

## MATERIALELE CONFERINȚEI SPITALULUI CLINIC AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

## Viziuni contemporane asupra problemei ruperii premature a pungii amniotice

M. Rotaru, S. Jubîrca, N. Arapu, V. Scarlat

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău

### Contemporary Views on the Issue of Premature Rupture of the Amniotic Sac

Traditionally, fetal membrane rupture was attributed to increased physical stress, which weakens the membranes. At the molecular level, premature rupture of the amniotic sac occurs as a result of collagen synthesis and alteration of the collagen structure in order to accelerate its degradation. In addition, these biochemical changes can be amplified by biophysical stress as well. The priorities of this research include elucidating the normal biological processes of fetal membranes, including extracellular matrix remodeling and apoptosis.

**Key words:** premature rupture of the amniotic sac, extracellular matrix remodeling, apoptosis.

### Современные взгляды на преждевременный разрыв амниотического мешка

Традиционно считается, что разрыв фетальных оболочек обусловлен увеличением физических нагрузок. На молекулярном уровне, преждевременный разрыв амниотического мешка происходит в результате нарушения синтеза коллагена, изменения структуры коллагена путем ускорения его деградации. Кроме того, биохимические изменения могут быть усилены биофизическим стрессом. Приоритеты этого исследования включают выяснение нормального биологической активности плодных оболочек, в том числе ремоделирование внеклеточного матрикса и апоптоз.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодного пузыря, внеклеточный матрикс, апоптоз.

### Introducere

Membranele care înconjoară cavitatea amniotică sunt compuse din amnion și chorion, care sunt strâns aderente de straturi compuse din mai multe tipuri de celule, ce include celulele epiteliale, celulele mesenchimale și celulele trofoblaste, încorporate într-o matrice colagenoasă. Ele rețin lichidul amniotic, secretă substanțe atât în lichidul amniotic, cât și spre uter și mamă, apără fătul împotriva infecțiilor ascendente din tractul uro-genital. În mod normal, membranele se rup în timpul travaliului. Ruptura prematură a pungii amniotice (RPPA) este definită ca ruptură a membranelor înainte de debutul travaliului. În ciuda avansărilor în perioada de îngrijire, ruptura prematură de membrane și ruptura prematură pretermen de membrane continuă să fie considerate drept complicații grave în obstetrică. [1, 2]. În sarcina la termen, 8 - 10 la sută din femeile gravide prezintă ruptură prematură de membrane. Aceste femei sunt cu risc crescut de infecții intrauterine, în cazul în care intervalul dintre ruptura membranelor și expulzie este prolongat. Ruptura de membrane pretermen apare la aproximativ un procent din toate sarcinile și este asociat cu 30 la 40 la sută din nașterile înainte de termen [2, 7].

Tradițional, obstetricienii atribuie RPPA la stresul fizic, în special asociat cu travaliul.

### Structura membranelor fetale

Amnionul uman este compus din cinci straturi distincte. El nu conține vase de sânge sau nervi; substanțele nutritive necesare sunt furnizate de lichidul amniotic. Cel mai adânc strat, apropiat de făt, constă din epiteliu amniotic. Celulele epiteliale amniotice secretă colagen (tipurile III și IV) și glicoproteine (laminină, nidogen, și fibronectină), care formează membrana bazală, următorul strat al amnionului.

Stratul compact de țesut conjunctiv adiacent membranei bazale formează scheletul fibros principal al amnionului. Fibrele de colagen ale stratului compact sunt secretate de celulele mesenchimale din stratul fibroblastic. Colagenul interstițial (tipurile I și III) predomină și 0V și VI formează conexiuni filamentoase între colagenul interstițial și membrana bazală intrastițială. Chorionul este mai gros decât amnionul, dar amnionul are o rezistență mai mare de rupere la tracțiune. Chorionul seamănă cu o tipică membrană epitelială, cu polaritate, îndreptată spre decidua maternă. Dacă sarcina progresează, trofoblastul regresează. Sub citotrofoblast se află membrana chorialică și țesutul conjunctiv, care este bogat în colagen fibril.

### Anamneza și managementul în caz de RPPA

După ruptura prematură de membrane la termen, la 70 la sută din femei travaliul începe în primele 24 ore, iar la 95 la sută - în timp de 72 ore. După RPPA, perioada de latență de la ruperea membranei până la debutul travaliului scade invers proporțional cu creșterea termenului de gestație. De exemplu, de la 20 la 26 săptămâni de gestație, perioada medie de latență este de 12 de zile; de la 32 la 34 săptămâni de gestație - este de doar 4 zile.

Având în vedere anamneza relativ rapidă de progresare a travaliului după RPPA la termen, scopul conduitei este de a minimiza riscul de infecție intrauterină fără a crește incidența operațiilor cesariene.

### Mecanismele RPPA precedentă și în timpul travaliului

Intrapartum RPPA a fost atribuită la slăbirea generalizată a membranelor, cauzată de contracțiile uterine și tensionările repetate. Membranele rupte prematur apar cu defecte în focar

mai des decât în subțierea generalizată a membranelor. Zona din apropierea rupturii a fost descrisă ca o “zonă restrânsă de modificări morfologice extreme”, care se caracterizează prin umflarea și dezorganizarea marcată a rețelei fibrelor de colagen în straturile compact, fibroblast, și spongios[4]. În ciuda divergențelor în caracteristicile RPPA și ruptura membranelor intrapartum, există puține dovezi care să sugereze faptul că mecanismele, care predispun femeile la RPPA, nu sunt identice cu cele, care în mod normal preced travaliul. Aceasta a condus la ideea, că RPPA reprezintă o accelerare sau o intensificare a proceselor de rupere spontană a membranelor în timpul travaliului.

#### **Modificările în conținutul, structura și catabolismul colagenului**

Menținerea rezistenței la rupere a membranei fetale pare să implice un echilibru între sinteza și distrugerea elementelor matricei extracelulare. De aceea, cu RPPA se asociază conținutul scăzut de colagen, structura modificată a colagenului și creșterea activității colagenolitice.

#### **Patologia țesutului conjunctiv și factorii exogeni ca factori de risc**

Deși se află în conflict de date cu privire la modificările în compoziția colagenului membranei fetale în asociere cu durata de gestație și ruptura membranei, un declin în conținutul de colagen în membrană sau o schimbare în structura de colagen, probabil, precede ruptura membranelor. Patologiile țesutului conjunctiv sunt asociate cu subțierea membranelor fetale și cu creșterea incidenței RPPA. Sindromul Ehlers-Danlos, un grup de cel puțin 11 tulburări de țesut conjunctiv, caracterizat prin hiperelasticitatea pielii și a articulațiilor, este cauzată de diferite defecte în sinteza sau structura colagenului.[6, 20]. Cross-link-urile de colagen, care se formează într-o serie de reacții, inițiate de lizil oxidază, crește rezistența fibrelor de colagen la tensionare [8]. Lizil oxidaza este o enzimă cupru-dependență și femeile cu RPPA au o concentrație scăzută de Cu în serul matern și al cordonului ombilical, decât la femeile la care membranele fetale s-au rupt în timpul travaliului. Similar, femeile cu un nivel scăzut de acid ascorbic în ser, ceea ce este necesar pentru formarea colagenului, au o rată crescută de RPPA în comparație cu femeile cu nivel normal de acid ascorbic în ser. Fumatul, care indiscutabil crește riscul de RPPA, este asociat cu micșorarea concentrației acidului ascorbic în ser. În plus, cadmiul din tutun a fost găsit în creșterea proteinei metalotionina din trofoblaști, ceea ce poate duce la sechestrarea de cupru. Aceste date sugerează că scăderea disponibilității de cupru și acid ascorbic pot contribui la o structură anormală a colagenului membrano-fetal la fumători.

#### **Creșterea distrugerii colagenului**

Distrugerea colagenului este mediată primar de metaloproteinazele matricei, care este blocate de inhibitorii tisulari specifici. Metaloproteinazele matricei (MMP) sunt o familie de enzime produse de diferite tipuri de celule, care hidrolizează cel puțin un component al matricei extracelulare. Din cauza că substratul MMP este diferit,

catabolismul efectiv al moleculelor componente ale matricei extracelulare necesită o acțiune a mai multor enzime. Metaloproteinazele de matrice-1 (MMP-1) și MMP-8 separă triplul helix al colagenului fibrilar (tipurile I și III), care este, apoi, în continuare degradat de gelatinaza MMP-2 și MMP-9 [21]. Aceste gelatinaze, de asemenea, separă colagenul tip IV, fibronectina, și proteoglicanii. În membranele fetale umane, MMP-1 și MMP-9 mesager ARN și proteina au fost colocalizate în celulele epiteliale ale amnionului și trofoblaștii corionici. Astfel, stratul compact (collagenous) al membranei fetale este situat între două straturi de celule, care produc MMP. Inhibitorii tisulari ai MMP (ITMP) formează 1:1 complexe cu MMP și inhibă activitatea lor proteolitică. ITMP-1 se leagă de MMP-1, MMP-8 și MMP-9 activate și ITMP-2 se leagă de formele active și latente ale MMP-2. Integritatea membranelor fetale rămâne nealterată pe parcursul gestației, probabil, din cauza combinației activității scăzute de MMP și nivelului crescut al ITMP-1. Aproape de naștere, balanța între MMP activate și ITMP se schimbă față de degradarea proteolitică a matricei extracelulare a membranei fetale. În amnionul și corionul uman, activitatea MMP-9 crește și concentrația ITMP-1 scade brusc cu travaliul. Analizele membranelor colectate de la femei, în momentul operației cezariene (cu și fără de travaliu) și, după travaliu spontan și expulzie sugerează că activitatea MMP-1 crește înainte de travaliu, activitatea MMP-9 și MMP-3 crește în timpul travaliului și concentrația ITMP-1 crește după expulzie. Aceste schimbări pot reflecta o progresie coordonată a evenimentelor precedente și în timpul nașterii, rezultând o degradare controlată a colagenului din membranele fetale.

RPPA de asemenea poate fi cauzată de un dezechilibru dintre activitățile de MMP și ITMP, ceea ce duce la degradarea necorespunzătoare a membranelor. Activitatea colagenazei este crescută în RPPA la termen. Deși activitatea proteazei este crescută, în membranele femeilor cu RPPA pretermen predomină activitatea de MMP-9. Mai mult decât atât, activitatea gelatinolitică, corespunzând formelor latente și active ale MMP-9 este crescută și concentrația de ITMP-1 este redusă în lichidul amniotic obținut de la femeile, a căror graviditate a fost complicată de RPPA pretermen. Cu toate acestea, deoarece cercetările din aceste studii au fost obținute după ruptura membranei, noi nu putem conchide cu certitudine că degradarea colagenului în membrana fetală precede ruptura membranei.

#### **Factorii clinici asociați cu degradarea colagenului și RPPA**

Obstetricienii continuă să pună în dezbatere, dacă infecția intrauterină este o cauză sau o consecință a RPPA. Identificarea microorganismelor patologice în flora vaginală imediat după ruptura membranei indică, că infecția bacteriană poate juca un rol în patogeneza RPPA. Conform studiului epidemiologic, s-a demonstrat o asociere între colonizarea tractului genital de grupul B-streptococi, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* și microorganismele, care cauzează vaginoză bacteriană (anaerobi vaginali, *Gardnerella vaginalis*,

*Mobiluncus* specii și micoplasme genitale) și un risc crescut de RPPA [5]. Mai mult, în unele studii tratamentul femeilor infectate cu antibiotice micșorează rata RPPA pretermen.

O serie de microorganisme, care sunt prezente în flora vaginală, incluzând grupul B-streptococi, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*, și microorganisme, care cauzează vaginoză bacteriană, secretă proteaze care pot degrada colagenul și subțiază membranele fetale [16]. Reacția inflamatorie ca răspuns la infecție, poate constitui un alt mecanism al RPPA. Răspunsul inflamator este mediat de *neutrofilele* polimorfonucleare și macrofagii, care produc citokine, MMP și prostaglandine. Citokinele inflamatorii includ interleukina-1 și tumor necrosis factor, cresc nivelul MMP-1 și MMP-3 în celule. De asemenea și prostaglandinele eliminate în inflamație cresc riscul RPPA, cauzând iritabilitatea uterină și degradarea colagenului în membrană. Anumite tipuri de bacterii vaginale produc fosfolipaza A2, care eliberează acidul arachidonic, precursor al prostaglandinei din membranele de fosfolipide în amnion. În plus, răspunsul imun la infecția bacteriană include producerea citokinelor prin activarea monocitelor, care cresc producerea de celule chorionice a prostaglandinei E2, cu producerea ulterioară de ciclooxigenază II, enzimă care convertește acidul arachidonic în prostaglandine.

Alt component al răspunsului gazdei la infecție este producerea glucocorticoizilor. În majoritatea țesuturilor acțiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor mediază suprimarea producției de prostaglandine. Cu toate acestea, în anumite țesuturi, inclusiv amnionul, paradoxal glucocorticoizii induc producția de prostaglandine. În plus, dexametazona reduce sinteza fibronectinei și colagenului tip III, în celulele epiteliale amniotice [13], ceea ce favorizează apariția RPPA.

Progesteronul și estradiolul micșorează concentrația MMP1 și MMP2 și măresc concentrația ITMP în fibroblaștii cervicali. Relaxina, un hormon proteic, care reglează remodelarea țesutului conjunctiv, este produs local în decidua și placentă și reversează efectul inhibitor al estradiolului și progesteronului prin creșterea activității MMP-3 și MMP-9 în membranele fetale. Deși este important să se ia în considerație rolul jucat de estrogen, progesteron și relaxin în procesele de reproducere, implicarea acestora în procesul RPPA urmează a fi definit. Moartea programată a celulelor, sau apoptoza, a fost implicată în remodelarea diferitelor țesuturi reproductive, inclusiv al uterului și colului uterin. Apoptoza este caracterizată prin fragmentarea ADN-ului nuclear și catabolismul subunității ARN 28S ribosomal, care sunt necesare pentru sinteza proteinelor.

Într-un studiu a fost depistată o cantitate sporită de celule apoptotice în aria adiacentă rupturii și o cantitate mult mai mică de celule în restul membranei [22].

### Tensionarea membranei și RPPA

Supraextinderea uterului, datorită atât polihidramniosului, cât și gestației multifetale, induce tensionarea membranei și crește riscul RPPA. Tensionarea mecanică a membranei fetale induce producerea prostaglandinei E2, interleukinei-8 și creșterea activității MMP1 în membrane. Interleukina-8 este produsă de celulele amniotice și chorionice, este chemotactică

pentru neutrofile și stimulează activitatea colagenazei. Deci, nivelul crescut al IL-8 în serul sangvin, secreția cervico-vaginală și lichidul amniotic sugerează riscul crescut al nașterii premature și RPPA.

### Complicațiile RPPA:

- 1) prolăbarea cordonului ombilical sau a părților fetale mici;
- 2) compresiunea cordonului ombilical (consecința oligoamniosului) și dereglarea ratei cardiace fetale;
- 3) mărirea frecvenței operației cezariene din cauza inducerii fără succes a travaliului și a numărului crescut de prezentații patologice;
- 4) complicațiile infecțioase: chorioamnionita, endometrita postpartum și complicații infecțioase la făt (sepsisul neo-natal are loc în 2-4%) [10];
- 5) în cazul RPPA până la 37 săptămâni de gestație în 4,0-6,3% de cazuri apare dezlipirea prematură a placentei normal inserate;
- 6) micșorarea bruscă a volumului lichidului amniotic, independent de durata perioadei alichidiene, crește riscul de compresie a fătului în uter, cu dezvoltarea ulterioară a anomaliilor scheletului facial, deformațiilor membrelor sau hipoplazia pulmonară. În cazul RPPA până la a 22 săptămâni riscul hipoplaziei pulmonare este de 25-30% [21];
- 7) consecințele prematurității la RPPA până la termen (distres-sindromul respirator, hemoragiile intracraniene, colita necrotizantă).

### Morbiditatea și mortalitatea

Deci, conform datelor Van Dongen (40%) în cazul RPPA până la 34 săptămâni mortalitatea prenatală ajunge la 29%. După datele Blott și Greenough, în 30% cazuri RPPA, în decursul trimestrului doi de gestație 36% au decedat și 27% un nou-născut cu malformații fetale.

### Managementul RPPA

Efectuarea tușeului vaginal la gravidele cu termenul de gestație până la 34 săptămâni, cu RPPA scurtează în mod semnificativ intervalul dintre ruperea membranelor și naștere. [1]. Sunt folosite metode de laborator de cercetare a lichidului amniotic: citologice și biochimice (depistarea fibronectinei fetale, prolactinei, alfa-FP și actogena placentară indică prezența LA în conținutul vaginal) [4, 11, 12]. Dacă, după evaluarea inițială a mamei și a fătului, în care ambii sunt apreciați din punct de vedere clinic ca stabili, tactica expectativă a RPPA poate fi luată în considerație pentru a îmbunătăți rezultatele fetale [5, 12]. Principalul risc matern posibil în tactica expectativă a RPPA este infecția. Aceasta include chorioamnionita (13-60%), endometrita (2-13%), sepsisul (< 1%), și decesul matern (1-2 cazuri la 1000). Complicațiile legate de placentă sunt decolarea (4-12%), și resturile placentare cu hemoragii postpartum, care necesită raclaj uterin (12%). Situația mamei și fătului trebuie să fie reevaluată zilnic, iar siguranța și beneficiile potențiale ale tacticii expectative a RPPA ar trebui să fie reevaluate. În cazul în care starea rămâne stabilă, fătul imatur poate beneficia de tactica expectativă, chiar dacă pentru o perioadă scurtă de timp, pentru a permite administrarea de steroizi și antibiotice [3, 14, 15].

### Tratament medicamentos de RPPA

În cele mai multe studii, utilizarea de antibiotice a fost asociată cu prelungirea sarcinii și cu reducerea morbidității infantile și maternelor [14].

Două din cele mai mari lucrări, care au studiat eficacitatea utilizării antibioticelor în RPPA sunt de la Institutul Național al Sănătății Copilului și al Dezvoltării Umane (INSCDU) din SUA. În primul studiu s-au folosit antibiotice intravenos, timp de 48 de ore - ampicilina 2 g - fiecare 6h și eritromicina 250 mg - fiecare 6h. Ulterior, pacienții au administrat antibiotice pe cale orală - amoxicilină 250 mg - fiecare 8h și eritromicină 333 mg - fiecare 8h pentru a finaliza un curs de 7 zile de tratament antibacterian. În acest studiu, grupul de control, în comparație cu grupul la care s-au administrat antibiotice, a avut o durată semnificativ mai scurtă de latență. Perioada de latență a crescut încontinuu până la 3 săptămâni, după întreruperea administrării de antibiotice. Morbiditatea individuală a nou-născuților a fost mai mică în grupul de antibiotice [19]. În al doilea studiu s-a utilizat numai eritromicina, amoxicilina cu acid clavulanic singur sau amoxicilina cu acid clavulanic în asociere cu eritromicina. Rezultatele lor au fost diferite, dar fără diferențe semnificative în latența și morbiditatea neonatală. Când amoxicilina cu acidul clavulanic au fost folosite ca monoterapie sau în asociere cu eritromicina, a crescut riscul de enterocolită necrotică (1,9% față de 0,5%,  $p = 0,001$ ). Pe baza studiilor date, administrarea antibioticelor timp de 7 zile în RPPA este folosită pe larg la pacienții, cărora li se aplică tactica expectativă. În pofida numeroaselor cercetări, opiniile, referitor la administrarea corticosteroizilor pentru a accelera maturizarea plămânilor fetali în RPPA, rămân a fi divergente. Conform recomandărilor Institutului Național al Sănătății din SUA, corticosteroizii sunt indicați în lipsa corioamniotitei și nu mai târziu de 34 săptămâni de graviditate. Incidența sindromului distress respirator, enterocolitei necrotizante și hemoragiei intraventriculare a fost mai mică, atunci când s-a administrat B-metazon 12 mg de 2 ori în 48 ore sau dexametazon 6 mg la fiecare 12 ore, timp de 2 zile.

### Terapia tocolitică

Opiniile referitor la administrarea preparatelor tocolitice (B-adrenomimetice și sulfat de magneziu) în RPPA sunt divergente. Cel mai des terapia tocolitică este indicată de la 24 până la a 34 săptămână de graviditate cu scopul de a prelungi graviditatea, de a reuși efectuarea distress sindromului cu scopul micșorării incidenței complicațiilor, cauzate de prematuritate. Majoritatea cercetărilor eficacității terapiei tocolitice în RPPA au avut un caracter retrospectiv. În două cercetări prospective au fost obținute rezultate divergente, însă un efect considerabil după tratament nu a fost constatat. Totuși, având în vedere, că preparatele tocolitice pe fond de infecție măresc considerabil riscul edemului pulmonar la gravide, administrarea lor este contraindicată [17].

### Concluzii

Cauza RPPA este multifactorială. Tradițional, ruptura membranei fetale a fost atribuită stresului fizic sporit, care slăbește membranele.

La nivel molecular, RPPA apare ca rezultat al diminuării sintezei de colagen, al alterării structurii colagenului în vederea accelerării degradării lui. În plus, aceste schimbări biochimice pot fi amplificate și de stresul biofizic prezent. Prioritățile prezentei cercetări includ elucidarea procesului biologic normal al membranelor fetale, incluzând remodelarea matricei extracelulare, apoptoza.

Riscul complicațiilor RPPA depinde de vârsta gestației, volumul lichidului amniotic pierdut și durata perioadei alichidiene. Este necesar să elucidăm și să înțelegem mecanismele de inducere a RPPA de către factorii de risc exogen, incluzând deficiența de nutriție, fumatul și infecția. O studiere mai aprofundată a degradării matricei extracelulare în amnion și chorion ne permit să reducem incidența nașterii premature ca rezultat al RPPA, posibil cu preparate ce ar diminua distrugerea matricei.

### Bibliografie

1. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, et al. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol.* 2005;22(6):287-97.
2. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):1007-19.
3. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):805-7.
4. Al-Zaid NS, Bou-Resli MN, Goldspink G. Bursting pressure and collagen content of fetal membranes and their relation to premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:227-229.
5. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:397-404.
6. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY. Control of peripartur collagenolysis in the human chorion-decidua. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:63-70.
7. Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *BMJ.* 1966;5515:682-684.
8. Casey ML, MacDonald PC. Lysyl oxidase (ras resection gene) expression in human amnion: ontogeny and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:167-172.
9. Casey ML, MacDonald PC. Interstitial collagen synthesis and processing in human amnion: a property of the mesenchymal cells. *Biol Reprod.* 1996;55:1253-1260.
10. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, et al. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol.* 1993;22:495-503.
11. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:643-648.
12. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:8-12.
13. Guller S, Kong L, Wozniak R, et al. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: a potential role in preterm rupture of the fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2244-2250.
14. Hartling L, Chari R, Friesen C, et al. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(3):177-87.
15. Hannah ME, Hodnett ED, Willan A, et al. Prelabor rupture of the membranes at term: expectant management at home or in hospital? The TermPROM Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):533-8.
16. Heddeleston L, McDuffie RS Jr, Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillin-sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:708-712.
17. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2003;20(4):189-93.

18. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, et al. Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3:85-88.
19. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001;357(9261):979-88.
20. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, et al. Collagen types in normal prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:899-903.
21. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):466-75.
22. Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest.* 1996;98:1971-1978.
23. Leppert PC, Takamoto N, Yu SY. Apoptosis in fetal membranes may predispose them to rupture. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3:128a-128a.

**Marin Rotaru, dr. h., profesor**  
*Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie*  
*Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății*  
*Mamei și Copilului*  
*Chișinău, str. Burebista, 93*  
*Tel.: 523661*

**Recepționat 16.04.2010**

## Influența pielonefritei asupra stării endoecologice a organismului matern și metabolismului aminoacidic

**M. Rotaru, V. Scarlat**

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie  
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul  
Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău

### **Influence of Pyelonephritis on the Internal Ecological Status and Amino Acid Metabolism of a Mother's Body**

According to the WHO, the frequency of nephro-urinary diseases occupies the second place in the structure of somatic diseases. During recent years the incidence of renal disease has increased 2-3 times, including pyelonephritis which is 80% of the total. During pregnancy, birth and childbed, a number of complications caused by gestational pyelonephritis appeared (severe gestosis, foeto-placental impairment, intrauterine retardation of fetal development, imminence of premature birth). After the initiation of complex stimulation of lymphatic drainage therapy, prematurity was reduced by 12%, severe gestosis decreased by 18%. Fetal retardation was identical in both study groups.

**Key words:** pyelonephritis, gestosis, pregnancy complications.

### **Влияние пиелонефрита на эндэкологическое состояние организма матери и метаболизм аминокислот**

По данным ВОЗ, частота заболеваний мочевыделительных путей занимает второе место в структуре соматических патологий. В последние годы заболеваемость почек возросла в 2-3 раза, в том числе пиелонефрита, который составляет 80% от всей заболеваемости. Во время беременности, родов и послеродового периода возникает целый ряд осложнений, вызванных гестационным пиелонефритом (тяжелые гестозы, плодно-плацентарные нарушения, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды). После начала терапии комплексной стимуляцией дренажа лимфы, недоношенность была уменьшена на 12%, тяжелые гестозы снизилась на 18%. Задержка внутриутробного развития плода осталась одинаковой в обеих группах исследования.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, гестоз, беременности осложнения.

### **Introducere**

Maladiile nefro-urinare, conform datelor OMS, după frecvență ocupă locul II în structura maladiilor somatice. Pe parcursul ultimilor ani incidența maladiilor renale s-a majorat de 2-3 ori, pielonefritei îi revin 80 % din numărul total. (5, 7).

Infecțiile tractului urinar se numără printre cele mai frecvente boli umane în etiologia infecțioasă. Apariția lor frecventă la persoane cu tract urinar normal (structural și funcțional) aduce argumente pentru importanța virulenței agenților infecțioși în patogenia bolii (6).

În ultimii ani se evidențiază o creștere progresantă a infecției urogenitale la femei. De asemenea este actuală problema în viziunea obstetricii și perinatologiei contemporane, fiindcă aceste maladii se întâlnesc destul de des la gravide.

Pielonefrita se numără printre cele mai frecvente forme clinice ale patologiei renale la gravide (pînă la 10%), iar incidența ei în totalul patologiei extragenitale în sarcină variază în limite largi. Procesul inflamator la nivelul rinichilor, apare mai frecvent în copilărie sau în pubertate, iar mai târziu decurge lent asimptomatic și se acutizează pe parcursul sarcinii (48%), în timpul nașterii (17%) și în perioada puerperală (35%).

În cazul deteriorării proceselor de inactivare și evacuare prin organele de detoxicare și excreție (ficatul, rinichii, intestinul, plămâni, pielea, sistemul imun și fagocitar), toxinele și produsele metabolice naturale din focarele patologice și zonele vegetației naturale a microflorei organismului pătrund în limfă și sânge din spațiul interstițial, sau, invers, pot pătrunde în structurile tisulare din sânge. Influențând negativ