [6, 13, 17, 20].

Monitorizarea postoperatorie a pacienților necesită USG organelor bazinului mic la 6 luni postoperator, citologie cervico-vaginală Babeș-Papanicolau la paciențele cu histerectomie subtotală la 6 luni postoperator, contracepție 6-12 luni la paciențele cu miomectomie conservatoare, tratament antianemic, antiinflamator la necesitate, abținerea de la efort fizic și relații sexuale timp de 1,5-2 luni [20].

Conduita de urgență a complicațiilor miomului uterin. Pacienților care acuză hemoragie uterină cauzată de un miom uterin, se recomandă terapie medicamentoasă hemostatică hormonală sau cu acid tranexamic, histeroscopia cu biopsia endometrului și miomectomie la necesitate, ablația endometrului, în ultimă instanță histerectomia. În caz de expulzia/„nașterea” spontană a nodulului miomatos submucos se indică miomectomie prin abord vaginal. În cazul modificărilor degenerative (torsione, necroză) ale nodulului miomatos se indică tratament chirurgical de urgență (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1b) [9, 10, 11, 13, 19].

Conduita clinică în premenopauză. Se recomandă tratament chirurgical al miomului uterin în premenopauză în caz de: sângerări uterine abundente și prelungite cu anemizarea pacienților, miom uterin asociat cu adenomioză, localizarea submucoasă a nodulului (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 3). Terapia medicamentoasă specifică de primă linie preoperator cu scop de diminuare a nodulilor miomatoși se efectuează cu agoniști GnRH, în cazul miomului uterin și hiperplaziei endometriale sau adenomiozei se admite tratamentul cu progestageni. Pentru tratamentul medicamentos conservator se administrează Ulipristal acetat [11, 13, 20].

Conduita clinică în postmenopauză. Se recomandă efectuarea histerectomiei în cazul creșterii miomului în postmenopauză (gradul de recomandare A, nivelul de dovezi 1a). Se recomandă efectuarea histerorezectoscopiei în cazul nodulului miomatos submucos solitar, în prezența condițiilor tehnice necesare (gradul de recomandare C, nivelul de dovezi 4). Nu se recomandă efectuarea tratamentului chirurgical în cazul nodulului miomatos intramural-submucos în perioada de postmenopauză, în lipsa modificărilor patologice ale endometrului și ale ovarelor. Se recomandă efectuarea USG cu Doppler în dinamică o dată la 6 luni pacienților care au 2-3 noduli miomatoși cu diametrul mai mic de 3 cm și terapie hormonală de substituție (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 3) [9, 13, 20].

Conduita miomului uterin în infertilitate. Se indică tratamentul chirurgical al nodulilor submucoși ca etapă a tratamentului infertilității (gradul de recomandare B, nivelul de dovezi 2b). Nu se recomandă înlăturarea nodulilor miomatoși intramurali și subseroși mai mici de 5 cm la paciențele care planifică o sarcină spontană, doar în cazul tehnicilor de reproducere asistată (gradul de recomandare C, nivelul de dovezi 4). Tratamentul medicamentos specific nu se recomandă ca monoterapie doar în caz de dimensiuni mari ale miomului preoperator [4, 5, 12, 15, 18, 20].

Concluzii:

Miomul uterin este cea mai frecventă patologie ginecologică având o incidență de circa 70% la femeile sub 50 ani, dintre care 20-50% prezintă miom uterin simptomatic ceea ce reprezintă un impact socio-economic major. Conduita clinică a pacienților cu miom uterin trebuie să fie una personalizată, ținându-se cont de anamneza pacientei, de datele paraclinice și localizarea, de dimensiunile și tipul nodulului miomatos. Apariția noilor metode de tratament atât medicamentos cât și chirurgical miniinvaziv permit păstrarea uterului și a funcției reproductive a pacienților, ceea ce contribuie la scăderea considerabilă a morbidității și la sporirea calității vieții. Metodele tratamentului chirurgical conservator și celui chirurgical alternativ descrise necesită instruirea chirurgilor endoscopiști, precum și dotarea instituțiilor medicale cu aparatul laparoscopic, histeroscopic de ultimă generație.

Bibliografie

1. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Mar-Apr;19(2):152-71.
2. Atkinson D. Hormonal Therapy Before Surgery for Uterine Fibroids. *Am J Nurs.* 2018 Nov;118(11):19.
3. Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:211.e1-9.
4. Ferrero S., Vellone V.G., Barra F., Scala C. Ulipristal Acetate before Hysteroscopic and Laparoscopic Surgery for Uterine Myomas: Help or Hindrance?. *Gynecol Obstet Invest.*2019;84(4):313-325.
5. Gingold J.A., Chichura A., Harnegie M.P., Kho R.M. Perioperative Interventions to Minimize Blood Loss at the Time of Hysterectomy for Uterine Leiomyomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Nov – Dec;26(7):1234-1252.e1.
6. Kubik-Huch R.A., Weston M., Nougaret S., et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur Radiol.* 2018 Aug;28(8):3125-3137.
7. Laberge, Philippe-YvesMurji, AllyVilos, et al. Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas – An Addendum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* , 2019, Volume 41, Issue 10, 1521 – 1524.
8. Laganà A.S., Alonso Pacheco L., Tinelli A., et al. Management of Asymptomatic Submucous Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Mar – Apr;26(3):381-383.
9. NICE guideline. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NG88, 14 March 2018.
10. Sandberg E.M., Tummers FHMP, Cohen S.L., et al. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018 Apr;109(4):698-707.e1.
11. Singh S., Best C., Dunn S., et al. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. No. 292, May 2018. *J Obstet Gynaecol* 40(5):e391-e415.
12. SOGC Clinical practice guideline. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. No. 321, March 2015.
13. SOGC Clinical practice guideline. The Management of Uterine Leiomyomas. No. 318, February 2015. *Pub in J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(2):157–178.
14. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 89 3 (2005): 305-18 .
15. Taheri M., Galo L., Potts C., et al. Nonresective treatments for uterine fibroids: a systematic review of uterine and fibroid volume reductions. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):295-301.
16. Tranoulis A., Georgiou D., Alazzam M., Borley J. Combined Laparoscopic Uterine Artery Occlusion and Myomectomy versus Laparoscopic Myomectomy: A Direct-Comparison Meta-Analysis of Short and Long Term Outcomes in Women with Symptomatic Leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jul – Aug;26(5):826-837.
17. Verpalen I.M., Anneveldt K.J., Nijholt I.M., et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108700.
18. Whynott R.M., Vaught K.C.C., Segars J.H. The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med.* 2017 Nov;35(6):523-532.
19. Yang Y., Hao Y., Zhang J., et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Subserosal Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Mar – Apr;26(3):544-550.
20. Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов Российское общество акушеров-гинекологов. Миома матки. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 49 с.

OLGA CERNEȚCHI, MARIA CEMORTAN, IRINA SAGAI DAC

ETIOPATOGENIA COMPLICAȚIILOR MATERNO-FETALE ALE COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МАТЕРИНСКИХ И ФЕТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Патология печени и желчевыводящих путей занимает значительное место в структуре экстрагенитальной патологии беременных. Внутрипеченочный холестаз беременных – это специфическая патология печени, которая характеризуется наличием кожного зуда у беременной, повышением значений желчных кислот в сыворотке крови и увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов. Именно поэтому представляет особый интерес изучение этиологии, патогенеза и факторов риска, сопряженных с этой патологией. Вышеперечисленные аспекты остаются предметом дискуссий в мировой литературе. Этиология исследуемого заболевания до конца не выяснена, являясь многофакториальной. Так же остаются до конца не выясненными механизмы развития неблагоприятных исходов для плода. В данной статье мы осветили современные суждения об этиологии и патогенезе материнских проявлений внутрипеченочного холестаза беременных, а так же фетальных исходах данной патологии.

SUMMARY

ETIOPATHOGENESIS OF MATERNAL AND FETAL COMPLICATIONS IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANT WOMEN

Liver pathology is considered one of the most common diseases among extragenital pathology in pregnant women. Intrahepatic pregnancy cholestasis is a pathology of the liver, specific to pregnancy, characterized by pregnancy pruritus, elevation of bile acid values in the serum and increased rates of adverse perinatal outcomes. Intrahepatic cholestasis of pregnant women is a pathology located on the border between obstetrics and hepatology. The etiology, pathogenesis, and risk factors of intrahepatic pregnancy cholestasis are still being a subject of discussion in the world literature. The etiology of intrahepatic pregnancy cholestasis is not fully known, being complex and multifactorial. At the same time, the mechanisms of development of unfavorable perinatal outcomes remain unclear. In this article, the modern aspects in the etiology and pathogenesis of the maternal clinical manifestations of intrahepatic cholestasis and the perinatal outcomes of this pathology were highlighted.

Abstract

Patologia hepatică și a căilor biliare ocupă un loc semnificativ în structura patologiei extragenitale la gravide. Colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie a ficatului specifică gravidității, caracterizată prin prezența pruritului la gestantă, ridicarea valorilor acizilor biliari în ser și rate crescute ale rezultatelor perinatale nefavorabile. Colestaza gravidarum ocupă un loc la limita dintre patologia obstetricală și cea hepatică. Prezintă interes studierea etiologiei, patogenezei, factorilor de risc ai acestei patologii, fiind un subiect de discuție în literatura medicală mondială. Etiologia colestazei intrahepatice de sarcină nu este cunoscută totalmente, fiind complexă și multifactorială. Astfel, rămân neclare mecanismele dezvoltării rezultatelor perinatale nefavorabile. În acest articol, expunem aspectele moderne privind etiologia și

patogeneza manifestărilor clinice materne ale colestazei intrahepatice de sarcină, precum și rezultatele perinatale nefavorabile ale acestei patologii.

Introducere. Colestaza intrahepatică de sarcină, sau colestaza gravidarum (CG), reprezintă o patologie a ficatului specifică gravidității, caracterizată prin prezența pruritului, sporirea valorilor acizilor biliari în serul sangvin și asocierea rezultatelor perinatale nefavorabile. Pentru prima dată această stare patologică a fost enunțată în anul 1883 de către Alfred, care a descris icterul gestațional cu rezolvarea lui spontană post-partum. În anii '50 ai secolului trecut au fost descrise cazuri de colestază cu prurit sever, cu sau fără icter, care au fost totalmente rezolvate după naștere cu o rată înaltă de apariție repetată în sarcinile ulterioare [20]. Între timp, colestaza intrahe-

patică de sarcină este denumită icter recurent de sarcină, hepatoza gravidarum, icter idiopatic de sarcină ș.a. Actualmente, marea majoritate a cercetătorilor contemporani din domeniu au căzut de acord privind definiția colestazei intrahepatice de sarcină: este prezența pruritului cutanat cu debut în timpul sarcinii, asociată cu testele funcționale hepatice anormale, în absența altor patologii hepatice, cu rezolvarea patologiei post-partum.

Epidemiologie. Incidența CG variază în limite largi în funcție de localizarea geografică și etnie [29]. Mai frecvent patologia cercetată este întâlnită în America de Sud, în particular în Chile, având o incidență de cea 10%. Incidența CG în țările europene are o rată mică, de aproximativ 1%, fiind stabilă pe parcursul mai multor ani [6,29]. Sunt descrise cazuri de CG frecventă în Finlanda, Portugalia, Suedia, în special, iarna. [6,13]. Este raportată o incidență mai înaltă a acestei patologii în sarcinile gemelare (până la 20%); totodată Heinonen S. atestă o frecvență sporită a colestazei intrahepatice la pacientele cu vârsta peste 35 de ani [6]. Hepatita C seropozitivă este considerată un factor de risc pentru colestaza gravidarum, provocând evoluție severă cu debutul precoce al patologiei cercetate.

Patologia maternă. Cel mai frecvent simptom al CG este pruritul cutanat care, de obicei, debutează în trimestrul III de sarcină. Se consideră că pruritul apare în urma acumulării acizilor biliari în lichidul interstițial al pielii. Vom menționa că, nivelele serice ale acizilor biliari nu corelează evident cu acuzele pacientelor sau cu intensitatea pruritului [3,26]. Aproximativ 80% din numărul gravidelor afectate acuză apariția pruritului după 30 săptămâni de gestație, însă au fost raportate și cazuri cu debut precoce al patologiei cercetate – la 8 săptămâni de sarcină [8]. Pruritul este definit ca o senzație neplăcută, subiectivă, care provoacă dorința de grataj. Mai des sunt afectate palmele și tălpile, însă pruritul poate deveni generalizat. Pruritul cutanat, de obicei, nu este asociat cu simptome dermatologice, însă deseori sunt prezente semne de excoriații, inclusiv severe. Multe paciente afectate acuză agravarea pruritului cutanat noaptea, provocându-le insomnie. Odată cu evoluția sarcinii în timp, pruritul cutanat progresează, devenind intolerabil și, fenomen tipic, dispare în 48 de ore post-partum.

Conform unor studii raportează apariția pruritului cutanat precede schimbările biochimice. Se consideră că în anumite forme colestatice există un mecanism pruritogen alternativ [29]. În acest context, se invocă rolul metabolizilor hormonilor sexuali, posibila implicare a serotoninei în etiologia pruritului cutanat [3,27].

Icterul este un simptom rar atestat la pacientele cu CG, afectând aproximativ 10-15% dintre femeile cu patologia în cauză. El poartă un caracter neînsemnat, iar valorile bilirubinei nu depășesc 100 mmol/l. Spre deosebire de prurit, icterul nu progresează odată cu creșterea termenului de sarcină [2,9].

Pe lângă prurit și icter, în colestaza hepatică gestațională pot fi prezente și alte simptome ca anorexia, fatigabilitatea, indispoziția, durerile abdominale. S-au atestat și cazuri de steatoree, care, la rândul ei, poate fi asociată cu riscul crescut de hemoragie post-partum, fiind rezultatul malabsorbției vitaminei K. Pentru tratamentul steatoreei pot fi utilizate enzime pancreatice [32].

Există date privind comorbiditatea colestazei intrahepatice de sarcină cu alte patologii gestaționale ca preeclampsia, diabetul melitus, distrofia lipidică acută a ficatului, ceea ce denotă eterogenia etiologică și impune necesitatea de a exclude alte cauze ale insuficienței hepatice la pacientele cu colestaza gravidarum [26,32].

Factorii genetici. Etiologia colestazei intrahepatice de sarcină este complexă și nu pe deplin cunoscută. Una dintre cele mai răspândite teorii etiologice este cea genetică. Argumente în favoarea căreia acestei teorii sunt studiile cazurilor de colestază familială progresivă sau colestază recurentă benignă. Sindroamele autozomal recesive sunt cauzate de mutațiile homozigotice produse în genele care codifică proteinele transportatoare de bilă.

Cea mai bine studiată genă candidat în colestaza gravidarum este ABCB4, ce codifică proteină 3 multidrog rezistentă, flopsa, care, la rândul său transportă fosfatidilcolina către membrana canaliculară a hepatocitelor [5]. Mutațiile homozigotice rezultă într-un spectru larg de fenotipuri, care includ colestaza intrahepatică progresivă familială tip 3 și colelitiaza [5,33]. Variațiile asociate cu colestaza intrahepatică au fost descrise pentru prima dată într-un raport de caz publicat în 1999, în care s-a constatat că mama unui copil cu colestază intrahepatică progresivă familială de tip 3 are o deleție nucleotidică heterozigotică unică (1712delT). Ea și alte cinci persoane dintre rudele sale au avut anamnezic de colestază intrahepatică de sarcină [27,33]. Cu toate acestea, un alt studiu efectuat în Finlanda, care a inclus 57 pacienți cu aceeași mutație, a concluzionat că această genă nu joacă un rol semnificativ în etiologia colestazei intrahepatice în populația dată [27]. Recent, a fost descris de asemenea un haplotip ABCB4 care este asociat cu fenotipul „sever” al acizilor biliari serici >40 μmol/l [5].

Gena ABCB11, care codifică pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), la fel, poate avea un rol anumit în dezvoltarea colestazei intrahepatice de sarcină. Polimorfismul singurei nucleotide în ABCB11 și nivelele placentare joase ale BSEP au fost asociate în mod semnificativ cu CG [27].

O altă genă căreia i se atribuie un rol în dezvoltarea CG este ATP8B1, ce codifică ATPază de tip P [8]. După identificarea mutației homozigotice a ATP8B1 în cauzalitatea colestazei familiale progresive de tip 1 și colestazei intrahepatice benigne recurente, precum și după stabilirea coincidenței clinice a ambelor patologii cu colestaza gravidarum, Müllenbach et al. au determinat existența mutațiilor ATP8B1 la pacientele cu CG în diferite vari-

ații [5,8]. În pofida acestui fapt, este necesar de subliniat faptul că mutațiile genetice sunt înregistrate la un număr foarte mic de paciente care prezintă CG [1,5]. Un studiu chiar a exclus asociația tuturor celor trei gene cu colestaza intrahepatică de sarcină [33]. Aceste aspecte contradictorii confirmă faptul că etiologia CG este complexă și multifactorială.

Rolul hormonilor sexuali. O serie de studii demonstrează rolul hormonilor sexuali în etiologia colestazei gravidarum. Patologia cercetată apare mai des la gestantele cu sarcină gemelară, comparativ cu sarcina mono-fetală (20,9% vs 4,7%) [28], iar simptomele pot fi mai severe în subgrupul pacientelor care au folosit contraceptive orale combinate [9]. În plus, marea majoritate a pacientelor acuză simptomele CG în al treilea trimestru de sarcină, când nivelele de estrogen și progesteron sunt cele mai ridicate. În studiile clinice, utilizarea etinilestradiolului de către femei, precum și de către bărbați a avut ca rezultat micșorarea clearance-lui sulfobromoftaleinei, a cărei valoare este de asemenea redusă la femeile cu istoric personal de colestază gravidarum și la rudele sale de sex masculin [3,28]. De menționat că la 20 de femei sănătoase, care au urmat tratament cu etinilestradiol propanosulfonat a fost înregistrată creșterea semnificativă a concentrațiilor serice de acizi biliari [35].

Conform unor opinii, rolul progesteronului în patogeneza colestazei gravidarum poate fi și mai important. Browers și colab. [1] au observat că tratamentul cu progestine naturale în cazul pacientelor cu iminență de naștere prematură, provoacă colestaza gravidarum, atestată la 11 din 12 femei incluse în studiu. Aceste date au fost confirmate și de alți cercetători [6,10]. La gestantele cu CG, comparativ cu gravidele cu evoluția fiziologică a sarcinii, nivelul progesteronului nu se mărește, în schimb suferă modificări profilul lui metabolic. În urina femeilor cu CG, a fost determinat un exces de izomeri monosulfaiți și disulfaiți, fapt ce reflectă afectarea excreției metaboliților cercetați sau sinteza lor anormală. În același timp, unii autori sugerează asocierea colestazei gravidarum cu afectarea sintezei steroizilor la făt [29,31].

Seleniul. Nivelul seric al seleniului de obicei descrește odată cu progresarea sarcinii, însă concentrația acestui microelement este menținută datorită dietei adecvate [25]. Consumul alimentar al seleniului este scăzut în Finlanda și Chile. Studiile au demonstrat că nivelul lui este și mai mic la femeile afectate de colestaza gravidarum, comparativ cu grupurile de control din ambele țări [25]. Dependentă de nivelul seleniului este și glutatation peroxidaza – un antioxidant puternic. Dat fiind faptul că estrogenii și acizii biliari contribuie la dezvoltarea unui stres oxidativ, a fost propusă teoria că reducerea nivelului seric de seleniu are un rol important în patogeneza colestazei intrahepatice de sarcină. Această teorie explică și variațiile geografice de prevalență a patologiei cercetate.

Sezonalitatea. Fluctuațiile sezoniere de prevalență a colestazei gravidarum denotă rata maximă în lunile de

iană în țările scandinave și Chile, ceea ce sugerează posibila prezență a unui trigger-factor de mediu. Există însă și studii care raportează valori serice ale acizilor biliari semnificativ mai mari în lunile de vară [6,26].

Infecția. La femeile afectate de CG se înregistrează o incidență crescută a hepatitei C, iar un studiu a raportat că pacientele HCV-infectate dezvoltă colestaza intrahepatică de sarcină la termene precoce de sarcină [36]. De asemenea, la gestantele cu CG a fost demonstrată frecvența crescută a infecțiilor tractului urinar și pielonefritelor la termene precoce de sarcină comparativ cu grupul de control [28].

Administrarea medicamentelor. Williamson et al. [35] au raportat sensibilitatea crescută la diferite medicamente printre pacientele cu CG. Cercetătorii consideră că poate exista suprapunerea diversilor factori etiologici, care influențează dezvoltarea CG și a colestazei drog-induse. De exemplu, alelele V444A de BSEP care conferă risc crescut de CG sunt prezente la marea majoritate a femeilor cu colestază drog-indusă [33].

Patologia fetală. În literatura de specialitate există controverse considerabile cu privire la gradul riscului fetal asociat cu colestaza intrahepatică de sarcină. Mai mulți cercetători, analizând corelația dintre indicatorii biochimici serici materni și rezultatele perinatale, au înregistrat o rată mai mare a complicațiilor fetale la pacientele cu icter, comparativ cu cele afectate în exclusivitate de prurit [29]. Acizii biliari sunt considerați ca un marker de predicție a severității patologiei cercetate [7]. Studiul recent, efectuat de către Glantz A și colab. în Suedia raportează creșterea cu 1-2% a riscului de naștere prematură spontană, de asfixie fetală sau al prezenței lichidului amniotic meconial și/sau colorației meconiale a placentei și a membranelor amniotice la făt cu creșterea acizilor biliari serici materni cu fiecare $\mu\text{mol/l}$ [2,12]. Același studiu indică rezultate perinatale relativ favorabile la pacientele cu nivelul acizilor biliari serici mai mic de 40 $\mu\text{mol/l}$, ceea ce sugerează că nu există un risc pentru făt la gestantele cu forma moderată a CG.

Etiologia complicațiilor fetale asociate cu CG este puțin studiată, însă cercetătorii au depistat o corelație direct proporțională a complicațiilor fetale cu fluxul direct al acizilor biliari în circulația fetală și creșterea concentrației lor în lichidul amniotic meconial. Studiile *in vitro* ale vilozităților placentare izolate au arătat că transferul vectorial al acizilor biliari de la făt la mamă este afectat în CG, fapt cauzat de scăderea eficienței de transportare dependentă de ATP [6]. S-a constatat că acumularea acizilor biliari în complexul feto-placentar crește semnificativ riscul complicațiilor fetale. Studiarea rezultatelor perinatale în CG a arătat că riscul complicațiilor fetale sporește semnificativ odată cu creșterea nivelelor serice ale acizilor biliari [16,36].

Lichidul amniotic meconial. Prezența lichidului amniotic meconial în sarcinile la termen constituie cca 15% și

este considerată ca un semn al detresei fetale. S-a demonstrat că frecvența apariției lichidului amniotic meconial se mărește în corelație cu creșterea nivelului acizilor biliari serici la mamă [16,31,36]. Lichidul amniotic meconial a fost determinat în 16-58% din toate sarcinile afectate de CG și în 100% cazuri de sarcini complicate cu decesul antenatal al fătului [36]. Evidențele implicării acizilor biliari în etiologia apariției meconiului în lichidul amniotic provin din studiile efectuate pe ovine gestante, cărora le-a fost administrat acidul colic și, ca rezultat, toate cazurile s-au complicat cu apariția lichidului amniotic meconial [31]. Cu toate acestea, mecanismul prin care acizii biliari cauzează acest efect nu este pe deplin studiat. Se presupune că acizii biliari cresc motilitatea colonului, ceea ce poate explica prezența lichidului amniotic meconial. La rândul lor, acizii biliari pot cauza detresa fetală și, de asemenea, pasajul meconiului [16,36].

Traseul anormal al CTG. La gravidele cu CG s-au atestat anomalii CTG ante- și intrapartum, inclusiv reducerea variabilității ritmului, tahicardie și bradicardie fetală. Recent, într-un raport de caz, a fost descrisă tahiaritmia fetală (220-230 b/min) care a condus la flutter atrial în timpul travaliului, depistat la 37 săptămâni de gestație [3,17]. În experiment, studiile efectuate pe cardiomiocitele individuale ale șobolanilor tratați cu acid taurocolic au demonstrat micșorarea ratei contracțiilor care, însă, a fost reversibilă. Cu toate acestea, după tratarea cu acid taurocolic, celulele cardiace pierd abilitatea de a se contracta sincron, se înregistrează un flux anormal al calciului, ceea ce sugerează că nivelele crescute ale acizilor biliari pot fi cauza anomaliilor în traseul CTG fetal [17,20].

Nașterea prematură. În experiment, studiile efectuate pe rozătoare au arătat că miometrul șobolanului negravid răspunde la administrarea acidului colic prin creșterea contractilității [21], iar administrarea acestui acid biliar ovinelor sporește incidența nașterii premature spontane [17]. Așadar, s-a presupus că miometrul pacientelor afectate de CG poate fi mai sensibil la efectele oxitocinei [22,23]. Totodată, unele studii care au investigat rata nașterilor premature la pacientele cu CG sugerează că majoritatea acestor nașteri au cauze iatrogene, fapt demonstrat de practica frecventă a nașterilor electivă la aproximativ 37 săptămâni de gestație pentru a reduce riscul complicațiilor fetale. Cercetările au arătat creșterea riscului apariției sindromului de detresă respiratorie la făt fie prin operația cezariană electivă, fie prin nașterea naturală indusă la acest termen de gestație [14,20]. De asemenea, există opinia că sindromul de detresă respiratorie la făt poate fi consecința procesului patologic cauzat de CG [4,36]. O serie de studii au raportat afectarea a circa 28,6% din numărul nou-născuților cu sindromul de detresă respiratorie proveniți din mame cu CG, iar în lichidul bronhoalveolar au fost detectate concentrații sporite de acizi biliari [36]. Unii cercetători au arătat că numărul cazurilor de naștere a copiilor cu masă mică pentru vârsta de gestație nu crește semnificativ în cazul CG [15]. Alți autori au notat masa mai mică a copi-

ilor născuți de mamele cu CG, fapt ce nu era cauzat de restricția de creștere intrauterină a fătului [14,26].

Sindromul detresei respiratorii. Se consideră că aspirația acizilor biliari sau acumularea lor în circulația fetală poate fi responsabilă de incidența crescută a sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții mamei cu CG. Studiile efectuate pe animale au arătat că acizii biliari provoacă pneumonia chimică severă și edemul pulmonar [7,36]. Astfel, introducerea intratraheală a acizilor biliari la iepuri a provocat atelectazie, infiltrație eozinofilică, boala membranelor hialine, ceea ce poate fi reversibil prin administrarea surfactantului [9]. Cercetări ulterioare au permis a lansa ipoteza că nivelul crescut al acizilor biliari în circulația fetală cauzează acțiunea reversibilă a fosfolipazei A2, care, la rândul său, provoacă dezagregarea fosfatidilcolinei și insuficiența de surfactant [16].

Moartea antenatală a fătului. Unii cercetători au înregistrat în sarcinile complicate cu CG o rată a mortalității perinatale de cca 15% [6]. În studiile mai recente acest indicator s-a micșorat până la 3,5%, fenomenul fiind explicat prin managementul activ al pacientelor cu patologia cercetată, inclusiv monitorizarea fetală minuțioasă, testările biochimice frecvente, farmacoterapia cu acid ursodeoxicolic sau inducerea travaliului la 37-38 săptămâni [20,35]. Protocoalele de management al sarcinii și nașterii în CG sunt elaborate în bază de dovezi, care au demonstrat că în cadrul acestei patologii numărul deceselor antenatale tinde să crească la 37-39 săptămâni de gestație [21]. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de deces antenatal al fătului și la 31-32 săptămâni de sarcină [17]. Se consideră că riscul complicațiilor fetale depinde de nivelul acizilor biliari serici materni. Astfel, Galntz A. a arătat sporirea riscului fetal cu 1-2% odată cu creșterea fiecărui $\mu\text{mol/l}$ al acizilor biliari începând cu $40 \mu\text{mol/l}$ [28]. Totodată, același studiu a raportat decesul antenatal al unui făt la un nivel al acizilor biliari serici materni de $27 \mu\text{mol/l}$, de asemenea au fost prezentate rapoarte de caz de deces antenatal al fătului la 39 săptămâni de gestație, nivelul acizilor biliari serici materni în aceste două cazuri fiind de 15 și $21 \mu\text{mol/l}$, respectiv [26,28]. Nu este clar la ce termen înainte de moartea antenatală au fost prelevate analizele biochimice în cazurile date, totodată observațiile ilustrează dificultăți clinice în deciderea tacticii de conduită și a timpului optimal de naștere la pacientele cu colestază intrahepatică de sarcină.

La autopsie, majoritatea copiilor decedați antenatal aveau masă normală, nu au prezentat semne de insuficiență utero-placentară cronică, erau însă prezente semne de hipoxie acută [36]. Un șir de studii au raportat modificări morfologice nespecifice în placentă, inclusiv date sugestive pentru ischemii hipoxice [17,23]. Aceste date pot fi comparate cu rezultatele studiilor efectuate pe animale ce modelau colestaza intrahepatică de sarcină, care la fel au fost asociate cu un stres oxidativ placentar [23].

Cercetările efectuate în sarcini fiziologice au arătat că meconiul penetrează adânc în țesuturile placentei și

cordonului ombilical în mai puțin de 3 ore [29] și poate cauza constricția vaselor placentare și ale cordonului ombilical. În colestaza gravidarum, meconiul conține nivele semnificativ majorate ale acizilor biliari, care, la rândul lor, pot provoca constricția la nivelul vaselor placentare [23]. Este posibil că anume vasoconstricția la nivelul placentar provoacă acel mecanism care contribuie la riscul decesului antenatal al fătului în cazul mamelor afectate de patologia cercetată.

Concluzii

Colestaza gravidarum este o cauză relativ comună a afectării hepatice în sarcină. Patologia cercetată are etiologie complexă, implicând factori genetici, endocrini și componente de mediu. Colestaza intrahepatică de sarcină se rezolvă post-partum, însă pacientele afectate prezintă o incidență crescută a patologiei hepatobiliare în viața ulterioară. Colestaza gravidarum este asociată cu complicații fetale. Cu cât mai ridicate sunt nivelele serice ale acizilor biliari materni, cu atât crește riscul asfexiei fetale, prezenței meconiului în lichidul amniotic, nașterii premature spontane. Patologia cercetată este adesea asociată cu decesul antenatal al fătului. Ținând cont de cele expuse mai sus, este necesar managementul minuțios al pacientelor cu colestază intrahepatică de sarcină.

Bibliografie

1. Brouwers L., Koster M., Page-Christiaens GC., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* - 2015;212:100 .p.101-107.
2. Dang A, Agarwal N, Bathla S, Sharma N. Prevalence of liver disease in pregnancy and its Outcome with emphasis on Obstetric Cholestasis : An Indian Scenario. *J Obstet Gynecol India.* -2010;60(6):p.413-418.
3. Deveer R, Engin-Ustun Y, Celen S. et al. Two-year experience of obstetric cholestasis: outcome and management. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):p.256-259.
4. Diken Zaid, MD Ihab M. Usta, MD Anwar H. Nassar, MD Am J A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy *Perinatol* 2014;31:1-8.
5. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *HumMolGenet.* -2000;9:p.1209-1217.
6. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2016; 40: p.141-153.
7. Ersoy AO, Kirbas A, Ozler S et al. Maternal and fetal serum levels of caspase-cleaved fragments of cyto-keratin-18 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies.*- 2016;29:p.562-566.
8. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *DigLiverDis.*- 2008;40:p.366-370.
9. Geenes V, Chappell L, Seed P. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2013. doi:10.1002/hep.26617.
10. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(17): 2049-206.
11. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467-474.
12. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2008;47:544-551.
13. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:632-41.
14. Gurung V, Stokes M, Middleton P et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
15. Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2015;128:236-240.
16. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002;109:282-288.
17. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015;28:2254-2258.
18. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated

- with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80-85.
19. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015;38:243-248.
 20. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:100-3.
 21. Ovidia C and Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology* 2016; 34: 327-334
 22. Padmaja M, Pal B, Gupta JK, Ramamurthy S, Chaudhury M. A study of obstetric cholestasis. *J Obstet Gynaecol India*. 2010;60(3):225-31.
 23. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta*. 2006;27:34-41.
 24. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourriere D, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gyn*. 2015;212:667.
 25. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol*. 2000;32:542-549.
 26. Royal College of Obstetricians: Obstetric Cholestasis Green-top Guideline No. 43, April 2011
 27. Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003;52:1025-1029
 28. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107:458-460.
 29. Sosa SY, Valenzuela A, Pacheco J, Damián R. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Evaluation of Risk Factors and Predictive Factors. *Internet J Gynecol Obstet*. 2010;12(2):465-74.
 30. Tram T. Tran , MD, FACG, FAASLD , Joseph Ahn , MD, MS, FACG and Nancy S. Reau , MD, FAASLD, ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy, FAGA Am J Gastroenterol advance online publication, 2 February 2016; doi: 10.1038/ajg.2015.430
 31. Uyar I, Gulhan I, Oztekin D, Gezer C, Ekin A, Karaca Kurtulmus S, Ozeren M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy may lead to low birth weight. *Turk J Med Sci* 2015;45:723-728. Epub 2015/08/19
 32. Wang HQ, Lai HL, Li Y, Liu QF, Hu S, Li L. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:264-269.
 33. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. 2007;56:265-270.
 34. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *ClinSci (Lond)*. 2001;100:363-369.
 35. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004;111:676-681.
 36. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics*. 2008;121:e146-e149.

NATALIA BURSACOVSCAIA

ROLUL PATOLOGIEI PLACENTEI ȘI ANEXELOR ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI

IMSP Institutul Mamei și Copilului

În majoritatea lor toate complicațiile obstetricale și maladiile materne pot să se complice cu afectarea placentară, instalarea insuficienței placentare și, ca rezultat, decesul antenatal al fătului. Totodată, cercetătorii încearcă să depisteze modificări placentare patognomice decesului intrauterin al fătului.

Clasificarea Internațională a Maladiilor pentru cazuri de deces perinatal (ICD-10 PM), a cărei elaborare metodică a fost publicată de OMS în 2016, include un compartiment de patologii materne implicate în mortalitatea

perinatală. Dintre acestea se evidențiază complicații ale placentei, ale cordonului ombilical și ale membranelor placentare (M_1) cu potențial de a provoca atât decese ante-, cât și intranatale [1] Mai mult ca atât, sisteme de clasificare contemporane a le mortinatalității, precum TULIP and ReCoDe, indică patologia placentară drept o cauză a decesului intrauterin, scăzând astfel semnificativ incidența raportării ”cazului de deces inexplicabil” [2]. Sistemul ReCoDe (Gardosi și colab.) clasifică moartea fetală în funcție de condiția relevantă la momentul decesului intrauterin al fătului [3, 4] (tab.1).

Tabelul 1

Clasificarea ReCoDe (relevant condition at death) a mortinatalității (parțială)

CORDON OMBILICAL B	<ul style="list-style-type: none"> • Prolabare • Circulară sau nod cu constricție • Inserție vilamnetoasă • Alte patologii
PLACENTA C	<ul style="list-style-type: none"> • Decolare • Praevia • Vasa praevia • Altă „insuficiența placentară” (infarcte) • Altă patologie placentară
LICHID AMNIOTIC D	<ul style="list-style-type: none"> • Corioamnionită • Oligoamnion • Polihidramnion • Alte patologii

Christopher Lennox, într-un studiu comprehensiv pe bază de populație din Scoția, de asemenea a depistat patologia placentară ca fiind cauza cea mai frecventă, cu implicații în 40% din decese intrauterine ale fătului [5]. Nu există teste ale funcției placentare din primul sau al doilea trimestru în utilizarea clinică de rutină care să poată prezice mortinatalitatea în mod fiabil, deși indicii Doppler din artera uterină și nivelurile de proteină plasmatică A asociată cu sarcina (PAPP-A) pot fi utile [6]. De aceea, diagnosticul bolii placentare este adesea determinat numai după moartea fetală, pe baza examenului histologic placentar [6].

Clasificarea modificărilor placentare. Pinar H. și colab. (2014), Bukowski R. și colab. (2017), Freedman A. și colab. (2019), utilizând o rețea colaborativă de cercetare a mortinatalității (2006-2008), au încadrat toate modificările placentare patologice posibile în trei categorii: tulburări de dezvoltare ale placentei, tulburări inflamatorii și tulburări circulatorii (Figura 1) [7, 8, 9].

H. Pinar și colab. specifică că toate leziunile placentare asociate cu mortinatalitate pot fi divizate în cinci grupuri. Două grupuri sunt leziuni ce pot fi detectate în sala de naștere: prima este modificarea macroscopică a discului placentar, a cordonului ombilical și a membranelor, iar a doua este a complicațiilor placentării multiple (sarcinii). Alte trei grupuri pot fi apreciate cu ajutorul unor metode de cercetare microscopice și/sau alte metode speciale de cercetare (microbiologice, genetice, moleculare): anomalii ale dezvoltării arborelor de vile, leziuni infecțioase și tulburări de circulație materno-placento-fetală [10].

Cel mai adesea, în cazul decesului intrauterin al fătului în placenta se determină semne de inflamație, tromboză sau hematom retroplacentar ca urmare a DPPNI [11]. Din ultimele, inflamația și hematomul retroplacentar se atestă mai frecvent apar în placentele de la nașteri premature, în timp ce leziunile trombotice (infarct parenchimos și tromboză) – în termene mai avansate de sarcină

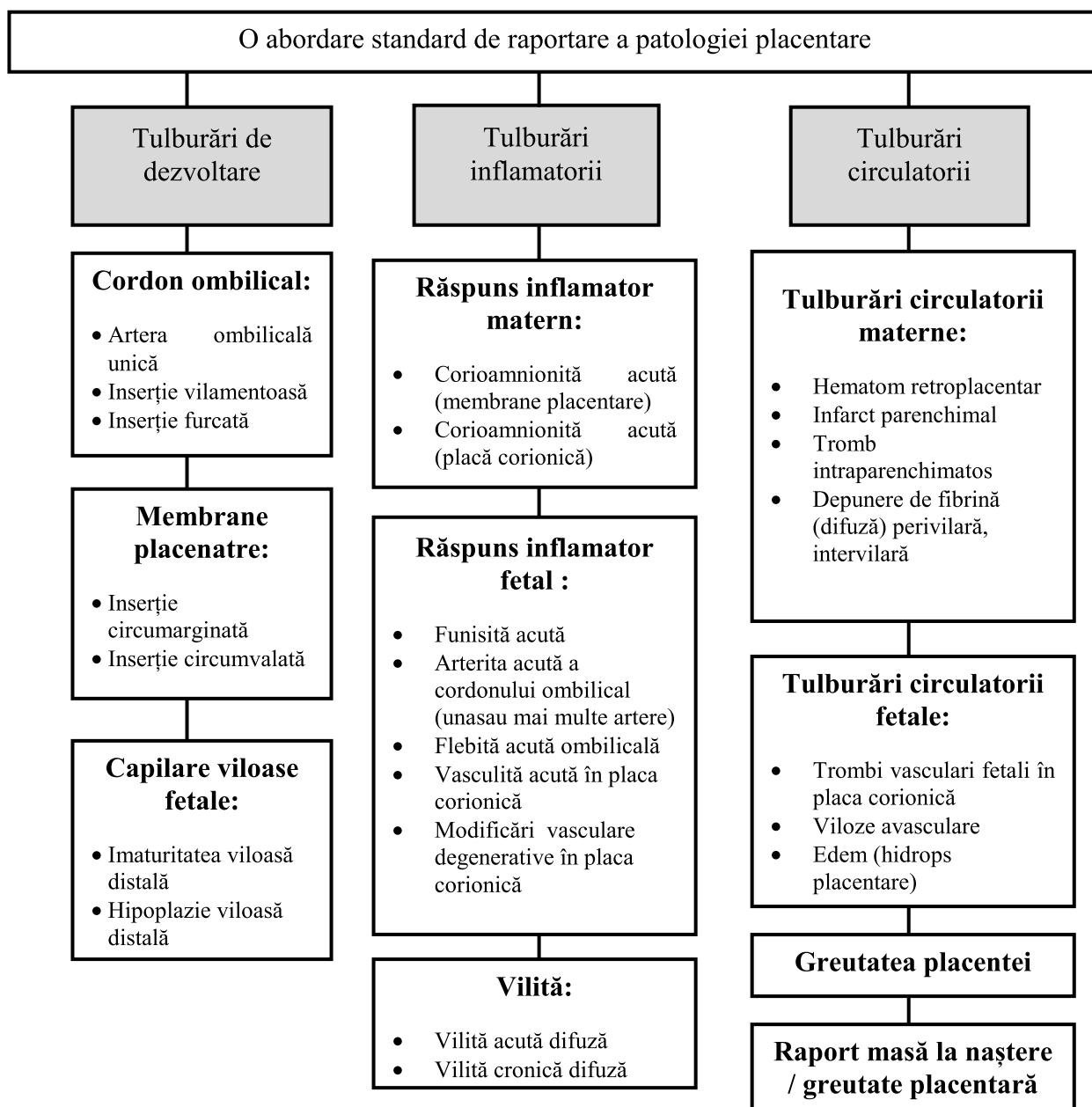


Fig.1 Modificări placentare în caz atât de mortinatalitate, cât și în naștere cu feți vii

[7]. Infarctul placentar extins, depunerea masivă de fibrină perivilă, vilita de etiologie incertă și intervillozita histiocitică sunt recunoscute ca fiind asociate cu restricția creșterii fetale și mortinatalitate [12].

Reviul sistematic efectuat de Ptacek I. și colab. pe bază de 41 de articole publicate, nu a putut să identifice o patologie placentară specifică mortinatalității, în special ca singura cauză de deces. În general, 89% din studii au indicat o incidență mai mare a anomaliilor placentare asociate mortinatalității în comparație cu nașterile cu feți vii. Cu toate acestea, rezultatele examinării placentelor de la sarcini complicate, inclusiv cu preeclampsie și diabet, precum și probele păstrate în arhivele de morfopatologie au complicat interpretarea comparațiilor dintre decesele intrauterine și sarcinile „necomplcate” [2]. Toate leziunile depistate în placentele nașterilor cu deces intrauterin

erau de asemenea prezente în placentele de la nașteri cu feții vii [2].

Examinarea histologică a placentei după decesul intrauterin al fătului oferă informații utile și poate duce la reducerea numărului de nașteri cu decesul fetal clasificate ca neexplicate, cu condiția utilizării unui sistem adecvat de clasificare[12]. Kate Bartlett cu colab. (2017) a studiat 706 de decese fetale la termen (≥ 37 săpt.), dintre care 177 cazuri au fost clasificate ca „neexplicabile”. După auditul cazurilor de deces, cercetătorii au depistat că 13% din cazurile neexplicabile au avut o patologie placentară severă, ce ar putea fi cauza directă a decesului intrauterin. Astfel, autorii au concluzionat că un sistem de clasificare, care include patologii placentare recunoscute de literatura actuală ca fiind cauzatoare de deces intrauterin al fătului matur, ar descrie mai bine cazuri de mortinata-

litate la termen. Aceasta ar facilita consilierea părinților și îngrijirea antenatală în sarcinile ulterioare. O abordare standard de raportare a patologiei placentare ar fi un beneficiu și pentru clinicienii [12]. Importanța studiului morfologic al placentei concomitent cu necropsia mortinăscutului au relatat și Lou S.K. din Canada. Prezența acestor două studii a permis identificarea cauzei decesului pentru 86,9% dintre decesele antenatale aproape de termen și la termen [13].

Recent (2019), în Brazilia Laura M. Girdali și colab. a analizat 210 de necropsii ale mortinăscuților și rezultatele studiilor morfologice ale placentei cu anexele. Dintre acestea, 15,2% (n = 32) au prezentat anomalii ale cordonului ombilical, 22,4% (n = 47) anomalii placentare. Corioamnionita a fost prezentă în 20,0% (n=47). Astfel, impactul patologiei placentei și anexei în structura cauzală a decesului intrauterin a constituit 57,6% [14].

În opinia lui Margaret Evans, majoritatea cazurilor de deces intrauterin și de deces neonatal precoce rezultă din patologia placentară care adeseori este asociată cu RCIU [15]. La rândul său Heazell A.E. și colab., analizând aceiași problematică arată că în timp ce greutatea mică la naștere a fost prezentă în aproximativ 40% din cazurile de mortinatalitate, anomaliile placentare au constituit o proporție mai mare din cazuri (de exemplu, tulburări circulatorii materne ale placentei în 59%) [16]. Traducerea clinică care urmează din aceste rezultate este aceea că strategiile de screening pentru insuficiența placentară, mai degrabă decât pentru RCIU, pot avea potențialul de a reduce incidența mortinatalității [17].

Bukowski și colab. a examinat 319 de cazuri de mortinatalitate și 1119 nașteri vii la termen ≥ 24 săptămâni, evidențiind 25 de modificări posibile ale placentei, enumerate în figura 1. Dintre acestea, 15 modificări au fost asociate semnificativ cu decesul intrauterin al fătului, inclusiv 10 aveau legătură cu retenția de creștere intrauterină a fătului (artera ombilicală unică; inserție vilamentoasă; imaturitate viloză terminală; hematom retroplacentar; infarct parenchimatous; tromb intraparenchimatous; viloză avasculară; edem placentar; greutate placentară; raport greutate la naștere / greutate placentară), în timp ce altele 5 din 15 asociate cu mortinatalitate prezentau nici o tangență cu RCIU a fătului (corioamnionită acută a membranelor placentare, corioamnionită acută a plăcii corionice, modificări vasculare degenerative în placa corionică, depunere de fibrină (difuză) perivilară, intervilară, trombi vasculari fetali în placa corionică) [9].

Tulburări inflamatorii ale placentei și mortinatalitatea. Conform Clasificării leziunilor placentare din Amsterdam, modificările inflamatorii ale placentei sunt împărțite în modificări, cauzate de agenți infecțioși și modificări asociate cu inflamații aseptice, mediate de procesele imune. La rândul său, inflamația cauzată de factori infecțioși poate avea un răspuns inflamator matern și fetal [18]. Cel mai adesea, dezvoltarea corioamnionitei este cauzată de o infecție bacteriană ascendentă

din părțile inferioare ale tractului genito-urinar, care este în cea mai mare parte asimptomatică și provoacă așa-numitul răspuns inflamator al organismului matern. Corioamnionita maternă este determinată de neutrofile care intră în corioamnion de la venulele membranei deciduale și în placa de corion din spațiul intervilar [11].

În răspunsul inflamator matern, există trei stadii care reflectă evoluția bolii:

1. Etapa 1 – subcorioamnionită acută/corioamnionită acută precoce (reacție inițială localizată în regiunea fibrinei subcorionice și a membranelor coroidecidual interne);
2. Etapa 2 – corioamnionită acută (afectarea țesutului conjunctiv între corion și amnion);
3. Etapa 3 – corioamnionită necrotică (necroza epitelului amniotic) [18, 19].

Răspunsul fetal include leziuni ale vaselor cordonului ombilical, vaselor vilozelor stem și vasculita plăcii coriale [18]. Este important de menționat că răspunsul inflamator al fătului nu indică întotdeauna infecția fetală, ci este un indicator al activării imune, care este asociat cu niveluri ridicate de citokine fetale, ce constituie un risc crescut de afectare a creierului și de boli pulmonare fetale [20].

Etapile răspunsului inflamator fetal sunt:

1. Etapa 1 – vasculita vaselor coriale / flebita venei ombilicale;
2. Etapa 2 – vasculită ombilicală: neutrofilele sunt prezente în peretele uneia sau ambelor artere ombilicale și în vena ombilicală;
3. Etapa 3 – funisită necrotică sau perivasculită concentrică a vaselor ombilicale [18].

Prevalența corioamnionitei cu semne histologice confirmate scade în funcție de vârsta gestațională: se detectează până la 70% în placenta nou-născuților până la 30 de săptămâni de gestație și aproximativ 10% a nou-născuților la termen [18]. Cercetătorii din Israel și Canada, în decurs de 7 ani, au analizat în comun 228 cazuri de mortinatalitate. O etiologie infecțioasă a fost suspectată drept cauza decesului intrauterin în 35 de cazuri (15,3%). Vârsta gestațională medie a sarcinii finalizate cu un caz de mortinatalitate și asociate cu infecție a fost de 28 săptăm [21].

Studiul prospectiv efectuat de Page J.M. și colab., ce a inclus 512 cazuri de mortinatalitate din diferite state ale SUA, a depistat cauza infecțioasă a decesului în 66 cazuri (12,9%). Dintre acestea, patologia placentară a inclus corioamnionita în 50 (76%), funisita în 27 (41%), vilita în 11 (17%) cazuri [22]. Specii bacteriene dominante asociate cu mortinatalitatea sunt *Escherichia coli*, streptococcus group B și *Enterococcus species* [22, 23].

În cadrul studiului mortinatalității și patologiei placentare

natre Halit Pinar și colab. a comparat 96 de cazuri de mortinatalitate cu 878 de nașteri cu feți vii la termene de sarcină ≥ 37 săptămâni în privința patologiei placentare, evidențind următoarele modificări inflamatorii în calitate de factori de risc ai mortinatalității la termen :

- corioamnionită acută (membrane placentare) (OR=3,24, ÎI 95% 1,97-5,32),
- corioamnionită acută (placă corială)(OR=2,79, ÎI 95% 1,68-4,64);
- modificări degenerative ale vaselor plăcii coriale (OR=9,16, ÎI 2,19-38,39)[7].

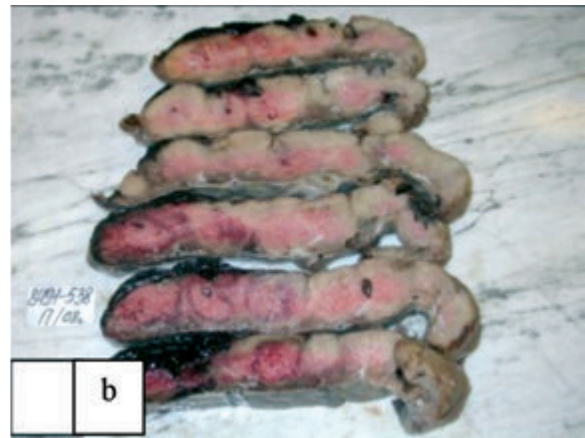


Fig.2 Decolarea subtotală a placentei normal inserate: a – hematom retrocorial, suprafață maternă, b – hematom retrocorial cu compresiunea discului, în secțiuni [24].

Conform datelor literaturii de specialitate, frecvența abruptului placentar în caz de mortinatalitate a variat de la 6,9% la 14,4% din observațiile studiate [11, 23]. Într-adevăr, dezvoltarea DPPNI cu afectarea a mai mult de jumătate din suprafața sa duce în mod natural la moartea fetală prin hipoxie acută [11]. Decesul intrauterin al fătului la termen se produce atunci când suprafața placentară maternă este detașată în proporție de cel puțin 70%, iar într-o sarcină prematură de 30% [24]. Analiza datelor din 223,341 fișe electronice ale nașterilor din sarcini monofetale a evidențiat că riscul relativ al decesului ante- sau intranatal al fătului în cazul DPPNI este egal cu RR = 6.3, 99% ÎI: 4.7 -7.9) [25].

Totodată, s-a observat că pentru sarcinile în termene avansate mai mult sunt caracteristice de regulă leziunile trombotice ale placentei, decât modificările inflamatorii sau hematumul retroplacentar. În cadrul studiului mortinatalității și patologiei placentare cercetătorul Halit Pinar a comparat 96 de cazuri de mortinatalitate cu 878 de nașteri cu feți vii la termen de sarcină ≥ 37 săptămâni în privința patologiei placentare. În calitate de factori de risc ai mortinatalității la termen au fost identificate următoarele tulburări circulatorii: tromb intraparenchimat (infarct) (OR=2,41, ÎI 1,45-3,98), trombi vasculari fetalii în placa corială (OR=7,69, ÎI 4,56-12,96), vili avasculari focali (OR=3,08, ÎI 1,64-5,78), vili avasculari multifocali (OR=3,13, ÎI 1,02-9,57), edem placentar (hidrops placentar) (OR=8,12, 95% ÎI 2,71-24,35) [62].

Tulburări circulatorii ale placentei și mortinatalitatea. Modificările circulatorii ale placentei pot fi divizate în deteriorarea integrității ei (DPPNI) și dereglarea de perfuzie placentară (trombul intraparenchimat, depunere de fibrină, trombi vasculari fetalii în placa corionică).

Una dintre cele mai frecvente cauze de deces fetal este considerată decolarea precoce a placentei normal inserate [11]. Manifestarea morfologică a abruptului placentar este prezența unui hematom retroplacentar, cheagurilor de sânge între placenta și stratul muscular al uterului (Fig.2).

În literatura de specialitate, așa-numita ”insuficiență placentară” apare ca o altă cauză de deces fetal. Insuficiența placentară se caracterizează printr-o remodelare inadecvată sau patologie a arterelor spirale, ceea ce duce la insuficiență vasculară utero-placentară. Manifestările acesteia din urmă includ infarctul acut și/sau calcifierea placentei (o suprafață mai mare de 20% din organ), precum și un hematom cu tromboză a spațiului intervilos. Afectarea a peste 20% din arborele vilos, însoțită de dereglarea fluxului sanguin utero-placentar, indică, de asemenea, o insuficiență placentară[11].

Leziunea relativ rară a placentei, asociată cu RCIU și deces intrauterin al fătului, include *depuneri masive de fibrină în spațiul intervilos*. Este definită prin existența unor depozite masive de fibrină care se extind pe cel puțin 25% din volumul placentar, indiferent dacă sunt observate ca fiind centrale, transmurale sau bazale [26, 11]. Chiar dacă prezența sa este asociată cu un risc crescut de restricție de creștere și moarte fetală intrauterină, această leziune rară rămâne relativ nestudiată, iar cauza sa nu este cunoscută [26]. Depunerea masivă de fibrină perivilă poate fi definitiv diagnosticată doar prin examen patologic, retrospectiv. În figura 3 sunt prezentate secțiuni macroscopice a două placentes care demonstrează depunerea masivă de culoare gri-albă a fibrinei, ce ocupă aproape tot parenchimul (a), comparativ cu secțiunile roșii și omogene ale unei placentes normale (b).

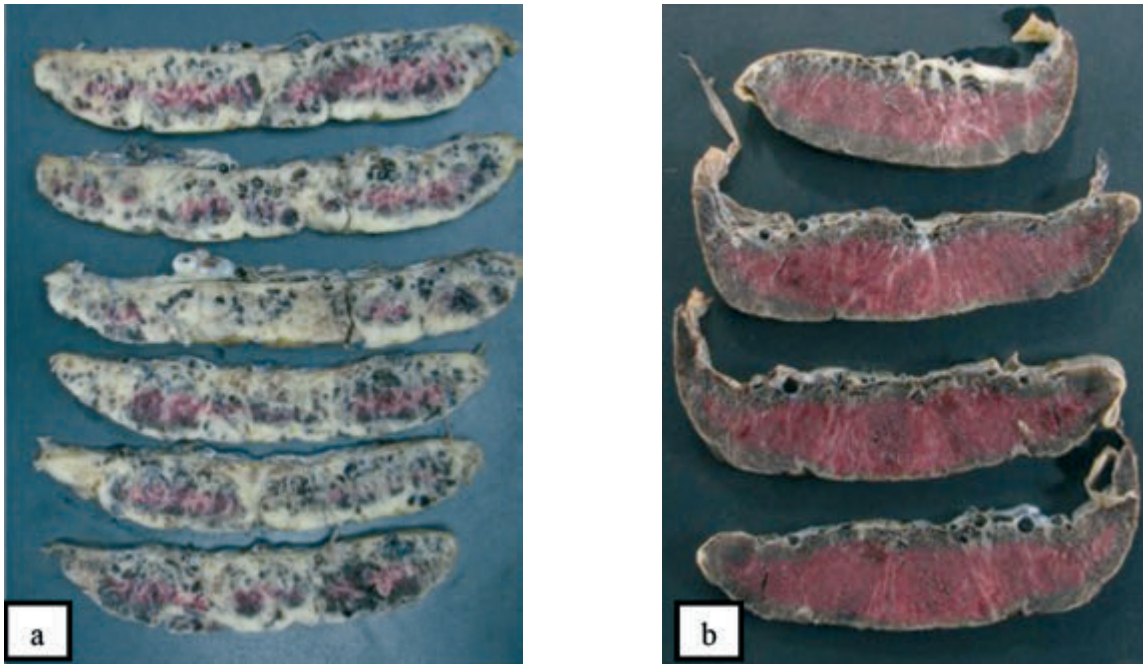


Fig.3 Secțiuni ale placentei cu depunerea masivă a fibrinei, comparativ cu placenta normală [26]

Pentru sarcina la termen ≥ 37 săpt. factorii de risc ai mortalității sunt următoarele tulburări circulatorii ale placentei: tromb intraparenhimatos (infarct) (OR=2,41, Î 1,45-3,98), trombi vasculari fetalii în placa corială (OR=7,69, Î 4,56-12,96), vili avasculari focali (OR=3,08, Î 1,64-5,78), vili avasculari multifocali (OR=3,13, Î 1,02-9,57), edem placentar (hidrops placentar) (OR=8,12, 95% Î 2,71-24,35)[7].

Tulburări de dezvoltare ale placentei și anexelor și mortalitatea. Una dintre anomaliile placentării este inserția vilamentoasă a cordonului ombilical, care apare în 0,5–1,5% din toate placentele într-o sarcină monofetală și până la 9% într-o sarcină multiplă[11]. În mod normal, cordonul ombilical se inserează direct în placenta, astfel încât vasele de sânge fetale să fie protejate. În inserarea vilamentoasă a cordului, cordonul ombilical se inserează pe membranele fetale, astfel încât vasele de sânge fetal se deplasează în interiorul membranelor înainte de a intra în discul placentar. Vasele de sânge pierd protecția asigurată de substanța Wharton și sunt susceptibile de vătămare[9]. În 1% din cazuri, inserția vilamentoasă a cordonului ombilical se soldează cu un caz de mortalitate. Ruptura vaselor de cordonul ombilical în caz de inserție vilamentoasă duce la mortalitate perinatală în 60–70% din cazuri [11].

Ponderea principală a complicațiilor din cordonul ombilical este cauzată de tulburări ale fluxului de sânge în vasele sale, dezvoltându-se ca urmare a patologiei cordonului ombilical în sine, în special datorită adevăratelor noduri, restricții, hiperdezvoltare, anomalii de atașament, care ar trebui să facă obiectul unei analize separate.

Imaturitatea vilooasă distală este o altă tulburare de dezvoltare a placentei, ce se caracterizează prin valori reduse

ale indicelui fetoplacentar, aranjamentul central al capilarelor în stromă și trofoblast exprimat cu membrane sințitocapilare defecte în vilozități. După părerea unor autori, atunci când imaturitatea distală a vilozităților duce la hipoxie fetală, riscul decesului intrauterin în această tulburare placentară crește de 70 de ori [19].

Pentru sarcina la termen ≥ 37 săpt., după Pinar H. și colab., factorii de risc ai mortalității sunt următoarele tulburări de dezvoltare ale placentei: artera ombilicală unică (OR=1,03, Î 95% 1,03-8,37), imaturitatea vilooasă terminală (OR=6,35, Î 95% 2,90-13,94)[7].

Masa placentei și indicele fetoplacentar. Multe întrebări privind starea sistemului fetoplacentar pot fi rezolvate ca urmare a unui studiu macroscopic calificat al placentei. În acest sens, unul dintre parametrii principali este masa placentei[24].

În perioada fetală târzie, există o ușoară creștere a masei placentei la termenul 29-32 săptămâni de la 260 g la 315 g, în timp ce creșterea masei fetale este de 400-420 g, în etapa ulterioară (33-36 s.) creșterea masei placentei este mai redusă – cu 22% (de la 320 g până la 390 g), totodată masa fătului crește cu 35% (de la 1700 g la 2300 g). Ultima etapă de dezvoltare placentară (săptămânile 37-40) se caracterizează printr-o creștere a masei acesteia cu doar 15% (de la 390 g la 415 g), iar a masei fetale – cu 48% (de la 2300 g la 3400 g)[24].

În cadrul unui studiu retrospectiv din Manchester, Marea Britanie, s-a evaluat greutatea fătului la naștere, greutatea placentei și raportul între indicii obținuți (indicele fetoplacentar). Cercetătorii au presupus că greutatea scăzută a placentei poate indica placenta ce este inadecvată sau insuficientă pentru dezvoltarea fătului. Raportul superior al indicelui greutății la naștere a

fătului către indicele masei placentei indică creșterea mai multor grame de făt per gram de placenta comparativ cu cazurile când acest raport este mai mic. Acest fenomen este observat în RCIU, și poate fi interpretat ca eficiența placentară sporită, fenomen ce precede insuficiența placentară ulterioară. Incidența crescută a masei placentare reduse și a indicelui fetoplacentar sunt prezente în cazurile mortinatalității fără un diagnostic de anomalie placentară stabilit. Astfel, clasificări moderne pot în continuare să subaprecieze cauzele placentare a le mortinatalității [27].

Cercetătorii Ivanova L.A și Titkova E.B, 2018, au studiat masa placentară și indicele placentofetal în 307 cazuri de decese perinatale în intervalul de la 22 săptăm. de gestație la 7 zile de viață. Ei au calculat că masa placentelor feților la termen în lotul de bază a fost statistic mai mică decât în lotul de control ($406,2 \pm 22,6$ g vs $452,4 \pm 10,57$, $p < 0,05$), pe când indicele placentofetal a fost practic egal în ambele loturi de cercetare ($0,133 \pm 0,006$ vs. $0,134 \pm 0,003$ $p > 0,05$) [28].

Bibliografie

1. ВОЗ. Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПЦ). Женева, 77 с.,” <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251914/9789244549759-rus.pdf;jsessionid=1FBAC5A114BCABE39320728D3D9B8AEF?sequence=1> (vizitat 05.12.2019).
2. Ptacek I. et al. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. In: *Placenta*, 2014, nr. 35, p.552-562.
3. Aminu M., Bar-Zeev S., Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017, nr. 96, p. 519-528.
4. Kulkarni N. et al. Decoding stillbirths using the Relevant Condition at Death classification: Study from the developing world. In: *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 2019, nr. 20, p. 106-16.
5. Lennox Ch.. Stillbirthsin Scotland: four decades of improvement. In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September2014., p. 88”.
6. Man J. et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, nr. 48, p. 579-584.”.
7. Pinar H. Placental Findings in Singleton Stillbirths. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2014, vol. 123, nr. 2, p.325-336.
8. „Freedman A. et al. The association of stillbirth with placental abnormalities in growth-restricted and normally grown fetuses. In: *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2019, nr. 33, p. 274-283.
9. Bukowski R. et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. In: *PLoS ONE* 12(8):e0182874, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>. (vizitat 13.11.2019).
10. Pinar H., Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. In: *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, V. 53, p.656-672.
11. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы). В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2017, №3, с. 77-81.
12. Bartlett K. Rethinking placental pathology in the PSANZ classification of unexplained stillbirth at term. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2017, nr. 57, p. 248-252.
13. Lou SK et al. Diagnostic Utility of Pathological Investigations in Late Gestation Stillbirth: A Cohort Study. In: *Pediatric and Developmental Pathology*, 2019.,” https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1093526619860353?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=pdpa (vizitat 01.12.2019).
14. Giraldo L. M. et al. Fetal death: obstetric, placental and fetal necroscopic factors. In: *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine*, 2019, nr. 55(1), p. 98-113.
15. Evans M. Stillbirth. does pathology make a difference?In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 129,” <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 01.11.19).
16. Heazell AEP et al. Identification of placental insufficiency in a cohort of stillbirths: evaluation of the performance of customised and intergrowth-21st birthweight standards. In: *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2018, nr. 54, Suppl. 1, p.24.
17. Figueras F. Unravelling the link among growth restriction, placental disorders, and stillbirth. In: *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2019, nr. 33, p. 284-285.
18. Низяева Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2018, № 3, с. 180-188.
19. Веропотвелян Н.П. и др. Морфологическая классификация повреждений плаценты. В: *Здоровье женщины*, 2016, №8 (114), с. 63-71.

20. Francis F. et al. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates – a prospective analytical study. In: *J. Matern Fetal neonatal Med.*, 2017, Vol. 24, p.1-9.
21. Fouks Y et al. The Contribution of an Infectious Workup in Understanding Stillbirth. In: *American Journal of Perinatology*, 2019. <https://europepmc.org/article/med/31600792> (vizitat 04.12.2019).
22. Page JM et al. Stillbirth Associated With Infection in a Diverse U.S. Cohort. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2019, nr.134(6), p. 1187-1196.”.
23. Madhi S.A. et al. An Observational Pilot Study Evaluating the Utility of Minimally Invasive Tissue Sampling to Determine the Cause of Stillbirths in South African Women. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2019, nr.69, suppl.4, p.342-350.
24. Баринаова И. В. Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии. Дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук. Москва, 2015. 217 с.
25. Downes K. L, Shenassa E.D., Grantz K.L. Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption. In: *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 186, nr. 12, p. 1319–1328.
26. Devisme L. et al. Perinatal outcome of placental massive perivillous fibrin deposition: a case-control study. In: *Prenatal Diagnosis*, 2017, nr. 37, p. 323–328.
27. Worton S., Heazell A. Increased birthweight: placental weight ratios and reduced placental weight centiles in stillbirths of ‘unknown’ and ‘non-placental’ causes suggests an under-estimation of the placental contribution to stillbirth.” In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 68-69. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 05.12.19).
28. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь. В: *Педиатрия*, 2018, том 9, № 1, с. 5–10.
29. Derricot H. et al. Characterising villitis of unknown etiology in stillbirth. *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 69,” <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 01.05.19).

STELEANA ȚIBÎRNĂ, ZINAIDA SÂRBU

DIABETUL GESTATIONAL

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Departamentul Obstetrică și ginecologie

Diabetul gestațional (DG) este definit ca intoleranța la glucoză, cu debut sau prim-diagnostic în timpul sarcinii [1]. Intoleranța la glucoză poate fi anterioară sarcinii și necunoscută până în momentul diagnosticului sau poate apărea odată cu sarcina.

Diabetul gestațional apare la 2,2-8,8% din totalul sarcinilor, în funcție de criteriile de diagnostic utilizate și de grupul etnic studiat [1].

Incidența diabetului gestațional este în creștere, în paralel cu creșterea incidenței diabetului zaharat tip 2. Sarcina conferă un status de rezistență la insulină și hiperinsulinemie, ce poate predispuce unele femei la DG. Rezistența la insulină în timpul sarcinii depinde de o multitudine de factori, inclusiv de tulburările secreției de hormon de creștere și cortisol (antagoniști insulini), ale secreției de lactogen placentar uman (cu rol în metabolismul acizilor grași și glucozei), a secreției de insulină [1]. Estrogenii și progesteronul pot contribui și ei la dezechilibrul balanței glucoză/insulină, ca și creșterea aportului caloric, scăderea efortului fizic și creșterea adipozității materne [1].

Datele statistice demonstrează creșterea continuă atât a incidenței, cât și a morbidității diabetului fiind considerată drept o „epidemie diabetică” [15].

Datele Federației Internaționale de Diabet (FID) arată că în a.2000 au fost înregistrați 171 mln. pacienți, către anul 2003 – 194 mln. și în anul 2005 – 334 mln. [7]. Atestăm o creștere continuă a numărului de pacienți cu diabet zaharat astfel încât, conform FID, numărul total de persoane cu diabet în 2015 a fost de 415 mln, iar către anul 2040 va atinge cifra de 642 mln și încă 318 mln de persoane adulte sunt înregistrate cu alterarea toleranței la glucoză, persoane ce comportă un risc înalt de dezvoltare a diabetului zaharat în viitorul apropiat.

Astfel, din numărul total de diabetici, 10-15% revin diabetului de tip 1, iar 85-90% diabetului de tip 2.

În Republica Moldova, în anul 2006, au fost înregistrați 45.845 pacienți cu diabet zaharat, dintre care 8750 (19,1%) pacienți au fost diagnosticați cu diabet de tip 1 și 37.095 (80,9%) – cu diabet de tip 2.

Cauze

Diabetul gestațional se produce deoarece pancreasul nu secretă o cantitate optimă de insulină. În timpul sarcinii placenta secreta hormoni care blochează activitatea insulinei. Acest lucru determină un necesar crescut de insulină pentru a menține glicemia în limite normale. Pe măsură ce sarcina înaintează în varșta mai mulți hormoni care vor bloca insulina sunt produși, iar corpul va deveni insulin – rezistent.

Factori de risc:

Femeile cu risc crescut de a dezvolta diabet gestațional sunt:

- cele care au mai avut diabet gestațional într-o sarcină anterioară: 30% până la 60% din femeile care au avut diabet gestațional dezvoltă diabet din nou la sarcina următoare; cele supraponderale, femeile care au născut un copil cu greutate mare sau care au avut nevoie de insulină în cursul unei sarcini anterioare au risc mai mare de a dezvolta diabet.
- femeile care au în familie un părinte sau un frate sau soră cu diabet de tip II
- femeile care provin din grupuri etnice cu risc crescut: latini americani, africani, asiatici
- femeile care au mai mult de 25 de ani în momentul în care raman gravide: riscul crește cu 4% pe an, în fiecare an după 25 de ani
- cele care sunt sub vârșta de 25 de ani, dar sunt supraponderale
- femeile care au născut un copil cu o greutate mai mare de 4 kilograme sau mai mică de 2 kilograme la naștere
- femeile cu ovar polichistic: deși este destul de greu pentru o femeie cu această boală să ramană gravidă, riscul de a dezvolta pe parcursul sarcinii diabet este mai mare decât la alte femei
- femeile care fumează.

Alți factori care indică un diabet gestațional nedignosticat sunt:

- copil cu greutate mare la naștere (mai mare de 4 kilograme)
- mamă cu hipertensiune arterială

- multiple avorturi spontane în antecedente
- copil mort la naștere fără o cauză anume.

Simptome

Cele mai frecvente simptome în diabetul gestațional sunt setea, micțiuni (urinări) frecvente, senzație de foame, vedere încețoșată. Totuși la majoritatea pacientelor nu există simptomatologie. Uneori simptomele pot trece neobservate, pentru că urinarile frecvente și foamea crescută apar frecvent în timpul sarcinii normale. În cazul în care simptomele sunt prezente, poate fi un indiciu că diabetul era prezent încă înainte de sarcina.

Mecanism fiziopatologic

Diabetul gestațional este diagnosticat de cele mai multe ori între săptămânile 24 și 28 de sarcină. Dacă valorile glicemiei se mențin în limite normale, iar greutatea copilului este normală la naștere, atunci riscurile de complicații ale fătului sunt asemănătoare cu ale unui făt din mama nedibetică. Este important ca glicemia să se mențină în limite normale pentru a preveni apariția complicațiilor la făt, la nou-născut și la mamă: la făt: probleme legate de greutatea mare a fătului; la nou-născut: nivelul scăzut al glicemiei copilului; la mamă: tensiune arterială crescută.

Diagnostic

Diagnosticul diabetului gestațional se pune în urma rezultatelor mai multor teste: – nivelul glicemiei a jeun (recoltare dimineața, fără ca pacienta să mănânce înainte): în cazul în care nivelul glicemiei a jeun este mai mare de 129 miligrame la decilitru sau două valori ale glicemiei luate intamplator, în orice moment al zilei sunt peste 200 miligrame la decilitru, se pune diagnosticul de diabet fără a se face alte analize; pentru glicemia a jeun, nu se mănâncă și nu se bea nimic în afară de apă cu 8-12 ore înainte de recoltare, testul de toleranță orală la glucoză: se administrează un pahar cu apă cu 50 grame glucoză, iar după o ora se recoltează sânge și se face glicemia; în cazul în care glicemia la intervalul de o oră de la administrarea glucozei este mai mare de 140 miligrame la decilitru (uneori chiar 130 sau 135) se pune diagnosticul de diabet. De obicei se testează pentru diabet în săptămânile 24-28 de sarcină, dar la gravidele cu risc crescut aceste teste se fac mai devreme.

S-a recomandat ca toate femeile nedibetice cu diabet zaharat înainte de sarcină sau la prima vizită prenatală, să repete în săptămâna 24-28 de sarcină TTGO, cu 75 g de glucoză; în plus, au fost stabilite noi valori de diagnostic pentru glicemia a jeun, la o oră și la 2 ore în cursul TTGO și s-a decis că o singură valoare patologică poate pune diagnosticul de diabet.

Utilizând noile criterii de diagnostic, va crește semnificativ prevalența DZG, mai ales pentru că este suficientă o singură valoare peste normal pentru punerea diagnosticului, și nu două valori ca și până acum.

Asociația Americană de Diabet recunoaște și anticipează creșterea semnificativă a incidenței DZG utilizând noile criterii de diagnostic și recunoaște că se poate ajunge la “medicalizarea sarcinilor” considerate înainte ca fiind normale.

Tabelul 1. Noi strategii de screening și diagnostic pentru DZG – declarația IADPSG [3, 20].

Se va efectua testul de toleranță la glucoză, cu 75 g glucoză cu măsurarea valorilor glicemiei plasmatice a jeun, la o oră și la 2 ore, la 24-28 săpt. de gestație, la femeile nedibetice anterior cu diabet zaharat.
TTGO trebuie efectuat dimineața, după un post de cel puțin 8 ore
Diagnosticul de diabet gestațional se pune când una dintre valorile glicemiei plasmatice depășesc:
– a jeun >92 mg/dl (5,1 mmol/l)
– 1 oră >180 mg/dl (10,0 mmol/l)
– 2 ore >153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Aceste schimbări privind criteriile de diagnostic sunt făcute însă în contextul creșterii

alarmante a prevalenței obezității și a diabetului zaharat tip 2, peste tot în lume, cu intenția optimizării rezultatelor pentru femeile gravide și copiii lor. Se recunoaște, de asemenea, că există doar puține rezultate din studii clinice randomizate cu privire la intervențiile terapeutice la femeile care vor fi diagnosticate cu DZG, utilizând noile criterii de diagnostic.

Apar însă evidențe observaționale și retrospective că femeile diagnosticate cu DZG după noile criterii au o rată crescută de evenimente nedorite legate de sarcină, care este similară cu cea a femeilor diagnosticate cu DZG după criteriile anterioare [20, 18].

Este important de subliniat că în 80-90% din cazurile diagnosticate cu DZG se poate obține controlul glicemic doar prin optimizarea stilului de viață.

Rămân însă multe controverse: Colegiul American al Obstreticienilor și Ginecologilor (ACOG) a anunțat în 2011, că va continua să recomande criteriile anterioare de diagnostic pentru DZG [19]; alte țări au adoptat deja noile criterii de diagnostic și se așteaptă ca OMS să publice un raport pe această temă.

Deoarece unele cazuri de DZG reprezintă cazuri de diabet zaharat tip 2 preexistent, nedibetic, femeile cu istoric de DZG trebuie reexaminat la 6-12 săptămâni după naștere, prin TTGO cu 75 grame glucoză, utilizând criteriile standard de diagnostic [3].

În DZG, nu se recomandă utilizarea HbA1c ca și criteriu de diagnostic [13].

Femeile cu istoric de DZG au un risc crescut să dezvolte diabet zaharat în cursul vieții [13] și trebuie urmărite pentru depistarea prediabetului sau diabetului la cel puțin 3 ani (Nivel de evidență B).

În anumite cazuri, pe parcursul sarcinii, înainte de 24 de săptămâni, femeile gravide pot prezenta semne clinice de hiperglicemie (poliurie, polidipsie), glicozurie, infecții de tract urinar, candidoze vulvovaginale. La acestea se recomandă determinarea glicemiei a jeun sau oricând în timpul zilei. Confirmarea valorilor glicemice a jeun >126 mg/dl sau oricând în timpul zilei > 200 mg/dl pun diagnosticul de diabet zaharat [3].

Există controverse în ceea ce privește protocolul de screening pentru DG. Unii experți, precum ACOG recomandă screening universal, pentru că nu toate gravidele care fac DG au factori de risc.

Asociația Americană de Diabet nu recomandă screening la gravidele cu risc scăzut: vârsta sub 25 de ani, IMC < 25 , fără factorii de risc mai sus menționați.

La primul consult medical din timpul sarcinii se determină glicemia, luând în considerație factorii de risc pentru diabetul gestațional. Dacă glicemia a jeun este în limite normale (≤ 105 mg/dl), se va repeta glicemia în săptămânile 24-28 de sarcină [2].

Există mai multe criterii de diagnostic al diabetului gestațional, fiecare asociație diabetică internațională (americană, australiană, canadiană, WHO) stabilind anumite limite, asemănătoare de altfel, ale glicemiei a jeun și ale testului de toleranță orală la glucoză. În SUA se practică două tipuri de teste pentru depistarea diabetului gestațional:

Test screening cu 50 gr glucoză (glucose challenge test): se determină glicemia la 1h.

Testul de toleranță orală la glucoză – TTOG (test diagnostic). Poate fi efectuat în două moduri: Glicemia a jeun, apoi ingestie 100 g glucoză și se determină glicemia la 1h, 2h,3h, sau Glicemia a jeun, apoi ingestie 75 g glucoză, cu determinarea glicemiei la 1h, 2h,3h.

Aceste teste se fac în funcție de factorii de risc prezenți: dacă gravida nu are factori de risc se face test screening (glucose challenge test) în săptămânile 24-28 de gestație. În schimb, dacă gravida are factori de risc, testul screening se face la debutul sarcinii, la luarea în evidență; dacă testul e negativ, se repetă în săptămâna 24. Se consideră anormal dacă glicemia este mai mare de 130-140 mg/dl, situație ce apare la aproximativ 15% dintre cazuri și în care se va face TTOG; dintre aceste paciente, 15% vor fi diagnosticate cu DG [2].

Conform ghidurilor de diagnostic și tratament ale American Diabetes Association, glicemia serică normală este ≤ 95 mg/dl, iar după încărcarea orală cu glucoză 100 g, glicemia serică trebuie să fie la 1 h ≤ 180 mg/dl și la 2 h ≤ 155 mg/dl. Indicii ce depășesc aceste valori se consideră ca diabet gestațional. Pacientele cu diabet gestațional trebuie să-și monitorizeze singure glicemia, acasă, cu un glucometru, de cel puțin 4 ori pe zi, a jeun și postprandial, la 1h după începutul fiecărei mese. Glicemia a jeun, matinală, trebuie să fie 70-90 mg/dl, iar glicemia post-

prandială la 1h, sub 120 mg/dl, acceptându-se ca limite superioare 130-140 mg/dl [2].

Aceste limite sunt mult mai stringente la femeile gravide decât la pacientele diabetice, care nu sunt însărcinate.

Studiul HAPO arată că creșterea nivelului glicemiei serice materne este asociată cu: greutatea nou-născutului $> 90\%$ și peptida C seric din cordonul ombilical $> 90\%$ și, într-o măsură mai mică, cu nașterea prin cezariană și hipoglicemia nou-născutului, cu naștere prematură, distocia umărului, hiperbilirubinemie și preeclampsie [3].

OMS recomandă ca TTGO să se efectueze după 8-14 ore de post [36]. Ghidurile OMS definesc DZG după criteriile OMS pentru populația generală:

- Alterarea glicemiei a jeun: glicemia plasmatică a jeun >110 mg/dl și <126 mg/dl (7 mmol/l)
- Scăderea toleranței la glucoză: glicemie la 2 ore în cadrul TTOG ≥ 140 mg/dl și < 200 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l și $<11,1$ mmol/l), sau
- Diabet zaharat: glicemie a jeun ≥ 126 mg/dl (7mmol/l) sau la 2 ore în cursul TTOG ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l).

Managementul și tratamentul DG

Managementul DZG se referă la un întreg sistem de măsuri de îngrijire individualizate, pornind de la măsuri de prevenție a lui, începând cu diagnosticarea sarcinii și continuând cu menținerea țintelor glicemice pe tot parcursul sarcinii iar apoi cu măsuri de prevenție a reapariției lui, cu ocazia unei noi sarcini sau prevenția instalării diabetului zaharat definitiv.

Concomitent se vor aborda toți factorii de risc cardiovascular, și se va indica medicația necesară fiecărei paciente gravide, pentru a reduce la maxim toate riscurile.

La pacientele cu DG tratamentul va începe printr-o dietă individualizată, în funcție de greutatea corporală și înălțime, de preferință stabilită de un dietetician, și printr-o activitate fizică moderată, regulată, dacă nu există contraindicații medicale și obstetricale. Aportul caloric este dependent de indexul de masă corporală: 30 kcal/kgc la gravidele cu IMC 22-25; 24 kcal/kgc la gravidele cu IMC 26-29; 12-15 kcal/kgc la gravidele cu IMC >30 .

Compoziția meselor este și ea echilibrată: 33-40% carbohidrați, 35-40% grăsimi, 20% proteine. Această distribuție calorică normalizează glicemia la 75-80% dintre gravidele cu DG (2). Dacă glicemia nu poate fi menținută în limite normale cu aceste măsuri, sau dacă glicemia a jeun este mai mare de 90 mg/dl la mai mult de 2 determinări într-o perioadă de 2 săptămâni, sau glicemia la 1h postprandial este mai mare de 120 mg/dl, atunci se începe tratamentul insulinic [2].

Se administrează insulină umană, fiind mai puțin imunogenică, de preferat rapidă, dozele și timpul de administrare fiind stabilite în funcție de monitorizarea glicemică la domiciliu. Dintre analogii de insulină, cei cu acțiune

rapidă (Lispro, Aspart) se consideră că sunt la fel de siguri și de eficienți ca insulina umană. Analogii de insulină cu acțiune lungă (Glargine) necesită dovezi suplimentare de siguranță pentru a fi administrați în sarcină.

În general gravidele cu DZG, ale căror niveluri glicemice depășesc țintele terapeutice recomandate, sunt sfătuite să înceapă insulinoterapia [6, 18]. În urma efectuării unui studiu, pe 57 de femei cu DZG, s-a constatat o creștere bifazică a necesarului de insulină [6].

Prima fază este caracterizată de o creștere săptămânală semnificativă, creștere înregistrată până în săptămâna 30 de gestație. A doua fază este o fază de platou, din săptămâna 31 până în săptămâna 39 de gestație, fază în care ajustările nu mai sunt necesare [6].

Necesarul de insulină pentru femeile obeze a fost de 0,9 UI/kgc, în timp ce pentru cele non-obeze necesarul a fost mai mic, de 0,8 UI/kgc. S-a înregistrat o diferență semnificativă a variabilității măsurată prin coeficientul de variație, aceste rezultate sugerând necesitatea ajustării dozelor de insulină săptămânal între săptămânile 20 și 30 de gestație. Doza totală de insulină, necesară obținerii și menținerii controlului glicemic, a fost cuprinsă între 40 și 90 de UI [6].

Insulina rămâne tratamentul de elecție la gravidele cu DZG. Încă din 1999 a fost introdus în terapia diabetului zaharat gestațional primul analog de insulină umană, Lis-Pro (Humalog, Eli Lilly & Co), cu toate că a fost înregistrat în 1996. Această insulină are un debut al acțiunii mult mai rapid, în maximum 5-15 minute de la administrare, cu o acțiune maximă mai precoce, între 0,5-1,5 ore de la injectare și cu o durată totală de acțiune efectivă mult mai scurtă. Profilul farmacocinetic al insulinei lispro este mult mai apropiat de dinamica secreției prandiale endogene de insulină. Beneficiile administrării acestui tip de insulină în cazul gravidelor cu DZG constau în reducerea numărului de hipoglicemii postprandiale tardive și a hipoglicemiilor nocturne, cu o flexibilitate mai mare a administrării, neexistând un pasaj al barierei materno-placentare [18].

Un alt analog de insulină umană este și insulina aspart (NovoRapid, Novo Nordisk), și acestui produs i-au fost demonstrate siguranța și eficacitatea administrării în DZG.

Un al treilea analog rapid, insulina glulisine (Apidra, Sanofi Aventis) dar până în momentul de față nu sunt suficiente studii privind siguranța utilizării lui în sarcină.

Din anul 2012 s-a aprobat utilizarea în sarcină a primului analog lent de insulină-detemir (Levemir, Novo Nordisk).

Medicația antidiabetică orală

În ultimii ani s-au realizat multiple studii clinice menite a evalua efectele administrării antidiabeticelor orale în tratamentul DZG.

Glibenclamidul (Glyburidul): agenții sulfonilureici de generația a II-a au un debut rapid al acțiunii și un timp scurt de acțiune, ceea ce îi face candidați pentru tratamentul DZG [6].

Conform studiilor întreprinse de-a lungul anilor, hiperglicemia din DZG este mai "blândă" comparativ cu cea întâlnită în diabetul zaharat tip 2 [6]. Tratamentul cu glibenclamid la femeile cu DZG prezintă siguranță în administrare, având în vedere că nu trece bariera materno – placentară [18].

Metforminul: studiul „Metformin în diabetul gestațional”, încheiat în octombrie 2006, este un studiu prospectiv, multicentric, randomizat [13]. Au fost incluse 750 de gravide cu DZG, cu vârsta gestațională cuprinsă între 20 și 33 de săptămâni și sarcini cu feți unici. Studiul a demonstrat că tratamentul cu metformin, comparativ cu insulinoterapia la femeile cu DZG, este asociat cu efecte perinatale similare, îmbunătățind markerii de insulinosensibilitate, atât pe cei materni, cât și pe cei fetali. Cu toate că metforminul traversează bariera materno-placentară, acesta reprezintă o alternativă viabilă a insulinoterapiei. Pentru medicația orală trebuie însă cerut avizul pacienților, care vor fi informate că nu sunt dovezi suficiente pentru siguranța folosirii acestor preparate.

Antidiabeticile orale nu sunt recomandate în sarcină, nefiind aprobate de FDA. Totuși, un **studiu randomizat, efectuat de Rowen**, prin care au comparat eficacitatea și reacțiile adverse ale metforminului versus insulină în tratamentul diabetului gestațional, a avut rezultate similare în cele două grupuri, toate pacientele fiind în primul trimestru de sarcină când s-a inițiat tratamentul [8]. În grupul tratat cu metformin, nașterea prematură a fost mai frecventă, dar hipoglicemia neonatală a fost mai puțin severă. Metforminul a fost mult mai ușor acceptat, 76% dintre paciente declarând că ar mai lua metformin la o sarcină ulterioară, spre deosebire de grupul tratat cu insulină, care ar repeta tratamentul în proporție de 27,2%. Totuși, 46,3% dintre pacientele tratate cu metformin au necesitat administrarea de insulină pe parcursul sarcinii pentru menținerea controlului glicemic.

În ceea ce privește administrarea metforminului în prevenția diabetului zaharat la femeile cu DZG în antecedente, rezultatele DPP pe eșantionul de DZG a demonstrat clar faptul că intervenția asupra stilului de viață și terapia cu metformin au dus la o scădere comparabilă, cu 50%, a riscului de diabet [10]. Pe de altă parte, prevenția realizată de terapia cu metformin la pacientele cu DZG în antecedente a fost net superioară celei realizate la pacientele fără DZG în antecedente (50,4% reducere a riscului la 350 femei cu DZG versus 14,4% reducere a riscului la 1416 femei fără DZG în antecedente) [12].

Semnificația majoră a diagnosticului și tratamentului diabetului gestațional constă în diminuarea riscului de complicații la naștere: macrosomie, distocia umărului, hipoglicemia neonatală, icter, policitemie, sindrom de

detresă respiratorie, hipocalcemie, malformații fetale, mortalitate perinatală sau preeclampsie.

Managementul DG presupune: control săptămânal sau la 2 săptămâni al gravidelor cu DG, cu determinarea proteiuriei și clearance-ului la creatinina din urină/24h din cauza riscului de preeclampsie.

Se recomandă nașterea la termen, dacă glicemia este normală și nu sunt complicații (să nu se depășească termenul) și nu există contraindicații pentru analgezie epidurală/rahiianestezie, anestezie generală.

Insulina este rar necesară în timpul nașterii și perfuzia cu ser fiziologic este suficientă pentru ca gravidă să rămână normoglicemică în timpul nașterii. Postpartum se determină glicemia în prima zi și în general nu este necesară insulina postpartum (95% dintre gravidele cu DG revin la normal post – partum).

La 2-4 luni se face TTOG cu 75 gr glucoză și glicemia la 2 h fiindcă 3-5% dintre femeile cu DG vor dezvolta DZ și vor necesita tratament [2].

Post – partum, reclassificarea statusului glicemic maternal se face la cel puțin 6 săptămâni. Femeile cu hiperglicemie bazală post – partum sau afectarea toleranței la glucoză vor fi reevaluate anual, având un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat. Se vor evita pe cât posibil medicamentele care cresc rezistența la insulină (glucocorticoizi, acid nicotinic). Aceste paciente trebuie să aibă un control optim al glicemiei, înainte de o nouă sarcină. Pot fi administrate contraceptive orale cu doze mici de estrogeni-progesteron dacă nu există contraindicații medicale.

Tactica expectativă reprezintă evaluarea clinică pe o perioadă de timp fără a se face tratament. Aceasta nu este indicată în cazul gravidei cu factori de risc pentru diabet gestational. Expectativa nu este de asemenea indicată nici în cazul în care gravida este tratată cu insulină, iar simptomele de hipoglicemie nu se remit în ciuda terapiei. Este necesar ca în acest caz gravida să se prezinte la camera de gardă.

Exerciții fizice: Activitatea fizică regulată, moderată pe parcursul sarcinii determină utilizarea eficientă a insulinei și menține glicemia în valori normale. De cele mai multe ori activitatea fizică regulată și dieta sunt singurele măsuri pentru tratarea diabetului gestational.

În cazul în care exercițiile fizice și dieta mențin glicemia în limite normale, terapia cu insulină nu este necesară. În cazul administrării de insulină este nevoie ca gravida să aibă tot timpul la dispoziție ceva dulce, pentru a preveni simptomele hipoglicemiei ce pot apărea în cursul activității fizice.

Monitorizarea glicemiei.

Monitorizarea la domiciliu a glicemiei se face de 4 ori pe zi la gravidele cu diabet gestational fara tratament cu insulină – înainte de micul dejun și la 1-2 ore după fiecare masă, și de 6 ori pe zi în cazul gravidelor tratate cu insulină – înainte de fiecare masă și la 1-2 ore după.

Monitorizarea urmează să se facă cu aparate ce masoară glicemia, nu cu testere din hartie, deoarece acestea sunt mai puțin sensibile. Nivele mai mari decât cele indicate ale glicemiei cresc riscul de apariție a complicațiilor atât la copil cât și la mamă.

BIBLIOGRAFIE

1. American Diabetes Association. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27, S88-S90.
2. and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 543-548.
3. Catherine Kim, Assiamira Ferrara. *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*, Springer-Verlag London Limited 2010.
4. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2590-2594.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
6. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1314-1319.
7. Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2011. Ref Type: Catalog.
8. Landon et al. „A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes”. *New England Journal of Medicine.* Vol: 2009; 361: 1339-1348, No: 14, October 1
9. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899-904
10. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ et al. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1915-1917.
11. Long S, Nelms M & Sucher K. Nutrition therapy and pathophysiology. Belmont, CA: Thomas Wadsworth, 2007.
12. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R et al. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 622-629.
13. Mota Maria, Dinca Mihaela. *Patologia nutrițională metabolică*, Editura Medicală Universitară, Craiova, 2010.

14. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370:685-697.
15. PROGRAM NAȚIONAL de prevenire și control al diabetului zaharat pentru anii 2017-2021. Anexa 1 la Hotărîrea Guvernului nr.1030 din 30 noiembrie 2017
16. Roman Gabriela, Craciu Anca. Diabetul zaharat și sarcina. În *Tratat român de boli metabolice 1*, editat de Viorel Șerban, Ed. Brumar Timișoara, 2010: 527-545.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes. In *Scientific Advisory Committee Paper 23*, January 2011.
18. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997; 278: 1078-1083.
19. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. American Diabetes Association. In *Diabetes Care*, vol.23, supplement 1, January 2011.
20. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2011; vol. 34 no. Supplement 1, S11-S61.
21. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2013; vol. 36 no. Supplement 1, S11-S66.
22. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA et al. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006; 31:661-674.
23. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298: 2654-2664.
24. Zhang C, Liu S, Solomon CG et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2223-2230.

VIORICA COSPORMAC¹, ZINAIDA SÂRBU², CORINA ILIADI-TULBURE², ANGELA NAGÎȚ³

CONTROVERSE ÎN CONDUITA SARCINII LA PACIENTELE CU INFECȚIE HIV SIMPTOMATICĂ STADIUL C3

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Catedra Anesteziolegie reanimatologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Departamentul Obstetrică și ginecologie

³Șef secție IMSP Spitalul de dermatologie și Maladii Comunicabile

Actualitatea problemei. SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite) este o afecțiune gravă cauzată de virusul HIV. Agentul etiologic (HIV – virusul imunodeficienței umane) este un retrovirus care pătrunde în limfocitele CD4, transformând ARN-ul în AND prin intermediul enzimei revers transcriptaza. Acest fapt permite multiplicarea virusului în interiorul celulelor CD4, cu distrugerea ulterioară a sistemului imun și, în final, cu instalarea maladiei SIDA^[1]. Depresia imună foarte gravă face ca organismul să nu reziste în fața infecțiilor "oportuniste" (virale, bacteriene, parazitare etc.). Femeile infectate cu HIV, cu sau fără afecțiune manifestă, dar cu serologie pozitivă pot deveni gravide, iar în lipsa oricăror acțiuni de prevenire, în 30-60% cazuri fătul lor se poate infecta.

Prezentarea cazului clinic: Pacienta P., în vârstă de 23 de ani, este internată în Centrul de Perinatologie de nivelul III prin transfer de la IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, pentru managementul clinic-paraclinic complex al sarcinii și nașterii.

Anamnestical obstetrical-ginecologic: pacienta este la a 3-a sarcină, care are vârsta de 25 săpt., și urmează a 3-a naștere. Primele 2 sarcini au evoluat fără particularități, iar nașterile s-au finalizat per vias naturalis cu nașterea a doi copii născuți la termen. Cu sarcina a 3-a în evidența medicului de familie nu s-a aflat, astfel încât nu a efectuat investigațiile clinico-paraclinice necesare pentru evaluarea sarcinii, prevăzute de standardele de evaluare din Republica Moldova.

Istoricul bolii: Pacientă gravidă de 25 săptămâni, se consideră bolnavă de aproximativ 3 săptămâni, moment în care au apărut simptome ca: slăbiciune generală pronunțată, inapetență, scăderea masei corporale, cefalee fronto-occipitală, care devenea persistentă și chinuitoare. La 7 zile de la debutul semnelor clinice, gravida s-a adresat la medic și a fost internată în Spitalul Raional în secția neurologie. În staționar pentru prima dată gravida a fost evaluată clinic și paraclinic.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a regiunii cervicale fără contrast (Toshiba Vantage Elan 1,5T) a determinat mastoidită cronică bilaterală fără modificări semnificative sau focare inflamatorii intracerebrale evidente la nivelul structurilor cerebrale. După patru zile

de terapie administrată, pacienta a fost externată, sub supravegherea medicului de sector în condiții de ambulatoriu.

A doua zi după externarea din staționar, gravida s-a adresat pentru consult, în mod repetat, cu acuze similare, dar cu o intensitate sporită, fiind asociate simptome ca: nausee, vomă, inapetență și astenie pronunțate.

Luând în considerare datele anamnestică, privind infecția cu HIV (anul 2012) și inițierea tratamentului anti-retroviral (TARV) în perioada dată, precum și ținând cont de întreruperea voluntară a tratamentului la CD4 = 36 celule, gravida a fost direcționată, pentru consult, la IMSP SDMC.

În staționar a fost stabilit diagnosticul: Infecție HIV simptomatică, stadiul C3. Candidoză generalizată (orofaringiană, esofagiană, genitală). Meningism. Sarcină 25 săptămâni de gestație.

A fost inițiat TARV cu: Zidovudină + Lamivudină câte 1 pastilă de 2 ori /zi, la interval de 12 ore; Aluvia 2 pastile de 2 ori /zi; Biseptol 1 pastilă /zi, în regim continuu; Sol. Fluconazol 400 mg /zi timp de 3 zile, cu administrare ulterioară per os a câte 200 mg timp de 14 zile.

În scopul aprecierii conduitei sarcinii, pacienta este transferată în Centrul de perinatologie de nivel III și internată în secția Reanimare obstetrical-ginecologică.

La momentul internării, starea generală a pacientei a fost apreciată ca fiind gravă – FOUR Coma Scale scor 14 (E3M3B4R4), Scorul Glasgow 12 (E3V4M5), Scorul APACHE II 16 puncte (mortalitatea maternă estimată la 23%), Scorul SAPS II 26 puncte, Scorul SOFA 9 puncte (mortalitatea maternă estimată la 15-20%).

Pacienta obnubilată, la întrebări răspundea cu întârziere, periodic fiind agresivă sau gemând. Pacienta a prezentat acuze de cefalee pronunțată, vertijuri, nausee, vome, fatigabilitate și astenie pronunțată, lombalgii preponderent pe dreapta. La examenul obiectiv a fost determinată culoarea roz-pală a tegumentelor, cu erupții multiple tip macule-papule pe tot corpul; tunica mucoasă a cavității bucale sabure cu depuneri albicioase pronunțate, hiperemiată, ușor edemațiată. Pacienta a prezentat febră 38,2 C°.

Pacienta hemodinamic stabilă, abdomenul fiind moale, indolor la palpate. Uterul determinat de formă ovoidă, corespundea vârstei de gestație, în tonus normal. Mișcările fetale pacienta le percepea ca fiind certe; BCF fiind clare, ritmice, sonore, aproximativ 144 bătă/min. Examenul per vaginam a permis aprecierea eliminărilor vaginale caracteristice pentru infecția cu candida; căile de naștere biologic nepregătite.

La examenul radiologic al cutiei toracice, a fost determinat desen pulmonar accentuat, de tip reticulo-interstițial, adenopatie prehilă, fără alte opacități. Hilurile pulmonare nu erau vizibile, se suprapuneau cu opacitatea mediastinului. Conturul cordului era clar; diafragma net; sinusurile libere. Rezultatele de laborator au atestat: CD4 = 2 celule; anemie gr. I (Hb = 102 g/l), trombocitopenie ($164 \times 10^3/\text{mm}^3$), leucopenie ($2,7 \times 10^9/\text{l}$) cu devierea formulei leucocitare spre dreapta; hiperglicemie (8,3 mmol/l); lactatul seric de 2,19 mmol/l; hipoK-emie, hipoNa-emie și hipoCl-emie. La examinarea lichidului cefalorahidian după puncția lombară, a fost apreciat LCR incolor, slab turbid, reacția Pandi 1+, proteina 1+, TB Genexpert – negativ, citoza $1/3 = 1$ celulă, prezente celule levurice.

Au fost prelevate, pentru însămânțare, frotiuri din cavitatea bucală (fiind depistată *Candida albicans*); din vagin (fiind depistate *Candida albicans* și *Escherichia coli*); din spută (fiind depistat *Streptococcus viridians*); din urină și sânge (care nu au depistat creștere).

Examenul neurologic a stabilit: Fantele palpebrale OD=OS. Pupilele rotunde, D=S, fotoreacția vie. Convergența păstrată. Nistagmus absent. Fața simetrică. Fonația și deglutiția păstrate. Limba pe linie medie. Sensibilitatea păstrată. Mișcările active în membre în volum deplin. Forța și tonusul muscular păstrat, D=S. În poziția Romberg – nu poate fi testată. ROT (superioare și inferioare) D=S, vii. Reflexele patelare vii, achiliene – vii. Reflexele patologice negative. Reflexele automatismului oral negative. Semnele meningiene: redoarea cefei – 4 degete, semnul Kernig – bilateral, semne de elongare nu se provoacă.

În urma examinării clinico-paraclinice și de laborator, pe parcursul spitalizării, a fost stabilit diagnosticul: Sarcină 25 săptămâni + 3 zile. G III N III prematură. Infecție HIV simptomatică (stadiul C3). Candidoză generalizată (orofaringiană, esofagiană, genitală). Sepsis. Meningoencefalită pe fundal imunocompromis. Sindrom confuzional. Sindrom de hipertensiune intracraniană (HIC). Encefalopatie. Trihomoniază. Anemie gr. I.

În aspect de conduită și tratament administrat pe parcursul sarcinii, luând în considerare prezența vomelor repetate și stării pronunțate de intoxicație endogenă, pe fundalul patologiei asociate, a fost recomandată schimbarea comprimatelor de Aluvia pe sirop Caletra 6,5 ml de 2 ori/zi și continuarea administrării de Biseptol.

Tinând cont de agravarea stării generale a pacientei și

inițierea tratamentului antiretroviral și antifungic, în interes matern, se decide declanșarea medicamentoasă a nașterii cu Mifepriston 200 mg per os și Misoprostol 50 mcg sublingval, conform Protocolului de inducere a travaliului. Pacienta a născut un făt viu, de sex masculin, cu masa de 840 g, scorul Apgar 5/7 puncte. Placenta s-a decolat de sine statator, complexul placentar fiind integru, sângerarea la naștere – 200 ml.

Metamorfoze trenante au prezentat dereglările sistemului nervos central. Pe parcursul tratamentului în staționar, starea a evoluat de la obnubilare – Scorul Glasgow 12 puncte (E3V4M5) la internare, până la starea de comă cu avansarea sindromului HIC. Starea de conștiință s-a caracterizat printr-o pseudoameliorare a funcțiilor cerebrale la orele matinale ale zilei și o supresie marcantă în perioada vespérală. La a 10-a zi de la internare, tabloul neurologic s-a agravat prin apariția semnelor de parapareză inferioară severă (descreșterea forței musculare (FM) la ambele mâini de la 5 la 2 puncte) și apariția reflexelor patologice (Babinski pozitiv bilateral). A fost suspectată Leucoencefalita multifocală progresivă? Mielită? Pentru excluderea infecției cu cytomegalovirus a fost recomandată examinarea la ARN CMV din sânge. Rezultatul obținut a prezentat IgG pozitiv 2,708 și anticorpi IgM – negativ.

S-a indicat RMN cerebrală și cervico-toracică cu angiografie de contrast (AK MultiHance 20 ml), examen multiplanar (secvențele IRM FSET1w, T2w, STIR, FLAIR, ACD-DWI, SWI). În concluzie au fost determinate: Multiple focare de infecție oportunistă, meningoencefalită, posibil fungică (chisturi gelatinoase în criptococoză) pe fundal de imunopresie (fig.1). Date RMN pentru mielopatie cervicală/toracică nu s-au determinat.

În pofida administrării unui tratament intensiv polimodal, orientat spre corecția disfuncțiilor de organe, dezechilibrelor hidrosalin și acidobazic, a terapiei de recrutare a microcirculației și corecția factorilor de coagulare, terapia antiretrovirală, antifungică (Sol. Fluconazoli 800 mg/zi), terapiei antibacteriene asociată în post-partum conform antibiosensibilității (Sol. Moxifloxacin 400 mg/zi) și a corticoterapiei, starea generală a pacientei a avut o evoluție progresiv negativă. S-a atestat progresarea semnelor de insuficiență multiplă de sisteme și organe pe un fundal imun compromis. La a 12-a zi după naștere, pacienta a decedat.

La insistența rudelor examenul patomorfologic nu a fost efectuat.

La a 3-a zi după naștere s-a constatat decesul nou-născutului, diagnosticat cu infecție bacteriană, pneumonie congenitală, sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară bilaterală gr. III, anemie posthemoragică, trombocitopenie și icter neonatal.

Concluzii și discuții.

Foarte importantă este stabilirea stadiului în care se află

bolnavul, pentru aceasta analizându-se: **numarul de limfocite CD4; încărcătura virală, rezistența medicamentoasă.** Pentru a verifica existența **complicațiilor**, se investighează și alte boli: tuberculoza; hepatita; toxoplasmoza; boli cu transmitere sexuală; infecții ale tractului urinar; leziuni hepatice sau renale.

O dată pătruns în organism, virusul HIV infectează un grup de celule albe din sânge, numite **limfocite CD4.**

Reprezentând o parte importantă a **sistemului imunitar**, infectarea și distrugerea celulelor CD4 scade capacitatea bolnavului de a lupta eficient împotriva altor infecții și boli. De aceea, **semnele și simptomele infecției cu HIV** pot fi încadrate în trei categorii, pe baza scăderii numărului de limfocite CD4 în sânge. O persoană sănătoasă are între 500 și 1600 celule CD4+/mm³.

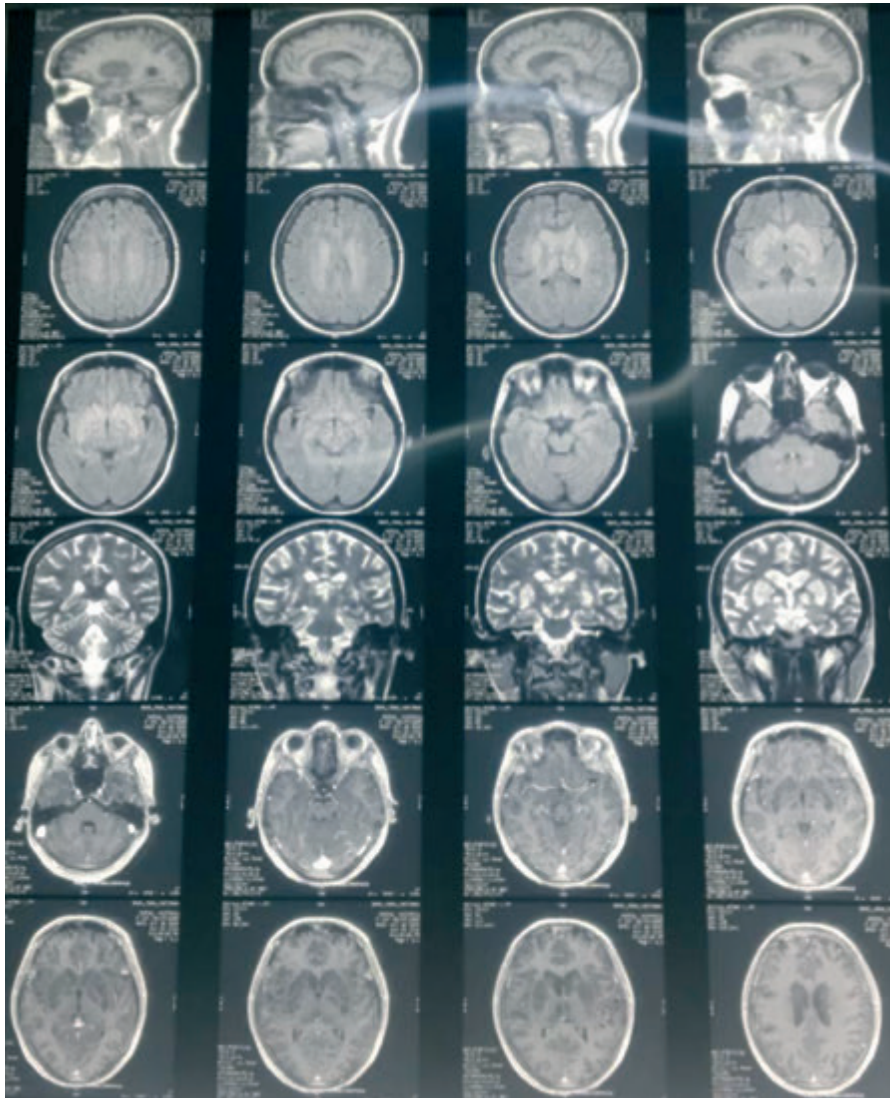


Figura 1. RMN: multiple conglomerate chistice la nivelul spațiilor perivasculare în nucleii bazali bilateral, talamus, mezencefal și periventricular în cerebel, cu răspândire în spațiile perivasculare la nivelul centrelor semiovale în hipersemnal T2w și hiposemnal T1w, precum și îngustarea ventriculilor laterali și ventriculului III prin efectul de masă exercitat de conglomeratele chistice menționate.

Categoria A (< 500/ mm³ CD4):

Infecția primară acută – perioada de incubație (de la infecție până la apariția primelor semne de boală) este de la câteva zile la trei luni. Totodată la 50-70% din pacienți se constată febră, oboseală, artralgii (dureri articulare), mialgii (dureri musculare), faringită (inflamația sau infecția faringelui), erupții maculo-papulare, redoarea (rigiditatea) cefei și limfadenopatie (creșterea ganglionilor) generalizată. În primoinfecție are loc replicare virală intensă și încărcătură mare de virus în sânge.

Infecția asimptomatică. Perioada de latență clinică (în sânge sunt depistate cantități mici de particule virale) ce urmează fazei acute și se poate prelungi până la **10 ani** în absența tratamentului.

Categoria B (200 – 500/mm³ CD4):

Infecția simptomatică are ca simptome: **febră, transpirații nocturne, tulburări gastro-intestinale, slăbire.**

Categoria C (< 100 / mm³ CD4):

Simptome: – **febră** persistentă cu **scădere în greutate** fără cauze aparente; apariția **infecțiilor oportuniste** (cauzate de microorganisme care nu afectează indivizii sănătoși); **neoplazii** (tumori); **tulburări neurologice**.

Diagnosticul de **SIDA** se pune când persoana infectată prezintă semnele din această ultimă categorie.

Este important de menționat că anticorpul matern traversează bariera placentară și sunt detectați la majoritatea nou-născuților proveniți din mame HIV pozitive. Riscul de transmitere verticală în condițiile în care ARN HIV este nedetectabil în ultimul trimestru de sarcină, și în special în momentul nașterii este de 0-0,5%.

Ghidurile Department of Health and Human Services USA și British HIV Association recomandă conduită terapeutică, ce evită toxicitatea mitocondrială a asocierii de 2 INRT la nou-născut. (2,6)

Bibliografie

1. Ciobanu, M.; Enache, A; Lungu, D. și a. Decesul unei minore gravide diagnosticată HIV pozitiv. Romanian Journal of Legal Medicine, vol. XV, nr. 3, 2007, p. 195-201.
2. Renee Heffron, Deborah Donnell, James Kiarie, A prospective study of the effect of pregnancy on CD4 counts and plasma HIV-1 ARN concentrations of antiretroviral-naive HIV-1 infected women, J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Feb 1; 65(2): 231–236. doi: 10.1097/QAI.000000000000013
3. Di Biagio A, Ameri M, Sirello D, et al. Is it still worthwhile to perform quarterly CD4+ t lymphocyte cell counts on HIV-1 infected stable patients? BMC Infect Dis. 2017;17(1):127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166729>
4. BASSETTI D1, CARGNEL A. Genotypic resistance tests for the management of the HIV-infected pregnant woman, Scand J Infect Dis Suppl. 2003;106:70-4
5. HIV Antiretroviral Resistance and Transmission in Mother–Infant Pairs Enrolled in a Large Perinatal Study, Open Forum Infect Dis. 2017 Fall; 4(Suppl 1): S16. Published online 2017 Oct 4. doi: 10.1093/ofid/ofx162.039
6. Hofstra L. Marije, Nicolas Sauvageot, Jan Albert et al, Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe, Clin Infect Dis. 2016 Mar 1; 62(5): 655–663. Published online 2015 Nov 29. doi: 10.1093/cid/civ963
7. European AIDS Clinical Society – European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe, Version 9.1, October 2018

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR¹, ELINA ȘOR^{1,2}, ANA MIȘINA³, IGOR MIȘIN^{1,2}

PNEUMOTORAXUL CATAMENIAL

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

¹Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,²IMSP Institutul de Medicină Urgentă,³IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CATAMENIAL PNEUMOTHORAX

Catamenial pneumothorax is an orphan disease, with a multifactorial etiology, that affects women during reproductive period, especially those with an anamnestic of pelvic endometriosis and is an important clinical manifestation of thoracic endometriosis syndrome. There are not fixed criterias for its diagnostic, and in the most of cases, imagistic methods being irrelevant. The treatment aim, besides solving the pneumothorax, is to prevent recurrences. Multidisciplinary management is of major utility. Video assisted thoracoscopy is the method of choice followed by the application of hormonal treatment in the early postoperative period, which plays a very important role in the prevention of recurrences, but which implies certain limitations and adverse effects.

Key words: catamenial pneumothorax, endometriosis, diagnostic, management

РЕЗЮМЕ

КАТАМЕНИАЛЬНЫЙ ПНЕВМОТОРАКС

Катамениальный пневмоторакс – довольно редкая патология с многофакторной этиологией, которая поражает главным образом женщин репродуктивного возраста, в особенности с наличием тазового эндометриоза в анамнезе, и является важным клиническим проявлением синдрома грудного эндометриоза. Не существует четких критериев для его диагностики, и в большинстве случаев радиологические методы не результативны, в связи с этим тщательный сбор анамнеза является ключевым элементом в постановке диагноза. Окончательный диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании. Целью лечения, помимо устранения пневмоторакса, является предотвращение рецидивов, для выработки тактики лечения необходим мультидисциплинарный подход. Видеоассистированная торакоскопия считается методом выбора, за которым следует применение гормонального лечения в раннем послеоперационном периоде, что играет очень важную роль в предотвращении рецидивов, но подразумевает определенные ограничения и неблагоприятные последствия.

Ключевые слова: катамениальный пневмоторакс, эндометриоз, диагностика, лечение.

Introducere. Pneumotoracele catamenial (PC) este o patologie rară, cu etiopatogenie multifactorială și care, foarte des, nu este diagnosticată corespunzător [1, 2]. Conform datelor recente publicate în revista *Heart Lung Circulation* în 2019, în literatura anglo-saxonă, sunt descrise cca 350 cazuri de PC [2], însă după unii autori incidența reală este subestimată [3]. Publicațiile și rapoartele la această temă cel mai des prezintă cazuri unice [2, 4-19] și unele serii restrânse de cazuri [20-29]. PC reprezintă o forma deosebită de pneumotorax recidivant spontan, care se bazează pe endometrioza extragenitală cu deteriorarea diafragmei. Astfel, în prezent, termenul „catamenial” este perceput de majoritatea autorilor ca sinonim pentru pneumotoraxul asociat endometriozei [30].

Aspectul istoric. Pentru prima dată, pneumotoracele simultan cu *mensis*-ul a fost raportat în 1958 de către Maurer ER. [31], iar mai târziu, în 1972, Lilington GA., [32] a propus termenul catamenial (grec. “katamenios” – “lunar”) [2, 3]. În literatura de specialitate actuală, acest termen este intens discutat și criticat, fiind tot mai des înlocuit cu termenul de pneumotorace asociat endometriozei [26].

Aspectul epidemiologic. Mai multe studii subliniază că PC se dezvoltă la femei în jurul vârstei de 40 de ani [2-4, 8, 9, 32-34]. Așadar, conform Goorsenberg AWM, una din trei dintre femeile aflate în premenopauză care prezintă un episod de pneumotorax sunt diagnosticate cu PC [5]. Însă au fost descrise cazuri de PC la o pacientă în vârsta de 15 ani [6] și numeroase recidive de PC

la o minoră de 14 ani [19]. Astfel PC stabilit la paciente cu vârsta sub 19 ani a fost definit drept juvenil [25]. Conform unui studiu multicentric în baza materialului clinic de la patru spitale universitare din Australia, PC a fost diagnosticat la 5(4.1%) din cele 120 de paciente cu pneumotorace spontan, înregistrate pe perioada anilor 2008-2018 [2], ceea ce corespunde afirmației lui Visouli AN despre faptul că PC se atestă la 3-6% dintre femeile ce prezintă pneumotorace spontan [3].

Dezbaterile apar referitor la noțiunea temporală încadrată în definiție, existând diverse păreri în acest sens. Astfel, perioada perimenstruală aplicabilă de majoritatea autorilor este de 72 ore până și după mensis [2-4, 8, 11, 30, 35] însă Marshall M.B. și coaut. [20] au propus extinderea ei până la 96 ore. Cu toate acestea, numeroase surse menționează diferite perioade de apariție a PC diferit (tabel 1) [3].

PC are un caracter recidivant [1-4]: în medie, femeile suferă aproximativ de 5 recidive până când se stabilește un diagnostic pozitiv [21]. În același timp, recidivele

trec adesea neobservate din cauza volumului mic de aer care intră în cavitatea pleurală, dar caracterul recidivant este o latură importantă în stabilirea diagnosticului. O imagine clinică neexprimată este, de asemenea, asociată cu aceasta, adesea nefiind caracteristică episoadelor de pneumotorax spontan. Astfel în 1974, Shearin RP a sugerat că PC la femei poate rămâne subestimat [38].

PC este caracterizat prin apariția a cel puțin două episoade în intervalul de timp menționat [2, 3, 21, 38]. Conform Karpel JP., numărul recurențelor poate varia de la 2 la 42 [39]. Rezultă că PC este în directă legătură cu ovulația, astfel femeile însărcinate, sau cele care urmează un tratament cu supresanți ai ovulației, nu sunt predispuse să suporte un episod de pneumotorace, dar în publicațiile de profil sunt descrise astfel de cazuri [3, 16]. Cu referire la intervalul de timp al PC, sunt cunoscute diverse noțiuni: "corelat cu menstruația" [24], "asociat cu menstra" [10], "sincronizat cu menstra" [1], "pe durata menstruației" [8], "care precede menstruația" [23] "aproape de mensis" [11].

Tabel 1 Relația temporală dintre PC și menstruație

Autor/anul	Apariția corelată la mensis	Surse bibliografice
Fonseca P. (1998) ³⁶	5-7zile după apariția mensisului	J Thorac Cardiovasc Surg
Blanco S.(1988) ⁷	48-72 ore după instalarea mensisului	J Thorac Cardiovasc Surg
Alifano M. (2003) ²¹	72 ore după mensis	Chest
Alifano M. (2006) ³⁷		Ann Thorac Surg
Alifano M. (2007) ²²	24 ore până și 72 ore după mensis	Am J Respir Crit Care Med
Rousset-Jablonski C. (2011) ²³		Hum Reprod
Marshall MB. (2005) ²⁰	72 ore după, și ocazional 96 ore, după instalarea menstrei	Eur J Cardiothorac Surg
Peikert T. (2005) ⁸	72 ore până și după mensis	Mayo Clin Proc
Leong AC. (2006) ⁹		Ann R Coll Surg
Ciriaco P. (2009) ²⁴	24-72 ore după instalarea mensisului	Interact Cardiovasc Thorac Surg

Majoritatea cazurilor de PC sunt descrise cu localizarea pe partea dreaptă, în 91,5% din cazuri [10], sau cca 95-99% din cazuri [2-4, 8, 9, 11, 12, 22, 38, 40], în timp ce în pneumotoraxul spontan primar localizarea pe partea dreaptă este detectată în doar 55%. Au fost descrise doar cazuri izolate de localizare pe partea stângă a PC [11, 13, 14, 23], sau bilateral [15]. Un studiu prospectiv relativ reprezentativ a descris șapte cazuri de PC pe partea stângă, însă toate aceste episoade au avut loc la aceeași pacientă [22]. În studiul bibliografic realizat de Inoue T. și colab. [25] din 451 de cazuri de PC, publicate în PubMed și Japanese Ichushi (aa. 2002-2013) au fost localizate pe partea stângă doar 37. Lateralitatea dreaptă a PC este explicată de Shrestha B. și colab. prin circulația ascensională a lichidului peritoneal în firida paracolică pe dreapta [2].

Endometrioza toracică. În pofida progresului medical, endometrioza rămâne a fi considerată o patologie enigmatică [41]. Endometrioza este un proces benign, cronic, pseudotumoral, în care glandele endometriale și stroma se implantează și cresc extrauterin, descrisă încă în

1927. În 1996, Joseph J. și coaut. au introdus termenul de sindrom de endometrioza toracică (SET) pentru a include manifestările clinice ale endometriozei toracice, dar și durerea toracică și pneumomediastinul [42].

SET se definește drept prezența focarelor de endometrioza în cavitatea toracică și implică anumite manifestări: pneumotorace, hemoptizie, hemotorace și noduli endometriali. Boala are o etiologie multifactorială, incluzând factori genetici și de mediu [43]. Acest sindrom afectează de între 5% – 15% din femei [44]. Conform Fundației Americane de Endometrioza, există mai multe teorii de apariție ale acesteia, dar cea mai veche rămâne cea al lui Sampson J.A.: regurgitarea tubară a sângelui menstrual și a particulelor de endometru, sau care mai este numită și teoria implantării [45]. Această teorie vine să fie completată de cea a lui Halban, teoria diseminării hematogene și limfatice, care, în ansamblu, ar putea induce claritate în mecanismul de apariție a focarelor de endometrioza la nivelul toracelui.

Endometrioza toracică este cel mai frecvent întâlnit tip de endometrioza extrapelviană [46], în timp ce după Nair

S.S. și colab. (2016), SET este o patologie rară, caracterizată prin prezența țesutului endometrial funcțional în pleură, pulmonii, căile respiratorii, și care include, neapărat, cel puțin patru episoade de hemotorace catamenial, pneumotorace catamenial sau hemoptizie catamenială [47]. Dintre manifestările sindromului de endometrioza toracică, PC este cel mai frecvent semn clinic [48], urmat de hemoptizie, hemotorace catamenial și nodulii intratoracici de endometru. Într-o revistă a literaturii, publicată de către Joseph J. și Sahn S.A. [42], această manifestare clinică a SET atinge 73%. În cca 90% cazuri, endometrioza toracică afectează hemitoracele drept [46, 49]. În studiile de profil publicate, endometrioza pelviană a fost depistată la peste 50% din pacientele diagnosticate cu endometrioza toracică [3].

Hemotoracele catamenial este înregistrat în cca 14% cazuri de SET [37], dar în general, este o cauză rară de apariție a efuziunilor toracice. Cantitatea de lichid hemoragic descrisă în literatură în cazul hemotoracelui catamenial variază, de la hemotorace neînsemnat până la hemotorace masiv, fiind sau nu asociat cu pneumotorace ipsilateral [42]. Hemoptizia catamenială, a treia după frecvență manifestare a SET, este caracterizată de hemoragii ciclice, sincronizate cu menstruația, asociate cu focare de endometrioza parenchimală sau intrabronșică [50]. Fiind întâlnită destul de rar, frecvent nu este luată în calcul la diagnosticarea diferențială a unei paciente care acuză hemoptizie. Nu are simptomele caracteristice SET, și de regulă, nu prezintă pericol pentru viața pacientelor, cu excepția asfixiei [51]. În unele cazuri hemoptizia catamenială este un simptom al nodulilor pulmonari cauzati de endometrioza [37]. Dar, în majoritatea cazurilor, acest

tip de noduli sunt asimptomatici, fiind descoperiți accidental [42]. Nodulii intratoracici sunt situați pe pleura viscerală sau parietală, dar și pe diafragmă [37]. Pot avea dimensiuni și culori variate (roșii, roz, violet, bordo, negri, gri sau albi), foarte des fiind situați adiacent feneștrățiilor diafragmatice [42]. Cu toate că sunt o multitudine de cercetări și publicații care abordează SET, în unele dintre ele nu sunt anumite trăsături clinice specifice, și anume: durerea toracică catamenială (în porțiunea inferioară a hemitoracelui, în hipocondru cu iradiere în umăr), hernia diafragmatică asociată endometriozei (poate apărea drept un semn primar al SET, dar uneori apare la cca 6 luni după intervenția pentru un PC), sufuziunile toracice catameniale recidivante (fără de pneumotorace) [52]. În acest context este oportun de menționat publicația lui Singh TP și colab. (2018), unde este descrisă hernia diafragmatică asociată endometriozei în perioada de postmenopauză ca prim simptom al endometriozei [53]. Sunt încă puține studii care ar demonstra relația dintre SET, sau în general endometrioza pelviană, și infertilitate [54].

Clasificare. Pneumotoraxul catamenial este strâns corelat cu endometrioza, fie toracică fie, în general, extrapelviană. Sindromul de endometrioza toracică, conform lui Visouli AN și colab., este înregistrat în majoritatea, dar nu în numărul absolut, dintre cazurile de PC [35]. Acesta poate fi asociat sau nu endometriozei toracice și orice pneumotorace, care apare în endometrioza toracică este catamenial. Astfel, rezultă că există mai multe tipuri de pneumotorace asociat endometriozei: catamenial și noncatamenial [16, 22, 23]. Clasificarea PC a fost relevant prezentată de Visouli AN în 2014 (tabel 2) [3].

Tabelul 1 Clasificarea pneumotoracelui spontan la femeile de vârstă reproductivă, fără date de patologie pulmonară în antecedente [3]

Clasificarea	Definiție
<i>Pneumotorax catamenial asociat endometriozei</i>	Recurent, în relație temporală cu menstruația, cu evidențierea endometriozei toracice.
<i>Pneumotorax catamenial nonasociat endometriozei</i>	Recurent, în relație temporală cu menstruația, fără evidențierea endometriozei toracice.
<i>Pneumotorax noncatamenial asociat endometriozei</i>	Apare în perioada intermenstruală cu evidențierea endometriozei toracice.
<i>Pneumotorax noncatamenial non-asociat endometriozei</i>	Apare în perioada intermenstruală fără evidențierea endometriozei toracice.

PC corelat endometriozei este definiția pneumotoracelui spontan atestat la o pacientă cu endometrioza toracică și, spre deosebire de alte surse, Visouli AN și colab., nu identifică drept obligatorie prezența catamenială a acestuia [3]. Astfel, pneumotoracele spontan la o femeie de vârstă reproductivă, poate fi de diferite tipuri: cel înregistrat în perioada intermenstruală (non-catamenial) corelat sau nu endometriozei și cel catamenial, care apare în relație temporală cu menstruația și care, la fel, poate fi sau nu corelat cu endometrioza. Drept concluzie, pneumotoracele, în cazul endometriozei atestate, poate fi catamenial sau non-catamenial [16, 22, 35]. Se atesta predominarea pneumotoracelui apical în cazul celui catamenial [55]. Fukuoka M. explică

diferențierea după timpul de apariție a pneumotoracelui drept catamenial sau non-catamenial, în dependență de amplasarea focarelor de endometrioza [56].

Aspectul patofiziologic. Etiologia PC rămâne a fi una incertă, existând câteva teorii cu privire la apariția acestuia: teoria metastatică, hormonală și anatomică [2, 8]. Rămâne actuală expresia lui Legras A. și coaut.: ”Mecanismele patofiziologice ale PC continuă să fie dezbătute, iar aspectele patologice sunt puțin cunoscute” [27]. Teoria metastatică presupune migrarea țesutului endometrial prin cavitatea peritoneală, vasele limfatice transdiafragmatice și feneștrățiile diafragmatice în cavitatea pleurală, ceea ce ar explica și predominarea pe dreapta

a PC, datorită fenestrațiilor care apar mai des la nivelul hemidiafragmei drepte [8, 21, 23, 24].

În 1974, Rossi G. a lansat ipoteza că nivelul seric elevat al prostaglandinei F2 în timpul ovulației poate conduce la spasmul vaselor, ca urmare se poate asocia ischemia pulmonară. Ei au sugerat că lezarea tisulară și bronhospasmul indus de prostaglandina F2 pot conduce la ruptură alveolară și, respectiv, la pneumotorace [8].

A treia teorie, cea anatomică, este reprezentată de pătrunderea aerului în cavitatea peritoneală prin fenestrațiile diafragmatice. Acest fenomen a fost observat după înregistrarea concomitentă a pneumoperitoneului și a aerului în cavitatea pleurală.

Există și cea de a patra teorie etiologică a endometriozei – teoria Meyer sau teoria metaplasiei celomice, dar care

este contestată de către mulți autori, un argument fiind lipsa endometriozei la bărbați. Într-o publicație recentă, realizată de Marjanski T. și colab., teoriile etiologice au fost prezentate sub un alt aspect (tabel 3) [30].

Conform unui studiu [32] pacientele au notat apariția pneumotoracelui în cazul în care, cu o săptămână înainte de instalare menstruației au suferit un stres psihologic sau fizic. Pneumotoracele înregistrat în perioada intermenstruală însoțit endometrioza toracică, în opinia lui Yoshioka H. și colab. (2005) are următorul mecanism: ruptura chisturilor pulmonare formate în condițiile endometriozei toracice, a căror erupere corespunde cu perioada intermenstruală [16]. Totuși, cum au notat Peikert T. și echipa în 2005, ”multe întrebări referitor de patogeneza PC, continua să rămână fără răspuns” [8].

Tabelul 3 Teoriile de dezvoltare a focarelor de endometrioza toracică

Fiziologică	Nivelul elevat de prostaglandină F2 pe durata menstruației, poate duce la spasmarea vaselor și bronhiilor, respectiv la ruptura alveolară
Migrațională	Migrarea țesutului endometrial până la nivelul diafragmei. Proliferarea ciclică și necroza endometrului de la acest nivel duce la lezarea diafragmei, și migrarea mai avansată a endometrului.
Microembolică-metastatică	Răspândirea metastatică și microembolizarea pulmonară cu celule endometriale prin sânge sau vase limfatice. Necroza focarelor endometriale subpleurale duce la pneumotorace, iar a celor situate mai central, la hemoptizie.
Teoria pasajului diafragmatic	Aerul din cavitatea uterină migrează în cavitatea peritoneală, și prin fenestrațiile diafragmatice, în cavitatea pleurală.

Tabloul clinic. Manifestările clinice, cel mai des întâlnite în cazul PC sunt: pneumotorace spontan corelat cu menses, însoțit de dispnee, durere toracică cu iradiere și tuse [1-3, 8, 11, 23, 25, 34, 50]. Conform lui Rousset-Jablonski C. și colab. (2011) durerea toracică este cel mai frecvent simptom, afectând până la 90.5% din paciente [23]. Un criteriu determinant este caracterul recidivant al pneumotoracelui [2, 3, 34]. Prezența unui istoric agravat de intervenții chirurgicale ginecologice cu implicarea uterului, durerilor toracice, hemoptiziei asociate menstruației, sau a diagnosticului anterior de endometrioza pelviană, sugerează diagnosticul de PC [3, 27]. Mai mult decât atât, prezentarea pacientei cu un episod de pneumotorace spontan, în perioada intermenstruală, nu trebuie să excludă acest diagnostic [3, 22, 30]. Un pneumotorace în anamneză contează din perspectiva rezolvării acestuia, fiindcă de acest fapt depinde riscul de recidivă.

Severitatea manifestărilor clinice variază de la cele ușoare până la severe, doar în cazuri limitate devenind periculoase pentru viață, în special în cazul manipulațiilor precedente, din considerentul endometriozei diseminate [57]. Cu toate că diagnosticul de PC clasic ar părea evident, sunt descrise cazuri când pacientele prezintă tabloul clinic care mimează diverse patologii ce implică abdomenul acut și pneumoperitoneul [58].

Aspectul diagnostic. Diagnosticul PC este o adevărată provocare, și trebuie suspectat la femeile de vîrstă reproductivă care prezintă durere toracică și/sau pneumotorace spontan [59]. Diagnosticul de PC ar fi necesar de orientat în trei direcții: (1) clinic, (2) chirurgical și (3) histologic [28]. Această tactică e necesară din considerentul că aceeași conduită terapeutică nu poate fi aplicată la toate pacientele. Acuzele, anamneza și clinica pacientelor la momentul adresării sunt cele ce sugerează diagnosticul de PC.

Sunt utilizate investigațiile obișnuite patologiilor pulmonare: radiografia toracică, tomografia computerizată (TC) imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) [3]. Deși, TC reprezintă investigația de primă intenție, nu sunt criteriile imagistice specifice pentru diagnosticarea PC, decât prezența aerului, în majoritatea cazurilor pe partea dreaptă [1-3, 11, 25, 27, 60]. Astfel, diagnosticarea în caz de suspjecție a PC este orientată spre stabilirea sau excluderea sindromului de endometrioza toracică. IRM poate induce diagnosticul prin prezența schimbărilor tipice focarelor de endometru din cadrul leziunilor diafragmatice și pleurale [61]. Însă, rar, la TC sau prin IRM se pot atesta formațiuni pleurale, care sunt tratate drept focare de endometrioza [61]. Conform afirmațiilor lui Rousset P. [62], IRM permite stabilirea diagnosticului de endometrioza în cca 78% – 83% cazuri. În pofida

acestui fapt, dificultatea în diagnosticarea PC rămâne a fi actuală. Unul dintre semnele patognomonice ar fi prezența fenestrațiilor la nivelul diafragmei [63].

Toroscopia video asistată (în engl: Video-assisted thoracoscopy – VATS) reprezintă, în prezent, abordarea chirurgicală electivă pentru PC, deoarece permite vizualizarea directă a structurilor intratoracice [11, 17]. Un alt criteriu care ar putea induce diagnosticul de PC este antigenul CA125, ce prezintă niveluri elevate la pacientele cu endometrioza. Totuși, nu este considerat un marker specific, dar poate fi util în diagnosticarea precoce a pneumotoracelui asociat endometriozei [3, 64].

Momentul care face dificil diagnosticul de PC este faptul că, în unele situații, modificările caracteristice SET nu sunt prezente. În cazurile când nu au fost depistate modificări patologice în cadrul investigațiilor imagistice, toroscopia meticuloasă sau toracotomia devin metoda de stabilire a diagnosticului final [3], cu preferință VATS.

Managementul. Tratamentul PC este orientat spre tratamentul SET, incluzând atât rezolvarea, cât și profilaxia recidivei acestuia [29]. În lucrarea sa, Nemeș R.M. a accentuat necesitatea abordării multidisciplinare în tratamentul PC, echipa fiind alcătuită din pulmonolog, chirurg toracic, morfopatolog, ginecolog și imagist [65] și de Shrestha B. care menționează și necesitatea implicării unui endocrinolog [2]. Această părere vine să fie confirmată și susținută de către Volakova E., în 2017, care menționează că o astfel de abordare scade rata recurențelor [18].

Tratamentul chirurgical este de elecție în cazul PC sau al celui asociat endometriozei. Aproximativ din anul 2000, VATS a devenit de primă intenție [3]. Toracotomiile sunt efectuate tot mai rar, fiind utilizate în special în cazul reintervențiilor, iar în cazul necesității imperioase sunt înlocuite de mitoracotomiile video asistate [3]. Tratamentul chirurgical în PC este util (pe lângă vizualizarea bulelor, veziculelor și aerului) și pentru inspecția meticuloasă a cutiei toracice, pleurei, pulmonilor și pericardului, pentru descoperirea nodulilor și focarelor de endometrioza [2, 3]. În acest context, se consideră a fi optimă intervenția chirurgicală în perioada menstruației, pentru o mai bună vizualizare a focarelor de endometrioza și a nodulilor [29]. Prelevarea de material pentru investigațiile histologice este o etapă obligatorie în cadrul toracoscopiei video asistate pentru un pneumotorace spontan, fapt care facilitează diagnosticarea de SET [66]. Alifano M. și colab. Pledează pentru rezecția tuturor nodulilor și focarelor vizibile, precum și a bulelor și veziculelor depistate, justificată fiind până și rezecția ariei pulmonare, pleuroectomia sau rezecția de diafragmă, în dependență de regiunea afectată [21]. Alți autori, însă, indică numai excizia bulelor și/sau veziculelor cu pleuroectomie [3].

Totuși, pentru profilaxia recurențelor este foarte importantă repararea diafragmei [8], de preferință cu excizia tuturor focarelor de endometrioza existente, etapă nece-

sară la fel pentru prevenirea recidivelor. Important de menționat că anume rezecția de diafragmă este considerată mai sigură din perspectiva recurențelor, comparativ cu repararea defectelor, fie prin aloplastie sau suturare simplă [8, 30], fie prin plicarea acesteia [2]. În acest context, însă, Bagan P. raportează micșorarea ratei de recidivă prin utilizarea prostezelor pentru repararea defectelor diafragmatice, chiar și în lipsa vizualizării acestora, motivând prezența „ocultă” a acestora [29]. Acest tip de plastie poate fi efectuat cu proteze de poli-propilen sau poliglactin [8, 9, 67, 68, 69], de politetrafluoretilen [70]. Rezolvarea defectelor diafragmatice poate fi realizată laparoscopic, fapt menționat de Ceccaroni M. în publicația sa, care a descris 46 cazuri de endometrioza diafragmatică rezolvată prin această metodă. Tipul intervenției este dependent de tipul leziunii, variind de la coagulare simplă în cazul nodulilor superficiali, până la rezecție și plastii, pentru leziunile infiltrative [71].

Pleurodeza reprezintă o metodă de tratament, poate fi privită și ca etapă, foarte des fiind urmată de recurențe și tratament chirurgical. Se pot aplica diferite tipuri de pleurodeza: mecanică (iritare mecanică sau scarificarea), chimică (utilizarea substanțelor chimice, care duc la formare de aderențe – talc, tetraciclină, colagen etc) [72]. Deși metoda chimică este pe larg utilizată, ea are unele limitări, dintre care pe primul loc este sindromul dolo pronunțat și dificultatea tehnică la necesitatea reintervenției. În prezent cea mai utilă și eficientă metodă de pleurodeza este considerată pleuroectomia parietală [72]. Korom S. raportează mărirea perioadei până la apariția recurențelor în cazul exciziei focarelor diafragmatice fără pleurodeza – 24 luni și cu pleurodeza – 61 de luni [10].

Recidivele după tratamentul chirurgical sunt prezentate cu o rată diferită la diverși autori. Astfel, Subotic D. nu relatează nici o recurență, Attaran M. raportează o singură recidivă din cele 12 paciente supuse intervenției chirurgicale, pe când Haga T. înregistrează recurențe în 49% cazuri rezolvate chirurgical [28]. Conform datelor lui Ciriaco P., recurența în urma tratamentului chirurgical a fost de 40% în decurs de 52 luni de monitorizare [24]. Explicația acestor date fiind metodele chirurgicale diferite selectate, rezecțiile diafragmatice extinse cu plastie având cea mai mică rată de recurență. Acest fapt este înfirmat de unele publicații, care asociază rezecțiile extinse de diafragmă cu o rată de recidivă de 32% în 33 de luni, comparativ cu 40% în 55 luni în cazul plicaturii sau pleurodezei [2]. În acest scop, utilizarea terapiei hormonale devine indispensabilă, în toate seriile de paciente cu o rată joasă de recidivă, tratamentul chirurgical fiind urmat de acest tip de terapie [73], dar totuși nu este standardizat, fiind necesar de a fi luat în calcul vârsta, gravitatea simptomelor și probabilitatea unei sarcini [74]. Attaran M., în 2012, a raportat o rată de recurență postVATS de 8%, înregistrată până la inițierea tratamentului adjuvant [74]. Important de menționat obligativitatea inspecției pelviene, absolut necesare în cazul în care VATS a fost realizat ca primă intenție [74].

Terapia hormonală constituie un adjuvant al tratamentului chirurgical [50]. Sunt utilizate pe larg analogii GnRH, progesteronul sau contraceptivele orale. Administrarea analogilor de GnRH, ce duc la amenoree, până la 12 luni postoperator, trebuie aplicată tuturor pacienților cu PC. Însă, cel mai des, contraceptivele orale sunt preferate analogilor GnRH, din considerentul ratei mai scăzute de reacții adverse și datorită posibilității utilizării pentru o perioadă mai îndelungată. Duyos I. [74] nu relatează nici un caz de recidivă, demonstrând importanța aplicării tratamentului combinat [4, 9, 20, 22, 29, 70], fapt confirmat și de Fukuda S. în 2018 [75] și Shrestha B. și colab. în 2019 [2]. Scopul utilizării terapiei cu GnRh este de a suprima activitatea hormonală ciclică (inducerea hipoestrogenismului) și de a reduce activitatea endometrului [9, 20, 30, 70, 76]. Se practică utilizarea preoperatorie a terapiei hormonale, dar s-a demonstrat că în cazul în care nu este urmată de tratament chirurgical, rata de recidivă se păstrează. Utilizarea doar a terapiei hormonale se indică în cazul riscului operator înalt, în imposibilitatea aplicării acestuia. Recidiva pneumotoracelui după intervenția chirurgicală poate atinge pînă la 40%, pe durata a 4 ani [3].

Riscul de recurență crește în cazul managementului chirurgical incomplet, cu focare de endometrioză restante și în cazul când nu a fost aplicată terapia hormonală. Este demonstrată rata mai înaltă de recidivă postoperatorie a PC, comparativ cu cel noncatamenial [77]. Conform datelor lui Joseph J., recurențele în cazul aplicării doar a tratamentului conservator au atins cifra de 60%, pe când la pacientele supuse tratamentului chirurgical s-au înregistrat recidive în 30% cazuri. [42]. Din analiza literaturii publicată de către Korom S. și colab. în 2004, rezultă că recurențele posttratament chirurgical sunt, totuși, în corelație cu prezența fenestrațiilor diafragmatice, și mai puțin cu volumul intervenției aplicate [10]. E de menționat un caz de PC recidivant la o minoră de 14 ani, diagnosticul fiind stabilit după a noua recidivă. Minora a fost supusă tratamentului cu contraceptive orale combinate și, timp de 3 ani, nu a mai prezentat date de recidivă [19].

Diagnosticul histologic rămâne a fi dificil în caz de PC asociat endometriozei toracice. Conform unui studiu din 2013 [78], doar în 25% din țesuturile rezectate examinate sunt prezente glande endometriale. În unele studii asemănătoare sunt relatate cazuri de prezență fie a țesutului stromal exclusiv, fie a țesutului glandular, fapt ce complică stabilirea diagnosticului histologic. Acest fapt se atestă, în special, în cazul biopțatelor mici, care nu pot sugera suficientă informație [79].

Utilizarea tehnicilor și a metodelor auxiliare de examen histologic poate crește șansele diagnosticării corecte în cazul focarelor mici de endometrioză, lipsite de glande (stromale). Stroma endometrială exprimă CD10 și receptorii hormonal, în timp ce citokeratinele, HMB45 și markerii mușchiului neted (SMA) sunt negative. Această afirmație este confirmată în numeroase publicații [2, 27,

67, 79]. Într-o cercetare mai recentă, Haga T. și colab. [78] au raportat expresia receptorilor de estrogen, progesteron și CD10 în 88%, 100% și, respectiv, 88% cazuri în endometrioză stromală, în timp ce imunocolorarea cu actină a fost observată în 55% dintre cazuri. Rezultă un algoritm de abordare în cazul confruntării cu un specimen pulmonar la o pacientă cu pneumotorace recidivant. Inițial este necesar de a releva schimbările comune ale pneumotoracelui, la fel și schimbările induse de fumat sunt importante. Următorul pas constă în examinarea și căutarea oricăror altor schimbări și condiții ce pot duce la apariția pneumotoracelui.

Diagnosticul diferențial este important de a fi executat și pentru diferențierea stromei endometriale și a metastazelor sarcomului stromal endometrial. Acest tip de metastaze constituie niște noduli solizi, circumscriși și/sau chisturi, care coexprima CD10 și care pot fi confundați cu nodulii endometriali. Datele clinice și imunohistochemice, colorația cu CD10 și receptorii hormonal sunt foarte utile, deoarece ele marchează, în mod specific, celulele endometriale stromale, care pot fi omise [2]. Un diagnostic corect permite un tratament adecvat, capabil să prevină recidivele, un scop prim în tratamentul PC. Prin urmare, anamneza, morfologia evident malignă și constatările imunomoleculare, în mod clar, indică diagnosticul corect [67].

Defectele diafragmatice care sunt în relație directă cu PC pot fi unice sau multiple, și foarte des, adiacente unui nodul de endometrioză. În studiul său, efectuat pe 3008 paciente, Ceccaroni M. menționează distribuția defectelor diafragmatice endometriale descoperite intraoperator și rezolvate laparoscopic. Astfel din cele 46 paciente cu endometrioză diafragmatică, numai într-un singur caz leziunile afectau hemidiafragma stângă, și doar în 14 cazuri au fost descoperite leziuni unice [71]. Fenestrațiile pot fi „invizibile”, mici (până la 3 mm), mari (până la 10 mm) și cele de peste 10 mm [7, 62], dar sunt descrise și defecte foarte mari, cu hernierea ficatului în cavitatea toracică [80].

Concluzii

Pneumotoracele catamenial este o patologie orfană, care afectează preponderent femeile de vârstă reproductivă, dar sunt descrise și cazuri de PC juvenil sau postmenopausal. Pentru a defini pneumotoracele drept catamenial e necesar a fi înregistrate cel puțin 2 episoade ale acestuia, în perioada temporală corespunzătoare. Fiind descris pentru prima dată încă în 1958, PC rămâne să aibă o etiologie incertă, totuși cea mai populară fiind teoria migrațională, care explică frecvența sporită a acestuia pe partea dreaptă. Acest fapt este confirmat și de frecvența crescută a defectelor la nivelul hemidiafragmului drept. Astfel, PC poate fi asociat sau nu endometriozei, fiind cea mai frecventă manifestare a sindromului de endometrioză toracică, urmat de hemotoracele catamenial, hemoptizia catamenială și durerea toracică. Diagnosticul radi-

ologic nu este specific, cele mai informative metode fiind tomografia computerizată sau IRM, prin intermediul cărora se pot depista focarele de endometrioză toracică. Examinarea histologică nu oferă informație concludentă în toate cazurile, iar imunohistochimia permite stabilirea definitivă a diagnosticului. Tratamentul este orientat nu doar spre rezolvarea momentană a pneumotoracelui, dar și spre profilaxia recurențelor. În acest context, tratamentul chirurgical, de elecție VATS, care constă în ablația focarelor de endometrioză, e necesar de a fi suplimentat de tratamentul hormonal inițiat în perioada postoperatorie precoce și urmat pentru cca 6 luni, fapt ce scade esențial frecvența recurențelor. Rezolvarea fenestrațiilor diafragmatice este indispensabilă, deoarece prezintă risc major de recurență, în pofida aplicării tratamentului chirurgical.

Bibliografie

1. Mikroulis DA, Didilis VN, Konstantinou F, Vretzakis GH, Bougioukas GI. Catamenial pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(6):374-5.
2. Shrestha B, Shrestha S, Peters P, Ura M, Windsor M, Naidoo R. Catamenial pneumothorax, a commonly misdiagnosed thoracic condition: Multicentre experience and audit of a small case series with review of the literature. *Heart Lung Circ.* 2019;28(6):850-857.
3. Visouli AN, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Huang H, Li Q, Dryllis G, Kioumis I, Pitsiou G, Machairiotis N, Katsikogiannis N, Papaiwannou A, Lampaki S, Zaric B, Branislav P, Porpodis K, Zarogoulidis P. Catamenial pneumothorax. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 4):S448-60.
4. Schoenfeld A, Ziv E, Zeelel Y, Ovadia J. Catamenial pneumothorax--a literature review and report of an unusual case. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41(1):20-4.
5. Goorsenberg AWM, Pruis M, Boshuizen RC, Hindori V, Slaar A, Bresser P. Catamenial pneumothorax: an intriguing cause of recurrent pneumothorax in women. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2018;162.
6. Shirai T, Oshima N, Miyagi N, Akamatsu H, Sunamori M. A case of bilateral catamenial pneumothorax in 15 year-old girl. *Nihon Kokyukigeka Gakkai Zasshi.* 2003;17:384.
7. Blanco S, Hernando F, Gómez A, González MJ, Torres AJ, Balibrea JL. Catamenial pneumothorax caused by diaphragmatic endometriosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(1):179-80.
8. Peikert T, Gillespie DJ, Cassivi SD. Catamenial pneumothorax. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(5):677-80.
9. Leong AC, Coonar AS, Lang-Lazdunski L. Catamenial pneumothorax: surgical repair of the diaphragm and hormone treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(6):547-9.
10. Korom S, Canyon H, Missbach A, Schneiter D, Kurrer MO, Haller U, Keller PJ, Furrer M, Weder W. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):502-8.
11. Narula N, Ngu S, Avula A, Mansour W, Chalhoub M. Left-sided Catamenial Pneumothorax: A Rare Clinical Entity. *Cureus.* 2018; 10(5):e2567.
12. Grevy C, Andersen HJ, Hansen LG, Bloch AV. Catamenial pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;35(4):238-9.
13. Suzuki S, Yasuda K, Matsumura Y, Kondo T. Left sided catamenial pneumothorax with endometrial tissue on the visceral pleura. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 54(5):225-7.
14. Takahashi R, Kurihara M, Mizobuchi T, Ebana H, Yamanaka S. Left-sided catamenial pneumothorax with thoracic endometriosis and bullae in the alveolar wall. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 23(2):108-112.
15. Nezhat C, King LP, Paka C, Odegaard J, Beygui R. Bilateral thoracic endometriosis affecting the lung and diaphragm. *JSL.* 2012; 16(1):140-2.
16. Yoshioka H, Fukui T, Mori S, Usami N, Nagasaka T, Yokoi K. Catamenial pneumothorax in a pregnant patient. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(5):280-2.
17. Roth T, Alifano M, Schussler O, Magdaleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: chest X-ray sign and thoracoscopic treatment. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):563-5.
18. Voláková E, Kolek V, Kufa J, Zatloukal J, Chudáček J, Szkorupa M, Pilka R. Catamenial pneumothorax – case reports and literature review. *Ceska Gynekol.* 2017;82(4):308-312.
19. Kramer AW, Bautista M. Catamenial pneumothorax in a 14-year-old female: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep.* 2019;28:100951.
20. Marshall MB, Ahmed Z, Kucharczuk JC, Kaiser LR, Shrager JB. Catamenial pneumothorax: optimal hormonal and surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(4):662-6.
21. Alifano M, Roth T, Broët SC, Schussler O, Magdaleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest.* 2003;124(3):1004-8.
22. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, Falcoz P, Gompel A, Camilleri-Broet S, Regnard JF. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):1048-53.
23. Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, Camilleri-Broet S, Rousset P, Regnard JF, Gompel

- A. Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2322-9.
24. Ciriaco P, Negri G, Libretti L, Carretta A, Melloni G, Casiraghi M, Bandiera A, Zannini P. Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(3):349-52.
 25. Inoue T, Chida M, Inaba H, Tamura M, Kobayashi S, Sado T. Juvenile catamenial pneumothorax: institutional report and review. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10:83.
 26. Pishhik V.G., Osborne A.D., Atjukov M.A., Petrov A.S., Kovalenko A.I. Opyt lechenija jendometrioz-associirovannogo pnevmotoraksa. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova.* 2017. T. 176. # 3. S. 56-60. (in russ)
 27. Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, Bobbio A, Magdeleinat P, Roche N, Regnard JF, Gompel A, Damotte D, Alifano M. Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest.* 2014; 145(2):354-360.
 28. Furuta C, Yano M, Numanami H, Yamaji M, Taguchi R, Haniuda M. Nine cases of catamenial pneumothorax: a report of a single-center experience. *J Thorac Dis.* 2018; 10(8):4801-4805.
 29. Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, Souilamas R, Riquet M. Catamenial pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(2):378-81.
 30. Marjański T, Sowa K, Czapla A, Rzyman W. Catamenial pneumothorax – a review of the literature. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(2):117-121.
 31. Maurer ER, Schaal JA, Mendez Fl Jr. Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm. *J Am Med Assoc.* 1958; 168(15):2013-4.
 32. Lillington GA, Mitchell SP, Wood GA. Catamenial pneumothorax. *JAMA.* 1972;219(10):1328-32.
 33. Carter EJ, Ettensohn DB. Catamenial pneumothorax. *Chest.* 1990;98(3):713-6.
 34. Slasky BS, Siewers RD, Lecky JW, Zajko A, Burkholder JA. Catamenial pneumothorax: the roles of diaphragmatic defects and endometriosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;138(4):639-43.
 35. Visouli AN, Darwiche K, Mpakas A, Zarogoulidis P, Papagiannis A, Tsakiridis K, Machairiotis N, Stylianiaki A, Katsikogiannis N, Courcoutsakis N, Zarogoulidis K. Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature. *J Thorac Dis.* 2012;4 Suppl 1:17-31.
 36. Fonseca P. Catamenial pneumothorax: a multifactorial etiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):872-3.
 37. Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):761-9.
 38. Shearin RP, Hepper NG, Payne WS. Recurrent spontaneous pneumothorax concurrent with menses. *Mayo Clin Proc.* 1974;49(2):98-101.
 39. Karpel JP, Appel D, Merav A. Pulmonary endometriosis. *Lung.* 1985;163(3):151-9.
 40. Nakamura H, Konishiike J, Sugamura A, Takeno Y. Epidemiology of spontaneous pneumothorax in women. *Chest.* 1986;89(3):378-82.
 41. Szamatowicz M. Endometriosis-still an enigmatic disease. What are the causes, how to diagnose it and how to treat successfully? *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(10):535-6.
 42. Joseph J, Sahn SA Thoracic endometriosis syndrome: new observations from analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100(2):164-9.
 43. Pichurov A.A, Orzheshkovskij O. V., Dvorakovskaja I. V., Romanova L. A., Ivanishhak B. E., Karel'skaja E. A., Petrun'kin A. M., Petrov A. S, Atjukov M. A, Jablonskij P. K., Vnutriljogochnyj jendometrioz — redkaja patologija v torakal'noj hirurgii. *Vestnik hirurgii,* 2014; T.173 # 1, S. 26-29 (in russ.)
 44. Olive DL, Swartz LB, Endometriosis. *N Engl J Med* 1993, 328(24): 1759-1769.
 45. Sampson JA Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3(2):93-110.43.
 46. Bagan P, Berna P, Assouad J, Hupertan V, Le Pimpec Barthes F, Riquet M., Value of cancer antigen 125 for diagnosis of pleural endometriosis in females with recurrent pneumothorax. *Eur Respir J.* 2008;31(1):140-2.
 47. Nair SS, Nayar J. Thoracic Endometriosis Syndrome: A veritable Pandora's box. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(4):QR04-QR8.
 48. Nezhat C, Buescher E, Paka C, Hajhosseini B, Hilaris GE. Thoracic Endometriosis Syndrome. *World Clin Obstet Gynecol.* 2011;1(2):228-38.
 49. Channabasavaiah AD, Joseph JV. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(3):183-8.
 50. Hwang SM, Lee CW, Lee BS, Park JH. Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58(3):223-31.

51. Kim CJ, Nam HS, Lee CY, Yum HK, Yang SH, Seo KH, Son CH, Kim DJ, Jang SH, Chung MP, Park YB, Lee JC, Ryu JS. Catamenial hemoptysis: a nationwide analysis in Korea. *Respiration*. 2010;79(4):296-301.
52. Larraín D, Suárez F, Braun H, Chapochnik J, Diaz L, Rojas I. Thoracic and diaphragmatic endometriosis: Single-institution experience using novel, broadened diagnostic criteria. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018; 19(3):116-121.
53. Singh TP, Rizvi SAA, Pretorius CF. Post-menopausal acquired diaphragmatic herniation in the context of endometriosis. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 53:154-156.
54. Ottolina J, De Stefano F, Viganò P, Ciriaco P, Zannini P, Candiani M. Thoracic endometriosis syndrome: association with pelvic endometriosis and fertility status. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; 24(3):461-465.
55. Tulandi T, Sirois C, Sabban H, Cohen A, Murji A, Singh SS, Chen I, Belland L. Relationship between catamenial pneumothorax or non-catamenial pneumothorax and endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(3):480-483.
56. Fukuoka M, Kurihara M, Haga T, Ebana H, Kataoka H, Mizobuchi T, Tatsumi K. Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Respirology*. 2015; 20(8):1272-6.
57. Morcos M, Alifano M, Gompel A, Regnard JF. Life-threatening endometriosis-related hemopneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):726-9.
58. Grunewald RA, Wiggins J. Pulmonary endometriosis mimicking an acute abdomen. *Postgrad Med J*. 1988;64(757):865-6.
59. Azizad-Pinto P, Clarke D. Thoracic endometriosis syndrome: case report and review of the literature. *Perm J*. 2014; 18(3):61-65.
60. Mataca E, Rossi G, Colby TV. The helpful role of CD10 and hormonal receptors co-expression in the histologic diagnosis of catamenial pneumothorax. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(6):593-597.
61. Picozzi G, Beccani D, Innocenti F, Grazzini M, Mascalchi M. MRI features of pleural endometriosis after catamenial haemothorax. *Thorax*. 2007; 62(8):744.
62. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, Hugon-Rodin J, Regnard JF, Chapron C, Coste J, Golfier F, Revel MP. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol*. 2016; 26(11):3968-3977.
63. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin North Am* 1998;8(2):449-72.
64. Attaran M, Falcone T, Goldberg J. Endometriosis: still tough to diagnose and treat. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69(8):647-53.
65. Nemeș RM, Paleru C, Dănilă O, Ianoși ES, Pop CS, Ditescu D, Streba CT, Nițu MF. Thoracic endometriosis with a long delay in diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(1):295-300.
66. Alifano M. Catamenial pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(4):381-6.
67. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, Igarashi T, Okamoto K, Kaku R, Hayashi K, Ishida M. Diagnosis of thoracic endometriosis with immunohistochemistry. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3468-3472.
68. Takahashi M, Matsukura T, Hirai T, Mino N. Recurrent catamenial hemopneumothorax treated by coverage with polyglycolic acid sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(1):300-2.
69. Ikeda T, Sasaki M, Sakon K, Koshiji T. An effective method of pleurodesis involving absorbable mesh for repetitive catamenial pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42(2):370-2.
70. Attaran S, Bille A, Karenovics W, Lang-Lazdunski L. Videothoroscopic repair of diaphragm and pleurectomy/abrasion in patients with catamenial pneumothorax: a 9-year experience. *Chest* 2013; 143(4):1066-9.
71. Ceccaroni M, Roviglione G, Giampaolino P, Clarizia R, Bruni F, Ruffo G, Patrelli TS, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. *Surg Endosc*. 2013; 27(2):625-32.
72. Toktohoev V.A., Budaev A.Je., Badmaev D.D., Chepurnyh E.E. Sovremennye osobennosti videotorakoskopicheskogo lechenija spontannogo pnevmotoraksa kak oslozhnenija bulleznoj jemfizemy ljogkogo: sistematizirovannyj obzor literatury. *Bjulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdelenija rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2016, T. 1, #.4(110). S.162-167 (in russ.)
73. Garner M, Ahmed E, Gatiss S, West D. Hormonal manipulation after surgery for catamenial pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):319-322.
74. Duyos I, López-Carrasco A, Hernández A, Zapardiel I, de Santiago J. Management of thoracic endometriosis: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 178:56-9.
75. Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 225:118-123.
76. Alifano M, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: some commentaries. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg. 2005;129(5):1199; author reply 1199-200.
77. Saito T, Saito Y, Fukumoto KJ, Matsui H, Nakano T, Taniguchi Y, Kaneda H, Konobu T, Tsuta K, Murakawa T. Clinical and pathological characteristics of spontaneous pneumothorax in women: a 25-year single-institutional experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(9):516-522.
78. Haga T, Kumasaka T, Kurihara M, Kataoka H, Miura M. Immunohistochemical analysis of thoracic endometriosis. *Pathol Int.* 2013; 63(9):429-434.
79. Ghigna MR, Mercier O, Mussot S, Fabre D, Fadel E, Dorfmueller P, de Montpreville VT. Thoracic endometriosis: clinicopathologic updates and issues about 18 cases from a tertiary referring center. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(5):320-325.
80. Bobbio A, Carbognani P, Ampollini L, Rusca M. Diaphragmatic laceration, partial liver herniation and catamenial pneumothorax. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15(3): 249-51.

Lenzetto®

*Spray transdermic,
cu estradiol,
pentru ameliorarea
simptomelor menopauzei*



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Lenzetto 1,53 mg/doză spray transdermic, soluție. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare pulverizare eliberează 90 microlitri spray transdermic, soluție care conține estradiol 1,53 mg (echivalent cu estradiol hemihidrat 1,58 mg). **FORMA FARMACEUTICĂ:** Spray transdermic, soluție. Soluție limpede, incoloră până la galben pal. **Indicații terapeutice:** Tratament secvențial de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul de estrogen la femeile aflate în postmenopauză (la femeile la care au trecut cel puțin 6 luni de la ultimele sângerări menstruale sau menopauza indusă chirurgical, cu sau fără păstrarea uterului). Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 de ani este limitată. **Doze și mod de administrare:** Lenzetto se administrează o dată pe zi, fie în monoterapie, fie ca tratament continuu secvențial (în asociere cu un progestativ). Ca doză inițială se administrează o pulverizare dozată o dată pe zi la nivelul pielii uscate și sănătoase a antebrațului. Doza poate fi crescută la două pulverizări dozate pe zi la nivelul antebrațului, în funcție de răspunsul clinic. Creșterea dozei trebuie să fie bazată pe severitatea simptomelor din menopauză ale femeii și trebuie să aibă loc numai după cel puțin 4 săptămâni de tratament continuu cu Lenzetto. Pentru a reduce riscul de cancer endometrial, atunci când la o femeie care are uter, aflată în postmenopauză, este prescris un estrogen, trebuie inițiat și tratamentul cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic. **La femeile care au uter:** La femeile care au uterul intact medicamentul trebuie administrat în asociere cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic, într-o schemă de tratament continuu-secvențial: estrogenul este dozat continuu. Progestativul este administrat secvențial pentru cel puțin 12-14 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. **La femeile care nu au uter:** Cu excepția cazurilor în care există un diagnostic anterior de endometrioza, nu se recomandă asocierea cu un progestativ la femeile care nu au uter. Dacă este omisă o doză, pacienta trebuie să treacă peste doza uitată și să ia doza următoare la ora obișnuită. Omiterea unei doze poate crește probabilitatea de apariție a sângerării intermenstruale și a pătării. **Contraindicații:** Cancer de sân diagnosticat, în antecedente sau suspectat. Tumori maligne dependente de estrogeni diagnosticate sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial). Sângerare genitală cu etiologie neprecizată. Hiperplazie endometrială netratată. Tromboembolism venos în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar). Tulburări trombotice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină). Afecțiune tromboembolică arterială activă sau recentă (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic). Afecțiune hepatică acută sau antecedente de afecțiune hepatică atât timp cât testele funcționale hepatice nu au revenit la normal. Porfirie. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale**

pentru utilizare: Pentru tratamentul simptomelor din postmenopauză, tratamentul de substituție hormonală (TSH) trebuie inițiat doar pentru simptomele care afectează în mod negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile cel puțin o dată pe an, iar tratamentul cu TSH trebuie continuat numai atât timp cât beneficiul depășește riscul. Dovezile privind riscurile asociate cu utilizarea TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Totuși, din cauza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, balanța beneficiilor și riscurilor la aceste femei poate fi mai favorabilă comparativ cu femeile mai în vârstă. **Consultații/monitorizare medicală:** Înainte de inițierea sau reinstaurarea TSH trebuie efectuată o anamneză completă privind antecedentele medicale personale și familiale. e recomandă verificări periodice pe parcursul tratamentului, frecvența și natura lor fiind adaptate fiecărei femei. **Afecțiuni care necesită supraveghere medicală:** Pacienta trebuie supravegheată cu atenție dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut în trecut și/sau s-au agravat pe parcursul sarcinii sau al tratamentului hormonal anterior. Trebuie luat în considerare faptul că aceste afecțiuni pot reapare sau se pot agrava pe parcursul tratamentului cu Lenzetto, în special: leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioza; factori de risc pentru tulburări tromboembolice (vezi mai jos); factori de risc pentru tumori dependente de estrogeni, de exemplu ereditatea de gradul I pentru cancerul de sân; hipertensiune arterială; tulburări hepatice (de exemplu adenom hepatic); diabet zaharat, cu sau fără implicare vasculară; colerita; migrenă sau cefalee (severă); lupus eritematos sistemic; hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos); epilepsie; astm bronșic; otoscleroză. **Reacții adverse:** Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, cu administrarea Lenzetto, efectuat la 454 femei, 80-90% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra substanța activă au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile și 75-85% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra placebo au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tensiune la nivelul sânilor și mastodinie, care au fost raportate de 26 (5,7%) subiecți și cefalee, care a fost raportată de 11 (2,4%) subiecți la care s-a administrat Lenzetto. Metroragia și greața, cunoscute și ele ca reacții adverse asociate cu tratamentul cu estrogeni, au fost raportate de 8 (1,8%) și, respectiv, 5 (1,1%) subiecți. Incidența acestor reacții adverse nu a arătat o relație clară doză-efect. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23054. **DATA AUTORIZĂRII:** 21.11.2016. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2016. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



24+4
DIMIA[®]

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile
hormonale***

Combinatia optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenonă 3 mg. 4 comprimate filmate placebo (inactive) vezi: **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor verzi placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. **Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.** Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiență renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV):** **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredoaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Reparația icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispușe la doasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidrată 37,26 mg per comprimat filmat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conțin agentul de colorare „galben amurg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic; doasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZIUNII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

*Dimia[®] RCP

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU
ISSN 1810-5289