

Bibliografie selectivă

1. Aktan F., (2004) iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation, 639-653.
2. Alderton W., Cooper C., (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, 593-615.
3. Ali M., Buhimschi I., (1997) Changes in expression of the nitric oxide synthase isoforms in rat uterus and cervix during pregnancy and parturition, 995-1003.
4. Benjamin N., Calver A., (1995) Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators, 918-923.
5. Buhimschi I., M. Jain, (1996) Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour, 1755-1766.
6. Danforth D., (1983) The morphology of the human cervix, 7-13.
7. Davis K., Martin E., (2001) Novel effects of nitric oxide, 203-236.
8. Ekerhovd E., Brannstorm M., (1997) Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube, 301-305.
9. Farrell A., (1996) Nitric oxide, 7-20.
10. Garfield R., Saade G., (1998) Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor, 673-695.
11. Green L., Wagner D., (1982) Analysis of nitrate, nitrite in biological fluids, 131-138.
12. Ignarro L., Buga G., (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, 265-269.
13. Kelly R., (2002) Inflammatory mediators and cervical ripening, 217-224.
14. Korhonen R., Lahti A., (2005) Nitric oxide production and signaling in inflammation, 471-479.
15. Leppert P., (1995) Anatomy and physiology of cervical ripening, 267-279.
16. Marletta M., (1994) Nitric oxide synthetase: aspects concerning structure and catalysis.
17. Maul H., Longo M., (2003) Nitric oxide and its role during pregnancy, 359-380.
18. Moncada S., (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway, 2002-2022.
19. Moshage H., (1995) Nitrite and nitrate determinations in plasma, 892-896.
20. Palmer R., (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, 520-526.
21. Sakamoto Y., Moran P., (2004) Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening, 151-157.
22. Shi L., Griven R., (2003) Synergistic effects of antipogestins and iNOS or aromatase inhibitors and maintenance of pregnancy, 1077-1084.
23. Winkler M., (1999) Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition, 45-60.

Rezumat

Articolul prezintă o sinteză a datelor recente din literatura mondială, care analizează cercetări și studii consacrate rolului Oxidului Nitric în procesul de maturare a colului uterin.

Summary

The present study represents the novel data from the modern literature, where we described the recent methods and studies, where Nitric Oxide has a role in the human cervical ripening.

FACTORUL IMUN ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA OPRIRII ÎN EVOLUȚIE A SARCINII. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ȘI SARCINA STAGNATĂ

Luminița Mihalcean, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Oprirea în evoluție a sarcinii reprezintă unul din eșecurile evoluției sarcinii. Pe lângă micșorarea natalității și creșterea numărului de avorturi, stagnarea sarcinii ocupă un loc important printre formele de pierdere reproductive. Rata sarcinii oprite în evoluție variază între 10 și 15% din numărul total de nașteri [15]. Studiul nostru a demonstrat că pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova se observă o creștere semnificativă a numărului de sarcini stagnate până la termenul de 21 de săptămâni.

Printre principalele cauze ale pierderilor reproductive „inexplicabile” se numără și tulburările imunologice. Rolul factorului imun în stagnarea sarcinii este pe larg discutat în literatură, unii cercetători considerându-l unul din cei mai importanți factori [6, 13], atribuindu-i până la 50% din eșecurile reproductive, inclusiv oprirea sarcinii în evoluție. Alți cercetători [3, 5] susțin că factorul imun ar avea efect nedorit asupra sarcinii în proporție de până la 10%, manifestat prin avort habitual, insuficiență fetoplacentară etc., dar nu menționează implicarea lui în stagnarea sarcinii. Unii autori propun sistematizarea, analizarea factorilor imunologici care conduc la stagnarea sarcinii. Ei evidențiază cinci categorii de dereglări imunologice care determină tulburarea funcției reproductive a femeii și influențează evoluția sarcinii [10,14].

Categoria 1 este legată de incompatibilitatea partenerilor după sistemul HLA, care cauzează micșorarea sintezei de anticorpi „blocați”, „camuflarea” insuficientă a placentei, lipsa creșterii și multiplicării celulelor placentare, ceea ce duce la moartea lor [12].

Categoria 2 se referă la stările autoimune, când se formează răspunsul imun împotriva țesuturilor materne proprii, și anume împotriva moleculelor fosfolipidelor membranelor celulare. Autoanticorpii formați influențează negativ funcția anumitor celule, dintre care cele mai importante sunt trombocitele, rezultând o stare de hipercuagulabilitate cu apariția de tromboze, ceea ce într-o sarcină în plină dezvoltare poate avea consecințe dezastruoase. Trombozele situate la nivelul vaselor placentare prin care are loc alimentarea embrionului întrerup circulația sangvină și schimbul de nutrienți și oxigen dintre mamă și făt, astfel că în scurt timp sarcina este compromisă și se poate opri în evoluție [1, 2, 4, 13].

Conform unor date ale literaturii, aceste reacții sunt îndreptate spre țesuturile materne proprii, așa cum s-a menționat, fătul suferind în acest caz din cauza trombozelor excesive în sistemul uteroplacentar ca urmare a acțiunii anticorpilor antifosfolipidici asupra întregului sistem de hemostază [11].

La termenele precoce de sarcină moartea embrionului în caz de sindrom antifosfolipidic este explicată de unii cercetători de asemenea ca un rezultat al dereglărilor proceselor de diferențiere a citotrotoblastului în sincitotrotoblast și al implantării din contul interacțiunii autoanticorpilor cu serina și etanolul, substanțe ce fac parte din structura complexului fosfolipidic al membranelor [7, 8].

În cazul sarcinilor mai mari de 12 săptămâni de amenoree tulburările microcirculatorii se accentuează, se dezvoltă insuficiența placentară, hipoxia cronică cu moartea ulterioară a fătului [14].

Categoria 3 de dereglări imunologice presupune acțiunea autoanticorpilor formați în urma răspunsului autoimun împotriva componentelor nucleare ale celulelor sexuale asupra organitelor la făt cu distrugerea lor. Oprirea în evoluție a sarcinii în acest caz se explică prin leziunea directă a substanțelor nucleare ale celulelor materne și embrionare de către anticorpi.

Categoria 4 se caracterizează prin prezența de anticorpi antispermali, care se pot forma atât în organismul feminin, cât și în cel masculin.

Categoria 5 este legată de activarea patologică a limfocitelor cu fenotipul CD 56 și de elaborarea de anticorpi față de hormoni și neurotransmițători. Aceste dereglări imunologice pot duce la alterarea funcției reproductive, îndeosebi la infertilitate [12].

Din cele menționate mai sus și conform datelor recente din literatură se poate afirma că sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă una din cele mai frecvente cauze imune ce pot influența evoluția sarcinii până la 15%, atingând 27-42% la pacientele cu maladie avortivă [8,12].

SAF este un complex de simptome clinice și de laborator, care se caracterizează prin afectarea ocluzivă a vaselor în urma formării autoanticorpilor față de fosfolipidele membranelor vasculare proprii. Se caracterizează prin tromboze vasculare cu localizare diferită, trombocitopenie, însoțită de patologie obstetricală, neurologică și vasculară. Este definit prin prezența clinicii caracteristice și nivelului specific de anticorpi (Ac) antifosfolipidici circulanți.

Mecanismul pierderii sarcinilor în SAF este dictat de tromboza placentară, rolul-cheie în acest proces fiind jucat de anexina V. Cunoscută anterior ca proteina placentară anticoagulantă I sau anticoagulantul vascular alfa, anexina V se găsește preponderent în placentă și în endoteliul vascular, ca și în alte țesuturi. Această proteină, a cărei funcție fiziologică nu este bine stabilită, are proprietăți anticoagulante potente, datorită afinității sale pentru fosfolipidele anionice și capacităților sale de a

disloca factorii coagulării de pe suprafața fosfolipidelor. Se pare că anexina V se găsește preponderent pe suprafața apicală a sincițiotrofoblastului placentar, nivele scăzute ale acesteia fiind găsite în vilozitățile placentare la pacientele cu sindrom antifosfolipidic. Mecanismul accelerării coagulării în sindromul antifosfolipidic, pornind de la rolul jucat de anexina V, poate fi explicat astfel:

1. Fosfolipidele anionice de pe suprafața stratului celular dublu servesc drept cofactori potenți pentru ansamblul a 3 complexe ale coagulării: 1) complexul țesut-factor VIIa; 2) complexul IXa-VIIa; 3) complexul Xa-Va. Prezența unor astfel de fosfolipide accelerează coagularea sângelui. Complexul țesut-factor VIIa produce fie factorul IXa, fie factorul Xa. Complexul IXa-VIIa generează factorul Xa și factorul Xa format din aceste 2 reacții devine enzimă activă în complexul protrombinazic Xa-Va, care generează factor Iia (trombina), iar aceasta, la rândul ei, clivează fibrinogenul, pentru a forma fibrina.

2. Când anticorpii antifosfolipidici sunt absenți, anexina V formează aglomerări, care se leagă cu afinitate mare de suprafața fosfolipidelor anionice și blochează ansamblul complexelor coagulante dependente de fosfolipide, astfel inhibând coagularea.

3. Direct sau prin interacțiune cu cofactori proteină-fosfolipid, anticorpii antifosfolipidici alterează capacitatea anexinei V de a acoperi suprafața fosfolipidică, această acțiune scade afinitatea de legare a anexinei V și face posibil ca un număr mai mare de fosfolipide anionice să fie disponibile de a forma complexe cu proteinele coagulării. Rezultatul este accelerarea coagulării și promovarea trombozei [16].

Expresia extremă a acestei vasculopatii este reprezentată de tromboza multifocală utero-placentară și infarctul placentar. Nu se cunoaște mecanismul prin care anticorpii antifosfolipidici împiedică invazia citotrofoblastului extravilozitar.

Drept urmare, putem spune că sindromul autofosfolipidic în sarcină rămâne a fi o problemă cu care se confruntă medicii obstetricieni din cauza complicațiilor majore pe care le provoacă, și anume insuficiența placentară, avorturile spontane, hipotrofia fetală, nașterile premature, decolarea de placentă etc.

Scopul studiului nostru a fost de a aprecia incidența și gradul de implicare a sindromului autofosfolipidic în oprirea în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 săptămâni.

Materiale și metode. În studiu, prin metoda caz-control, au fost incluse 344 de femei internate în SCMNI, MCM N2, ICOCȘM, secția ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență din municipiul Chișinău pe parcursul anilor 2007-2008. Femeile au fost divizate în 2 loturi: lotul I (de bază), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a oprit în evoluție până la termenul de 21 de săptămâni, și lotul II (de control), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a finisat prin naștere.

La femeile incluse în studiu a fost examinat minuțios anamnestical și somatic. Drept criterii clinice de diagnostic al SAF au servit cele nonobstetricale (tromboze venoase inexplicabile, tromboze arteriale inexplicabile, tromboze microvasculare în orice țesut sau organ, fără inflamație evidentă a peretelui vascular); criterii obstetricale (2 sau mai multe avorturi spontane consecutive până la 10 săptămâni de gestație, 1 sau mai multe decese fetale inexplicabile la 10 săptămâni de gestație și mai mult, preclampsie severă ori insuficiență placentară, care impune rezolvarea sarcinii până la 34 săptămâni de gestație, 1 sau mai multe nașteri până la 34 de săptămâni).

Drept criterii de laborator au servit aprecierea anticorpilor (LA) cu ajutorul testelor funcționale și anticorpilor anticardiolipidici (Ac-ACL) în titru înalt sau mediu ($N < 20$ un) prin metoda imunoenzimatică cu folosirea cardiolipinei imobilizate.

Conform criteriilor Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază, anticorpii antifosfolipidici au fost detectați în plasmă în minim 2 probe la interval de 2 săptămâni. De asemenea, în studiu a fost inclusă retrospectiva datelor de laborator din fișele clinice. La prelucrarea statistică a datelor obținute au fost calculate valorile relative, medii. Pentru fiecare valoare vor fi determinate gradul și pragul de semnificație.

Diagnosticul de SAF s-a stabilit în caz de prezență a cel puțin unuia din criteriile de laborator (LA și Ac-ACL) și unei sau mai multor trăsături clinice.

Rezultatele obținute sunt prezentate în diagrame și tabele. Pentru determinarea factorilor de risc în baza „Tabelului de contingență 2×2 ” au fost calculate RP (raportul probabilității), X^2 (chi-pătrat), și Î (intervalul de încredere).

Rezultate. În urma studiului efectuat s-a stabilit că incidența sarcinii stagnate până la termenul de 21 săptămâni pe parcursul anilor 2007-2008 a fost de $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. Printre femeile cu sarcină oprită în evoluție până la termenul de 21 săptămâni diagnosticul de sindrom antifosfolipidic a fost stabilit în $19,8 \pm 3,0\%$ cazuri (34 femei), pe când în lotul II, de control, acest sindrom s-a întâlnit în $3,5 \pm 1,4\%$ cazuri (6 femei), $p < 0,001$. Vârsta medie a femeilor din lotul I a constituit $28 \pm 1,2$ ani, iar din lotul II – $25 \pm 1,4$ ani. În urma colectării anamnezei ginecologice s-a constatat că în lotul I (de bază) debutul menstruației a fost la vârsta de $14,5 \pm 0,5$ ani (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Caracteristicile ciclului menstrual (CM) la loturile de studiu

| <i>CM</i> | <i>Lot I</i> | <i>Lot II</i> | <i>P</i> |
|------------------|--------------------|--------------------|----------|
| -debut | $14,5 \pm 1,2$ ani | $12,5 \pm 0,5$ ani | * |
| -durata | 6-7 zile | 3-4 zile | - |
| -ciclicitate | | | |
| a) regulat | $71 \pm 3,5\%$ | $98 \pm 1,1\%$ | **** |
| b) neregulat | $29 \pm 3,5\%$ | $2 \pm 1,1\%$ | **** |
| -sindromul algic | | | |
| a) dolor | $30 \pm 3,5\%$ | $16 \pm 2,8\%$ | *** |
| b) indolor | $70 \pm 3,5\%$ | $84 \pm 2,8\%$ | *** |

* $p > 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Debutul vieții sexuale la lotul I în medie a fost la vârsta de $17,8 \pm 1,2$ ani, pe când la lotul II de $18,3 \pm 1,2$ ani. O atenție deosebită a fost acordată anamnezei obstetricale (*tabelul 2*)

Tabelul 2

Anamneza obstetricală complicată (AOC)

| <i>AOC</i> | <i>Lot I</i> | | <i>Lot II</i> | | <i>P</i> |
|--|--------------|------------------|---------------|------------------|----------|
| | <i>abs</i> | <i>P1±ES1%</i> | <i>abs.</i> | <i>P2±ES2%</i> | |
| 1. 2 și mai multe avorturi spontane de etiologie necunoscută | 59 | $34,3 \pm 4,9\%$ | 25 | $14,5 \pm 5,1\%$ | *** |
| 2. Sarcini stagnate în anamneză | 19 | $11,0 \pm 3,3\%$ | 14 | $8,1 \pm 3,9\%$ | * |
| 3. HTA indusă de sarcini/ preeclampsie la sarcinile anterioare | 12 | $7 \pm 2,7\%$ | 8 | $4,7 \pm 3,1\%$ | * |
| 4. Făt mort în trimestrul III | 1 | $0,6 \pm 0,6\%$ | - | - | * |

* $p > 0,05$ *** $p < 0,01$

Simptomele clinice de bază caracteristice sindromului antifosfolipidic, luate în considerație la lotul de studiu, au fost ocluziile venoase, complicațiile hematologice, manifestările cutanate, simptomele neurologice (nelegate de ictus cerebral) (*tabelul 3*).

Tabelul 3

Simptomele clinice de bază ale SAF la loturile de studiu

| | <i>Lot I</i> | | <i>Lot II</i> | | <i>P</i> |
|--|--------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| | <i>abs</i> | <i>P1±ES%</i> | <i>abs</i> | <i>P2±ES%</i> | |
| 1. ocluzie venoasă la nivel diferit | 13 | $7,6 \pm 2,0$ | 2 | $1,2 \pm 0,8$ | **** |
| 2. complicații hematologice (trombocitopenie) | 15 | $8,7 \pm 2,1$ | - | - | **** |
| 3. manifestări cutanate (livido reticular, ulcere ale gambei etc.) | 2 | $1,2 \pm 0,8$ | - | - | * |
| 4. tulburări neurologice (migrenă, convulsii) | 16 | $9,3 \pm 2,2$ | 2 | $1,2 \pm 0,8$ | **** |

| | | | | | |
|--|--|--|---|---------|---|
| 5. HTA indusă de sarcină/ preeclampsie | | | 1 | 0,6±0,6 | * |
| 6. moartea i/u a fătului în trimestrul III | | | - | - | |

*p>0,05 ***p<0,01 ****p<0,001

În urma aprecierii titrului de Ac anticordiolipinici și antilupici s-a observat o incidență mai mare a titrului crescut peste valoarea normală la lotul I decât la lotul II (tabelul 4).

Tabelul 4

Aprecierea tipului de Ac antilupici și anticardiolipidici la loturile de studiu

| Titru Ac | Lot I | | Lot II | | P |
|--|-------|----------|--------|---------|------|
| | abs. | PI±ES% | abs. | PI±ES% | |
| colectarea I | | | | | |
| -IgM ↑ anticardiolipidici | 23 | 13,4±2,6 | 4 | 2,3±1,1 | **** |
| -Ig G ↑ anticardiolipidici | 25 | 14,5±2,7 | 5 | 2,9±1,3 | **** |
| -anticorpi antilupici | 5 | 2,9±1,3 | 1 | 0,6±0,6 | * |
| colectarea II (peste minim 2 săptămâni) | | | | | |
| -IgM ↑ anticardiolipidici | 19 | 11,0± | 3 | 1,7±0,9 | *** |
| -Ig G ↑ anticardiolipidici | 13 | 7,6± | 3 | 1,7±0,9 | *** |
| -anticorpi antilupici | 2 | 1,2± | - | - | * |

*p>0,05 ***p<0,01 ****p<0,001

În baza simptomelor clinice și paraclinice sindromul antifosfolipidic a fost stabilit la 34 de femei din lotul I (19,8±3,0%) și 6 femei din lotul II (3,5±1,4%), p<0,001. Din cele 34 de femei din lotul de bază la care s-a stabilit diagnosticul de sindrom antifosfolipidic sarcina a stagnat predominant în primul trimestru (fig. 1).

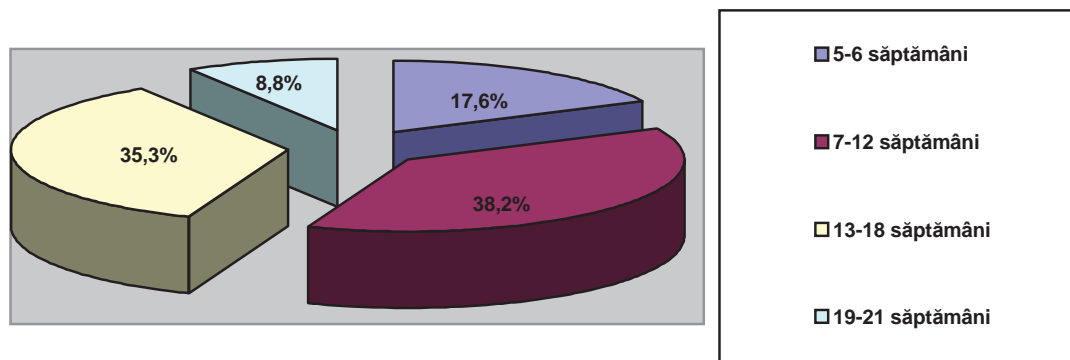


Fig. 1. Termenul de gestație la care sarcina s-a oprit în dezvoltare în caz de SAF la lotul I (%)

Din cele 6 femei din lotul II de studiu, la o femeie (16,7%) s-a complicat sarcina cu retard de dezvoltare i/u a fătului; 2 (33,3%) din cele 6 femei au avut nașteri premature. Toți nou-născuții la naștere au avut scor Apgar mai mare de 6 puncte.

Noi am comparat loturile de studiu în funcție de prezența SAF. Drept rezultat, în lotul I iminența de întrerupere a sarcinii prezintă un factor de risc foarte mare (RP=12,4 95% ÎI: 0,2–18,5) în comparație cu lotul II. Infecția urogenitală, de asemenea, este un factor de risc major (RP=4,9 95% ÎI: 2,1–6,7), un risc moderat prezintă hipotiroidia (RP=2,0 95% ÎI: 1,1–2,8), iar risc redus s-a stabilit pentru pielonefrită în anamneză (RP=1,5 95% ÎI: 1,2–1,8).

Discuții. În urma studiului efectuat s-a stabilit o incidență crescută a sindromului antifosfolipidic printre femeile cu sarcină oprită în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, constituind 19,8±3,0% cazuri în raport cu 3,5±1,4% cazuri determinate la femeile din lotul de control, la care sarcina s-a finisat prin naștere.

Creșterea nivelului de anticorpi antifosfolipidici (de regulă, creștere tranzitorie) se observă pe fundalul unui spectru larg de infecții virale și bacteriene (ex: tbc, malarie, sifilis, varicelă, mononucleoză infecțioasă, hepatită virală A etc.), dar complicații trombotice la bolnavii cu infecții se dezvoltă rar. Totuși, în cazul unor infecții cum ar fi SIDA, infecția cu parvovirus, chlamidii, micoplasme etc. se observă creșterea titrului unui anumit tip de anticorpi în serul bolnavilor cu SAF. Aceste argumente bazate pe datele din literatură s-au confirmat în studiul nostru. Nivelul patologic al anticorpilor antifosfolipidici a fost determinat la $52,9 \pm 1,2\%$ femei din lotul I și $16,7 \pm 2,0\%$ din lotul II ($p < 0,001$), la care s-a identificat infecția cu micoplasme sau mixtă, dintre ele în $18 \pm 0,8\%$ cazuri anticorpii antifosfolipidici au fost determinați în ser de mai multe ori, ceea ce în asociere cu anamneza obstetricală complicată (avorturi habituale, sarcini stagnante în anamneză), tromboza venoasă, simptomele clinice (vasculite, dermatite, parestezii, sindromul articular) și evoluția clinică complicată a sarcinii au permis diagnosticarea sindromului antifosfolipidic.

La femeile din lotul I infecția monoherpetică a fost depistată în 4 cazuri ($11,8 \pm 1,8\%$ cazuri, $p < 0,01$), într-un caz ($2,9 \pm 1,4\%$ cazuri, $p < 0,01$) s-a apreciat titrul crescut de Ac antifosfolipidici. La femeile din loturile I și II cu infecție monoherpetică, dar cu IgG+ și IgM- nu au fost depistați anticorpi fosfolipidici. Aceste date ne permit să presupunem că acutizarea infecției latente poate provoca apariția SAF.

Printre simptomele caracteristice sindromului antifosfolipidic sunt și datele unei anamneze obstetricale complicate, care în cazul nostru s-a întâlnit mai frecvent în lotul I decât în lotul II (tabelul 2), reprezentat de sarcini stagnante în anamneză, avorturi stagnante recidivante, moartea i/u a fătului în trimestrul III, gestoze/preeclampsie. Oprirea în evoluție a fătului în caz de SAF poate surveni la orice termen de sarcină, dar în studiul nostru aceasta s-a întâmplat mai frecvent în trimestrul I (la 19 femei sau $55,8\%$ cazuri) decât în trimestrul II (15 femei sau $44,2\%$ cazuri). La femeile din lotul II de studiu nu s-au întâlnit cazuri de mortinatalitate, în schimb sarcina actuală s-a complicat într-un caz din 6 ($0,8 \pm 1,3\%$, $p < 0,01$) cu hipertensiunea indusă de sarcină. În lotul II RDIUF și nașteri premature nu s-au determinat.

Concluzii

1. Cercetările efectuate în studiul nostru au stabilit că în majoritatea cazurilor sindromul antifosfolipidic nu a complicat singur sarcina, ci în asociere cu alte patologii (infecțioase, endocrine, genetice etc.). Luând în considerație datele obținute de noi, precum și datele din literatură, putem spune cu certitudine că sindromul antifosfolipidic poate fi o cauză a stagnării sarcinii în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, acest argument fiind confirmat prin depistarea lui mai frecventă în lotul I ($19,8\%$) decât la lotul II ($3,5\%$).

2. Daunele pe care le poate provoca SAF în sarcină, inclusiv până la stagnarea ei, precum și multiplele date controversate din literatură cu referire la această patologie pe fundalul unei incidențe în continuă creștere a SAF printre gravide, ne determină să continuăm studiul nostru asupra acestui sindrom și mecanismelor imune implicate în oprirea în evoluție a sarcinii.

Bibliografie selectivă

1. Rai R., *Obstetric management of antiphospholipidic syndrome* // J. Autoimmunity, 2000, p. 15-200.
2. Derksen R., de Groot P., Christiaens G., *How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy?* // Am. Rheum. Dis., 2001, p. 1-3.
3. Moerloose P., *Anticorps antiphospholipides chez la femme enceinte* // Real. Gynecol. Obstetr., 2002, p. 16-20.
4. Greaves M., Cohen H., Machins S., Mackie J., *Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome* // Br. J. Haematol., 2000, p. 109-704.
5. Petri M., Allbritton J., *Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort* // J. Rheumatol., 1993, p. 20-650.
6. Fausett M.B., Branch D.W., *Autoimmunity and pregnancy loss* // Seminars Reprod. Endocrinol., 2000, p. 18-379.
7. Ginsberg J.S., Brill-Edwards P., Johnston M., Denburg J. A., Andrew M., Burrows R.F., Bensen W., Cividino A., Long A.A., *Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study* // Blood, 1992, p. 80-975.

8. Ogasawara M., Aoki K., Hayashi Y., *A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus* // J. Reprod. Immunol., 1995, p. 28-159.
9. Kleinman D., Katz V.L., Kuller J.A., *Perinatal outcomes in women with antiphospholipid syndrome* // J. Perinatol., 1999, p. 18-178.
10. Lockshin M.D., Sammaritano L.R., Schwertzman S., *Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome* // Arthritis Rheum., 2000, p.43-440.
11. Triplett D.A., *Antiphospholipid antibodies* // Arch. Pathol. Lab. Med., 2002, p. 126-1424.
12. Branch D.W., *Immunologic disease and fetal death* // Clin. Obstet. Gynecol., 1987, p. 30-295.
13. Farquharson R.G., Quenby S., Greaves M., *Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment* // Obstet. Gynecol., 2002, p. 100-408.
14. Branch D.W., Silver R., Pierangeli S., van Leeuwen I., Harris E.N., *Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome* // Obstet. Gynecol., 1997, p. 89-549.
15. Gourbin Catherine, *La mortalité foetale* // Les déterminants de la fécondité, Vol. II, capitol 32, 2000, p. 211-242.
16. Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi, *Sindromul antifosfolipidic* // Obstetrica patologică, 2007, vol. II, p. 78-86.

Rezumat

Sindromul antifosfolipidic în sarcină este o problemă cu care se confruntă medicii obstetricieni din cauza complicațiilor majore pe care le provoacă, și anume insuficiența placentară, avorturile spontane, hipotrofia fetală, nașterile premature, decolarea de placentă, moartea produsului de concepție etc. Conform datelor recente din literatură, sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă una din cele mai frecvente cauze imune ce pot influența evoluția sarcinii până la 15%, iar la pacientele cu maladie avortivă atingând 27-42%. **Scopul studiului** nostru a fost de a aprecia incidența și gradul de implicare a sindromului antifosfolipidic în oprirea în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 săptămâni.

În studiu, prin metoda caz-control, au fost incluse 344 de femei internate în SCM N1, MCM N2, ICOCȘM, secția ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență din or. Chișinău pe parcursul anilor 2007-2008. Femeile au fost divizate în 2 loturi de studiu: lotul I (de bază), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a oprit în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, și lotul II (de control), reprezentat de 172 de femei la care sarcina s-a finalizat prin naștere.

La lotul de studiu a fost examinat minuțios anamnestical și somatic. Drept criterii clinice de diagnostic al SAF au servit cele nonobstetricale și obstetricale, iar drept criterii de laborator au servit aprecierea anticorpilor antifosfolipidici în titru înalt sau mediu prin metoda imunoenzimatică cu folosirea cardiolipinei imobilizate.

În urma studiului s-a stabilit că incidența sarcinii stagnante până la termenul de 21 săptămâni pe parcursul anilor 2007-2008 a fost de $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. Cercetările au determinat că în majoritatea cazurilor sindromul antifosfolipidic nu a complicat singur sarcina, ci în asociere cu alte patologii (infecțioase, endocrine, genetice etc.). Luând în considerație datele obținute de noi, precum și datele din literatură, putem spune cu certitudine că sindromul antifosfolipidic poate fi o cauză a stagnerii sarcinii în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, acest argument fiind confirmat prin depistarea lui mai frecventă în lotul I ($19,8 \pm 3,0\%$) decât în lotul II ($3,5 \pm 1,4\%$). Rezultatele obținute ne motivează să continuăm studiul nostru asupra acestui sindrom și mecanismelor imune implicate în oprirea în evoluție a sarcinii.

Summary

Antiphospholipidic syndrome in pregnancy represents an important problem for obstetricians. It has major complications such as: placental insufficiency, spontaneous abortion, fetal hypotrophy, premature delivery, placenta discharge, conception of production etc.

According recent literature data antiphospholipidic syndrome (AFS) represents one of the most frequent immune cause, which can influence on pregnancy evolution to 15%, but in patients with abortion disturbances achieved 27-42%. Our study purpose consists of the incidence assessment and implication level of AFS in the pregnancy evolution stopping to 21 weeks term.

In the study by case-control method there were included 344 women admitted in the N1 MCH, N2 MCH, CMCI, Gynecology Department of the Emergency Clinical Hospital from Chishinau during 2007-2008 years who were divided into 2 study groups: the I (first) group, principle, consisting of 172 women in whom the pregnancy was stopped in evolution to 21 weeks and the II (second), control one, 172 women where the pregnancy was achieved by delivery.

In the study group in detail there was examined obstetrical and somatic anamnesis. Diagnosis clinical criteria of AFS represent nonobstetrical and obstetrical ones, but laboratory one AF antibodies assessment in the high or average titre by immunoenzymatic method with the immobilized cardiolipin using.

According to performed study there was established that the incidence of the stopped pregnancy until 21 weeks term during 2007-2008 years was $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. The research works determined that majority of the AFS syndrome cases not influence on pregnancy in the single form, but in association with another pathologies (infectious, endocrine, genetic). According to obtained data by us and literature ones can confirmed that AFS syndrome can be a cause of the evolution pregnancy stopping until 21 weeks. It is observed especially in the first group ($19,8 \pm 3,0\%$) that in the second group ($3,5 \pm 1,4\%$). The obtained results give us the possibility to continue our study on this syndrome and immune mechanisms in the pregnancy evolution stopping.

RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI **(Revista literaturii)**

Marin Rotaru, dr. h. în medicină, prof. univ., **Stela Balagura**, col. șt. stagiar, IMSP
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Termenul de „retard de creștere intrauterină a fătului” (RCIF), în majoritatea cazurilor, este utilizat pentru definirea feților cu masă mică pentru termenul dat de gestație, care au semne de suferință intrauterină (oligoamnioză, cardiotocografia (CTG) nereconfortantă, dereglări la dopplerografie) și suportă un risc crescut de mortalitate și morbiditate perinatală [1, 3, 5].

Termenul „masă mică pentru termenul dat de gestație” (MMTG) se referă la feții care nu au reușit să atingă parametrii biometrici sau masa expectată pentru termenul actual de gestație. Cel mai frecvent, ca limită inferioară pentru diagnosticul de MMTG se folosește percentila a 10-a a circumferinței abdominale sau a masei calculate pentru termenul dat de gestație [1, 3, 4, 5].

Noțiunea de „feți mici pentru vârsta de gestație” (MVG) se referă la un făt care n-a reușit să atingă pragul biometric sau de greutate estimate către o anumită vârstă de gestație. Diferite praguri (centila 2, 3, 5, 10, 15 și 25) sunt utilizate pentru diferite măsurări fetale. Valoarea uzuală de referință este centila a zecea pentru circumferința abdominală și greutatea estimativă la naștere [8, 9].

Retenția (întârzierea) creșterii intrauterine a fătului se constată, de cele mai deseori, la copii cu masă mică pentru termenul dat de gestație (MMTG).

Feții cu MMTG reprezintă un grup eterogen constituit din: feții care nu și-au realizat potențialul de creștere și sunt predispuși la o morbiditate și mortalitate crescută – cei cu Retard de Creștere Intrauterină (RCIF – 30-50% din totalul de MMTG); feții care sunt constituțional mici și, în majoritatea cazurilor, sănătoși (50-70%). Este foarte important faptul că fătul cu RCI poate să nu fie cu masă mică pentru termenul dat de gestație, dacă, după o perioadă intensă de dezvoltare, dinamica lui de creștere scade semnificativ.

Feții cu MMTG au un risc mărit de deces antenatal, hipoxie la naștere, complicații neonatale, retard mintal și fizic, diabet de tip 2 și hipertensiune. Mortalitatea și morbiditatea înaltă la copii cu masă mică la naștere sunt atribuite, în primul rând, copiilor cu RCIF. Feții MVG reprezintă un grup eterogen, în care intră feții care nu au reușit să atingă potențialul lor de creștere (restricție de creștere fetală RCF) și feții cu o constituție mică. Cu cât este mai mică centila care definește fătul MVG, cu atât este mai mare probabilitatea RCF [10, 11]. Termenul de „hipotrofie” a apărut pentru prima dată în anul 1960, fiind utilizat de către Lubchenco [1]. În literatura contemporană este folosit termenul de „retard de dezvoltare intrauterină” (RDIU) a fătului sau malnutriție fetală [2, 3]. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului este o complicație a gravidității, care se dezvoltă în urma insuficienței placentare și duce la nașterea copiilor cu greutatea sub percentila a 10-a pentru vârsta de gestație corespunzătoare [3, 4].

RDIU a fătului poate fi definit ca o scădere patologică a ratei de creștere fetală (ponderii, taliei, circumferinței craniene și abdominale), moment în care nu atinge potențialul creșterii, cu risc sporit de morbiditate și mortalitate.