

STUDII ȘI SINTEZE

SARCINA OPRITĂ ÎN EVOLUȚIE: ASPECTE MEDICO-SOCIALE. REVIUL LITERATURII

Gheorghe Paladi, academician, prof. univ., **Luminița Mihalcean**, doctorand

Una din problemele obstetricii contemporane este sarcina oprită în evoluție, care reprezintă moartea intrauterină a produsului de concepție până la 21 de săptămâni. Oprirea în evoluție a sarcinii este una din eșecurile evoluției sarcinii și, de rând cu micșorarea natalității și creșterea numărului de avorturi, această patologie reprezintă una din formele de pierderi reproductive. Se consideră, în general, că procentul sarcinii oprite în evoluție variază între 10 și 15% din numărul total de nașteri [1]. Actualmente în Republica Moldova se constată o tendință de creștere a numărului sarcinilor stagnate.

În literatură sunt descrise multipli factori ce determină această complicație a sarcinii, fiecare posedând o rată variată în raport de studiul efectuat. Ei acționează prin mecanisme diverse, unele singulare, altele asociate.

În esență, oprirea în dezvoltare a oului fetal are loc din cauza lipsei de adaptare locală sau biologică generală a organismului matern la condițiile create de sarcină datorate elementelor patologice concepționale sau celor survenite în viața embrionară, care duc la moartea sau alterarea produsului de concepție.

În linii mari, pentru ca o sarcină să evolueze normal trebuie ca celulele sexuale să fie normale; mucoasa uterină și uterul să fie transformate în vederea realizării nidației; adaptarea uterină biologică și mecanică la prezența produsului de concepție să se facă fiziologic; să existe o dezvoltare normală a embrionului și placentei; procesele corelative neurohormonale să nu fie dereglate [2].

Orice factori din mediul intern sau din cel extern care produc alterări ale acestor condiții, de altfel, mult schematizate, pot condiționa întreruperea cursului normal al sarcinii. Mai este cunoscut și faptul că riscul de a se opri în dezvoltare o sarcină se micșorează de la 12,5% la termenul de 5-6 săptămâni până la 1% după 14 săptămâni (*tab.1*) [3].

Tabelul 1

Epidemiologia sarcinii oprite în evoluție

<i>Parametri</i>	<i>Incidența, %</i>
Nivelul sarcinii oprite în evoluție	12,5-20
Până la 6 săptămâni	8
Între 6 și 9 săptămâni	2
După 9 săptămâni	1
După 14 săptămâni	1
Frecvența anomaliilor cromozomiale în cazul sarcinilor oprite în evoluție	50-70
Riscul opririi în dezvoltare a embrionului la primigeste	6-10
Riscul opririi în dezvoltare a embrionului la primigeste după 40 ani	30-40
Frecvența sarcinilor oprite în evoluție repetate	1-12

Stuart Campbally and Ash. Monga, 2003

Știința se dezvoltă în mod vertiginos și cercetările științifice se axează preponderent pe factorii biologici și sociali, ce condiționează mortalitatea produsului de concepție în utero.

1) Factorii biologici

a) Anomaliile materialului genetic. Atât literatura demografică (relativ săracă în acest aspect), cât și literatura epidemiologică identifică anomaliile cromozomiale și genetice drept factori principali responsabili de mortalitatea intrauterină pe parcursul primului trimestru al sarcinii, aceste aberații fiind cel mai frecvent incompatibile cu dezvoltarea ulterioară a fătului [5, 9]. Conform datelor din

literatura de specialitate, 50-60% din decesele letale survenite pe parcursul primului trimestru de sarcină sunt cauzate de anomalii cromozomiale și cu cât moartea produsului de concepție este mai precoce, cu atât mai frecvent se depistează aceste anomalii (până la 90%) [3].

Cel mai frecvent se întâlnește trisomia autosomală (30-35% cazuri), după ea urmează triploidia și monosomia x. Tri- și tetraploidia se întâlnesc destul de frecvent, dar, din cauza că ele rapid duc la moartea oului fetal, foarte rar sunt identificate la feții avortați. Restructurarea structurii cromozomilor, așa cum ar fi translocarea și inversia, se depistează numai în 1,5% cazuri, dar ele au un rol foarte important în oprirea în evoluție a sarcinii.

Anomaliile cromozomiale congenitale alcătuiesc doar 5,6% din numărul total de mutații, restul revenind mutațiilor de novo, apărute în gameții părinților, cauzate de factorii exogeni și endogeni (fumatul, preparate medicamentoase, infecții virale, dereglări metabolice așa ca diabetul zaharat ș.a.) [10].

Studiul genetic a evidențiat așa-numitele „gene cu predispoziție”, care reprezintă „alele funcțional slăbite” responsabile de apariția mutațiilor genetice; fie că este vorba de spermatozoid, fie că de ovul, determină crearea unui produs de concepție neviabil, care este apoi expulzat cu sau fără malformații [11, 12].

b) Alți factori biologici. Printre alți factori biologici care pot influența negativ evoluția sarcinii sunt: vârsta, anamneza eredo-colaterală, maladiile somatice ale mamei, sexul fătului, gemelitatea, anomaliile de dezvoltare ale uterului (tab.2) [3, 13].

Tabelul 2

Factorii etiologici ai sarcinii oprite în evoluție

Anomalii cromozomiale (vârsta mamei > 35 ani)	Trisomia/sindrom Down Triploidia și tetraploidia Monosomia x (sindromul Șereșevski – Turner) Translocarea (ereditar)
Maladii endocrine	Diabetul zaharat, hipotireoza, insuficiența corpului galben, sindromul ovarelor polichistice
Anomalii de dezvoltare ale uterului	Uter bicorn, septul corpului și canalului cervical. Aderențe intrauterine (sindromul Asherman)
Infecții	Malaria, citomegalovirus, toxoplasma, Salmonella typhi, Brucella, Mycoplasma hominis, Chlamidia trachomatis, Ureoplasma ureolyticum
Substanțe chimice	Tutunul, substanțe folosite pentru anestezia endotroheală, mercurul, benzolul, dizolvanții, etil, oxidul de etilen, formaldehida, pesticidele, plumbul, cadmiul.

Stuart Campbell and Ash. Monga, 2003

Vârsta și paritatea mamei sunt două criterii clasice ce au fost studiate drept cauze determinante ale mortalității produsului de concepție încă în 1938 de Yerushalmy [14]. La vârsta de 20-24 de ani riscul sarcinii oprite în evoluție este foarte mic (11 cazuri la 1000). Acest risc se dublează la vârsta de 20-40 de ani [1].

Harvey Risch et al. (1988) relevă o creștere de 6 ori a riscului de oprire în dezvoltare a sarcinii la femeile care au depășit vârsta de 40 de ani comparativ cu cele de 20-24 de ani. Această argumentare se explică în parte prin efectul nemijlocit al vârstei asupra îmbătrânirii capitalului reproductiv al femeii și prin acumularea diverșilor factori patologici de risc, condiționați de morbiditate. Riscul este mai mare la femeile tinere (până la 18 ani), dar studiile în acest aspect sunt incomplete [1].

Riscul mortalității produsului de concepție este ușor crescut la primipare, deviază axa pe verticală la cele cu 2-3 sarcini și crește considerabil la femeile cu mai mult de 3 sarcini în anamneză [15].

După alte studii, riscul se multiplică cu 2 începând cu a 6-a sarcină [14]. Diferența riscurilor între sarcinile de ordinul 1 și cele de ordinul 2 și 3 nu este întotdeauna evidentă [1].

Totodată, riscul opririi în evoluție a sarcinii crește în cazul femeilor primipare trecute de vârsta de 40 de ani.

* **Intervalul între sarcini.** Programele de planificare a familiei au invocat o formă în „U” a ris-

curilor asociate în funcție de distanța dintre sarcini: riscuri crescute pentru intervaluri mai mici de 9 luni [16] și 6 luni (10,9 p. 1000 contra 5,5 p. 1000 pentru intervalul de 13-24 luni) [1] sau, din contra, mai mult de 60 de luni. În primul caz mărirea probabilității de oprire în dezvoltare a sarcinii se explică prin faptul că sarcinile repetate în intervale scurte de timp nu permit revenirea organismului matern la o stare fizică adecvată [17]. În al doilea caz, o hipofecundabilitate sau o incapacitate endocrină relativă a mamei influențează negativ evoluția normală a sarcinii.

* **Sarcini oprite în evoluție în anamneză.** După unii autori [3], riscul decesului produsului de concepție se ridică la 20-25% după a III-a sarcină, dacă una din sarcinile anterioare s-a finisat cu moartea intrauterină a fătului. Mai recent [1], s-a observat un risc de deces fetal multiplicat cu 2 la termenele de 16-21 de săptămâni de sarcină la femeile care au avut în anamneză un făt mort și multiplicat cu 4 la femeile care au avut în anamneză 2 feți morți, comparativ cu femeile cu anamneză neagravată. Decesele repetate ale feților în sarcini succesive pot fi considerate drept o manifestare a variabilității interindividuale de a concepe și de a duce sarcina până la sfârșit.

* **Avorturi medicale în antecedente.** Studiile efectuate în țările unde avortul medical este legalizat au arătat că nu există o legătură directă ce ar demonstra creșterea riscului morții fetale la femei cu avorturi medicale în anamneză [10] prin metode puțin traumatice. Acesta nu este valabil și pentru cazurile în care avortul a fost efectuat brutal, cu lezarea corpului sau colului uterin, fapt ce poate duce la deformarea cavității uterului, insuficienței istmico-cervicale.

În țările în care întreruperea sarcinii este interzisă, recurgerea la avort criminal antrenează și riscuri infecțioase care pot avea și un rol important asupra vieții genezice ulterioare a femeii.

* **Maladiile somatice ale mamei.** O importanță deosebită se acordă patologiei endocrine ce variază între 30-78% (tab.2) [23].

Indiferent de geneză, în final se realizează prin insuficiența corpului galben gestațional și hipoprogesteronemie ce determină imposibilitatea transformării gravidare a endometrului. Rezultatele multiplelor cercetări după Mesceriova (2000), Sedelinicova (2000) au demonstrat că în 21-32% sarcina stagnată este cauzată de hiperandrogenie. Testosteronul, având efect de micșorare a funcției contractile a uterului, contribuie la reținerea fătului în uter de la 2 până la 8 săptămâni de gestație [6, 7]. Diabetul zaharat, bine echilibrat este cauza a 7% din oprirea în evoluție a sarcinii între 12-21 de săptămâni.

Nu trebuie neglijate nici infecțiile acute sau cronice ale mamei.

Infecția virală (cu citomegalovirus, herpes, adenovirus, virusul gripei, rubeolei) traversează bariera placentară, infectează fătul și duce la activarea sistemului de histocompatibilitate, provocând imunoagresie [4, 18, 19].

Infecția bacteriană (cu micoplasme, ureoplasme, chlamidii, gonococi, treponeme, streptococi din grupul B, toxoplasme, listerii) activează citochinele cu efect citotoxic și imunodepresie locală [20].

După datele mai multor autori [8, 25, 26], oprirea în evoluție a sarcinii este determinată mai mult de infecția urogenitală mixtă, care frecvent decurge latent, ceea ce face dificilă depistarea ei precoce. În urma infectării locale a endometrului are loc activarea reacțiilor imune locale, ceea ce poate condiționa dereglarea proceselor de implantare, invazie și dezvoltare a corionului și oprirea în evoluție a sarcinii în cazul survenirii ei pe fondul unei endometrite cronice.

Geneza imunologică evidențiază 5 categorii de dereglări imunologice:

1. HLA – incompatibilitatea condiționează lipsa creșterii și diviziunii celulelor placentare și ulterior moartea lor [22].

2. Sindromul antifosfolipidic – se elaborează auto- AC și se fixează pe fosfolipidele membranelor celulare, ducând la dereglări în sistemul de hemostază și la formarea trombilor în sistemul utero-placentar [21].

3. Răspunsul autoimun al componentelor nucleare ale celulelor sexuale nemijlocit acționează auto- AC la distrugerea organelor la făt [4].

4. Auto- AC antispermali ce se formează atât la femei, cât și la bărbați. Se întâlnesc la 10% din cuplurile sterile [4].

5. Activarea Lf cu fenotip CD 56 – apar AC – antihormoni și antineurotransmițători, are loc activarea killerilor proprii [4].

Malformațiile uterine, prezente la 0,1% femei provoacă avorturi spontane în 25% cazuri [1]. Hipertensiunea arterială indusă de sarcină, preeclampsia și eclampsia rămân și în prezent cauze majore de deces fetal și perinatal [24].

* **Sexul.** Potrivit unei anchete efectuate de către OMS în mai multe țări referitor la cauzele mortalității perinatale (OMS, 1978), rolul sexului fătului asupra mortalității fetale rămâne incert, rezultatele variind de la o țară la alta. Unii autori presupun că în cazul decesului fetal după 16 săptămâni predomină feții de sex masculin. În caz de mortalitate fetală până la 15 săptămâni este greu de apreciat raportul dintre sexe, din motive tehnice sau din motiv că în cazul monosomiei x⁽¹⁷⁾ se identifică un făt de sex masculin. În ultimul caz se cere și examenul genetic al fătului.

* **Gemelaritatea.** Sarcina multiplă este însoțită frecvent de riscul unei prematurități și hipotrofie, de asemenea și de un nivel înalt al mortalității fetale [27]. În ultimul timp, datorită progresului tehnico-științific în domeniul medicinei, a crescut numărul de sarcini multiple în urma inseminării artificiale și in vitro. John Kiely (1990) în cazul sarcinilor multiple relevă un nivel al mortalității fetale de 3 ori superior celui în cazul sarcinii monofetale. În aceeași măsură, un studiu al opririi în dezvoltare a sarcinii în cazul sarcinii gemelare efectuat în Germania, 1994, arată un risc crescut de 4 ori comparativ cu cel din sarcina monofetală (ONS, 1995). Structura placentei este unul din factorii ce contribuie la creșterea mortalității fetale, o placenta monocorială într-o sarcină gemelară crește riscul decesului in utero sau al malformațiilor.

2) Factorii sociali

O importanță mare au factorii sociali.

* **Statutul de emigrant, cultura și grup social.** Diverse studii pun în evidență o incidență crescută a sarcinii oprite în evoluție în Franța la femeile originare din Magreb, Germania, la femeile pakistaneze, din Statele Unite, la femeile negroide [1]. Una din explicații ar fi apartenența la pătri sociale defavorizate. Altă ipoteză ar fi nivelul cultural al individului, valorile și normele diferite ce țin de sănătate, percepția copilului ca parte componentă a familiei. Originea geografică sau rasa este un indicator mai mult sau mai puțin precis pentru a indica posibilitatea comportamentelor diferite.

* **Gradul de instruire a mamei.** Gradul de instruire a mamei este un indicator al capacității sale comportamentale și de a respecta o igienă satisfăcătoare de până la sarcină și în timpul ei [1]. Unii autori [29] găsesc o corelație directă între gradul de instruire și incidența crescută a sarcinii oprite în evoluție de la 30 până la 80%, pe când studiul efectuat de William Taylor, care a analizat mortalitatea fetală de la termenul de 16 săptămâni de sarcină, nu a relevat nici o relație semnificativă între nivelul de instruire al mamei și influența lui asupra termenului sarcinii oprite în evoluție. Pe de altă parte, Carlson et al., 1999; Gourbin, 2002, arată o legătură directă între acești doi factori și demonstrează că riscul mortalității fetale crește simțitor pe parcursul trimestrului II de sarcină la femeile cu nivel scăzut de instruire.

* **Clasa socială.** Foarte frecvent, constituite în baza categoriilor profesionale (Germania, Finlanda), clasele sociale au influențat indicii sarcinii oprite în evoluție alături de alte caracteristici, cum ar fi: nivelul instruirii și profesia exersată permit a conchide despre mediul material și comportamentul sanitar al femeilor. Anglia, prima țară unde s-a constituit acest tip de clasă socială, analizează acest fenomen diferențiat, pornind de la caracteristicile tatălui, în special în cazul copiilor născuți în afara căsătoriei.

În Finlanda, un studiu efectuat de către Heminski (1980) ce cuprindea anii 1973 și 1975, a pus în evidență un risc de mortalitate fetală până la 21 de săptămâni de gestație de 5,9 p la 1000, pe când în clasa formată din muncitori fără studii este de 8,5 p la 1000 (riscul relativ este de 1,5). Prin urmare, apartenența la un grup social defavorizat reprezintă un risc pentru făt. Mecanismul însă nu este elucidat până la capăt: se datorează aceasta dificultăților financiare și intelectuale, este vorba de lipsa accesului la îngrijire medicală?

* **Profesia mamei.** De la mijlocul secolului al XX-lea influența muncii feminine asupra evoluției sarcinii s-a modificat drept consecință a schimbărilor radicale în structura profesiilor exersate. Existența dispozițiilor legale ce protejează mama pe parcursul sarcinii permite unei femei angajate să beneficieze de unele drepturi și de o informare mai amplă referitor la supravegherea perinatală [1]. În ceea ce ține de profesie, datele aduse la cunoștință (declarații imprecise etc.) nu permit a evalua corect

riscurile. Evident este faptul că sunt supuse unui risc mai mare femeile care activează într-un mediu cu grad înalt de responsabilitate, stres, postură înaltă.

Aici un rol important îl au traumatismele de diferit gen [2]. Traumatismul fizic accidental direct poate determina oprirea în evoluție a sarcinii prin hemoragii uterine, dezlipiri placentare, șoc. Mai important este însă traumatismul minor, continuu, de obicei profesional (de exemplu, trepidațiile), care poate duce la opriri repetate în evoluție a sarcinii.

Traumatismul psihic poate fi cauzat de un stres acut sau cronic. Cel acut este declanșat de emoția puternică (acțiune nervoasă directă, declanșarea de secreție brutală de hormoni ocitotici, de mediatori chimici ca noradrenalina), iar stresul cronic este un adevărat reflex condiționat, declanșat de cauze psihoafective, nu deplin reflectate conștient.

* **Substanțele toxice și mediul profesional.** Influența substanțelor toxice asupra sănătății reproductivă a început să fie în atenția științei după descoperirea (în 1961) rolului talidomidei în geneza malformațiilor congenitale.

Aceste substanțe pot altera sistemul reproductiv al mamei (sau tatălui) ori să aibă efecte teratogene sau mutagene manifestate prin malformații congenitale, oprirea în evoluție a sarcinii și avorturi spontane.

În studiile care pun în evidență dependența opririi în evoluție a sarcinii până la 21 de săptămâni din cauza expunerii la produse toxice într-un mediu profesional, se menționează că femeile care lucrează în mediul spitalicesc constituie un grup cu risc crescut de oprire în dezvoltare a sarcinii; ele fiind expuse la două substanțe identificate ca posibili factori ai sarcinii stagnante: antineoplasticele, responsabile de stagnarea sarcinii pe parcursul primului trimestru de sarcină și oxidul de etil (mai cunoscut sub denumirea de eter) cu un risc de deces fetal crescut de 130% pentru primul preparat și de 60% pentru al doilea [30].

Mai multe studii pun în evidență efectele nocive ale solvenților organici, așa ca toluenul, efectul unimomentan fiind mai accentuat decât la o expunere mai îndelungată. El acționează nefrototoxic la mamă, ceea ce poate duce la hipertensiune și la afectarea secundară a fătului. Expunerea mai îndelungată contribuie la sumarea efectelor, de exemplu, la pictori, și, ca urmare, poate fi afectat aparatul reproductiv masculin însoțit și de efecte mutagene în spermatogeneză [1].

Alte substanțe toxice clasificate la noxe profesionale pot fi: saturnismul, hidrargirismul, benzolismul, intoxicațiile cu droguri halucinante, intoxicații cu sulfură de carbon etc.

Intoxicațiile exogene acționează prin intoxicarea directă a oului, alterarea procesului de morfogeneză placentară, malformații, tulburări de circulație utero-placentară sau alte tulburări ale organismului matern.

Pot fi întâlnite și alte situații de risc frecvente sau excepționale. Sunt foarte bine cunoscute riscurile mutațiilor genetice în cazul expunerii fătului la acțiunea razelor X: ele sunt maximale la începutul sarcinii, în perioada de embriogeneză, pe parcursul căreia are loc organogeneza. Dacă a fost efectuată o radiografie și sarcina încă nu a fost diagnosticată, este indicat a evalua doza de radiație X căreia a fost expusă femeia. Putem preciza aici totuși că riscurile sunt minime în cazul unei radiografii simple. În situații excepționale, ce implică o iradiere masivă a fătului (explozia atomică din Hiroshima, accidentul nuclear de la Cernobîl) riscul opririi în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 de săptămâni crește simțitor (Zeenhardt et Aurengo, 2000; Nashenko et al., 2001). Luând în considerație faptul că aceste efecte apar în cazul expunerii la doze mari de radiație, este dificil totuși de a fixa o doză minimă de la care s-ar putea spune că radiațiile pot deveni terotogene sau cauza un deces in utero.

Încă până în prezent evaluarea genetică a consecințelor catastrofei de la Cernobîl rămâne o problemă nerezolvată. Pentru soluționarea ei au fost inițiate un șir de investigații în această direcție. Astfel, în comun cu Centrul Științifico-Practic de Epidemiologie și Igienă sunt studiate consecințele tardive ale iradierii radioactive a participanților la lichidarea catastrofei de la Cernobîl. Se fac cercetări (citogenetice și molecular genetice privind afectarea aparatului ereditar al „lichidatorilor” și copiilor lor, predispunerea lor pentru maladii cromozomiale, influența factorilor dizem-briogenetici asupra dezvoltării descendenților acestor oameni.

Rezultatele preventive demonstrează o legătură directă dintre acțiunea factorilor radianți și creșterea riscurilor de apariție a malformațiilor congenitale, aberațiilor cromozomiale incompatibile cu

viața ce duc la decesul in utero a procesului de concepție și a mortalității și morbidității perinatale [9].

Medicamentele. Medicamentele administrate irațional la diferite perioade de sarcină pot acționa nociv asupra produsului de concepție, ceea ce poate duce la oprirea în evoluție a sarcinii [31].

Pentru unele medicamente cu acțiune antimicrobiană reacțiile adverse antiembrionale sau fetale sunt încă insuficient cercetate.

În primul trimestru (perioada de embriogeneză) administrarea unor medicamente antimicrobiene este urmată de riscul apariției unei malformații incompatibile cu viața produsului de concepție. Pirimetadina, antagonist al acidului folic, utilizată în tratamentul toxoplasmozei, poate determina moartea produsului de concepție, avortul sau malformațiile. Trimetoprimul care intră în compoziția Co-trimoxazolului este un teratogen potențial și nu se administrează în primul trimestru, fiind tot un antagonist al acidului folic. Tetraciclinele pot cauza malformații congenitale scheletice. Cu prudență trebuie administrate în trimestrul I și sulfamidele, unii specialiști susținând că produc tulburări ale embriogenezei.

3) Factorii comportamentali

La acest capitol se poate vorbi despre dietele extenuante, tabagismul și consumul exagerat de alcool.

* **Alimentația** duc la carențe alimentare ce pot condiționa oprirea în evoluție a sarcinii fie prin denutriție generală, fie prin lipsa de elemente energetice biocatalitice sau neofotmatoare imposibil de sintetizat de organismul matern. Acestea sunt acizi aminați de tipul cistină, triptofan, substanțe lipidice, ca acidul linoleic (vitamina F), a cărei absență produce experimental o topire a mucoasei uterine și a placentei, vitamina E a cărei deficiență produce întreruperea sarcinii cu resorbția embrionului, vitaminele C, A, B, acidul folic, care prin deficit pot produce alterări sau malformații ale oului, insuficiențele minerale ca deficiența de iod [1] etc.

* **Tabagismul.** Consumul tutunului este unul din factorii ce pot cauza hematoame retroplacentare sau placenta praevia, fapt ce poate duce ocazional la deces fetal. Aceasta se explică prin acțiunea nicotinei și monoxidului de carbon asupra diminuării fluxului sangvin la nivelul placentei, fapt ce cauzează hipoxia. Acest risc este apoi compensat prin hipertrofia placentei, putând, astfel, să se producă o inserție a ei pe o arie prea mare.

* **Alcoolismul.** Despre o relație directă dintre mortalitatea produsului de concepție și consumul de alcool pe parcursul sarcinii se relatează în mai multe studii (Harlap și Shino, 1980), ceea ce poate duce la formarea unui hematom retroplacentar (Kaminski et al., 1976; Little et al., 1986).

Din acest scurt reviu de literatură reiese că produsul de concepție se poate opri în dezvoltare în orice perioadă de evoluție sub influența factorilor unici sau multipli ce acționează până la sarcină sau pe parcursul ei.

Astfel, elucidarea factorilor care determină sau predispun către moartea produsului de concepție, a complicațiilor sarcinii, ce pot potenția acțiunea nefavorabilă a altor factori, vor permite stabilirea unei dependențe între frecvența complicării sarcinii cu diverse patologii și stoparea în dezvoltare a sarcinii.

Așa dar, interpretarea adecvată a gradului de risc pentru oprirea în evoluție a sarcinii în fiecare caz concret, precum și alcătuirea unui algoritm de conduită a femeilor cu sarcină stagnată în anamneză, ar putea contribui la diminuarea incidenței sarcinii oprite în evoluție.

Bibliografie selectivă

1. Gourbin Catherine, *La mortalité foetale // Les déterminants de la fécondité*, vol. II, capitol 32, 2000, p. 211-242.
2. Luca Vasile, *Avortul – complicații majore*, București, 1999, p. 21-26.
3. Кэмпбели Стюарт и Монга Эш., *Патология ранних сроков беременности // Гинекология от десяти учителей.*, М., 2003, p. 115-131.
4. Bennett W.A., Lagoo-Deenadaylan S., Whitwoth N.S. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 41, nr. 1, 1999, p. 70-78.

5. Boué Joëll et Leridon Henri, *La mortalité intra-utérine d'origine chromosomique*, Population, vol. 26, n. 1, 1971, p. 113-138.
6. Мещерякова А.В., *Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра*, Дис... канд. мед. Наук, 2000, p. 22-24.
7. Седельникова В.М., *Привычная потеря беременности*, М., 2000, p. 51-53.
8. Симакова М.Г., Смирнова В.С., Дурова А.А., Овечко-Филлипова Л.Н., *Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции* // Акушерство и гинекология. М., Медицина, № 4, 1995, p. 7-10.
9. Gladun E., *Probleme actuale și posibilități de diagnostic medico-genetic* // Buletin de perinatologie, nr. 2, 2000, p. 41-43.
10. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Балтовская М.Н., Серябряков С.Н., Назимова С.В., Маршицкая М.И., Мустафа Мухамед-Мухамед, Липовенко Л.Н., Обернихин С.С., *Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека* / Резюме, p. 15. <http://www.medlit.ru/medrus/ag/ago4.htm>
11. Воскресенская С.В. etc., *Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода в группе беременных старше 35 лет* / Акушерство и Гинекология, № 5, 2002, p. 54-56.
12. Vladoreanu Radu, Ancăr Eduard, *Screening-ul serologic în anomaliiile genetice fetale și defectele de tub neural* // Infomedica, Nr. 3, 1993, p. 30-34.
13. Федорина Т.А. etc., *Морфологические критерии патогенетических вариантов неутонченных аборт* // Акушерство и Гинекология, <http://www.medlit.ru/medrus/ag/ago6.htm>
14. Bross Dean S. Et Shapiro Sam, *Direct and indirect association of five factors with infant mortality*, American Journal of Epidemiology, vol. 115, 1982, n^o 1, p. 78-91.
15. Alexander Sophie et keikse Marc J.N.C., 1989, *Formal risk scoring during pregnancy*, in: Jain Chalmers, Murray Enkin et Marc Klirse (éd.), *Effective care in pragnancy and childbirth*, vol. 1: Pregnancy, p. 347-365, Oxford, Oxford University Press, p. 791.
16. *Research on reproductive health at WHO: biennial report 2000-2001*, World Bank Special Programme of Research, Developpement and Research Training in Human Reproduction, Geneva, 2002, p. 67.
17. Bréart Gérard, 1996, *Prématurité spontanée, prématurité induite*, in: Godelieve Masuy-Stroobant, Cathrine Gourbin et Pierre Buekens (éd.), *Santé et mortalité des enfants en Europe. Inégalité sociales d'hier et d'aujourd'hui*, p. 539-550 – Louvain-la-Neuve, Academia-Btuylant, L'Harmattan, p. 560.
18. Серов В.Н. и др., *Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода* // Акушерство и Гинекология, № 6, 1997, p. 16-19.
19. Сигуа Ди., *Перинатальные исходы после перенесения матерью гриппозной инфекции* // Акушерство и Гинекология, № 6, 2002, p. 50-51.
20. Белокрыницкая Т.Е., Витковский Ю.А., *Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки развития плода* // Акушерство и Гинекология, № 5, 1999, p. 15-17.
21. Surcel L.V. etc., *Sindromul antifosfolipidic – implicațiile sale obstetricale* // Clujul Medical, v. 73, № 1, 2000, p. 16-25.
22. Alexander Sophie, Stanwell-Smith Rosalind, Buekens Pierre et Keirse Mark J.N.C., 1989, *Biochemical assessment of fetal well-being*, in: Jain Chalmers, Murray Enkin et Marc Keirse (éd.) *Effective care in pregnancy and childbirth*, vol. 1: Pregnancy, p. 456-476., Oxford, Oxford University Press, p. 791.
23. V. Friptu, I. Bologan, O. Popușoi, V. Baltag, L. Catrinici, T. Belousova, *Diabetul zaharat și sarcina*, Chișinău, 2002, p. 12-13.
24. Boutroy M.J., 1995., *L'enfant de mère hypertendue*, in: Alain Treisser et Bernard Blanc (dir.), 25^{es} Journées nationales de la Société française de médecine périnatale. Paris, 1995, p. 49-58, Paris, Arnette Blackwell, p. 325.
25. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С., *Этиология и патогенез внутриутробной инфекции*. // Акушерство и Гинекология, М., Медицина., № 6, 1995, p. 9-13.
26. Патрушева Е.Н., Евсюкова И.И., Башмакова М.А., Савичева А.М., *Последствия внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями*. // Российский вестник перинатологии и педиатрии., № 4, 1993, p. 9-11.
27. Boulot P., Dechaud H., Giacalone P.L., Pereira M., Hedon B., Montoya F. et Molenat F., 1995, *Réduction embryonnaire et grossesse triples*, in: Alain Treisser et Bernard Blanc (dir.) 25^{es} Journées nationales de la Société française de médecine périnatale, Paris, 1995, p. 207-221, Paris, Arnett Blackwell, p. 325.
28. Alan Guttmacher Institute, 1999, *Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide*, New York, Alan Guttmacher Institute, p. 57.
29. Axelsson Gösta, 1984, *Selection bias in studies of spontaneous abortion among occupational groups*, Journal of Occupational Medecine, vol. 26, p. 525-528.

30. Baker Edward L., 1994, *A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents*, Journal of Occupational Medicine, vol. 36 n^o 10, p. 1079-1092.

31. Gh. Paladi, U. Topor, O. Cernițchi., *Medicamentele și sarcina*, Chișinău, 2000, p. 11-15.

Rezumat

Articolul reprezintă revista literaturii de specialitate în care este descrisă sarcina oprită în evoluție până la termenul de 21 de săptămâni și aprecierea factorilor medicali și sociali ce pot duce la oprirea în evoluție a produsului de concepție.

Summary

This review will briefly summarize the current knowledge on pregnancy stopped in evolution until 21 weeks at women with this pathology and value the medical and social factors which can lead to stop in evolution the product of conception.

PARTICIPAREA CATEPSINEI L LA BIODEGRADAREA COLAGENULUI ÎN PROCESUL DE REGRESIE A CIROZEI HEPATICE EXPERIMENTALE

Victor Rîvneac, dr.h.în medicină, prof. univ., **Valentin Gudumac**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Nicolae Eșanu**, dr. în medicină, prof. univ., **Elena Rîvneac**, dr. în biologie, conf. univ., USMF “Nicolae Testemițanu”

Tradițional s-a creat o atitudine pesimistă față de fibroza hepatică și un timp îndelungat a fost unanim acceptat că, odată apărută, fibroza devine ireversibilă. Însă pe parcursul ultimilor decenii tot mai numeroși cercetători își îndreaptă eforturile spre studierea țesutului conjunctiv fibros în ciroză ca subiect al degradării și resorbției.

În prezent posibilitatea regresiei cirozei hepatice și restabilirii ficatului după afecțiunea suportată este demonstrată experimental și nu trezește îndoieli [12, 3, 16]. Revenirea la structura aparent normală a ficatului este, în anumite condiții experimentale, impresionantă, cu dispariția totală a excesului de țesut conjunctiv.

În numeroase investigații, aplicând metode histologice, histochimice și biochimice, a fost demonstrat că și modificările sclerotice avansate ale țesutului hepatic, însoțite de o remodelare severă a structurii organului, pot fi supuse unei regresii cu condiția înlăturării radicale a cauzei ce a provocat maladia.

În investigațiile clinice biopsia hepatică a demonstrat că colagenul sporit este, de obicei, în întregime lizat în decursul însănătoșirii după hepatitele virale suportate sau după abținerea de la utilizarea alcoolului în hepatitele alcoolice [12, 13]. Posibilitatea reversibilității leziunilor de fibroză hepatică prezintă un interes deosebit pentru clinică prin implicațiile sale prognostice și terapeutice.

Datele experimentale sugerează că reducerea excesului de colagen se realizează printr-un proces de resorbție activă și nu apare doar ca rezultat al sistării neoformației fibrilare. În urma acestor investigații mecanismele resorbției țesutului fibros excesiv în ficat au devenit subiectul principal al cercetărilor în problema reversibilității cirozei hepatice.

Actualmente este general acceptat conceptul, bazat pe datele experiențelor efectuate *in vitro* și postulat de către Woessner J. [14], conform căruia etapa inițială în degradarea matricei extracelulare (MEC) este un proces proteolitic extracelular, care se poate solda cu scindarea colagenului insolubil sub acțiunea colagenazei și cu modificări fine ale glicoproteinelor asociate. Fragmentele generate prin aceste atacuri proteolitice pot fi fagocitate de către macrofage și supuse ulterior prelucrării intralimizomale.

În prezent enzime-cheie în biodegradarea MEC sunt considerate exo- și endopeptidazele matriceale (metalo-, serin-, cistein- și aspartil-proteinazele) [1], sintetizate de către celulele țesutului conjunctiv, mediul de acțiune al său fiind atât cel intracelular, cât și cel extracelular [16, 17, 18].

Se consideră că circa 90% ale proteolizei intralimizomale se realizează pe baza activității coerente a endopeptidazelor cisteinice - catepsinelor B, H și L. Aceste proteinaze manifestă *in vitro* o