

## VARIA

**CRITERIILE CLINICE ŞI BIOCHIMICE DE PROGNOSTIC  
LA PACIENTELE CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE ŞI  
INFERTILITATE SUPUSE DRILLING-ULUI OVARIAN LAPAROSCOPIC**

**Victoria VOLOCEAI** – dr. şt. med., asist. univ.,  
**Lucia MAZUR-NICORICI** – dr. şt. med., conf. univ.

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”  
Tel.: +373 22 205 230; 22 205 248; e-mail: sănătatepub@usmf.md

**Rezumat**

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale endocrinopatiei, care are drept consecinţă hiperandrogenia şi infertilitatea anovulatorie. La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. A determina criteriile clinice şi bioclinice de prognostic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice şi infertilitate supuse drilling-ului ovarian laparoscopic.

**Cuvinte-cheie:** sindromul ovarelor polichistice, infertilitatea, criterii, variabile, laparoscopie, diagnoză.

**Summary. Clinical and biochemical prognostic criteria in women patients with polycystic ovary syndrome and infertility undergoing ovarian laparoscopically drilling**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most widespread forms of endocrinopathy, resulting in hyperandrogenicity and anovulatory infertility [124, 125, 152]. This is one of the most studied pathologies in endocrinology, gynecology and reproduction. The purpose of this paper is to determine the clinical and biochemical criteria for prognosis in patients with polycystic ovary syndrome and infertility undergoing laparoscopic ovarian drilling.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), infertility, criteria, variable reserve, laparoscopy, ovarian drilling, diagnosis.

**Резюме. Клинические критерии и биохимический прогноз у больных с синдромом поликистоза яичников и бесплодием с применением лапароскопического метода лечения**

Больные с синдромом поликистоза яичников (SOP) является одной из наиболее распространенных форм эндокринных патологии, что приводит к нарушению гормонального статуса. На данном этапе используется различные методы лечения SOP. Целью данной работы является определение клинических и биохимических критериев прогноза у больных с синдромом поликистоза яичников и бесплодия с применением лапароскопического метода лечения.

**Ключевые слова:** синдром поликистоза яичников, бесплодие, критерии, лапароскопию, диагностика.

**Introducere**

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale endocrinopatiei, care are drept consecinţă hiperandrogenia şi infertilitatea anovulatorie [124, 125, 152]. Totodată, aceasta este una dintre cele mai studiate patologii din ginecologia endocrinologică şi reproductologie. În studierea manifestărilor SOP sunt îndreptate o multitudine de studii clinice şi experimentale. Consensul de la Rotterdam din 2003 este considerat a fi acum standardul global de definire a SOP. Trebuie menţionat că, deşi tratează în detalii numeroasele dificultăţi în obţinerea unui diagnostic standardizat, din nefericire acesta nu a fost capabil să ofere clarificări diferenţiate şi de perspectivă [162].

La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. Imposibilitatea definirii SOP drept nosologie unică face ca aceasta să determine 2 direc-

ţii de conduită medicală: corecţia dereglărilor de ciclul menstrual, acnee, seboree, hirsutism şi alopecie, iar pe de altă parte tratamentul infertilităţii.

Pentru obţinerea unei sarcini în SOP, la fel ca şi în celelalte cazuri de sterilitate endocrină, are loc stimularea ovulaţiei cu CC sau cu gonadotropine. Conform datelor literaturii, ovulaţia prin administrarea CC se obţine în 40-80%, sarcina în 20-40% cazuri [Kujak A., Kupesic S., 2000] [136].

Totuşi terapia cu CC implică şi anumite rezerve: sarcina survine de 2 ori mai rar decât survenirea ovulaţiei; 20-40% din paciente sunt CC – rezistente; se înregistrează efect antiestrogenic periferic – endometriu subţire şi insuficienţa glerei cervicale în perioada preovulatorie.

Astfel, cliniciştii din ce în ce mai frecvent se confruntă cu paciente rezistente la inducerea ovulaţiei cu

Clomifen, iar terapia cu gonadotropine este însoțită de un risc înalt de dezvoltare a sindromului de hiperstimulare ovariană. Caracteristicile stimulării la pacientele cu SOP sunt particulare, cu un nivel de reactivitate la FSH scăzut și un răspuns puternic, întotdeauna multifolicular. Aceste elemente determină un număr mare de ovocite, un număr mare de embrioni, o rată de implantare bună și o rată de sarcini bună. Rezerva pe care o putem formula este riscul crescut de sarcini multiple și de hiperstimulare ovariană. Iată de ce, în ultimii ani se atestă discuții din ce în ce mai mari asupra tratamentului chirurgical în patologia SOP, drept metodă de inducere a ovulației.

Așadar, a doua linie de tratament constă în efectuarea terapiei chirurgicale (DOL, laser cu Argon sau CO; rezecție cuneiformă a ovarelor). Eficacitatea tratamentului chirurgical, indiferent de metoda endoscopică aplicată este aceeași [106, 133, 134]. O serie de studii confirmă frecvența inducerii ovulației postlaparoscopice de cca 70-90%, iar frecvența survenirii sarcinii 40-70% (Donesky B.W., Adaschi E.Y., 1995) [95]. Unele studii vin nu doar să confirme beneficiul metodei laparoscopice, dar și aprecierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de operații (Гаспаров А. С., 1996) [16].

**Scopul** acestei lucrări a fost de a determina criteriile clinice și biochimice de prognostic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate supuse drilling-ului ovarian laparoscopic.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul IMSP SCM Nr. 1. Au fost supuse DOL 179 de paciente cu sindrom al ovarelor polichistice și infertilitate CC – rezistente în perioada anilor 2012-2014. Criteriile de includere au fost: anamneza familială, debutul menarhăi, caracteristica ciclului menstrual, anamneza ginecologică, durata infertilității, metodele de inducere a ovulației, durata tratamentului de inducere a ovulației); IMC și gradul de manifestare a hiperandrogeniei (gradul de manifestare a pilozității scara Ferriman – Gallaway), testările hormonale – LH, FSH, T, E, DHEAS, P, AMH. Criteriile de excludere: Tumorile ovariene androgen secretoare; hipotireoza primară; patologia ficatului cu dereglarea sintezei de proteine; hirsutism idiopatic; hiperprolactinemia; boala Itenco – Cushing; infertilitatea peritonal – tubară, uterină, endometrioza.

### Rezultate și discuții

Analiza datelor ce țin de vârsta celor 178 de paciente incluse în studiu a arătat prezența vârstei cuprinsă între 18-42 ani, în medie  $27 \pm 1,2$  ani, cu următoarea structură în funcție de vârstă: până la 22 ani s-a apreciat 15 ( $8,43 \pm 2,08\%$ ) cazuri, 23-30 ani – 114

( $64,04 \pm 3,60\%$ ) cazuri, 31-36 ani – 39 ( $21,90 \pm 3,10\%$ ) cazuri, iar după 37 ani – 10 ( $5,63 \pm 1,73\%$ ) cazuri.

Rezultatele obținute în cadrul studiului reflectă faptul că în lotul I majoritatea pacientelor aparțineau limitelor de vârstă cuprinse între 23-30 de ani – 65 ( $66,32 \pm 4,77\%$ ) paciente și 31-36 de ani – 20 ( $20,40 \pm 4,07\%$ ) paciente, iar cota minimă a revenit pacientelor cu infertilitate determinată de SOP cu vârsta peste 37 de ani – 6 ( $6,12 \pm 2,42\%$ ) cazuri și a celor cu vârsta cuprinsă între 18-22 de ani – 7 ( $7,14 \pm 2,69\%$ ) cazuri. În cadrul lotului II, majoritatea pacientelor aparțineau de asemenea intervalului de vârstă 21-30 de ani – 49 ( $61,25 \pm 5,45\%$ ) cazuri, urmate, în descreștere, de paciente de 31-36 de ani – 19 ( $23,75 \pm 4,76\%$ ) cazuri, intervalului 18-22 de ani – 8 ( $10,00 \pm 3,35\%$ ) paciente și, în final, celor cu o vârstă mai mare de 37 de ani – 4 ( $5,00 \pm 2,44\%$ ) cazuri.

Analizând datele referitoare la caracteristica ciclului menstrual se constată (tabelul 1): dereglarea ciclului menstrual după 2 ani de la menarhă de tip *amenoree* – în 17 ( $9,55 \pm 2,20\%$ ) cazuri: în lotul I – 7 ( $7,14 \pm 2,60\%$ ) versus lotul II – 10 ( $12,50 \pm 3,70\%$ ) cazuri; *oligomenoree* – 134 ( $75,28 \pm 3,23\%$ ) cazuri: în lotul I – 76 ( $77,55 \pm 4,21\%$ ) cazuri și în lotul II – 58 ( $72,50 \pm 4,99\%$ ) cazuri; ciclul menstrual regulat – 27 ( $12,19 \pm 2,4\%$ ) cazuri: în lotul I – 15 ( $15,30 \pm 3,63\%$ ) și în lotul II – 12 ( $15,00 \pm 3,99\%$ ) cazuri.

Toate pacientele din sublotul I a (100%) au avut semne clinice de oligo-/amenoree, manifestate prin oligomenoree – 14 ( $66,67 \pm 3,4\%$ ) paciente, iar amenoree – 7 ( $33,33 \pm 2,1\%$ ) paciente. Astfel, rezultatele noastre reflectă faptul că majoritatea pacientelor incluse în studiu au avut dereglări de ciclu menstrual de tip oligo/amenoree, caracteristice pentru diagnosticul de SOP stabilit de către consensul de la Rotterdam, fără ca să stabilim o diferență semnificativă între loturile supuse examinării  $p < 0,5$ .

Studierea indexului de masă corporală a pacientelor incluse în studiu constată predominarea pacientelor cu un index de obezitate, preponderent în lotul al II-lea și, anume, în rândul celor care au avut o rezervă ovariană în exces. Rezultatele studiului confirmă prezența pacientelor cu SOP cu un IMC normal  $< 25$  în rândul pacientelor preponderent cu un AMH mai jos decât valorile de referință (lotul I), dar nu se stabilește o diferență semnificativă între loturile supuse examinării,  $p < 0,5$ . În lotul II doar 52 ( $65,00 \pm 5,33\%$ ) cazuri au avut un IMC normal,  $\frac{1}{4}$  din paciente având un IMC între 26-30 – 20 ( $25,00 \pm 4,84\%$ ) cazuri, înregistrând, de asemenea, o diferență nesemnificativă între loturi după acest criteriu,  $p < 0,5$ .

Menționăm că una dintre acuzele principale ale pacientelor incluse în studiu este infertilitatea. Așadar, am

Tabelul 1

## Criteriile biochimice atestate la ginecopatele în loturile studiate

Metode de diagnostic	Lot I (n=98)	Lot II (n=80)	t	P
	M±m	M±m		
Nivel plasmatic al hormonului luteinizant (IU/L)	11,41±2,33	8,63±1,92	0,92	p<0,5
Nivel plasmatic al hormonului foliculostimulant (IU/L)	5,10±1,41	2,81±0,82	1,40	p<0,5
Raportul foliculostimulant: luteinizant	2,32±2,60	3,00±1,91	0,21	p>0,5
Nivel plasmatic al testosteronului (nmol/L)	2,60±2,01	3,51±2,20	0,30	p>0,5
Hormonul anti-Mullerian (ng/ml)	7,70±1,31	10,41±2,2	1,05	p<0,5

constatat infertilitate primară la – 107 (60,11±3,67%) cazuri, infertilitate secundară – 71 (39,89±3,67%) cazuri. Durata infertilității a constituit, în medie 6,5±0,9 ani și a fost repartizată în felul următor: mai frecvent s-a determinat infertilitate în 2 extreme, în loturile studiate: de până la 3 ani în I lot de examinare – 63 (64,28±4,84%) paciente versus 43 (53,75±5,57%) paciente din lotul II, p<0,5 și infertilitate mai mare de 6 ani, în I lot – 6 (6,12±2,42%) paciente versus 15 (18,75±4,36%) paciente în lotul II, p<0,01. O diferență ne semnificativă între loturi se stabilește la intervalul de infertilitate 3-6 ani p>0,5 (Tab.1).

Analiza rezultatelor investigațiilor de laborator au determinat importanța următorilor hormoni serici LH, FSH, T, AMH [11, 19].

Așadar, apreciem o diferență semnificativă statistică între mediile loturilor suspuse cercetării în evaluarea portului LH: FSH: în lotul I – 2,32±2,60 compa-

rativ cu lotul II – 3,00±1,91, p>0,5 și a nivelului plasmatic al testosteronului, în lotul I – 2,60±2,01 versus lotul II – 3,51±2,20, p>0,5. Astfel, datele studiului prezent demonstrează faptul că pentru SOP este caracteristic nivel scăzut de FSH, nivel mărit de AMH, LH și T.

Astfel, rezultatele obținute în studiul dat confirmă o corelație directă între nivelurile de LH și restabilirea fertilității. Totodată, rezultatele studiului dat demonstrează că vârsta pacientei și durata infertilității influențează vădit restabilirea fertilității: cu cât este mai mare durata infertilității ( $\chi^2=21,74$  p<0,001) și vârsta pacientei ( $\chi^2=11,74$  p<0,01) cu atât este mai mic procentul de restabilire a funcției reproductive.

Acestea fiind spuse, studiul nostru propune un algoritm de conduită chirurgicală a pacientelor SOP CC-rezistente în funcție de AMH, în vederea obținerii unei rate cât mai înalte a ovulației și sarcinii.

Tabelul 2

## Rata sarcinii la pacientele din studiu supuse drillingului ovarian laparoscopic

Factorul	Caracteristica factorială	Indicatori				
		N	Rata sarcinii		Pearsson	Chi <sup>2</sup> $\chi^2$ p
			N	%		
Vârsta, ani	<35	118	74	62,7	0,81	$\chi^2=11,74$ p<0,01
	>35	20	14	20,0		
Indicele de masă corporală	<25	80	58	72,5	0,82	$\chi^2=11,89$ p<0,01
	26-29	34	18	52,9		
	>30	24	2	8,3		
Ciclul menstrual	Regulat	17	12	66,7	0,71	$\chi^2=11,84$ p<0,01
	Oligoamenoree	94	56	59,6		
	Amenoree	27	10	37,0		
Hormonul luteinizant	<10	53	22	41,0	0,29	$\chi^2=20,86$ p<0,001
	>10	86	56	65,2		
Infertilitate	<3 ani	76	59	64,5	0,61	$\chi^2=21,74$ p<0,001
	3-6 ani	51	27	52,9		
	>6 ani	21	2	9,5		

### Concluzii

1. Tratamentul pacientelor care suferă de sindromul ovarelor polichistice și infertilitate rămâne a fi o problemă prioritară a ginecologiei contemporane, luând în considerație creșterea numărului de paciente care suferă de această patologie.

2. Studiul a demonstrat că rata succesului DOL corelează statistic cu AMH, nivelul seric al LH ( $p=0,29$ ,  $\chi^2=20,862$ ), vârsta ( $p=0,81$ ,  $\chi^2=11,74$ ), durata infertilității ( $p=0,61$ ,  $\chi^2=21,74$ ), IMC ( $p=0,82$ ,  $\chi^2=11,89$ ), deci este multifactorial dificil de prognozat și necesită un criteriu mai relevant.

### Bibliografie

1. Alebic M. S., Stojanovic N., Duhamel A. *The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction. 2015. doi:10.1093/humrep/dev131.

2. Asuncion M., Calvo R. M., San Millan J. L. et al. *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, p. 2435-2438.

3. Bishop S. C., Basch S., Futterweit W. *Polycystic ovary syndrome, depression, and affective disorders*. Endocr. Pract. 2009, 15, p. 475-557.

4. Battaglia C., Artini P. G., D'Ambrogio G. et al. *The role of color Doppler imaging in the diagnosis of poly-*

*cystic ovary syndrome*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995, 172, p. 108-113.

5. Bhide P., Gudi A., Shah A. et al. *Serum anti-mullerian hormone levels across different ethnic groups: a cross-sectional study*. BJOG. 2015, 12 (122), p. 1625-1634.

6. Broekmans F. J., Visser J. A., Laven J. S. et al. *Anti Mullerian hormone and ovarian dysfunction*. Trends. Endocrinol. Metab. 2008, 5 (89), p. 1039-1087.

7. Cohen J. *Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome*. Hum. Repr. Update. 1996, 2, p. 337-344.

8. Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R. *Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen – suppressed women with polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction. 2009, 24, p. 1732-1738.

9. Elmashad A. I. *Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome*. Fertil. Steril. 2011, 7(95), p. 2342-2348.

10. Jacobs H. S. *Laparoscopic ovarian puncture in polycystic ovary syndrome*. Ed. R. Homburg, M. Dunitz. 2001, p.163 -169.

11. Van Houten E. L., Themmen A. P., Visser J. A. *Anti-Mullerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function*. Annales d'endocrinologie. 2010, 3(71), p. 191-198.