

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

**Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: [618.146-002]+615.849.19**

BOTEZ MIHAI

**LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ
ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN**

321.15 Obstetrică și ginecologie

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Ludmila Ețco

**Doctor habilitat în științe medicale,
profesor-cercetător
(321.15 – obstetrică și ginecologie)**

Autor:

Botez Mihai

Chișinău - 2015

©Botez Mihai, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN – PROBLEMA MEDICO–SOCIALĂ	19
1.1. Aspecte epidemiologice și etiopatogenice în debutul și evoluția afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin	19
1.2. Valoarea de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau în depistarea timpurie a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin și a gravității acestora	28
1.3. Conduita și metodele de tratament ale afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin în practica ginecologică actuală	41
1.4. Concluzii la capitolul 1	50
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	52
2.1. Caracteristica generală a cercetării	52
2.2. Metode de diagnostic aplicate	54
2.3. Metode de tratament utilizate în studiu	58
2.4. Analiza statistică a rezultatelor cercetării	60
2.5. Concluzii la capitolul 2	66
3. DEBUTUL ȘI EVOLUȚIA AFECȚIUNILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN SUB INFLUENȚA LASERTERAPIEI NEINVAZIVE	68
3.1. Particularitățile anamnestice ale loturilor studiate	68
3.2. Evoluția tabloului clinic al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin la ginecopatele lotului de studiu în funcție de tratamentul aplicat	75
3.3. Concluzii la capitolul 3	78

4. ARGUMENTAREA ALGORITMULUI PROPUȘ AL DIAGNOSTICULUI, A CONDUITEI ȘI TRATAMENTULUI ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN DIN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ	80
4.1. Rezultatele bacterioscopice, bacteriologice și citodiagnostice de până la tratamentul aplicat în loturile studiate	80
4.2. Eficacitatea clinico-paraclinică la aplicarea laserterapiei neinvazive după metoda propusă	85
4.3. Argumentarea algoritmului propus de diagnostic, conduită și laserterapie al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin	90
4.4. Concluzii la capitolul 4	104
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	106
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	117
BIBLIOGRAFIE	119
ANEXE	
ANEXA 1. Chestionar observațional de supraveghere prospectivă și tratament diferențiat a pacientei cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin	132
ANEXA 2. Prezentarea aparaturii laser LLLT ce s-a utilizat la cercetările din studiul dat, BTL 10 (staționar) și BTL 2000 (portabil)	135
ANEXA 3. Diferența dintre lumina produsă de o sursă laser și lumina obișnuită, spectrul electromagnetic (luminos) – LLLT, ce se aplică în spectrul roșu (R) și infraroșu (IR)	136
ANEXA 4. Echivalența terminologică între citotestul Babeș – Papanicolau originar și sistemul Bethesda	137
ANEXA 5. Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul A)	138
ANEXA 6. Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul A)	139
ANEXA 7. Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul B)	140
ANEXA 8. Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul B)	141
ANEXA 9. Acte de implementare a rezultatelor științifice	142
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	146
CV-ul AUTORULUI	147

ADNOTARE

Botez Mihai

„LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015

Structura tezei: Lucrarea este expusă în 118 pagini tehnoredactare personal, de autor, este constituită din introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 175 surse, și include 13 tabele, 8 figuri și 9 anexe. Rezultatele sunt publicate în 13 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: colul uterin, afecțiune inflamatorie cronică a colului uterin (AICCU), citotest Babeș-Papanicolau (citotest BP), laser neinvaziv (LLLT), eficiență terapeutică, algoritmul de diagnostic și tratament.

Domeniu de studiu: medicină.

Scopul studiului constă în aprecierea clinică și citodiagnostică a valorii terapeutice a laserterapiei neinvazive în cazul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin și argumentarea unui algoritm alternativ de conduită.

Obiectivele cercetării: constau în posibilitatea evaluării rapide a aspectelor medicale ale sănătății femeii, evaluarea ambulatorie prin intermediul citotestelor Babeș-Papanicolau a incidenței AICCU, tratarea prin laserterapie neinvazivă, fără dureri și staționări prelungite, în condițiile unei eficiențe maxime și în absența unor efecte secundare, inclusiv cu referire la raportul costuri/beneficiu și de creștere a calității vieții femeilor.

Noutatea și originalitatea științifică: evaluarea incidenței AICCU în condițiile unei metode simple, eficiente de diagnosticare și tratament (citotest BP/LLLT), recunoscute internațional, de a trata prin metoda laserterapiei neinvazive ginecopata, metodă propusă spre a fi extrapolată pentru grupuri populaționale mari, și ambulatoriu, printr-o manevră (manoperă) standardizată.

Problema științifică soluționată în teză constă în elaborarea metodei noi de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, bazat pe utilizarea laserterapiei neinvazive (cu prelevarea constantă, obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau) ce a permis perfectarea algoritmului de diagnostic și tratament.

Semnificația teoretică. Studiul a permis optimizarea unui algoritm standardizat de diagnostic și conduită terapeutică a AICCU cu utilizarea laserterapiei neinvazive ambulatoriu fără costuri majore, la grupuri mari de ginecopate și la populații mari feminine afectate.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute în urma studiului completează cunoștințele medicilor de specialitate, cu referire la declanșarea, evoluția și diagnosticul și tratamentul AICCU cu laserterapie neinvazivă, atitudine neutilizată curent în ambulatoriul de specialitate. Iar folosirea pe cale largă a algoritmului propus a dus la scăderea AICCU și limitarea drastică a proceselor de tip neoplazic.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea Centrului Medical Themis-Art, în Clinica a III-a de specialitate (Iași), secția de ginecologie (Spitalul Municipal Sighetu Marmăției) din România și la Institutul Mamei și Copilului din Moldova.

РЕЗЮМЕ

Ботез Михай

„НЕИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ”

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2015

Структура диссертации. Работа представлена на 118 страницах электронного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 175 научных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 8 рисунками и 9 приложениями. Результаты исследования опубликованы в 13 научных работах.

Ключевые слова: шейка матки, хронические воспалительные заболевания шейки матки (ХВЗШМ), цитотест Бабеш-Папаниколау (БП), неинвазивная лазерная терапия (НЛТ), терапевтическая эффективность, лечебно-диагностический алгоритм.

Область исследования: медицина.

Цель исследования подразумевает клиническую и цитологическую оценку терапевтической ценности неинвазивной лазерной терапии при хронических воспалительных состояниях шейки матки и аргументации альтернативного алгоритма тактики ведения.

Задачи исследования: состоят в возможности быстрой оценки медицинских проявлений здоровья женщин, определение частоты встречаемости ХВЗШМ при помощи цитотеста БП, лечение неинвазивной лазерной терапией, которая является безболезненным методом, при отсутствии побочных эффектов, со ссылкой на соотношение затрат /выгод и повышение качества жизни женщин.

Научная новизна и оригинальность исследования: оценка частоты встречаемости ХВЗШМ при помощи простых и эффективных диагностических методов и методов лечения (цитотест БП и НЛТ); лечение гинекологических пациенток при помощи международного признанного, амбулаторного метода лечения, предложенного для экстраполяции больших групп населения стандартизированным методом.

Научная проблема решенная в диссертации заключается в использовании неинвазивной лазерной терапии при хронических воспалительных заболеваниях шейки матки, с постоянной и обязательной выборкой цитотеста БП, то что позволяет усовершенствовать лечебно-диагностический алгоритм.

Теоретическая значимость работы. Данное исследование позволило оптимизацию стандартного алгоритма для диагностически и терапевтического лечения ХВЗШМ с использованием амбулаторной неинвазивной лазерной терапии без значительных затрат, для больших групп гинекологических больных и для больших групп женского населения.

Практическая значимость работы. Полученные результаты дополняют знания врачей, со ссылкой на появления, развития, диагностику и лечения ХВЗШМ при помощи неинвазивной лазерной терапии, которая не была использована до сих пор. Использование предложенного алгоритма привело к снижению ХВЗШМ и ограничению развития опухолевого процесса.

Внедрение научных результатов. Полученные результаты были реализованы в работе Фемида-Art медицинский центр, клиника III специальности (Яссы), отделение гинекологии (Городская клиническая больница Сигет-Мармацией) из Румынии и Молдовы Института матери и ребенка.

SUMMARY

Botez Mihai

„NON INVASIVE LASER THERAPY IN CHRONICAL INFLAMMATORY DISEASES OF THE
CERVIX”

Thesis for the doctor of medicine, Chişinău, 2015

Structure of the thesis: The thesis is exposed in 118 typing personal pages, copyright, consists of introduction, four chapters, the synthesis results, conclusions, practical recommendations, bibliography with 175 sources, and includes 13 tables, 8 figures and 9 annexes. The results are published in 13 scientific papers.

Keywords: cervix, chronic inflammatory disease of the cervix (AICCU) PAP-test (cytotest BP), noninvasive laser (LLLT), therapeutic efficiency, diagnostic and treatment algorithm.

Field of study: medicine.

The study aimed to clinical assessment by PAP-test the therapeutic value of noninvasive laser therapy in chronic inflammatory condition of the cervix and alternative reasoning algorithm of conduct.

Research objectives: consists in the possibility of rapid assessment of medical aspects of women's health, ambulatory assessment through PAP-test of AICCU incidence, treatment with laser therapy invasive, painless and prolonged stop in conditions of maximum efficiency and without side effects, including with reference to the cost / benefit and increase the quality of life of women.

Scientific novelty: AICCU incidence evaluation methods under a simple, effective diagnosis and treatment (cytotest BP / LLLT), internationally recognized to treat with non-invasive laser method chronic gynecopathies, the proposed method to be extrapolated to larger populations, and outpatients, through a standard maneuver.

Scientific problem addressed in this thesis was to use non-invasive laser therapy in chronic inflammatory diseases of the cervix with constant sampling, PAP-test is mandatory and allows drawing algorithm for diagnosis and treatment.

Theoretical. The study allowed the optimization algorithm standardized diagnostic and therapeutic conduct and use of laser noninvasive in outpatient AICCU without major cost, large groups of chronical cervix uteri patients and even large populations of affected women.

The value of the work. The results of the study complements specialized medical knowledge with respect to onset, evolution and diagnosis and treatment of non-invasive laser therapy AICCU with attitude in ambulatory currently unused. And about wide use of the proposed algorithm has reduced drastically limiting AICCU and neoplastic type processes.

Implementation of scientific results. The findings were implemented in Themis-Art Medical Center (Iassy), Municipal Hospital Sighetu Marmaţiei, III - University Department of Gynaecology - Iassy from Romania and Moldova Institute of Mother and Child.

LISTA ABREVIERILOR

ADN - acid dezoxiribonucleic

AGCUS - celule glandulare scuamoase atipice de semnificație necunoscută

ARN - acid ribonucleic

AICCU - afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin

AMB - ambulatoriu

ANCS - Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică din România

ANOVA - metodă de analiză descriptivă

ASC - celule scuamoase atipice

ASCUS - atipia celulelor plate de importanță nedeterminată

ASG - celule scuamoase glandulare

BETHESDA - sistem citologic de evaluare a citotestului Babeș-Papanicolau

BP - citotest Babeș – Papanicolau

BTL - producător de aparatură laser

CCU - cancerul de col uterin

CGA - celulele glandulare atipice

CIN – neoplazie intraepitelială cervicală

CMI - cabinet medical individual

COC - contraceptive orale combinate

CNAS - Casa Națională a Asigurărilor de Sănătate

CT - crioterapie

DIU - dispozitiv intrauterin

DTC - diatermocoagulare

EVV - examenul cu valvele

EVD - examen vaginal digital

FCD - citotest BP

FCB - citotest citobacteriologic

HPV - virus Papilloma uman

HSIL - leziune intraepitelială scuamoasă de risc înalt

IIS - iradierea intravenoasă a sângelui

IMSP - Institutul Mamei și Copilului

IR - infraroșii

LASER - lumină amplificată prin stimularea emisiei radiației

LLLT - laser neinvaziv

LSIL - leziune intraepitelială scuamoasă

MS - Ministerul Sănătății

NILM – negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne

OMS - Organizația Mondială a Sănătății

ORL - otorinolaringologie

PAP - citotest Babeș-Papanicolau

RV - radiații vizuale

SCR - scrining

SIL - afectarea intraepitelială a celulelor plate

SPSS - program statistic

SRE - sistem reticulo-endotelial

UE - Uniunea Europeană

UV - ultraviolete

VSH - viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea temei și importanța problemei abordate

O problemă stringentă socială, economică și medicală, cu care se confruntă ginecologia contemporană sunt afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) [4, 23, 82, 106]. Termenul de „cervicită”, ce include toate inflamațiile colului uterin, reprezintă o patologie foarte frecventă în clinica afecțiunilor ginecologice [135]. Se consideră, în general, că procentual AICCU variază în medie între 8,2% și 21,6% din numărul pacientelor care se prezintă voluntar la medicul de specialitate [25, 40, 147].

Unii autori menționează o incidență mai mare, de până la 60-70% , rezultând din faptul că cele mai multe cervicite decurg asimptomatic și nu impun pacientelor să se adreseze medicilor [65, 72, 102, 135]. Deoarece în majoritatea cazurilor afectarea inflamatorie a vaginului se însoțește și de inflamația colului uterin, mulți medici de specialitate preferă termenul de colpită sau cervico-vaginită [106]. Practic 33% din totalitatea femeilor care se prezintă voluntar la medicul de specialitate acuză ca motiv de adresare la consultația ginecologică o cervico-vaginită [40, 82]. În majoritatea cazurilor, cervicitele cronice se depistează întâmplător, la examenele profilactice programate pentru depistarea precoce a cancerului colului uterin (CCU) sau la solicitarea făcută de femeile suferinde, cu alte simptome, sindroame sau afecțiuni ginecologice ori la examenele interclinice [137, 143, 166].

Primele simptome ale cervicitei ca proces inflamator sunt de obicei secrețiile vaginale ce devin tot mai pronunțate imediat după menstruație, pruritul, congestia organelor genitale externe, durere în timpul raporturilor sexuale (până la dispareunie), metroragii după contactele sexuale și/sau între menstruații, senzație de arsură în timpul micțiunii, lombalgii ori hipogastralgii resimțite uneori numai în timpul contactului sexual, iar în cazurile grave de cervicită se pot manifesta prin secreții abundente, urât mirositoare, însoțite de prurit și de dureri abdominale (colicative - în mod special).

Cervicita cronică poate evolua ani de zile doar cu o leucoree mai mult sau mai puțin abundentă, iar femeia se obișnuiește în timp cu starea, dar fără dureri, febră ori tulburări menstruale sau afectarea vieții sexuale.

Simptomatologia cervicitei cronice (AICCU) este destul de săracă, cel puțin în stadiile incipiente, pentru a deveni caracteristică, sugestivă și supărătoare în stadiile avansate. Semnalul de alarmă important, ce trebuie să pună în gardă orice femeie este sângerarea, ce denotă, de obicei, o inflamație gravă. Aceasta este redusă calitativ, cel puțin la debutul afecțiunii, este

inconstantă și episodică, determinată în mod special de raportul sexual. În paralel, simptomatologia amintită se completează cu: leucoreea, la început albicioasă, apoi rozată în final și fetidă; secrețiile vaginale devin tot mai abundente și mai urât mirositoare; amestecul de cheaguri sanguine și/sau sânge în secreție; durerea la nivelul fundurilor de sac vaginale sau cu caracter pelvin, dureri percepute ca o senzație de jenă sau ca o durere intensă, ceea ce ne indică deja apariția unor fenomene inflamatorii asociate, eventual cu un caracter extensiv și poate pleda chiar pentru un proces neoplazic, definit la început printr-o inflamație cronică a colului uterin [3, 62, 72, 167].

Dar cel mai frecvent se dezvoltă inflamații ale organelor pelvine din vecinătate și apar: parametrita (inflamația ligamentelor ce susțin uterul și organele pelvine), ce se manifestă prin: dureri lombare sau abdominale, dismenoree, dispareunie, metro-menoragii; salpingita (inflamația trompei uterine) ce poate cauza infertilitate prin obstrucția tubară secundară proceselor inflamatorii; infecții acute sau cronice ale tractusului urinar.

De asemenea, nu trebuie trecut cu vederea nici rolul favorizant al congestiei cervicale cronice în apariția cancerului de col uterin (de fapt o cervicită, un proces inflamator cronic pierdut de sub control sau netratat la timp), cât și lipsa profilaxiei în ultimă instanță – de la igiena organelor genitale externe și până la controalele de rutină, adică de 1-2 ori pe an, pot condiționa apariția cancerului de col uterin; cervicita cronică nu determină direct neoplaziile, dar favorizează apariția acestora în timp, ceea ce se deduce fără echivoc din toate statisticele naționale și internaționale; tratamentul cervicitei cronice poate fi considerat astfel, ca o măsură profilactică definitivă în lupta împotriva cancerului de col uterin sau a altor tumori maligne localizate la nivel genital [22, 23, 25, 148].

Localizarea superficială a unei displazii și existența unui citotest de mare sensibilitate, cum este examenul Babeș-Papanicolau, face posibilă depistarea precoce a unui proces inflamator cronic sau a cancerului de col uterin [31, 50].

Cancerul colului uterin este o problemă nu numai medicală, dar și una socio-economică majoră. Anual în lume se înregistrează până la 500 mii de cazuri noi ale maladiei precizate și 270 mii de decese cauzate de cancerul colului uterin [17, 140]. În Europa cancerul colului uterin ocupă locul II în structura maladiilor oncologice la femei în vârsta de la 25 până la 45 ani.

În România există o situație comparabilă cu cea din Republica Moldova, iar cancerul de col uterin este a treia cauză mondială de deces prin cancer la femei, după cancerul pulmonar și cel de sân - datele furnizate de Centrul de Calcul și Statistică Sanitară Balcanică - România arată că acest tip de cancer afectează de 3 ori mai multe femei decât cancerul ovarian, numai în 2005

au fost depistate 3202 cazuri noi de cancer de col uterin, din totalul de 37.335 înregistrate la sfârșitul aceluiași an [18,19].

Cancerul colului uterin este o formă de cancer cu o foarte mare agresivitate, iar cervicita cronică (AICCU) precede peste 87% din neoplaziile de la acest nivel. Acesta este motivul pentru care, în cazul acestui tip de afecțiune consumptivă, depistarea trebuie să se facă precoce. Deseori, cervicita cronică nu se manifestă clinic și este descoperită exclusiv în timpul unui examen Babeș-Papanicolau de rutină, de obicei obligatoriu, impus de medicul de specialitate alertat de aspectul clinic și o evoluție cu tentă trenantă sau recidivantă. Testul BP depistează precoce AICCU, displaziile și cancerul de col uterin, fapt ce ajută la diagnosticarea și tratamentul leziunilor cronice ale colului uterin, iar screeningul (monitorizarea) reprezintă o analiză ce se poate aplica în masă tuturor femeilor, atât a celor care acuză anumite simptome specifice AICCU, CCU, cât și a celor aparent sănătoase (profilaxie).

Inițial, în România, deși testele screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămâneau în afara acestor explorări, deși rețeaua de ginecologie dispunea de centre de cercetare și depistare precoce a AICCU. Rezultatele unui studiu național realizat în 2007 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta, de la 0,5% - până la 17%) ceea ce semnifică o insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic [24]. După intrarea în Uniunea Europeană (2007), în România citotestele de screening BP se efectuează constant, pentru depistarea precoce activă a cancerului de col uterin conform Ordinului MS și CNAS nr.537/175/2012, publicat în Monitorul Oficial, Partea I, nr. 394 din 13/06/2012. [17]

Ținând cont de toate aceste funcții, prevenirea și tratarea afecțiunilor de la nivelul colului uterin are importante efecte benefice asupra sănătății femeii, mai ales dacă ținem cont că celulele ce tapetează colul (la joncțiunea epiteliului malpighian cu cel cilindric de pe col) suferă, de obicei, modificări ușoare spre severe până pot deveni de tip canceros, iar factorii de risc ai adenocarcinoamelor sunt comuni cu cei ai cervicitelor cronice, iar modificările precanceroase sunt reprezentate la început printr-o displazie. Displazia nu duce întotdeauna la apariția cancerului de col, dar trebuie urmărită și tratată pentru a se evita dezvoltarea eventuală a unei neoplazii redutabile.

În pofida extinderii concepțiilor actuale asupra genezei mării majorității a maladiilor ginecologice și sporirea arsenalului medicamentelor utilizate în ginecologia modernă, rezultatele tratamentului AICCU nu sunt în general eficiente, iar vindecarea survine numai în 45,0-69,2% [65].

Variantele terapiei locale, utilizate de specialiști în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin se bazează în cele mai multe cazuri pe formulele remediilor ce, deseori, nu duc la asanarea completă a focarului, totodată ducând la dereglarea microbiocenozei și imunității locale [30, 92, 97].

Indiscutabil, că rezultatul pozitiv al tratamentului AICCU va depinde atât de metode medicamentoase tradițional aplicate, cât și de căutarea unor noi metode de tratament nemedicamentos, deoarece eficiența medicinei moderne nu poate fi concepută fără noi tehnologii.

Una din cele mai importante descoperiri din acest domeniu este laserul [LLLT]. Laserul s-a impus ca un succes în medicină, ca un instrument de cercetare dar, în mod special, în profilaxie, terapie medicală și chirurgie [1, 46, 96, 121, 132, 163].

Aplicarea medicală (în clinică) a laserului neinvaziv este bazată pe acțiunea fotobiologică datorită cuantumului energetic absorbit de structurile biologice, ce își modifică astfel statusul energetic; rezultă o restructurare fizică și chimică a polimerilor proteici în special. În particular, acțiunea laserului este ținută pe activitatea enzimatică și proprietățile structural-funcționale ale membranelor celulare. Iradierea cu laser influențează factorii fundamentali ai inflamației, normalizând microcirculația tisulară și reactivitatea specifică locală și generală a organismului [14, 45, 68, 122].

Deoarece AICCU ocupă un loc primordial în structura morbidității și/sau mortalității feminine de pretutindeni [5, 13, 168], iar aplicarea metodelor obișnuite în tratamentul acestor afecțiuni cuprinde o serie de manevre și atitudini extrem de diverse, cu unele efecte inconstante, recidive, iar altele sunt dificil de aplicat, tratamentul prin laserterapie neinvazivă devine astfel de o stringentă actualitate, prezintă o importanță practică deosebită, ușor de implementat, și se poate adresa inclusiv unor populații mari de femei [5, 160].

Toate cele expuse argumentează necesitatea studierii atente a unor noi astfel de metode nemedicamentoase, fără efecte secundare nocive, polivalente privind profilaxia evoluției și/sau tratarea AICCU, printre care o deosebită atenție trebuie abordată iradierii cu laser neinvaziv (LLLT), propusă prin intermediul acestei lucrări.

Studiul științific prezent a fost îndeplinit în baza proiectului „Metode complexe nemedicamentoase în profilaxia și tratamentul afecțiunilor colului și cavității uterine” (2010-2012) din cadrul programului de colaborare bilaterală între Academia de Științe a Republicii Moldova și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică din România (ANCS) - Moldova, cu cifrul proiectului 10.820.09.09/RoA, nr. de înregistrare de Stat 338/RoA, iar pentru

România - cifra proiectului 32, înregistrare de Stat a contractului nr. 427/15.06.210, încheiat la ANCS - București, derulat în perioada 1.07.2010 – 30.11.2012.

Scopul tezei – constă în aprecierea clinică și citodiagnostică a valorii terapeutice a laserterapiei neinvazive în cazul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin și argumentarea unui algoritm alternativ de conduită.

Obiectivele tezei:

1. Identificarea unor factori de risc cunoscuți, medicali și sociali, ce au influențat apariția afecțiunilor inflamatorii cronice în loturile studiate.
2. Elaborarea unei metode noi, alternative, ambulatorii, de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, cu utilizarea laserterapiei neinvazive și estimarea eficienței clinice.
3. Estimarea valorii citotestului Babeș-Papanicolau în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin.
4. Elaborarea în baza datelor obținute a algoritmului de conduită diagnostică și a laserterapiei neinvazive în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin.

Metodologia cercetării științifice a fost elaborată în baza surselor bibliografice accesibile naționale și internaționale. Cercetarea reprezintă un studiu clinic, paraclinic și de laborator, analitic și prospectiv. Eșantionul studiat a inclus grupe comparabile de ginecopate cu AICCU, iar culegerea și prelucrarea datelor pentru cercetare și concluzii a fost efectuată după metode caz/martor. Abordarea statistică a fost efectuată folosind programele statistice SPSS v.20 și metodele de analiză descriptivă „ANOVA”. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute a lucrării constă în faptul că:

- a fost elucidată influența unor factori de risc cunoscuți, medicali și sociali, în apariția afecțiunilor inflamatorii ale colului uterin;
- a fost elaborată o metodă nouă nemedicamentoasă de tratament, cu utilizarea laserterapiei neinvazive;
- s-a confirmat încă o dată posibilitatea stadializării eficiente a afecțiunilor inflamatorii ale colului uterin pentru practica ginecologică, prin utilizarea citotestului Babeș-Papanicolau, în detrimentul unor investigații mult mai costisitoare, invazive, laborioase (bacteriologie, colposcopie, biopsie, investigații histologice);
- s-a demonstrat posibilitatea urmăririi evoluției unei cervicite cronice și eficiența tratamentului diferențiat prin prelevarea obligatorie și corectă a citotestului Babeș-Papanicolau, conform algoritmului elaborat prin conduită diagnostică și de laserterapie neinvazivă indicată în afecțiunile inflamatorii ale colului uterin.

Problema științifică soluționată în teză constă în elaborarea unei metode noi de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, bazat pe utilizarea laserterapiei neinvazive (cu prelevarea constantă, obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau) ce a permis perfectarea algoritmului de diagnostic și tratament.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării – studiul a permis optimizarea unui algoritm standardizat de diagnostic și conduită terapeutică și utilizarea laserterapiei neinvazive, aplicat ambulatoriu fără costuri majore, la grupuri mari de ginecopsate și populației feminine afectate.

Rezultatele obținute în urma studiului completează cunoștințele medicilor de specialitate, cu referire la declanșarea, evoluția, diagnosticul și tratamentul AICCU prin laserterapie neinvazivă, atitudine neutilizată curent în ambulatoriul de specialitate. Iar folosirea pe cale largă a algoritmului propus va duce la scăderea AICCU și limitarea drastică a proceselor de tip neoplazic.

Aprobarea rezultatelor științifice - postulatele de bază ale tezei au fost comunicate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice din țară și de peste hotare: Conferința Națională Zilele Medicale „Vasile Dobrovici” (ediția a XI-a), Iași, România (2012), Congresul specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și managementul sanitar din Republica Moldova, Chișinău - Republica Moldova (2013), Conferința Internațională „Balcan Medical Union”, Chișinău - Republica Moldova (2013), în ședința laboratorului științific de Obstetrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului (proces verbal nr.36 din 24.10.2014), în cadrul Seminarului Științific de Profil, specialitatea Obstetrică și Ginecologie (321.15) de pe lângă IMSP Institutul Mamei și Copilului (proces verbal nr. 1 din 24.03.2015).

Sumarul compartimentelor tezei – lucrarea este expusă în 118 pagini tehnoredactate personal de autor, este constituită din introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 175 surse și include 13 tabele, 8 figuri, 9 anexe. Rezultatele sunt publicate în 13 lucrări științifice.

În **Introducere** este expusă actualitatea problemei abordate și este demonstrată importanța cercetării științifice de fond, cu atât mai mult cu cât este vorba de o lucrare în care elementul de practică medicală aplicată și tehnica de ultimă generație implică și o responsabilitate efectivă a celor care pun în aplicare algoritmul propus. Este de menționat impactul medico-social major, grav al AICCU și argumentarea necesității identificării cauzelor AICCU în condițiile socio-economice noi din România de după 22 decembrie 1989 și aderarea la Uniunea Europeană (UE, 2007), precum și necesitatea elaborării algoritmului diagnostic și de

conduită terapeutică la femeile diagnosticate prin examene de rutină ale AICCU. Sunt formulate explicit scopul și obiectivele cercetării. Este expusă inovația științifică a rezultatelor obținute și adaptate pentru AICCU, ce confirmă semnificația majoră a studiului pentru știința medicală, în condițiile noi oferite de tehnologii de ultimă generație (LLLT) și ecologice, ce nu au mai fost utilizate standardizat pe un număr mare de femei, în acest caz suferindele de AICCU, o afecțiune gravă cu evoluție imprezizibilă, dificil de tratat și cu cheltuieli importante, atât pentru societate cât și pentru femeie.

Capitolul I conține o trecere în revistă a publicațiilor științifice pe tema AICCU, a evoluției și a factorilor de risc cunoscuți, medicali și sociali, ce pot condiționa evoluția și posibilitățile de tratament printr-o modalitate curentă, obișnuită, cât și prin laserterapie neinvazivă (LLLT) din 175 surse bibliografice, prin care este reflectat rolul examenului citologic Babeș-Papanicolau (BP), excepțional al altor examene de laborator posibil de recomandat în condiții particulare de studiu (FCB – pentru a elimina cazurile posibile de afecțiuni cervico-vaginale de boli cu transmisie sexuală, ce au fost îndrumate spre serviciul de venerologie).

În **Capitolul II** sunt descrise materiale și metodele de cercetare utilizate, rezultatele evaluării probelor pentru realizarea studiului propus, pentru elucidarea factorilor cunoscuți, ce pot intercondiționa cauza (etiologia) și evoluția AICCU. Au fost examinate 126 de cazuri ce au fost tratate prin laserterapie neinvazivă (LLLT) - lotul A, comparate cu alte 126 cazuri de AICCU ce au fost tratate prin metode curente – lotul B, ambulatoriu (spălături vaginale, ovule vaginale cu betadină). Toate pacientele au fost tratate de autor în condiții de ambulatoriu - cabinet CMI, autorizat conform brevetului BTL nr.10/25.10.2000 pentru aplicarea laserului neinvaziv (LLLT), cu aparatura BTL-10 (staționar) și BTL-2000 (portabil).

Pentru o apreciere corectă a cauzei apariției AICCU în loturile studiate s-a efectuat evaluarea curentă prin citotest Babeș-Papanicolau. Astfel, deși modalitatea de diagnostic a fost comună pre- și post-terapeutic – citotestul BP – modalitatea de tratament s-a efectuat în mod diferit, cu consimțământul informat al pacientei, prin una din cele două metode menționate (LLLT/sau spălături vaginale și ovule cu betadină).

În **Capitolul III** este descrisă comparativ anamneza somatică și ginecologică a femeilor din lotul A (diagnosticate prin citotest Babeș-Papanicolau și tratate prin laser LLLT) și lotul B (diagnosticate prin citotest BP, dar care au fost tratate într-o modalitate cunoscută de tratament ambulatoriu - spălături vaginale, ovule cu betadină). Au fost examinate minuțios datele anamnestice ale ginecopatei cu evidențierea stării somatice generale și date privind condițiile socio-materiale de existență (vârsta, studiile - educația - influențele socio-economice) și medico-

obstetricale din antecedentele personale, de la numărul de sarcini/nașteri, numărul avorturilor la metodele de contracepție, focare de infecție genitale și extragenitale). Au fost evaluate statistic aspectele sociale și de intercorelare ale AICCU. Astfel, la loturile comparate (A/B) s-a descris statutul social al femeii (profesia, nivelul de educație, noxele profesionale) și comportamentul de risc (consumul de droguri, etanol, cafea, fumatul etc.) și au fost estimați factorii de risc cunoscuți, sociali și medicali, individuali, cu fiecare caz în parte, edificator pentru declanșarea și evoluția AICCU individuale, în vederea alegerii datelor cele mai plauzibile, ce pot fi prelucrate statistic ușor și credibil (ca supoziție pentru adoptarea metodei comune de diagnostic pre- și post-terapeutic - BP - ce a avut în vedere propunerea de tratament diferit - eligibil).

Capitolul IV reprezintă evaluarea la distanță a stării de sănătate a femeii bolnave de AICCU. Lotul de studiu a fost supus unei investigații clinice și de laborator pentru a aprecia la distanță efectele tratamentelor la care au fost supuse cele două loturi, eficiența comparativă a acestora. Din cele 126 de femei supravegheate din lotul A, atunci s-au coroborat datele provenind din investigațiile propuse, la începutul și sfârșitul tratamentului acceptat, conform cauzei investigabile inițial, comparativ cu lotul B, în circumstanțele utilizării aceleiași metode de diagnostic și supraveghere ulterioară a evoluției AICCU, prin citotestul Babeș-Papanicolau (BP), într-un mod ieftin, precis (80%) și recunoscut pe plan internațional, apoi printr-o analiză statistică adecvată și relevantă. Studiul întreprins a determinat atingerea scopului și obiectivelor de elaborare a unei metode eficiente în stabilirea diagnosticului, conduita și tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, prin utilizarea laserterapiei neinvazive. În baza cercetărilor clinico-paraclinice efectuate a fost posibil, în acest fel, de a propune un nou algoritm (alternativ), nemedicamentos, în conduita tratamentului AICCU.

Sinteza rezultatelor obținute - rezultatele studiului au arătat că prin metoda LLLT s-au vindecat fără recidivă un procent de $88,1 \pm 3,1\%$ dintre ginecopate AICCU și doar la $11,9 \pm 8,9\%$ ($p < 0,05$) dintre paciente afecțiunea a recidivat. Prin metoda ambulatorie (lotul B) s-a înregistrat un procent de $42,9 \pm 2\%$ ($p < 0,05$) cazuri recidivate și doar un procent mai scăzut de $57,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) de vindecări fără recidivă. Tot acest studiu (după cum se observă și din analiza ANOVA) a demonstrat faptul că vârsta, categoria socială, studiile, metodele contraceptive, focarele cronice de infecție, numărul de avorturi ale pacientelor nu au influențat rezultatul tratamentului, prin cele 2 metode utilizate, și că metoda laserului neinvaziv (A) este mai economică și efectiv este superioară celei ambulatorii (B), și poate fi propusă pentru tratamentul în masă a populațiilor feminine mari, ca un corolar al depistării citodiagnostice BP-test, în condiții economice și de implementare rapidă, fără niciun risc.

Concluziile generale sintetizează elaborat științific rezultatele principale ale studiului efectuat.

Recomandările practice prezintă date concrete, orientate spre optimizarea algoritmului de diagnostic, de conduită și laserterapie ale afecțiunilor cronice ale colului uterin și prevenirea malignizării procesului inflamator cronic.

Bibliografia cuprinde 175 surse bibliografice autohtone și străine.

Cuvinte-cheie: colul uterin, afecțiune inflamatorie cronică (AICCU), citotest Babeș-Papanicolau, laser neinvaziv (LLLT), eficiență terapeutică, algoritm de diagnostic și tratament.

1. AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN – PROBLEMA MEDICO–SOCIALĂ

1. 1. Aspecte epidemiologice și etiopatogenice în debutul și evoluția afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin

O importantă problemă socială, economică și medicală, cu care se confruntă ginecologia contemporană, rămân afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) [4, 23, 82, 106].

Se consideră, în general, că procentual AICCU variază în medie între 8,2% și 21,6% din numărul pacientelor care se prezintă voluntar la medicul de specialitate [35, 40, 147]. Unii autori [65, 72, 102, 135] menționează chiar o incidență mai mare, de până la 60-70%, rezultând din faptul că cele mai multe cervicite decurg asimptomatic și nu impun pacientelor să se adreseze medicilor ginecologi.

În majoritatea cazurilor, cervicitele cronice se depistează întâmplător, la examenele profilactice programate sau prin adresabilitatea femeilor cu alte sindroame și/sau afecțiuni [137, 143, 166].

Nu trebuie trecut cu vederea nici rolul favorizant al congestiei cervicale cronice în apariția cancerului de col uterin. De fapt, o cervicită cronică, un proces inflamator pierdut de sub supraveghere și netratat la timp (după 8-10 ani), și în lipsa profilaxiei, de la igiena organelor genitale externe și până la absența controalelor de rutină, adică minim de o dată pe an, pot condiționa apariția cancerului de col uterin. Cervicita cronică nu determină direct neoplazii, dar favorizează apariția acestora în timp, ceea ce se deduce indubitabil din toate statisticile naționale și internaționale; tratamentul cervicitei cronice poate fi considerat astfel și ca o măsură profilactică definitivă în lupta împotriva cancerului de col uterin sau a altor tumori maligne localizate [22, 23, 146].

Cervicita este o inflamație totală a colului uterin, ce include și mucoasa părții vaginale a colului uterin (exocervicită), dar și mucoasa canalului cervical (endocervicită).

Este cunoscut că diagnosticul cervicitei cronice este determinat după două criterii: existența eliminărilor din canalul cervical al colului uterin la examinarea cu valvele (EVV) și depistarea unui număr mai mare (>) de zece leucocite polimorfonucleare, în același câmp vizual, la examenul microscopic, prin utilizarea microscopului optic (x1000).

Cervicita cronică rar se manifestă izolat, de regulă apare concomitent cu vulvo-vaginitele, deoarece organele genitale ale femeii (vulva, vaginul și colul uterin) formează un sistem unitar.

Mulți medici de specialitate preferă termenul de *colpită* și/sau *cervico-vaginită*, ceea ce desemnează generic inflamația cervico-vaginală globală. Metodele de screening pe care le avem la dispoziție în momentul actual, folosite într-o anumită succesiune la pacientele considerate cu risc, permit diagnosticarea timpurie și adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate.

Cervixul uterin reprezintă segmentul inferior al uterului, ce este vizibil prin vagin. Este o parte importantă a tractusului genital feminin, îndeplinind mai multe funcții:

- menstruală: colul este un canal prin care sângele menstrual se scurge din uter în vagin; în caz de absență congenitală a colului sau în urma obstrucției acestuia, sângele menstrual stagnează în uter (hematometrie);
- în statica pelvină: prin așezarea între uter și vagin, asigură menținerea unei poziții normale a organelor pelvine;
- sexuală: având o bogată inervație, prin excitarea colului crește secreția glandelor cervicale și se declanșează prin conexiune inversă secreția gonado-hipotalamo-hipofizară;
- de fecundație: când secreția glandelor endocervicale (glera cervicală) prin compoziție favorizează ascensiunea spermatozoidilor;
- în sarcină: colul are un rol foarte important atât în timpul sarcinii, acesta fiind o barieră între vagin și uter, cât și în timpul travaliului (dilatația).

Primele observații despre cancerul colului uterin datează de la mijlocul secolului trecut, când pe baza datelor de mortalitate prin cancer uterin, se aduce observația că incidența bolii este îngrijorătoare, că din acest punct de vedere se află într-o directă proporționalitate cu celelalte inflamații ale căilor genitale interne și externe (mai ales cu AICCU). Interesul pentru AICCU uterin reapare la începutul celui de al III-lea mileniu și se inițiază astfel o nouă etapă de cercetări epidemiologice, marcată la început prin câteva lucrări izolate de demografie și sociologie medicală, etapă ce se extinde pe o perioadă de aproximativ 10-15 ani. În acest timp, studiile cu privire la riscul de AICCU sunt tot mai mult influențate de convingerea că bolile cronice, inclusiv AICCU și cancerul de col uterin sunt intercondiționate nu numai de factorii de mediu, ci și de unii factori sociali și epidemiologici (igiena organelor genitale externe, tradiții, obiceiuri, alimentație, iradiațiile ionizante etc.). Efectuarea examenului citologic, ca metodă de screening, a permis prin unele studii în perioada 1990-2005 depistarea cu o frecvență de 3 ori mai mare a cazurilor de afecțiuni inflamatorii cervicale aflate în stadii precanceroase, „in situ” și în stadiul I al cancerului de col uterin [31, 135]. Astfel, pe parcursul studiului sunt analizați, sub aspect teoretic, și mulți alți factori etiologici potențiali, de menționat pe filiația cervicită cronică (AICCU) → cancer (aflați într-o proporționalitate directă).

Factorii extrinseci cei mai importanți sunt: mediul, rolul igienei sexuale deficitare (rolul smegmei, problema circumciziei ca factor virtual protector), rolul unor particularități ale vieții sexuale, al avorturilor, nașterilor și al asistenței obstetricale de calitate, ca factor profilactic [10, 108].

Factorii intrinseci, fără a li se stabili o ordine prioritară, sunt: vârsta, factorii ce țin de structura genetică, factorii endocrini etc. [13, 147]

Este evident că o problemă atât de complexă nu poate fi redusă la tiparele rigide ale unei schematizări, atâta timp cât, în marea majoritate a cazurilor, în etiologia AICCU acționează concomitent sau succesiv foarte numeroși factori de risc, ce pot fi apreciați individual, conform principiului unității prin diversitate. Astfel, femeile cu o viață sexuală absentă sau mai redusă au o incidență foarte scăzută a AICCU. În opoziție cu aceasta, o serie de alte cercetări atestă o incidență crescută la femeile având o viață sexuală agitată, cu numeroși parteneri sexuali, alături de o incidență crescută a bolilor venerice (prostituție, femei în detenție etc.). În aceste condiții, concluzia majorității acestor studii [56] este recunoașterea existenței unui factor comun, al unui eventual agent viral/bacterian transmisibil prin contact sexual în condiții de igienă precară, ca „sursa tipică” mai frecventă, alături de alți factori favorizanți; în felul acesta s-a ajuns și la punerea în discuție, pe de o parte, a rolului posibil al smegmei și, legat de aceasta, efectul posibil protector al circumciziei, iar pe de altă parte, a rolului posibil al unor factori virali și/sau bacterieni.

Majoritatea studiilor epidemiologice sunt unanime în a considera că repartizarea AICCU pe grupe de vârstă urmează o curbă ascendentă, începând cu decada 20-29 de ani, cu un maxim în decada 45-54 de ani, după care descrește ceva mai lent decât a urcat. Astfel, rolul factorilor genetici și celor familiali rămâne discutabil, iar în ceea ce privește factorul familial sunt delimitări importante, comparativ cu cei socio-economici, și anumite studii [167] arată că nu a existat nicio coincidență etiopatogenică a AICCU la gemene homo/heterozigote și nicio implicație posibilă a unui factor familial cu caracter dominant ori recesiv.

Mucoasa colului uterin este o barieră la trecerea de la tractusul superior al organelor genitale și mediul înconjurător și permanent este supusă acțiunii factorilor de distrugere. Dintre aceștia, cel mai agresiv îl reprezintă infecția. Anume pe un fond de infecție genitală se dezvoltă frecvent procesele inflamatorii ale colului uterin, căpătând un caracter cronic recidivant, deoarece structura etiologică a cervicitelor se schimbă permanent [88, 94, 97, 100].

Rezultatele cercetărilor ultimilor ani [38, 59] arată că 97% din agenții etiologici patogeni din „colul lezional” al AICCU apar astfel: 44.5% germeni aerobi Gram-pozitivi

(mai ales stafilococ alb hemolitic 18,7%, streptococ din grupul D1 5,8%, streptococ hemolitic 4,9%, streptococ grupa A 2,9%, enterococ și stafilococ auriu câte 0,9%; germeni Gram-negativi 30,5%, *E coli* 24,7%, *Haemophyllus* 4,9% și *Proteus* 0,9%; germenii anaerobi prezenți în 13,8% (peptococi 8,9%, peptostreptococi 3,9% și/sau bacteroides 0,9%). Trichomonioza a fost diagnosticată în 46,5% din cazuri, iar candidoza – în 48,5%; *Chlamidia Trachomatis* a fost confirmată în 13,8% din cazuri, iar *Mycoplasma hominis* – în 10,8%, în total 23,7%. Virusurile herpetice: tipul I a fost diagnosticat în 8,9%, iar tipul II – în 13,8%, în total fiind diagnosticate 22,7% din cazurile investigate. În urma unui astfel de studiu realizat, se impune încheierea unui act normativ, astfel ca toate femeile să fie supuse unui screening cu caracter obligatoriu, având în vedere evaluarea statistică foarte îngrijorătoare, lipsa noțiunilor de educație sanitară legată de acest flagel (AICCU). [26, 42, 109]

În ultimii 20 de ani, mai ales ipoteza etiologiei virale a AICCU, alături de alți factori favorizanți, a fost susținută de tot mai multe studii [47, 102], atenția concentrându-se îndeosebi asupra grupului HPV și Herpes simplex, cu cele două tipuri uzual recunoscute: tipul I – oral și tipul II – genital, iar studii aprofundate, aproape fără excepție, concluzionează că infecțiile ce determină AICCU sunt mai frecvente în prezența unor leziuni cervicale cronice (de la congestive - erozive - ulcerante), dar în același timp prevalența acestora este semnificativ mai ridicată la populațiile având o viață sexuală dezordonată (prostituție, detenție și stări socio-economice precare).

Se consideră însă mai puțin probabilă o corelație etiologică directă a acestora și se confirmă rolul lor de indicator (covariabil) al *poluării* sexuale – factorii epidemiologici prezentați privesc în special sexualitatea și deficiențele de igienă, ca modalități de transmitere a unui agent etiologic de la partenerul sexual la femeia cu risc, în legătură cu vârsta primului contact sexual, vârsta căsătoriei, frecvența, felul și intensitatea raporturilor și perversiunilor sexuale, frecvența sarcinilor și a nașterilor la tinerele femei (< 20 de ani), vârsta maturației genitale (menarha) și durata activității genitale. Studii majore efectuate pe populații diferite [166], raportând debutul vieții sexuale la vârsta arbitrar aleasă de 20 de ani, la bolnavele cu AICCU, găsește invariabil un procent mai ridicat de bolnave care au avut debutul vieții sexuale sub 20 de ani.

Aceste date sunt și mai mult întărite de un alt parametru imposibil de mistificat, și anume: vârsta de la prima căsătorie. Cifrele au fost mai semnificative pentru mediul rural (74,9%, față de 49,2%, iar raportul $\approx 1,5$), la fel cu vârsta medie a căsătoriei și este cu 1,5 ani mai mică la bolnave, decât la martore; se observă în mod pregnant că, dacă se ia în considerație

vârsta de 17 ani, între bolnave și martore, se constată diferențe și mai evidente. Explicația constă în faptul că înainte de vârsta de 20 de ani, mucoasa exocervicală nu este complet maturizată, posedând o sensibilitate ceva mai înaltă la inflamații și infecții (cervicite acute/subacute sau cronice), favorizat frecvent și de promiscuitatea actului sexual în sine; de asemenea, trebuie menționat traumatismul sexual datorat vulnerabilităților anatomice (traumatisme fizice, excesele sexuale, intensitatea etc.), precum și din cauza contaminării posibile cu diferiți agenți patogeni (virusuri, bacterii, paraziți, chlamidii, mycoplasme, ciuperci microscopice etc.), la care se adaugă [82, 117] și incompatibilitatea spermatică, poate duce la afectarea mucoasei exocervicale și endocervicale, la menținerea unei stări de inflamație cronică (exocervicite), cu erodări ale epiteliului normal.

Literatura de specialitate [39, 53, 104, 151, 156] susține implicarea contaminării cu HPV (Human papilloma virus) în etiologia a cel puțin 90% din procesele AICCU, ce determină secundar și procesele neoplazice cervicale, concomitent se susține ipoteza potrivit căreia, chiar pacientele care au debutat în viața sexuală înainte de 20 de ani reprezintă procentul majoritar din categoria celor contaminate cu HPV, contaminarea fiind favorizată, probabil, și de lipsa de maturitate a epiteliului cervical, precum și de infecțiile cronice persistente. Această categorie de paciente se pare că au cea mai mare șansă să dezvolte în timp AICCU, eventual secundar un neoplasm de col uterin (după 8-10 ani), mai ales dacă se adaugă o serie de factori favorizanți, cum ar fi: numărul de sarcini, numărul nașterilor, avorturile, parteneri sexuali multipli, antecedente de boli transmisibile sexual, infecții cervico-vaginale cronice de diverse etiologii, o igienă locală defectuoasă, carențe alimentare și vitaminice, nivel socioeconomic scăzut, stări de imunodepresie, tabagismul, etilismul cronic, contraceptivele orale, factori hormonal, factori genetici, patologia smegmei, factori spermatici, factori rasiali etc. - toate favorizează instalarea prealabilă a unei AICCU în câteva luni sau ani.

Concluzionând, putem menționa că pentru AICCU are importanță incidența crescută a debutului vieții sexuale sistematice, la pacientele luate în evidență, ce oscilează curent între 17 și 21 de ani, cu un maxim în jurul vârstelor de 19-20 de ani, iată de ce creșterea incidenței exocervicitelor la pacientele care au debutat în viața sexuală la peste 24 de ani devine astfel o cauză discutabilă, deoarece este dificil să apreciem cum marea majoritate a ginecopatelor, care au contractat o cervicită cu evoluție cronică (AICCU), au un debut al vieții sexuale sistematice relativ normal (17-21 ani), iar cele care au un debut timpuriu (15 ani) sau tardiv (23-24 ani), reprezintă un lot relativ mic, din totalul pacientelor luate în evidență pentru a fi diagnosticate; se pare că momentul debutului vieții sexuale ar fi factorul favorizant pentru exocervicite, ca și

viața sexuală sistematică, dar numai însoțită de riscurile presupuse (lipsa educației sanitare, traumatisme perineale, infecții, deficite imunologice dobândite etc.) [24, 119].

Rolul factorului imun în declanșarea AICCU este pe larg discutat în literatura de specialitate, unii cercetători considerându-l unul dintre cei mai importanți factori [21, 122]. Drept criterii clinice de diagnostic au servit cele oferite de examenul cu valve (congestie locală, tromboze microvasculare de apreciat la EVV, mai ales la nivelul colului, cu sau fără o inflamare evidentă a peretelui exocervical/endocervical), confirmate sau infirmate parțial sau total de citotestul-BP. În ceea ce privește rolul calității spermei în declanșarea sau evoluția AICCU, datele științifice sunt controversate. O părere pe care o împărtășesc mai mulți autori este că ar exista o legătură între o spermogramă anormală și declanșarea unei AICCU. Aceste afirmații sunt juste în cazul prezenței unei infecții permanentizate, când s-a constatat concomitent că microorganismele (chlamidiile, micoplasmele, infecțiile bacteriene, virale etc.), alipindu-se de spermatozoizi, servesc drept sursă de infecție a celor doi parteneri. În acest caz, chiar unele microorganismele dereglează procesul de diviziune celulară, cauzând mutații „de novo” incompatibile, concomitent cu prezența unei mucoase indemne din punct de vedere morfologic și funcțional [32, 146].

În studii efectuate de curând [147], în urma efectuării spermatogramei la 120 parteneri, în 27 (22,5%) cazuri s-au constatat devieri de la normă a ejaculatului, iar spermograma la 50 de parteneri ai femeilor din lotul de comparație prezenta devieri de la normal, fiind constatate modificări revelatoare pentru 12,0 – 13,3 % din cazuri, iar modificările din spermogramă în toate cazurile au avut caracter inflamator (leucocitoză, prezență de bacterii, pH < 7,2 sau > 7,8 și viscozitate patologică), dar se observă concomitent și o frecvență mai mare a spermogramelor patologice, ceea ce este firesc, luând în considerație și frecvența mai mare a infecțiilor organelor genitale la paciente, o dată cu creșterea numărului factorilor de risc – vârsta, numărul partenerilor și condițiile socio-economice precare, iar noțiunea de metodă de diagnostic a AICCU și/sau CCU se referă la latura organizatorică a depistării (triaj, scrining), presupunând o activitate largă, de masă.

Un parametru relativ frecvent abordat în studiile recente de epidemiologie a AICCU este folosirea metodelor anticoncepționale ca factor de risc posibil. Numeroase studii fac referiri mai ales la mijloacele anticoncepționale locale (prezervativ, diafragmă, lavaje vaginale cu substanțe chimice, creme și jeleuri anticoncepționale, dispozitive intrauterine etc.) arată că nu se poate stabili o corelație statistică valabilă și constantă cu incidența AICCU. Totuși, tipul obstructiv de contracepție apare evident ca un element protector față de AICCU, ceea ce ar putea acționa ca o

barieră protectoare și ar putea împiedica agentul etiologic sau factorul „trigger” să ajungă pe col, de unde incidența mai scăzută a AICCU la aceste grupuri de femei [44].

Metodele de studiu utilizate au fost inițial aproape exclusiv citologice (în subsidiarul cercetării rezultatelor diferitelor screeninguri citologice), iar concluziile, chiar dacă nu toate au admis producerea unor modificări structurale în epiteliul cervical, converg spre inocuitatea generală [164] a anticoncepționalelor hormonale de sinteză, vădind, însă, evident o anumită „părtinire”, scontându-se anticipat pe unele beneficii de ordin comercial ale celor care au efectuat statisticile. De exemplu, deoarece din punct de vedere al parametrilor urmăriți se poate atribui un rol protector diafragmei cervicale, ceea ce denaturează rezultatele, autorii nu trag nicio concluzie, socotind că este necesar să se înlocuiască în studiu diafragma cervicală cu mijloace de tipul dispozitivelor intrauterine (DIU), ce nu influențează nici acțiunea posibilă a unui agent etiologic heterogen asupra colului, nici acțiunea generală a anticoncepționalelor de tip hormonal.

Din toate aceste date, se confirmă totuși efectul incontestabil al anticoncepționalelor hormonale asupra epiteliului cervical, dar rolul acestora în favorizarea AICCU rămâne încă o problemă deschisă, rezolvabilă numai prin studii prospective, pe loturi perfect randomizate și suficient de mari, pentru a suporta o analiză corectă statistic (femei testate și tot atâtea martore, urmărite pe o perioadă de 10 ani, după aprecierea statisticienilor). Nu sunt lipsite de interes studiile ce vizează „statusul endocrin” al femeii pentru unele date indirecte și, bineînțeles, încercarea de evaluare a riscului diferențiat între bolnavele AICCU și martore, cum ar fi: vârsta apariției menarhei și a menopauzei, durata perioadei de activitate genitală, intervalul efectiv sau regularitatea ciclurilor etc.

Majoritatea cazurilor de cervicită cronică rămân netratate, deoarece femeile nu sunt conștiente de prezența infecției. Deseori, inflamarea cervixului nu produce semne sau simptome, iar cervicita apare cu precădere la femeile tinere, cu vârste de 25 – 35 de ani. De fapt, peste jumătate din femei pot suferi de cervicită la un moment dat [7, 117]. În ultima vreme, s-a reușit chiar să se stabilească implicarea certă a unor „tipuri de populație” cu un risc crescut de îmbolnăvire („high risk population”), noțiune de mare însemnătate pentru organizarea economică și eficace a profilaxiei depistării și a diagnosticului timpuriu al AICCU, și ca o etapă premergătoare dezvoltării cancerului colului uterin. Riscul AICCU apare în adolescență, odată cu începerea activității sexuale, și continuă până în jurul vârstei de 50 de ani, ceea ce indică posibilitatea ca hormonii reproductivi să fie implicați în producerea AICCU. Dar și numărul nașterilor a fost relativ frecvent pus în legătură cu etiologia AICCU, bazându-se pe observația

că incidența AICCU este mai mare la femeile care au avut copii decât la nuligeste, la cele care au avut mai multe nașteri, decât la cele care au avut mai puține. Când s-a procedat la o standardizare strictă după vârstă și mediu, ponderea multiparității a fost mult mai ridicată la bolnave decât la martore: 38% față de 22% – global, mai pregnant în mediul rural: 44,8% față de 24,8% (urban). Calitatea precară a asistenței la naștere (nașteri neasistate medical sau incorect asistate, rupturi și dilacerări ale colului, plăgi perineale neobservate și nesuturate sau vindecate prin cicatrice vicioase etc.) pe fondul unui col uterin biologic imatur (la femeile foarte tinere) sunt elemente ce conferă, în ultimă analiză, o stare de risc crescut a îmbolnăvirii prin AICCU.

Caracterul insidios al evoluției AICCU o face mai dificil de evaluat simptomatologic și de tratat. Simptomatologia cervicitei cronice este destul de săracă, cel puțin în stadiile inițiale, pentru a deveni caracteristică, sugestivă și supărătoare în stadiile avansate.

Primele simptome ale cervicitei, ca proces inflamator, sunt de obicei secrețiile vaginale – la început albicioase, apoi rozacee și în final fetide, ce devin tot mai pronunțate imediat după menstruație, ca pruritul și congestia organelor genitale externe:

- secrețiile vaginale devin tot mai abundente și mai urât mirositoare; amestecul de cheaguri sangvine sau de sânge în secreție; durerea la nivelul fundurilor de sac vaginale sau cu un caracter pelvian, dureri percepute ca o senzație de jenă, mai mult decât o durere reală, ceea ce ne indică deja apariția unor fenomene inflamatorii asociate, eventual, cu un caracter extensiv, de vecinătate.
- durere în timpul raporturilor sexuale (unele până la dispareunie), metroragii după contactele sexuale și/sau menometroragii, senzație de arsură în timpul micțiunii (disurie), lombalgii și/sau hipogastralgiei resimțite uneori numai în timpul contactului sexual, iar în cazurile grave de cervicită se pot manifesta prin secreții abundente, urât mirositoare, însoțite de prurit și de dureri abdominale (colicative).

Semnalul de alarmă ce trebuie să pună în gardă orice femeie este sângerarea, ce denotă, de obicei, o inflamație deosebit de gravă. Aceasta este redusă cantitativ, cel puțin la debutul afecțiunii, este inconstantă și episodică, determinată în mod special după raportul sexual. [3, 62, 72, 167]

Cervicita cronică (AICCU) poate evolua ani de zile doar cu o leucoree mai puțin abundentă, iar femeia se obișnuiește în timp cu starea fără dureri, febră ori tulburări menstruale sau afectarea vieții sexuale. Dar cel mai frecvent (72%) se complică, se dezvoltă inflamații ale organelor pelviene din vecinătate și apar:

1. parametrita (inflamația ligamentelor ce susțin organele pelviene) și se manifestă prin: dureri lombare și/sau abdominale, dismenoree, dispareunie, metromenoragii;

2. salpingita (inflamația trompei uterine), ce poate cauza infertilitate prin obstrucția tubară secundară proceselor inflamatorii;

3. infecții acute sau cronice ale tractusului urinar [23, 102].

Cervicita este dificil de depistat, chiar și în perioada acută, atunci în legătură cu lipsa simptomelor evidente, ce duc la întârzierea diagnosticului și tratamentului, trecerea maladiei în proces cronic îndelungat, când va decurge cu acutizări, rezistentă la tratamentul medicamentos.

Totodată, diagnosticul cervicitei dispune de o secvențialitate bine determinată, ce presupune următoarele etape:

- **Anamneza** – poate asigura o orientare a clinicianului asupra pacientelor cu riscul de a dezvolta o cervicită cronică, cu evoluție spre o neoplazie cervicală la un moment dat, iar din acest punct de vedere se poate distinge:

I. *risc minor*:

- femei fără activitate sexuală;
- cele care folosesc contraceptivele de tip barieră (prezervativ, membrane etc.);
- femei cu vârsta de peste 60 de ani;
- femei la care s-au practicat examene citologice cervicale periodice;

II. *risc mediu*:

- femei cu activitate sexuală obișnuită;
- femei cu avorturi și/sau nașteri multiple în antecedente;
- femei care prezintă ectropion cervical persistent;

III. *risc major*:

- femeile cu viață sexuală începută devreme (sub 20 de ani);
- cele cu parteneri sexuali multipli;
- femei cu mai multe căsătorii;
- femei care aparțin unui mediu social cu nivel foarte scăzut, cu igienă sexuală precară sau absentă.

- **Cercetarea secreției exfoliative**
- **Examenul clinic ginecologic complet și corect.** Medicul care investighează cervixul observă o zonă violacee, eritematoasă, inflamată, ce poartă curent numele de eroziune sau ectopie. Majoritatea femeilor care au o eroziune cervicală nu întâmpină niciun fel de

simptome, dar în unele cazuri poate apărea sângerarea excesivă după contactul sexual (hemoragie postcoitală).

Biopsia - reprezintă etapa finală a explorării histologice, ce ne conferă și certitudinea histologică a diagnosticului finalizat (efectuat) [15, 29, 55, 157].

Gradul dificultății metodei adecvate de tratament în cervicite este determinat de un șir de factori, printre care o importanță majoră o are stabilirea etiologică exactă a diagnosticului. Deoarece diagnosticul incorect duce la un tratament greșit, ceea ce în majoritatea cazurilor este îndreptat asupra distrucției chirurgicale a țesuturilor și modificărilor patologice [41, 49].

AICCU rămân o importantă problemă socială, economică și medicală, de o stringentă actualitate nu numai pentru ginecologie, având în vedere majorarea frecvenței numărului de cazuri întâlnite de cancer al colului uterin la femeii tinere (până la 30 de ani). S-a constatat că factorii de risc principali ai afecțiunilor de fond și precanceroase ai colului uterin sunt: vârsta fragedă, debutul timpuriu al vieții sexuale, existența unui număr de infecții cu transmitere sexuală, clinica asimptomatică, adresarea tardivă la medic. Diagnosticul cervicitei dispune de o secvențialitate bine determinată, ce trebuie strict urmată conform etapelor de rezolvare, inclusiv realizarea obligatorie a testului Babeș-Papanicolau [31, 48, 63, 173].

1. 2. Valoarea de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau în depistarea timpurie a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin

În ultimii ani, atât în Republica Moldova, cât și în România, în structura incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic pe locul I se plasează cancerul de col uterin cu 46,3% și 40,2% corespunzător [1, 26].

Importanța depistării precoce, prin citotestul Babeș-Papanicolau, a proceselor inflamatorii uterine, în mod special a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU), este dată și de prevalența deosebită în lume a răspândirii cancerului de col uterin (CCU), ce reprezintă astfel prima cauză importantă de mortalitate la femeia de vârstă fertilă și care are în antecedente, de regulă (și proporțional), un proces de tip AICCU [10, 25, 86, 130]. Cervicitele sunt prima cauză de morbiditate, iar CCU este prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă din România, asemănătoare cu cea din Republica Moldova, după cum rezultă și din prelucrarea datelor oficiale pentru anul 2008/2009 [19, 26].

Potrivit datelor OMS, rata mortalității din cauza cancerului de col uterin, în România, este de 2,7 ori mai mare decât în majoritatea țărilor Europei Centrale și de Est și de 6,3 ori mai mare decât media țărilor UE, ceea ce a impus Ordinul MS și CNAS nr. 614 din 29.08.2008 (după

intrarea României în UE, 2007) privind „Aprobarea comisiilor de experți, pentru implementarea unor programe naționale de sănătate“, finanțate din bugetul Fondului Național Unic de Asigurări Sociale de Sănătate, iar CCU se menține ca prima cauză de mortalitate la decadele de vârstă 25-34 ani și respectiv pentru 35-44 ani [18, 39, 40, 148]. Aceste observații evidențiază atât prevalența deosebită, cât și aria de răspândire a populației afectate: persoanele de sex feminin aflate în plin potențial fertil (viitoare mame) și economic (cu mult timp înainte de pensionare).

Cu toate că, actualmente, se discută pe larg problema diagnosticului timpuriu al maladiilor colului uterin, în special al AICCU, algoritmul tradițional al examinării clinice, conduitei și tratamentului acestor paciente necesită reînnoiri permanente. Deseori se practică o abordare (atitudine) chiar agresivă în diagnosticarea și tratamentul acestei patologii, utilizându-se de nenumărate ori doar biopsia colului uterin, ceea ce constituie o abordare greșită. Biopsia neîntemeiată a colului uterin complică supravegherea în continuare și ridică simțitor costul diagnosticului. [21, 41, 55, 111]

În prezent, cea mai eficientă modalitate de prevenire a CCU este screeningul prin citologie cervico-vaginală Babeș-Papanicolau [31, 35, 76, 115, 120, 133, 168], urmată de tratamentul cervicitelor cronice astfel depistate.

Metoda citologică Babeș-Papanicolau, datorită preciziei sale înalte, se consideră una dintre metodele fundamentale de diagnostic a proceselor maligne și de fond ale organelor genitale feminine. Corespondența concluziilor citologice cu rezultatele morfologice ale investigațiilor părții vaginale a colului uterin constituie 79,2-93,4% [16, 57, 135, 157].

Printre avantajele citotestului Babeș-Papanicolau menționăm:

- colectarea materialului fără durere și în siguranță;
- posibilitatea investigației focarului patologic în dinamică: până /și după tratament;
- posibilitatea de diagnosticare a unui proces malign de la debut;
- investigație necostisitoare [9, 35, 63, 150, 155].

Denumirea completă a testului BP pentru determinarea și verificarea ginecopatei care suferă de AICCU este citotest Babeș-Papanicolau și se numește astfel după numele medicilor care, prin cercetările lor, au inventat și definitivat tehnica: dr. Aurel Babeș și dr. Georgios Papanicolau [118, 158, 165, 173]. Dr. Aurel Babeș a efectuat primul citotest în 1926, iar dr. Georgios Papanicolau a standardizat rezultatele acestui test în 5 clase în 1928. Testul Babeș-Papanicolau, sau altfel spus – examenul frotiului citovaginal (BP), poate fi parte a unui examen ginecologic complet sau poate fi o analiză singulară. Acest test BP constă în analiza unei probe de celule (frotiul) recoltate de pe suprafața colului uterin (cervix) și se utilizează pentru a detecta celulele

cervicale anormale și/sau neobișnuite (celule numite „atipice”), pentru a descoperi în acest mod unele semne de inflamație din această zonă (AICCU). În cazul unui test-standard, medicul recoltează celulele de pe mucoasa colului uterin cu ajutorul unei spatule sau a unei periute speciale, apoi acestea sunt etalate pe o lamă de sticlă și sunt ulterior examinate la microscop de medicul de laborator [5, 24, 170].

Metodele de diagnostic al stărilor patologice ale colului uterin sunt bine cunoscute și sunt clasate ca screening, însă până în prezent în practică sunt utilizate insuficient și inconsecvent [1, 38, 41, 60, 89, 111, 135].

În lipsa unui mod unitar de clasificare și determinare clinică a stărilor patologice ale colului uterin, dar și ca o consecință a tacticii conduitei ce se impune, apar un șir de dificultăți și diverse interpretări de către medicii practicieni, care uneori sunt prea radicali sau adoptă o conduită de lungă durată pentru tratament, sau din contra [23, 58, 109, 139].

Testul Babeș-Papanicolau se recomandă a fi efectuat anual după vârsta de 21 de ani (sau 3 ani de la începutul vieții sexuale), deoarece se consideră că infectarea cu HPV are loc în primii ani de la debutul vieții sexuale (18-25 ani). După vârsta de 30 de ani, mai frecvent se consideră că riscul de cancer de col uterin este mai mare. De aceea citotestul Babeș-Papanicolau trebuie efectuat tuturor femeilor cu vârsta cuprinsă între 21 și 65 de ani - în cazul a trei rezultate BP negative, testul se repetă doar la 3 ani [4, 50, 86].

Actualmente, în România, prin efectul legii, există programe de screening al cancerului de col uterin ce cuprind investigațiile citologice după citotestul Babeș-Papanicolau (numit și PAP-test pe filiera anglofonă), și astfel, numai în cazul rezultatelor greu interpretabile, ca urmare a examenului cu valve și prin citotestul BP se efectuează suplimentar colposcopia, biopsia și investigațiile histologice, în cazuri selecționate. Efectuarea screeningului se recomandă femeilor între 25 și 50 de ani, cu un interval de 3 ani, și la fiecare 5 ani femeilor cu vârsta de 50-64 ani, dacă au avut ultimul BP-test negativ sau alte semne subiective/obiective absente. [86, 145]

Implementarea pe larg a screeningului permite depistarea precoce a proceselor patologice benigne ale colului uterin, determinarea factorilor etiologici și efectuarea tratamentului adecvat. [140, 175]

În investigația citologică după Babeș-Papanicolau a frotiului, mai întâi se determină caracterul procesului patologic-inflamator, reactiv, malign; se clarifică apartenența celulelor țesutului dat. [50]

După componența elementelor celulare ale frotiului citologic se efectuează diagnosticul diferențial al proceselor benigne sau maligne. Determinarea gradului exprimării semnelor celulelor atipice este primordial în determinarea procesului benign sau malign.

În Finlanda, datorită implementării screeningului la nivel național, incidența morbidității AICCU și mortalitatea în urma cancerului colului uterin s-a micșorat cu 75-85% [130].

Fiind recunoscut ca cel mai fidel, citotestul BP/PAP s-a impus internațional ca deosebit de eficient pentru evaluarea și depistarea unei AICCU sau a unei forme de CCU. Testul BP, de fapt un screening-test fidel, prezintă următoarele proprietăți, ce l-au impus în practica ginecologică: sensibilitatea este de aproximativ 80%, ceea ce înseamnă că din 10 paciente cu transformări maligne, testul confirmă ca pozitive doar 8, rămânând deci 2 rezultate fals-negative, concomitent sensibilitatea fiindu-i influențată de:

- calitatea frotiului (atenție la recoltare), prelevarea trebuie să fie corect executată;
- experiența medicului de laborator, dotarea tehnică de care dispune (tehnicile computerizate) ameliorează semnificativ această caracteristică;
- pentru a crește sensibilitatea, protocoalele din SUA și din UE recomandă retestarea pacientelor în timp scurt, adică la interval de 1 și respectiv 2 ani (3 teste PAP la 3 ani pentru cazurile selecționate), obținându-se astfel o sensibilitate de peste 99,5% [111, 112].

Specificitatea este de numai 70%, ceea ce înseamnă că din 10 frotiuri considerate patologice pentru procesele inflamatorii (AICCU) de diferite grade, numai 7 sunt cu adevărat cazuri de transformare malignă, celelalte 3 fiind rezultate fals-pozitive, de regulă procese inflamatorii, ce oricum trebuie tratate cât mai repede posibil. Frotiurile modificate sunt urmate eventual de investigații suplimentare de mare specificitate (precum colposcopia, biopsia și/sau examenul histopatologic), astfel nu se pune problema unor intervenții terapeutice nejustificate, imediate în cazul unor situații-limită. Eficacitatea este dovedită de scăderea mortalității, obținută prin implementarea screeningului în masă, în SUA și UE, această scădere atingând 60–75% [57].

Eficiența dovedită de evaluarea rezultatelor screeningului în ariile unde acesta este implementat pe scară largă, de mai mulți ani (UE) a evidențiat următoarele:

- Numărul mediu de zile câștigate pentru viața/persoana testată poate ajunge și chiar depăși 30, ceea ce înseamnă ani buni de viață câștigați pentru fiecare caz depistat, chiar în cazurile II/III reconvertibile de la inflamații grave, când tratamentul se poate efectua fără risc și prin intermediul laserului LLLT [52].
- Costul screeningului este cu mult mai mic decât costurile socio-economice ale tratamentului medical/chirurgical pentru cazurile ce dezvoltă o AICCU sau un CCU.

- Testarea pentru depistarea unei posibile afecțiuni de col uterin reprezintă un veritabil stres psihic, iar decelarea unui frotiu modificat poate fi o adevărată traumă pentru persoana testată. În acest sens, trebuie avizate pacientele că există un număr important de rezultate fals- pozitive: nu orice frotiu modificat înseamnă cancer, iar rostul scriningului este tocmai depistarea timpurie a cancerului de col sau a altor leziuni precanceroase (AICCU), în faze ce asigură un prognostic bun și permit un tratament local deosebit de eficient (conizație, electrorezeecție, DTC - diatermocoagulare, laserterapie invazivă [8].
- Retestarea reprezintă un dublu dezavantaj, deoarece amplifică stresul provocat de prima testare și dublează costurile testării. Există criterii de calitate pentru laboratoarele de citopatologie, în funcție de procentul de frotiuri declarate ca modificate – depășirea procentului de 5% [72, 87].

Prelevarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau (BP), de regulă la consultația ginecologică de rutină, reprezintă un obiectiv important pentru orice medic de specialitate, în primul rând pentru a putea depista la timp un proces inflamator cervical, pentru stabilirea gravității acestuia și a unei atitudini terapeutice adecvate cât mai devreme, metoda fiind deosebit de eficientă în acest stadiu („in situ”) al unui eventual CCU; obiectivul scriningului pentru CCU este depistarea timpurie, în faza preclinică, a unei eventuale neoplazii cervicale intraepiteliale (tip III/IV), iar prin intervenție activă (testarea în masă) a populației feminine cu risc, recoltarea în scop diagnostic, ce se realizează inclusiv la pacientele asimptomatice, fără leziuni macroscopice ale colului uterin, în acest caz doar existența leziunilor obligând, ulterior, și la realizarea unei biopsii.

Materialul ce trebuie prelevat pentru examinarea citopatologică este reprezentat de celulele epiteliale de la nivelul exo- și endocolului, inclusiv de la nivelul joncțiunii scuamocilindrice. Eșantioanele de celule sunt prelevate cu diverse dispozitive (spatule), ulterior fixate sau transportate în mediu lichid (Thin Prep), pentru a fi examinate după colorarea specifică (Babeș-Papanicolau). Acuratețea rezultatelor este influențată atât de tehnica de prelevare și de transport folosită (alternativele enumerate anterior), cât și de condițiile locale cervico-vaginale (perioada menstruală, contactul sexual recent, o inflamație locală coexistentă).

Etapele scriningului presupun și o manevră de recoltare, dar nu este identică particular (lamă/lichid) scriningului, iar acesta devine astfel un proces ce se desfășoară etapizat, urmând anumiți pași (similar metodologiei vaccinărilor):

- stabilirea metodologiei (presupune organizarea procesului, identificarea populației-țintă);
- catagrafierea (registru și identificarea persoanelor eligibile);

- mobilizarea activă (presupune contactarea și programarea pacientei);
- recoltarea BP;
- completarea fișei;
- trimiterea probelor și preluarea rezultatelor de la laborator;
- comunicarea rezultatelor și stabilirea conduitei ulterioare (poate presupune chiar o nouă consultație, în colaborare cu medicul-specialist).

Este necesară elaborarea unei metodologii de screening, ce să cuprindă și să integreze toate segmentele-cheie: medici de familie; medici-ginecologi; medici-citopatologi (histopatologi). [105]

Screeningul de depistare timpurie a AICCU și, implicit, a cancerului de col uterin presupune localizarea superficială a unei AICCU, ulterior a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, care este examenul citologic, și face posibilă depistarea timpurie, inclusiv a cancerului de col uterin [60, 69].

Aprecierea testului BP (PAP-smear test) începe cu determinarea curentă a calității prelevării – suficient/insuficient pentru interpretare. Actualmente, analiza cea mai eficientă a citotestului se face în mediu lichid (Thin Prep), ceea ce crește acuratețea interpretării și fiabilitatea BP (frotiului). Astăzi, citologia este împărțită în 5 tipuri/clase citologice, după Babeș-Papanicolau [79, 120]:

- I. normal – tabloul citologic cu conținut celular normal, celule atipice lipsesc;
- II. inflamator – prezența celulelor epiteliale cu schimbări morfologice neînsemnate (nuclei măriți și celule cu epiteliu metaplaziat) și prezența unor leucocite polimorfonucleare și limfocite, ce denotă de regulă dezvoltarea unei inflamații;
- III. suspect displazic (premalig) – prezența celulelor cu schimbări morfologice a nucleelor monstruoase/multiple) indicate ca „discarios”. Pentru stabilirea diagnosticului final este necesar de repetat investigațiile citologice și/sau histologice.
- IV. tipic neoplazic – prezența celulelor normale și celule cu semne maligne evidente: majorarea masei nucleelor, anomalia citoplasmei (aberații cromozomiale);
- V. malign – prezența unui număr mare de celule atipice, canceroase.

Frotiul Babeș-Papanicolau se consideră normal atunci când toate celulele au dimensiuni și formă normale. Frotiul cu modificări patologice (pozitiv) se admite atunci când sunt depistate celule de formă sau dimensiuni diverse. Pentru determinarea gradului anormal este utilizată terminologia: proces inflamator, deteriorarea celulară între epiteliul minor sau major. În prezența infecției, celulele colului uterin au semne de inflamație și sunt anormale. După tratamentul

infecției, de obicei frotiul BP revine la normalitate. Anume după rezultatul testului PAP este determinat contingentul femeilor care necesită o investigație mai profundă: citotestul Babeș-Papanicolau triază eficient pacientele cu AICCU care vor efectua investigații suplimentare (colposcopie), în vederea stabilirii de către medicul-clinician a conduitei terapeutice. Frotiul Babeș-Papanicolau permite a depista schimbările precanceroase primare și/sau efectuarea unui tratament mai simplu încă din stadiile timpurii. În țările dezvoltate, unde fiecare femeie are posibilitatea de a face o asemenea investigație citologică, mortalitatea prin cancer al colului uterin scade semnificativ [86].

Incidența cea mai mare, în 27 de țări dezvoltate ale Uniunii Europene, este estimată la 34,9 cazuri, iar cea mai scăzută – la 4,2 cazuri (Elveția) [13].

Datoria medicului de specialitate constă în depistarea maladiei încă dinaintea perioadei clinice, numai astfel tratamentul aplicat la timpul convenit are efect deplin.

În funcție de deosebirile componentei celulare a frotiurilor (luându-se în considerație diagnosticul clinic), citologic pot fi recomandate următoarele concluzii:

1. **În frotiu nu se depistează aspecte patologice** (clasa I - după Babeș-Papanicolau).

Elementele epiteliale ale frotiului sunt reprezentate prin celulele epiteliului malpighian și ale epiteliului cilindric, fără modificări atipice.

2. **Tabloul citologic conține:**

- Proces inflamator nespecific (clasa II - după Babeș-Papanicolau). Frotiul conține elemente celulare ale infiltrației inflamatorii (leucocite cu nuclee segmentare, limfocite, histiocite), dar și celule ale straturilor superficiale ale epiteliului multiform, simple sau cu semne ale displaziei: ușor mărite în dimensiuni și cu nuclee, contururile cărora sunt deformate, multinucleate, cu citoplasma neuniform colorată. Schimbările morfologice indicate se depistează nu în toate celulele, ceea ce dovedește starea reactivă a epiteliului.

- Proces inflamator specific (clasa II - după Babeș-Papanicolau). Depistarea în frotiuri, alături de celulele epiteliale obișnuite sau cu semne de displazie, ale schimbărilor caracteristice procesului specific.

- Maladii de fond ale colului uterin (clasa II - după Babeș-Papanicolau). Pentru cervicite sunt caracteristice în frotiuri celule ale epiteliului prismatic, de aceea este obligatoriu de a indica la trimitere spre laborator a diagnosticului clinic. Numai în funcție de diagnoza citologică pot fi identificate particularitățile procesului de tip inflamator, deoarece prezența celulelor infiltrației inflamatorii indică prezența procesului morbid și certitudinea inflamației.

Particularitățile citologice ale frotiurilor în cazurile inflamațiilor colului uterin depind de agentul și de durata procesului inflamator. Tabloul citologic al inflamației nespecifice este de regulă foarte caracteristic pentru acest proces. În frotiu sunt depistate histiocite și o mulțime de leucocite polimorfe, iar în caz de proces inflamator cronic pot fi prezente celule plasmatică și limfocite. Schimbările inflamatorii se extind și asupra celulelor epiteliale, de aceea uneori poate fi determinat produsul de descompunere a acestora.

Pentru a stabili diagnosticul procesului inflamator, este necesară obligatoriu prezența pe frotiu a următoarelor:

- leucocitoză majoră (leucocitoza slabă sau moderată este un fenomen fiziologic);
- celulele epiteliale sunt acoperite complet cu leucocite și/sau este recunoscut ca prezent fenomenul leucofagocitozei;
- prezența celulelor plasmatică și/sau a limfocitelor.

Particularitățile inflamatorii în epiteliu multistratificat, de tip pavimentos malpighian constă în următoarele: în citoplasma celulelor glandulare pot fi descoperite vacuole mai mici sau mai mari, ce deplasează nucleul spre membrană. Se observă nuclee de diferite dimensiuni, nuclee multiple, dar și cariopicnoliză și cariorexis. Spre deosebire de schimbările inflamatorii, în displazie se observă o limită neuniformă a nucleelor (polimorfism) și majorarea, dar și forma neregulată a nucleelor mici. Particularitățile inflamației în epiteliul cilindric cervical sunt: citoplasma celulelor glandulare ale epiteliului cervical nu se determină, este amplasată în grămezi împrejurul nucleului; nucleii pot fi diferiți, după dimensiuni, însă forma este întotdeauna rotundă.

Numai lipsa atipiei clinice pronunțate în procesele inflamatorii și/sau de fond îi permite clinicianului să aplice un tratament conservativ corespunzător. Prezența celulelor epiteliale cu atipie pronunțată, ce se evidențiază în unele forme, apariția nucleilor hipertrofici permit de a clasifica citograma în tipul III - după Babeș-Papanicolau. În aceste cazuri trebuie de repetată analiza citologică după tratamentul antiinflamator corespunzător.

3. Tabloul citologic va corespunde stării precanceroase a colului uterin (displazia epiteliului colului uterin pronunțată; clasa III - după Babeș-Papanicolau). La un grad ușor al displaziei, când histologic este confirmată numai hiperplazia stratului bazal, citologic se depistează celule ale straturilor superficiale și ale celui intermediar al epiteliului plat. Dacă procesul este însoțit de inflamație, atunci în celulele descrise apare atipism. La displazia pronunțată, când hiperplazia bazală a celulelor cuprinde tot stratul epitelial, în frotiurile citologice se depistează celule ale straturilor bazale și parabazale ale epiteliului plat, cu atipism

pronunțat (mărirea dimensiunilor nucleelor, în suprafața tumorală, multinucleare, hipertrofia nucleilor mici) – în aceste cazuri este necesară investigația histologică.

4. **Conform tabloului citologic, se suspectează cancerul de col uterin** (clasele III-IV - după Babeș-Papanicolau). Pentru aceste citograme este caracteristică prezența în cantitate diversă a celulelor straturilor bazal și parabazal ale epiteliului plat, cu semne de displazie pronunțată, dar și a celulelor atipice, dar cu semne incomplete de malignizare, când se impune obligatoriu investigația histologică.

5. **Tabloul citologic corespunde evident cancerului de col uterin** (clasa V - după Babeș-Papanicolau). În frotiuri este depistată o cantitate importantă de celule epiteliale atipice, cu diverse semne de malignizare.

În anul 1988, la Institutul Național pentru Studierea Cancerului din SUA [61, 152] a fost propus un nou sistem citologic în evaluarea testului Babeș-Papanicolau – sistemul Bethesda (TBS – Terminology Bethesda System – Anexa 4). Clasificarea citologică Bethesda este bazată pe termenul SIL (squamous intraepithelial lesion / afectarea intraepitelială a celulelor plate), cu trei tipuri de preparate histologice:

1. Frotiuri fără schimbări citologice, în afectarea intraepitelială sau de malignizare (NILM – negative for intraepithelial lesion or malignancy).

2. Frotiuri „neînțelese”, ce nu permit citologului să determine cu precizie caracterul afectării, însă în același timp nu corespunde normei (ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance/atipia celulelor plate de importanță nedeterminată).

3. Precancer (SIL – squamous intraepithelial lesions/afecțiuni intraepiteliale ale celulelor plate) cu exprimare joasă (LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions) și exprimare înaltă (HSIL – High grade squamous intraepithelial lesions).

Citopatologii actualmente descriu în diverse moduri anomaliile prezente pe lamă, cel mai recomandat fiind interpretarea prin intermediul sistemului Bethesda. Acest sistem diferențiază frotiuri cu grad de malignitate scăzut (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) sau crescut (High-grade SIL), precum și frotiuri cu modificări semnificative ale celulelor scuamoase sau glandulare, dar cu semnificație de proces inflamator cronic (AICCU), evident de etiologie necunoscută (Atipicul Scuamos/Glandular Cells of Unknown Significance: ASCUS/AGCUS). În funcție de încadrarea în aceste categorii, se alege tipul de explorare ulterioară, chiar intervenția terapeutică sau intervalul de retestare [157].

Pentru reducerea morbidității și a mortalității prin AICCU sau a proceselor inflamatorii secundare, se consideră decisive:

- consultarea sistematică citologică și clinică a tuturor femeilor care au viață sexuală, indiferent de vârstă, cu înregistrarea rezultatelor pe cardul de sănătate;
- efectuarea citotestului Babeș-Papanicolau (BP) de rutină, recunoscut de toți ginecologii de pe toate meridianele, și reșezarea acestei activități de comparație periodic „bine codificate” într-un cadru organizatoric corespunzător, precum și instituirea în masă a unui tratament sistematizat ambulatoriu cât mai bine codificat și ușor de aplicat, cum ar fi cel prin laser (R) neinvaziv [7].

Din numeroasele statistici rezultate din analiza citotestelor patologice rezultă că leziunile suspecte apar la 10,5% dintre cazuri, față de 86,5% în situația leziunilor benigne și 3% leziuni suspecte de a fi maligne [1]. Iar implicarea agenților microbieni, parazitari și virali în etiopatogenia colului lezional (AICCU), având ca urmare modificări epiteliale cervicale patologice benigne sau atipice, este exprimată și de aspectele citologice, ce diferă în funcție de tipul agentului etiologic. Conduita de depistare a formelor preclinice și patente de cervicită cronică a dus la impunerea unor etape stricte de evaluare (utilizate și pentru studiul actual):

- interogatoriul dirijat de un chestionar tipizat;
- examenul clinic ginecologic;
- citologia exfoliativă de rutină efectuată tuturor pacientelor implicate în studiu;
- asocierea examenului citologic repetat și a examenului prin biopsie, în cazul unor semne de inflamație, ce au persistat în ciuda unui tratament antiseptic/antibiotic adaptat (spălături vaginale, ovule, antibiogramă etc.).

După datele multor autori [9], în investigațiile etiologice frotiuri ale clasei II după Babeș - Papanicolau (cu schimbări morfologice ale elementelor celulare) au fost depistate la 60% paciente, frotiuri ale clasei I (cu morfologie normală a celulelor) au fost determinate la 21,6% femei, frotiuri ale clasei III - nu au fost depistate.

D. Nanu și coaut. [16], investigând citologic și interpretând rezultatele obținute pe baza sistemului Bethesda pentru 4000 cazuri, au individualizat următoarele categorii citologice: frotiu inflamator – 49%; L.SIL – 6%; HSIL – 1,6%; AGCUS – 0,6%; suspiciune de invazie sau carcinom invaziv – 0,4%.

Localizarea superficială a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, ce este examenul citologic, fac posibilă depistarea timpurie a cancerului de col uterin. În România, deși testele screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămâneau în afara acestor explorări, deși rețeaua de ginecologie dispune de centre de cercetare și depistare timpurie a cancerului de col uterin, ca fiind mai degrabă vorba de

deficiențe organizatorice și funcționale. Rezultatele unui studiu național realizat în 2005/2007 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta, de la 0,5% până la 17%), ceea ce semnifică o totală insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic, până la aderarea la UE [4].

Rolul citotestului Babeș-Papanicolau în profilaxia și tratamentul afecțiunilor cronice (AICCU) ale colului uterin:

1. **Valoarea de screening.** A fost utilizat BP-testul, pentru că tratamentul este cu atât mai eficace, cu cât afecțiunea cronică sau neoplazia sunt depistate în stadii timpurii. Având un rol de semnalizator al unei stări patologice de tip inflamator cronic, determinarea curentă se va efectua la un număr mare de persoane sănătoase și/sau la persoane cu risc crescut, în încercarea de a detecta procesul inflamator cronic aflat într-un stadiu cât mai timpuriu (II). Această metodologie se înscrie în rândul altor teste non-tumorale, cum ar fi mamografia pentru cancerul mamar sau colonoscopia pentru cancerul colorectal.

Introducerea în 100% cazuri a screeningului citologic, ca o condiție principală pentru depistarea timpurie a cancerului de col uterin, poate duce la micșorarea morbidității și a mortalității. În practică, însă, acestor investigații-screening sunt supuse numai 60-65% din populația feminină.

Colectarea frotiului după Babeș-Papanicolau ca test de diagnostic al patologiei colului uterin, într-adevăr a diminuat nivelul mortalității de cancer al colului uterin, însă 50-70% din femei n-au fost totuși vindecate.

Motivele ineficienței screeningului actualmente sunt:

1. cuprinderea insuficient în screening a populației;
2. greșelile de tehnică a colectării frotiului din canalul cervical – accesibilitatea de evaluare a părții epitelului multistratificat de tip pavimentos până la cel cilindric, unde de obicei apar displaziile.

Importanța examinării populației cu risc de cancer de col uterin nu mai constituie actualmente un subiect de discuție. F. Colțescu și coaut. [9] au comparat 2 perioade: anii 1972-1988, când s-a efectuat un citoscrining sistematic la 3 ani al populației cu risc (155.998 examinări și reexaminări), și în anii 1998-2002, când examenul citotumoral a fost efectuat sporadic, surprinzând doar ginecopatele din ambulatoriu și internatele în staționare (21.554 examinări și reexaminări), iar cercetătorii au constatat că în prima perioadă, peste 90% din neoplasmle cervicale, au fost depistate încă din faza intraepitelială. În perioada în care citoscriningul a fost abandonat, a crescut semnificativ numărul adenocarcinoamelor (14,2% pe

an, comparativ cu prima perioadă – 5,6% pe an). Astfel s-a concluzionat că renunțarea la un citoscrining sistematic anulează în 10 ani efectul protectiv al depistării leziunilor preinvazive, deoarece în acest interval se produce conversiunea spre invazie.

2. **Valoarea de diagnostic.** Citotestul-BP, alături de alte date culese de clinician, cum ar fi aspectul, anumite manifestări, anumite teste de laborator alterate, poate ajuta la stabilirea diagnosticului pozitiv al anumitor afecțiuni ale colului uterin, arătând prin eliminare dacă procesul cronic este tumoral sau benign.

În practica ginecologică este necesar de a utiliza metoda în două etape ale diagnosticului maladiilor colului uterin. În prima etapă este oportun de a utiliza 100% screeningul citologic (PAP-test) la examinările ginecologice ale femeilor de toate vârstele, deoarece la fiecare a 4-a femeie se depistează o patologie a colului uterin [56]. Pacientelor cu procese benigne li se administrează o terapie corespunzătoare. La aceste bolnave nu este necesar de a lua biopsia și de a efectua curent examinarea histologică a țesuturilor colului uterin.

Etapă a II-a prevede examinarea suplimentară a femeilor la care au fost depistate celule atipice, cu utilizarea colpocervicoscopiei, biopsiei locale cu investigația de țintire histologică a țesuturilor colului uterin.

Din datele literaturii de specialitate [1, 79], examinarea ginecopatelor în 2 etape permite a diagnostică – la 80% din femeile cu schimbări patologice benigne, deja depistate clinic – procesele de fond, inclusiv cervicitele cronice; la 18% – displazii de diferite grade; la 1-2% – focare suspecte de malignizare.

3. **Valoarea prognostică.** BP-test poate fi uneori folosit (alături de alte investigații generale, ca VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă în cazul afecțiunilor colului uterin) ca marker nespecific de prognostic în aprecierea evoluției unui proces inflamator cronic spre cancer și/sau a răspunsului la tratament și poate ajuta terapeutul în stadializarea bolii, în elaborarea planului terapeutic adecvat persoanei și tipului de afecțiune. S-a constatat că tipurile III-IV determinate preterapeutic au fost asociate cu recidive locale sau cu o evoluție insidioasă spre un proces neoplazic (CCU), față de cazurile cu niveluri moderate, când se indică mai degrabă ca o atitudine profilactică (tip II), iar postterapeutic frecvent se impun prin persistența unor niveluri crescute, când au semnificația unui risc major, ce nu a fost luat în calcul de timpuriu.

4. **Rolul în monitorizarea terapeutică.** Nivelul frotiului BP poate ajuta la monitorizarea tratamentului, indiferent pentru ce conduită terapeutică se indică, în sensul că un nivel scăzut al valorii citotestului Babeș-Papanicolau poate semnifica un tratament eficient, inclusiv pentru un proces inflamator considerat inițial ca fiind grav (la limită), iar o valoare crescută indică un

tratament ineficient, deci o extindere a unui eventual proces neoplazic. Acest rol al BP-test nu trebuie nici absolutizat, nici negat, ci trebuie interpretat în context clinic și coroborat cu alte date clinice și unele paraclinice (precizate).

5. **Valoarea predictivă a citotestului-BP** - se asociază cu anumite tipuri de celule inflamatorii, inclusiv tumorale, cum ar fi receptorii hormonali și pot să indice că un anumit tip de inflamație cronică displazică sau neoplazică, va răspunde mai bine la un anumit tip de tratament. În acest caz frotiul prelevat prin citodiagnostic fals-negativ/fals-pozitiv (de interpretat în context clinic/paraclinic), și abordarea profilactică a unui proces inflamator cronic (AICCU) poate fi monitorizată eficient prin citotest BP, metodă puțin agresivă și ieftină, în comparație cu biopsiile, puncțiile, conizația, celiotomia exploratorie etc. De asemenea, se poate trece rapid de la un tratament cu laser neinvaziv (LLLT) la un tratament cu laser invaziv, diatermocoagulare, conizație sau intervenții radicale pe cale înaltă [10, 24, 57, 61].

6. **Indice de supraveghere.** După terminarea aplicării schemelor terapeutice, pacientele pot primi în continuare îngrijiri medicale sau pot fi supravegheate, cu scopul detectării timpurii a recidivelor. Iar BP ne poate oferi informații utile privind posibilitatea unei recidive inflamatorii ori tumorale, dacă valorile acestora au o creștere semnificativă, ca urmare a unui tratament considerat oportun (inițial).

Principiile care stau la baza supravegherii pentru cei responsabili de depistarea, diagnosticul, tratamentul și urmărirea continuă a ginecopatelor cu leziuni (AICCU și maladii de fond) ale colului uterin, recomandate în anul 2003 [1] de Anton C., rămân actuale și în prezent:

1. evidența controlabilă cu un sistem de lucru în echipă completă (medic de familie, ginecolog, citolog, bacteriolog, morfopatolog);
2. tratament individualizat pentru fiecare caz, cu aprecierea factorilor de risc și de dezvoltare a patologiei colului uterin;
3. instruirea continuă și echilibrată a cadrelor medicale;
4. asimilarea datelor noi, obținute din știință și în practică;
5. oferirea pentru pacientă a unor informații clare, prin educație sanitară, pentru a o cointeresa activ în tratament;
6. conduita recomandată cu insistență de OMS (2003) – combaterea tabagismului, schimbarea stilului de viață și a dietei femeilor, în general, și a celor cu AICCU, în mod special.

Importanța citotestului Babeș-Papanicolau constă în faptul că este singurul recunoscut pe plan internațional pentru depistarea leziunilor inflamatorii și preneoplazice (displaziilor), ce nu au o simptomatologie evidentă, să fie posibil de standardizat. Cu 8-10 ani înainte de declanșarea unei posibile evoluții maligne, există posibilitatea de tratament a unei leziuni inflamatorii cronice (AICCU sau preneoplazice, deci și posibilitatea profilaxiei din timp a unei leziuni neoplazice cu o mortalitate (CCU) de 98% [25, 41].

În scopul profilactizării proceselor de malignizare și/sau pentru diagnosticul precoce al patologiei colului uterin, inclusiv al AICCU, este util de a efectua screeningul citologic după Babeș-Papanicolau la examinările ginecologice, în diferite perioade ale vieții femeilor, ceea ce va permite aplicarea tratamentului corect și vindecarea completă.

1.3. Conduita și metodele de tratament ale afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin în practica ginecologică actuală

În pofida extinderii concepțiilor actuale asupra genezei majorității maladiilor ginecologice și sporirii arsenalului medicamentelor utilizate în practica cotidiană, tratamentul AICCU nu este suficient de eficace, vindecarea survenind în numai 45,0-69,2% din cazuri [65]. Variantele terapiei locale, utilizate de specialiști în tratamentul afecțiunilor colului uterin, se bazează, de cele mai multe ori pe formulele medicamentelor, cele mai multe de sinteză, și care deseori nu conduc la asanarea completă a focarului, totodată produc frecvent dereglarea microbiocenozei și a imunității locale [70, 147].

Indiscutabil, că rezultatul pozitiv al tratamentului depinde atât de metodele medicamentoase tradiționale aplicate, cât și de căutarea unor noi metode de tratament alternative, nemedicamentoase [43, 135].

Una dintre metodele tratamentului patologiei colului uterin este cea medicamentoasă, ce se exprimă prin aplicarea locală a remediilor medicamentoase de sinteză. Anterior pe larg se utilizau:

- remedii antibacteriene - emulsii, ovule, unguente cu diverse antibiotice;
- remedii antiseptice - betadina, chlorhexidina;
- remedii ce sporesc coagularea locală - apă oxigenată, vagothyl, solcogyn;
- substanțe ce ameliorează regenerarea - vitamina A, ulei de cătină, ulei de măcieș.

Se presupunea că utilizarea tamponelor cu unguent protejează eroziunea de pe colul uterin și stimulează procesele regenerative. Însă evaluarea rezultatelor la distanță ale acestui

tratament a constatat că durata tratamentului este îndelungată, puțin eficace și, deseori, poate provoca iritații locale. Din aceste considerente, actualmente tamponanele cu unguent nu sunt recomandate în tratamentul patologiei colului uterin, ba sunt chiar contraindicate [82].

Dintre preparatele antibacteriene, cel mai renumit este clorofiliptul (un antiseptic local), extras din frunzele eucaliptului, ce are o acțiune bacteriostatică asupra stafilococilor antibioretistenți în concentrație $6,2 \pm 0,07 \mu\text{kg/ml}$ și acțiune bactericidă în concentrație de $12,6 \pm 0,15 \mu\text{kg/ml}$. În pofida utilizării îndelungate în medicină a clorofiliptului, producerea și standardizarea acestuia prezintă un șir de neajunsuri. Tehnologia producerii preparatului constă în mai multe etape de lungă durată, include prelucrarea termică și chimică a produsului final, ce conține radicali în legătură cu grupe labile de fenol și aldehide, clor instabil. Din aceste considerente, producerea preparatului necesită răcirea, protejarea de lumină și păstrarea în apropiere a unui mediu neutru, pentru conservare, iar unele manevre pot influența negativ păstrarea integrală a componentilor preparatului [97].

La baza tratamentului cu preparatele de felul vagothylului stă coagularea chimică. În urma unor studii s-a constatat că vagothylul acționează superficial, coagulând stratul superior al epiteliului afectat patologic. Cura de tratament include 8 - 10 proceduri, totodată vagothylul se extinde și provoacă arsuri ale exocervixului și ale pereților vaginului, conducând la dezvoltarea proceselor proliferative secundare [97, 146].

Preparatul solcogyn, utilizat de unii ginecologi, reprezintă un amestec între acizi organici și neorganici, are acțiune coagulantă țintită specifică asupra epiteliului cilindric (endocervix). La utilizarea solcogynului este necesară repetarea manoperei de mai multe ori, pentru a coagula și exocervixul, de aceea tratamentul durează un timp îndelungat. Iar la efectuarea repetată a procedurilor, se poate accentua acțiunea acizilor asupra epiteliului sănătos, cu efecte greu previzibile (din cauza iritației intense și cronice) [107, 135].

Actualmente există multe metode de tratament ale AICCU, ce obligatoriu includ diferite remedii cu acțiune locală. Unul dintre acestea este betadina, ce posedă un spectru larg de acțiune antibacteriană - substanța activă a betadinei (200 mg de iod-povidonă) intră în componența unui supozitor (ovul) [30, 34, 92]; betadina prezintă o combinație complexă a iodului și polimerului sintetic - farmacologic polimerul este absolut inactiv, prin urmare, efectul curativ al remediei se datorează doar iodului. Iodul aparține grupei antisepticelor halogene, spectrul acțiunii cărora se extinde asupra bacteriilor Grampozitive și Gramnegative, a ciupercilor, a virusurilor și protozoarelor [149]. Acțiunea bactericidă a iodului este condiționată de proprietățile lui pronunțate de oxidare, interacționează activ cu aminoacizii, în cele din urmă se schimbă structura

proteinelor. Iodul formează cu proteinele - iodamine, provocând coagularea și/sau lichidarea microorganismelor.

Este de menționat, pe de o parte, că doar conținutul iodului din componența remediului asigură acțiunea bactericidă; pe de altă parte, la 3,6% din femei s-a constatat intoleranță individuală față de betadină: edeme și prurit în regiunea organelor genitale, fapt ce a necesitat renunțarea la tratament.

Astfel, există și cazuri, în care este nevoie de aplicat betadina cu precauție și sub controlul nivelului hormonilor tiroidieni, și anume: sensibilitatea mărită la iod, dereglarea funcției glandei tiroide, necesitatea utilizării îndelungate a remediului.

Necesitatea unor antiseptice chimice eficiente și inofensive este actuală pentru toate domeniile medicinei, inclusiv pentru ginecologie. Unul dintre cele mai des utilizate remedii medicamentoase în practica cotidiană se consideră a fi chlorhexidina [34, 37]. Concentrația remediului utilizat pentru dezinfectia vaginului, care diminuează numărul microorganismelor patogeni, în funcție de situația clinică, variază de la 0,05% la 4%. Chlorhexidina este activă în privința bacteriilor Grampozitive și Gramnegative, infuzorilor și virusului herpetic, iar în funcție de concentrație are acțiune bacteriostatică sau bactericidă. Un efect benefic al tratamentului medicamentos se observă la utilizarea ovulelor vaginale cu chlorhexidină, de 2 ori pe zi. Însă rezultatul pozitiv va fi constatat numai după un tratament îndelungat, urmat și de riscul diminuării imunității locale și de apariția disbacteriozelor.

Conform datelor cercetătorului E. Kira [97], pe fond de tratament al AICCU cu chlorhexidină s-a majorat înșămânțarea lactobacteriilor de la 29,9% până la 50,6%, dar totodată s-a constatat [77] că la mărirea concentrației de până al 1% și mai mult, la 13% femei au apărut acuze ca pruritul și durerile vaginale. Mai mult decât atât, sunt descrise câteva cazuri de afecțiuni descuamative ale mucoasei vaginului.

Există date științifice [161] despre dezvoltarea rezistenței la antiseptice în urma utilizării acestora fără prescripție medicală, dar și la utilizarea pe larg în diferite produse pentru igiena personală și intimă.

În cazul irigațiilor vaginale repetate cu preparate antibacteriene și antiseptice, se observă concomitent o diminuare a florei specifice a vaginului, a lactobacililor vaginali, în același timp crește prevalența *Gardnerella vaginalis* și a bacteriilor anaerobe, ce contribuie la dezvoltarea disbacteriozei vaginului, cu efecte generale secundare, unele redutabile [83, 101, 114].

Totodată, metoda medicamentoasă combinată eventual cu spălaturile vaginale și diferite alte antiseptice (extrem de diversificate), în tratamentul afecțiunilor colului uterin se evidențiază

prin simplitate și accesibilitate, de aceea mai mulți cercetători și medici o recomandă sau o utilizează în practica zilnică [72, 106]. Însă variantele terapiei locale, utilizate de ginecologi și chiar de medicii de familie, în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin se bazează, în majoritatea cazurilor, pe preparatele antibacteriene și forme medicamentoase antimicotice, antiprotozoarice și antibiotice în general, care de cele mai multe ori nu duc la asanarea completă a focarului, dar mai și dereglează concomitent microbiocenoza și scad imunitatea locală a mucoasei tractusului urogenital, ca urmare ducând la apariția candidozelor secundare și la dismicrobism local semnificativ.

Medicina modernă nu poate fi concepută fără noile tehnologii, bazate pe principiile fizicii cuantice [11, 132]. Una dintre cele mai importante descoperiri din acest domeniu este laserul [14, 121, 125]. Laserul s-a impus cu succes în medicină ca un instrument atât de cercetare, cât și de diagnosticare, profilaxie, terapie medicală (LLLT) și chirurgie [46, 96, 123, 127, 163]. Astfel, în ultimul deceniu s-a constituit o nouă știință multidisciplinară - biofotonica, ce utilizează lumina (tehnologia electromagnetică) în proceduri și produse (dispozitive și aparate) cu aplicabilitate în medicină [95, 105]. Dezvoltarea și diversificarea aplicațiilor medicale ale laserelor au elucidat o mulțime de aspecte privind interacțiunea radiației laser cu materia vie, dar totodată a creat o serie de probleme necunoscute, legate de proprietățile de absorbție, dispersie și reflexie *in vivo* [160].

Țesutul biologic este neomogen, cu variații individuale semnificative, de care depinde răspunsul biologic și, în final, efectul profilactic și terapeutic [45, 124]. Proprietățile de absorbție sunt determinate de biochimia țesutului, iar proprietățile de dispersie – de morfologia țesutului. În organismul uman, principalul substrat de absorbție în spectrul roșu (R) și cel infraroșu (IR) apropiat îl constituie apa, oxigenul, hemoglobina și melanina. Modificările morfopatologice și biochimice din țesuturi, însoțite de acumularea de lichid, duc la modificarea semnificativă a coeficienților de absorbție și de reflexie proprii [153, 102]. Din aceste considerente, problemele majore cu care se confruntă marile companii producătoare de lasere terapeutice din lume sunt optimizarea metodologiilor și tehnologiilor terapeutice, găsirea unor soluții eficiente pentru dozarea individuală, compararea și monitorizarea efectului terapeutic [126]. Astfel, laser-biofotometria bazată pe fenomenele de absorbție și de reflexie a spectrului infra/roșu (IR/R) din țesuturi, concepută și utilizată inițial pentru dozarea și monitorizarea terapiei laser, s-a dovedit a fi extrem de utilă în depistarea și monitorizarea evoluției proceselor inflamatorii acute, în profilaxia și monitorizarea eficientă a evoluției și a tratamentului celor cronice (AICCU - în lucrarea actuală) [91, 99].

Aparent, nu există nicio diferență, între lumina produsă de un bec și cea produsă de o

sursă laser. Totuși, radiația laser este complet diferită de lumina obișnuită, iar în Anexa 3 este prezentată comparația acestor însușiri, cu mențiunea că unele dintre acestea sunt în legătură foarte strânsă (coerența și monocromaticitatea, concentrarea energiei și divergența).

Radiațiile γ , razele X, radiația ultravioletă (UV), lumina vizibilă, undele infraroșii (IR), undele milimetrice, microundele, radiația laser (inclusiv LLLT), undele de radiofrecvență și câmpurile electromagnetice emise de sistemele de transport al energiei electrice și de aparatajul electrocasnic și industrial sunt toate părți ale spectrului electromagnetic. Toate acestea sunt caracterizate de diferite frecvențe (sau lungimi de undă) și produc efecte biologice diferite. În legătură cu radiația electromagnetică se vorbește în alți termeni, ca „unde” de energie. Totuși, la frecvențe foarte înalte, undele electromagnetice acționează și ca particule, iar energiile acestora cresc pe măsură ce se mărește frecvența radiației [171]. Asimilarea energiei electromagnetice cu energia unui flux de particule este importantă, deoarece energiile fotonilor (energia/particulă) sunt un factor determinant major al efectelor biologice induse, inclusiv cele din terapia și profilaxia medicală (așa-numitele „terapii prin lumină”) [6, 12, 74, 103].

La frecvențe mai joase, începând din spectrul UV îndepărtat, spectrul vizibil etc., energiile fotonilor sunt mult mai mici decât cele necesare ruperii legăturilor chimice și această parte a spectrului este desemnată cu numele de radiații neionizante (din care face parte și laserul neinvaziv (LLLT) utilizat în medicină și în actuala lucrare).

Energiile purtate de radiația electromagnetică sunt, în general, mult mai mici decât cele asociate legăturilor biochimice, iar pentru mișcarea browniană până la $3,7^{\circ}\text{C}$, $Kt=0.027$ eV. Prin urmare, efectele directe ale microundelor la nivel molecular sunt excluse, cel puțin în măsura acceptată, că saturarea dielectrică nu reduce energia anumitor legături între lanțul principal și câmpurile colaterale ale macromoleculelor, ceea ce semnifică, în ultimă instanță, modul în care acționează în sens terapeutic undele electromagnetice, indiferent de spectru și celelalte particularități parametrice (utilizarea undelor electromagnetice în medicină a implicat mai ales undele laser - LLLT - și microundele, efectul cărora a fost studiat pe larg, și comparativ în medicină, situație ce s-a extrapolat și la studiul actual).

Efectele biologice ale luminii au loc și în orice altă parte a spectrului, și în zona ce cuprinde UV îndepărtat, lumină vizibilă și razele infraroșii, iar efectele biologice depind de energia fotonilor, aceasta produce preponderant excitarea electronică, ce poate avea loc până la 300 GHz. La frecvențele undelor milimetrice, microundelor și mai jos, efectele biologice se produc datorită inducerii curenților în materialul iradiat și a excitării mișcărilor moleculare. Eficiența încălzirii produse la aceste frecvențe depinde de adâncimea de pătrundere a radiației

electromagnetice în mediul biologic și de proprietățile intrinseci ale acestuia. La frecvențe mai mici de 1 MHz, câmpul electromagnetic este slab absorbit de mediile biologice (oameni și/sau animale), iar capacitatea de a induce încălzire devine foarte redusă (LLLT) [112, 113].

Actualmente, în practică are o răspândire largă o metoda principal nouă - laserterapia neinvazivă (LLLT). La baza laserterapiei neinvazive stă focalizarea fluxului optic laser ce presupune concomitent generarea electromagnetică a propagării pe sectoare diferite ale diapazonului spectrului vizibil. Acronimul „laser” este abrevierea compusă din literele incipiente ale frazei ”Light Amplification by a Stimulated Emission of Radiation” (LASER), ceea ce în traducere din limba engleză înseamnă de fapt un concept revoluționar: „lumină amplificată prin stimularea emisiei radiației” [68, 69].

Încă de la începutul secolului al XX-lea, în anii 1916 -1917, Albert Einstein a formulat primele considerații despre lumina-laser [3], intuind deja posibilitățile sale terapeutice. Primul aparat laser funcțional a fost construit abia în anii '60 de către Th. Maiman și avea ca mediu activ un cristal sintetic de rubin, pompat cu impulsuri de tip „flash”. Primul laser cu gaz a fost construit de fizicianul iranian Ali Javan în 1960, folosind un amestec de heliu și neon, ce producea fascicule cu lungimea de undă de 1,5 micrometri (infraroșu apropiat), spre deosebire de laserele actuale cu He-Ne, ce emit în general în domeniul vizibil, la 633 nm. Cercetătorii ruși N.G. Basov și A.M. Prohorov, precum și americanul C.H. Townes, în 1964 au devenit laureați ai premiului Nobel pentru descoperiri în domeniul medicinei cuantice. Menționăm, că România este a treia țară ce a realizat în anul 1962 un dispozitiv ce a produs unde laser, fiind reprezentată de colectivul de cercetători condus de I. Agârbiceanu, un laser cu gaze în amestec de heliu-neon, pe radiația IR de 1,15 micrometri, iar maghiarul Andrei Mester, a fost primul din lume care a propus și utilizat în medicină terapia laser LLLT, la începutul anilor '60, sub denumirea de „low light laser therapy”.

În afară de materialul utilizat curent pentru construcția dispozitivelor, laserele mai pot fi diferențiate și după alți trei parametri:

1. Lungimea de undă a radiației emise - laserul produce o undă electromagnetică sinusoidală, caracterizată de lungimea de undă. Acest parametru este definit ca distanța dintre două maxime sau minime ale unde, se măsoară în nanometri și/sau angstromi ($1 \text{ nm} = 10^9 \text{ m}$ sau $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$).
2. Puterea - acest parametru depinde de energia fiecărui foton și de numărul total emis în unitatea de timp.
3. Modul de emisie – raza laser poate fi emisă în mod continuu sau discontinuu.

Ațiunea de bază a factorului laser este fluxul corect direcționat. Iradierea direcționată

constă în faptul că aceasta se formează după stimularea atomilor substanței de lucru în câmpul electromagnetic. Deosebirea principală a acestei iradiere constă în principiul generării și intrării fluxului energiei electromagnetice în diapazonul optic, ce caracterizează iradierea din raza mică de consum, cu următoarele capacități: de monocromaticitate, capacitatea concentrării mai multor densități ale energiei optice pe suprafețe mici de iradiere și controlul dozării exacte [85].

Laserul ar putea fi numit deci și lumină „pură” (magică), având în vedere parametrii definatorii:

1. Omogenitatea - lumina obișnuită este alcătuită dintr-o sumă de fotoni cu diferite lungimi de undă și cu fază nesincronizată; în cazul radiației laser, datorită emisiei stimulate, toți fotonii vor avea aceeași fază.
2. Direcționalitatea - lumina obișnuită are un caracter puternic divergent, ce o compune și se deplasează pe direcții neparalele. Fasciculul laser este alcătuit din fotoni ce se deplasează pe direcții riguros paralele.
3. Monocromaticitatea - spre deosebire de lumina Soarelui, ce este alcătuită din fotoni alternativi cu diferite lungimi de undă, radiația laser emisă este determinată de o frecvență într-o distribuție Gaus a modului de oscilație multiplu (aceeași lungime de undă).
4. Intensitatea (densitate luminoasă $1 \text{ u} = 1 \text{ stilb}$) - datorită puternicei concentrări a fasciculului produs de laser, densitatea de (info) energie a acestuia este deosebit de mare. Un bec obișnuit (70-100 W) dă o lumină de ordinul a 1000 de stilbi, în timp ce un laser cu o putere de doar 10 mW produce o lumină cu o putere de 10¹² stilbi [171].

Polarizarea reprezintă orientarea luminii în spațiu, după o singură, unică direcție prestabilă; monocromaticitatea presupune o singură lungime de undă, ceea ce îi asigură puritatea: coerența constituie prezența în timp, dublată de aceea din spațiu și asigură absoluta direcționalitate a radiației stimulate și amplificate (a luminii LASER) [81].

Iradierea laser se constituie din unde electromagnetice în diapazonul vizibil și a părții de vecinătate a spectrului de lumină (de la ultraviolet până la infraroșu). Iradierea electromagnetică are caracter de acțiune continuă (ondulator și cuantic). Pe de o parte, acestea sunt unde electromagnetice ce au frecvență (lungime de undă, fază, amplitudine), pe de altă parte, determină un flux de particule elementare – fotoni (cuante de lumină), având capacitatea energiei de mișcare - energia fotonilor este indirectă lungimii de undă a iradierii electromagnetice: cu cât este mai scurtă, cu atât energia fotonului este mai mare [71, 91, 116].

Diapazonul optic complet cuprinde sectoarele spectrului undelor electromagnetice – ultraviolete, vizibile și infraroșii cu lungimea de undă de la 0,1 μm până la 1 μm .

În baza datelor clinice și experimentale se presupune caracterul acțiunii biologice a iradierii laser, că este determinată, în mai mare măsură de polarizare, decât de coerență.

În medicina clinică, semnul de bază al laserului este puterea iradierii. În funcție de parametrii fizico-tehnici, laserele se împart în cele cu energie înaltă (chirurgicale), și cele cu energie joasă (neinvazive, terapeutice).

Acțiunea laserilor cu energie joasă (utilizați în terapeutică) nu provoacă afectarea organismului, duc la schimbări fiziologice în organism, realizându-se astfel diferite efecte terapeutice. Prin terapie cu laser de energie joasă (LLLT) se înțelege acțiunea de la care segmentul organismului supus energiei din lumină își ridică temperatura cu cel mai mult 1°C, iar în baza creșterii schimbului de substanțe (a metabolismului) și activării regionale a fluxului sanguin, iradierea joasă poate duce doar la creșterea temperaturii locale în țesuturi [52, 73, 122].

În terapia laser cu energie joasă sunt utilizate razele optice cu intensitate joasă (nu mai mult de 10 mW/cm). În literatura engleză de specialitate, pentru exprimarea acestui tip de laser este utilizat termenul LOW LEVEL LASER THERAPY (LLLT), propus în 1988 de T. Ohshiro [121].

Laserul este singurul sistem terapeutic ce nu creează stres chimic (oxidativ) – un efect secundar la toate celelalte tipuri de medicație (antiinflamatorie, cicatrizantă etc.) [124].

Termenul de „medicină cuantică” vorbește despre nivelurile de securitate a acțiunilor iradierii electromagnetice asupra omului, caracteristice proceselor schimbului informațional dintre celulele organismului [125].

Reacția de răspuns al organismului la iradierea laser este reacția integral-sistemică, ce include și schimbări la nivelul celulelor, țesuturilor, organelor și sistemelor de conducere ale organismului. Schimburile de adaptare în organism, după acțiunile terapiei cuantică, sunt însoțite de creșterea hemodinamicii regionale, majorarea nivelului metabolismului energetic în celule, ameliorarea microcirculației și troficității țesuturilor [110]. În practică sunt utilizate aparate laser cu cele mai importante caracteristici: siguranță în lucru, securitate sporită pentru medic și/sau pacient. Actualmente nu sunt atestate contraindicații specifice privind utilizarea laserterapiei neinvazive [2, 80, 134].

În afecțiunile colului uterin și în complicațiile redutabile ale acestora, tratamentul prin laserterapie neinvazivă (LLLT) este de o stringentă actualitate și prezintă o importanță practică deosebită [4, 59], globală pentru ginecologia contemporană, deoarece afecțiunile cronice ale colului uterin ocupă un loc primordial în structura morbidității și mortalității feminine de pretutindeni. Prin numărul lor covârșitor, aceste afecțiuni impun rezolvarea printr-o metodă

standardizată și eficientă, ceea ce nu era posibil până la apariția LLLT, când terapia ambulatorie cuprindea o serie de criterii etiologice, manevre și/sau atitudini extrem de diverse, cu efecte inconstante și dificil de aplicat [62].

Iradierea moderată cu IR determină constant vasodilatație subpapilară, crește deosebit de intens debitul sangvin, accelerează metabolismul local cu preponderență a catabolismului și/sau favorizează stimularea troficității locale, a resorbției celulare, a activității glandelor sudoripare sau a celor endocrine, iar efectul de la nivelul terminațiilor nervoase se traduce prin analgezie.

Efectele clinice extraordinare, ce se evaluează constant în cazul leziunilor cronice:

- efect de miorelaxare, de reducere a contracțiilor musculare, de relaxare a fibrelor și fibrilelor musculare, de unde și recomandarea curentă de a fi folosit în afecțiuni în care este prezentă contractura sau spasticitatea (afecțiuni cronice);

- efect antiedematos, de resorbție a edemelor chiar de la primele ședințe, de unde valoarea deosebită a laserterapiei în procesele inflamatorii;

- efect bactericid și antiviral;

- efect biostimulant și trofic tisular; este un efect rapid și o dată instalat, unul dintre cele mai benefice pentru pacient; modalitatea de instituire locală este complexă, începând cu modificările circulatorii și regionale, instalarea vasodilatației, a permeabilității vasculare, prin aport de substanțe nutritive și oxigen, îmbunătățirea tranșantă a capacității de epurare a produșilor metabolici sau factorilor inflamatori locali, cu resorbția exudatelor de fibrină.

Contraindicațiile laserului neinvaziv (LLLT):

- iradierea directă a glandelor cu secreție internă (în special a tiroidei);
- iradierea directă a ochilor - pot avea loc modificări ireversibile ale retinei, de aceea este necesară întotdeauna protejarea ochilor terapeutului și ai pacientului, cu ochelari speciali;
- iradierea directă a zonelor maligne;
- pacienți extenuați sau cu boli febrile;
- medicația imunosupresivă;
- aplicații pe abdomen în timpul gravidității;
- pacienții purtători de implanturi cardiace (nu trebuie iradiat toracele).

Pentru a da rezultate, este necesar un minimum de 6 - 10 ședințe de tratament. O ședință de laserterapie durează de la câteva zeci de secunde la câteva minute, în funcție de mărimea zonei de tratat, profunzimea durerii, densitatea, frecvența undei laser și puterea sondei.

Analiza reacțiilor organismului la terapia laser permite concluzia că există un adevărat sistem integral de efecte, ce include modificări la nivelul celular/tisular și ale sistemelor de control din organism (SRE).

Se utilizează frecvent două metode importante pentru iradierea pielii și mucoaselor, una intravenoasă a sângelui cu laser (IIS) din spectrul roșu și o iradiere percutanată simultană în spectrul infraroșu, proiectând fasciculul pe organele bolnave.

Iradierea intravenoasă a sângelui (IIS) este dovedit experimental a avea următoarele efecte: corecția imunității umorale și/sau celulare; creșterea rezistenței nespecifice a organismului; ajustarea reologiei sângelui și a microcirculației periferice; reglarea potențialului hemostatic sanguin; efect vasodilatator; normalizarea condiției acido-bazice sanguine; îmbunătățirea transportului de O₂; normalizarea activității proteolitice a sângelui; intensificarea activității antioxidative a sângelui; stabilizarea peroxidării lipidice a membranei celulare; stimularea eritropoiezei; reabilitarea ADN/ARN lezat prin iradiere ionizantă; normalizarea unor procese metabolice ce implică proteinele, lipidele și glucidele; stimularea proceselor regenerative.

Rezultând din analiza publicațiilor din domeniu constatăm, că tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin prezintă o problemă de cercetare actuală și metoda propusă de folosire a laserterapiei este una ieftină de tratament, fără efecte secundare, cât și o metodă de profilaxie eficientă a cancerului colului uterin.

Așadar, drept scop al cercetării date este aprecierea clinică și citodiagnostică a valorii terapeutice a laserterapiei neinvazive în cazul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin și argumentarea unui algoritm de conduită.

Obiectivele de bază propuse în studiul dat constau în asocierea prelevării citotestului Babeș-Papanicolau pentru depistarea timpurie a evoluției procesului inflamator cronic al colului uterin (AICCU) și propunerea unei modalități noi de tratament nemedicamentos (LLLT).

Studiul științific prezent a fost îndeplinit pe baza proiectului „Metode complexe nemedicamentoase în profilaxia și tratamentul afecțiunilor colului și cavității uterine” (2010-2012) din cadrul Programului de colaborare bilaterală între Academia de Științe a Republicii Moldova și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică din România.

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Procesele inflamatorii cronice de la nivelul colului uterin sunt o problemă medico-socială și economică majoră, afectând peste 15-30% din populația feminină, ceea ce creează absenteism de la locul de muncă, infertilitate, stres, costuri mari pentru medicamente.

2. AICCU netratate corespunzător sau incomplet, după 8 - 10 ani pot duce la displazii și neoplazii, dificil de tratat și de vindecat, dacă nu sunt depistate timpuriu, la costuri majore.

3. Complexitatea și insinuoziitatea evoluției și/sau uneori evoluția asimptomatică, lipsa de receptivitate a femeilor la controalele periodice pentru AICCU au determinat implementarea prin lege a metodelor citologice de screening (BP-test) de depistare, intensificarea metodelor locale de tratament ce se impun și căutarea unor metode noi, nemedicamentoase de tratament, cum ar fi cea cu laser neinvaziv (LLLT), atât pentru profilaxia eficientă a CCU, cât și ca un tratament eficient pentru cervicitele cronice, alternativă a medicamentelor de sinteză cunoscute, ce s-au dovedit în timp a fi insuficiente, în general cu numeroase contraindicații, cu multe efecte nocive secundare și o eficiență relativ scăzută.

4. Laserterapia neinvazivă LLLT ar putea reprezenta atât o modalitate mai ieftină de tratament anodin, fără efecte secundare, cât și o metodă de profilaxie eficientă a cancerului colului uterin.

5. Metoda se poate aplica inclusiv ambulatoriu, medicul specialist beneficiind de un instructaj relativ simplu, fără dotări speciale, cu excepția aparatului.

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare din totalul de 3660 ginecopate, ce s-au adresat centrului Medical Themis-Art (Iași, România) în perioada anilor 2009-2012, la 378 (10,3%) a fost stabilit diagnosticul de „cervicită cronică” (AICCU); 252 paciente din ele (selectate randomizat) cu afecțiuni inflamatorii cronice nespecifice ale colului uterin (infecțiile sexual-transmisibile au fost excluse din start de la etapa selectării eșantionului) și au fost riguros examinate, conform unui „Chestionar observațional” prospectiv, special elaborat (Anexa 1).

În lotul de bază - I (A) - la 126 paciente a fost utilizată metoda laserterapiei neinvazive a AICCU (propusă și aplicată de autorul cercetării), iar în lotul de comparație - II (B) – la 126 paciente a fost utilizat tratamentul obișnuit, ce se efectuează curent (spălături vaginale, ovule cu betadină) în cabinetele ginecologice de pretutindeni. Toate pacientele au fost tratate de autor în condiții de ambulatoriu, cabinet CMI autorizat, conform brevetului BTL nr. 10/25.10.2000 pentru aplicarea laserului neinvaziv (LLLT), cu aparatura BTL-10 (staționar) și BTL-2000 (portabil).

Procedurile în lotul A și B s-au efectuat numai după prelevarea și obținerea rezultatului citotestului Babeș-Papanicolau, atât inițial, cât și peste 6 luni de la tratament, ce rămâne astfel una din metodele de bază în diagnosticul AICCU, a proceselor maligne și de fond ale colului uterin. Pentru determinarea numărului optim de femei incluse în studiu, astfel ca eșantionul să fie reprezentativ, a fost utilizată următoarea formulă:

$$\text{Volumul eșantionului: } n = \frac{Nt^2Pq}{N\Delta x^2 + t^2Pq} \quad (2.1)$$

n – volumul eșantionului (numărul total a variabilelor)

N – numărul total de cazuri

t – criteriul Student (pentru studii descriptive = 2,0)

P – rata apariției fenomenului (pentru studii descriptive = 0,5)

q – contraprobabilitatea apariției fenomenului (pentru studii descriptive = 0,5)

Δx – eroarea limită admisă (pentru studii descriptive = 0,05)

$$n = \frac{378 \times 2^2 \times (10,3 \times 89,7)}{378 \times 5^2 + 2^2 \times (10,3 \times 89,7)} = \frac{1512 \times 924}{9450 + 3696} = \frac{1397088}{13146} = 106$$

În acest mod s-a stabilit că fiecare lot de studiu trebuie să includă nu mai puțin de 106 paciente cu AICCU.

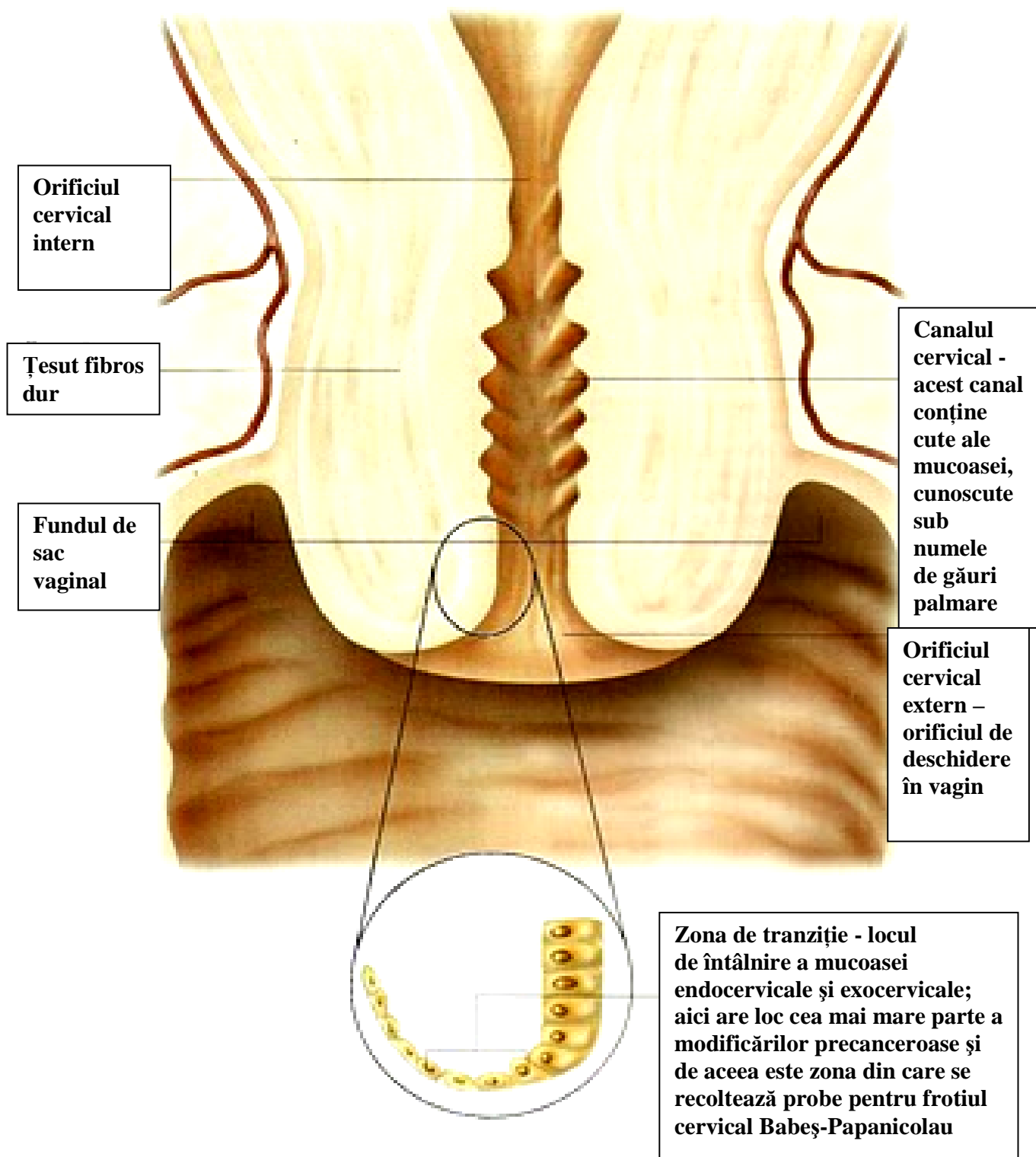


Fig. 1 - Evidențierea zonei de tranziție între epiteliul malpighian și cel cilindric, de la nivelul colului, zonă de unde se prelevează corect-tehnic citotestul BP

Vârsta pacienților incluse în studiul științific a fost cuprinsă între 18 și 64 ani. Vârsta medie era de $28,0 \pm 1,3$ ani, 63,3% din pacienți erau din mediu rural, 36,7% - din mediul urban.

Toate paciențele clasificate după citotestul diagnostic Babeș-Papanicolau, s-au plasat în gradul II, adică în stadiile ce nu au depășit posibilitățile curabile cu laserterapie neinvazivă, stadii în care se mai poate vorbi despre vindecarea de durată, în raport cu stadializarea.

Studiul s-a efectuat cu respectarea normelor de etică medicală, cu participarea unui număr de 252 (126 A/126 B) de pacienți, care sufereau de AICCU și care și-au dat acordul să participe la realizarea acestui studiu, prin cele două tipuri de tratament propuse – ambulatoriu, paciențele au fost tratate prin metoda LLLT și cea cunoscută, exprimându-și consimțământul în ceea ce privește consultarea fișelor de caz, folosirea datelor de investigații de laborator și pentru utilizarea datelor în prezenta cercetare.

Criterii de includere a pacienților în studiu: confirmarea diagnosticului de „cervicită cronică” clinic, microscopic și bacteriologic; tablou citologic de gradul II, conform testului Babeș-Papanicolau; lipsa proceselor inflamatorii acute și/sau în acutizare, consimțământul informat al pacientei de participare la studiul științific.

Criterii de excludere a pacienților din studiu: tablou citologic de gradul I-III-IV pentru citotestul Babeș-Papanicolau; sarcină; procese inflamatorii acute sau în curs de acutizare; infecții sexual-transmisibile; lipsa de dorință a pacientei de a participa la studiul științific.

Menționăm, că fiecărei paciente i s-a explicat în rezumat sensul lucrării și faptul că nu este supusă unui risc, legat de o eventuală agravare a stării de sănătate.

2. 2. Metode de diagnostic aplicate

Examenul ginecologic, metodele cercetării utilizate în lucrarea de față s-au referit la datele clinico-anamnestice, citologice, alte metode (în condițiile particulare de diagnostic și evoluție, ce se vor stabili în funcție de caz, exclusiv de cele investigate prin citotestul BP). Astfel, au fost folosite datele din literatura de specialitate, rezultatele examinărilor clinice, rezultatele examinării paraclinice (citoteste, citobacteriologice, markerii inflamatori specifici și nespecifici, uneori alte investigații, ce se pot impune la un moment dat, în funcție de cazuistica heterogenă, cu precizarea că aceste date au fost solicitate, în general – ca excepție).

Examenul cu valvele al colului uterin a permis evaluarea mărimii și formei colului uterin, culoarea mucoasei și a segmentului vaginal, caracterul eliminărilor din canalul cervical, rupturile, polipii, fibroamele, leucoplazia, eritrioplazia și cancerul colului uterin (preprelevare).

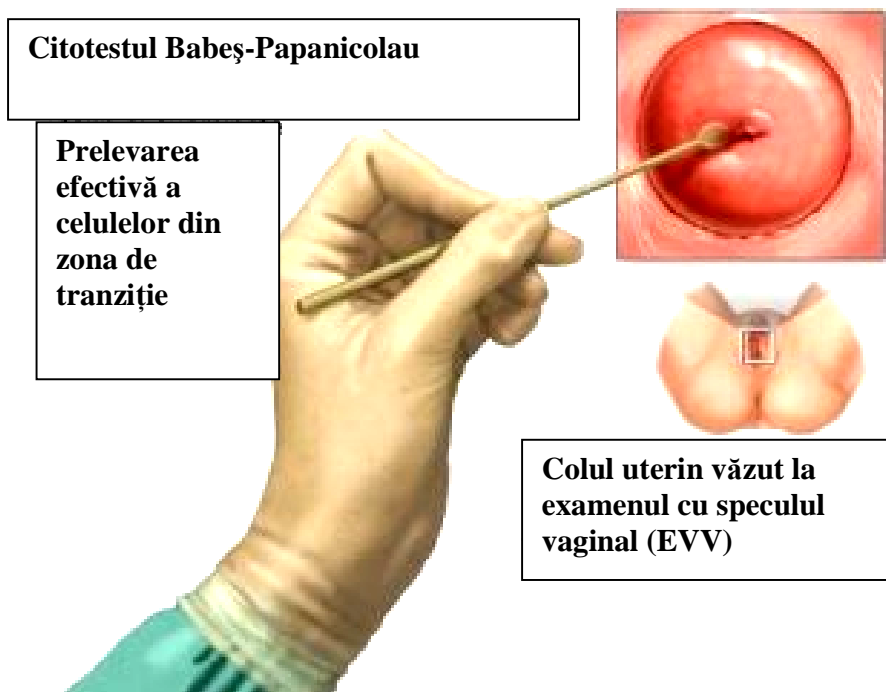
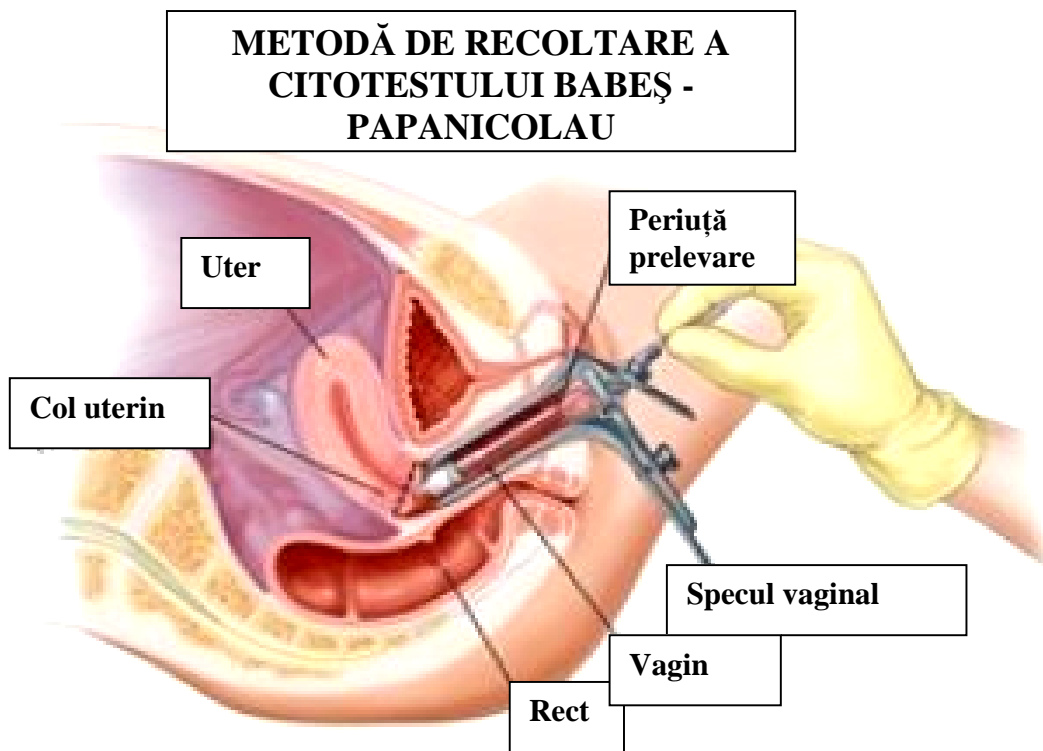


Fig. 2 - Tehnică și metodă de recoltare a citotestului Babeș-Papanicolau

Teste de laborator: studierea și aprecierea florei și gradului de puritate al colului s-au efectuat conform metodelor clasice binecunoscute. Însă la examenul respectiv este obligatoriu de respectat următoarele condiții: excluderea contactelor sexuale (24 ore), a spermicidelor și a contraceptivelor vaginale în ziua recoltării, ultima micțiune cu 3-4 ore înainte de examinare, și recoltarea probei până la efectuarea tușeului vaginal (EVD).

Testul Babeș-Papanicolau (BP) (ce se mai numește și frotiul Babeș-Papanicolau/FCD) face parte din examenul ginecologic de rutină. Citotestul BP este utilizat curent în scopul identificării modificărilor celulare anormale de la nivelul exo- și endocervixului și pentru screeningul AICCU. Un test BP anormal arată că celulele din cervix sunt modificate, iar un rezultat anormal la acest test nu este neobișnuit, întrucât în mod normal celulele din cervix suferă în permanență modificări.

Colul uterin este format dintr-un canal îngust, ce la femeia adultă are o lungime de aproximativ 2,5 centimetri, conține pe lângă musculatură și mult țesut fibros, iar canalul central al colului reprezintă continuarea în jos a cavității uterine, ce se deschide la capătul inferior - cu orificiul colului și zona de tranziție, unde se desfășoară eventual cronicizarea unei AICCU, și poate evolua concomitent o displazie - zonă de unde se prelevează obligatoriu probe pentru frotiul BP (Fig.1).

Testul Babeș-Papanicolau constă în raclarea ușoară a celulelor de la nivelul colului uterin pentru a se vedea dacă acestea au sau nu modificări, ce pot induce forme trenante sau limitrofe unei AICCU, însoțite eventual de suspiciunea de malignitate (tip III și IV).

Tehnica citotestului Babeș-Papanicolau constă în prelevarea unor probe de celule cu ajutorul unei periute special/spatulă/tampon, de pe endocol/exocol, recoltarea și efectuarea citotestului Babeș-Papanicolau, cu expunerea colului prin EVV (Fig.2 și Fig.3), în ambele loturi de studiu, atât la începutul, cât și după finalizarea tratamentului, indiferent de opțiunea inițială a pacientei pentru una din metodele de tratament acceptate.

Prelevarea de celule de la nivelul colului uterin durează câteva minute, colorația celulelor durează o oră, iar vizualizarea la microscop alte 10 - 20'. Astfel, în două ore, orice femeie poate afla dacă este sănătoasă sau există probleme. Testul Babeș-Papanicolau trebuie efectuat anual după vârsta de 21 ani (sau 3 ani de la începutul vieții sexuale), mai frecvent după vârsta de 30 de ani, după aceasta vârstă considerându-se că riscul de cancer de col este mai mare. De aceea, citotestul Babeș-Papanicolau trebuie făcut tuturor femeilor cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani - în cazul a trei BP negative, testul se repetă la 3 ani.

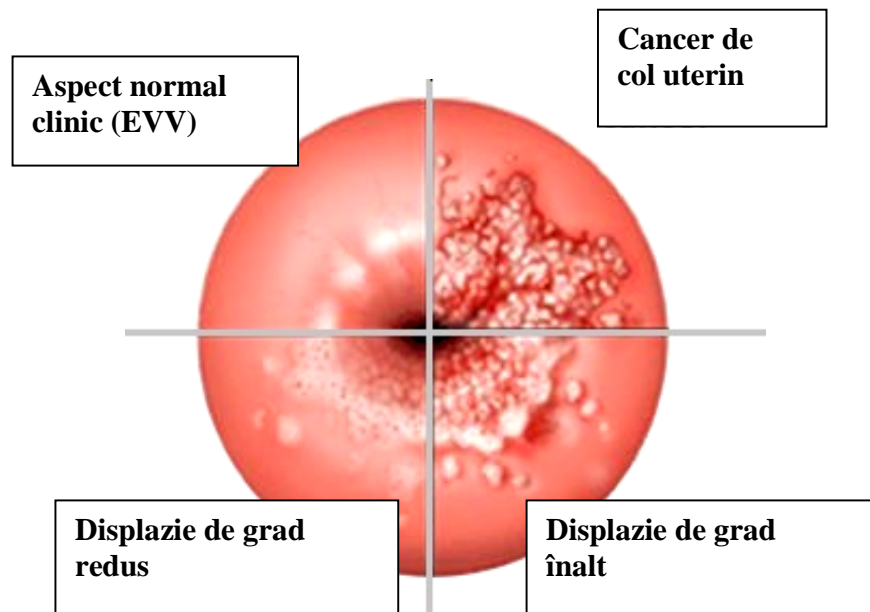


Fig. 3 - Modificările prezente la examenul direct (EVV), ce sunt relevante și necesare a fi investigate prin BP-test - cervicita cronică ușoară (CCU/CIN), ce corespunde citotestului Babeș-Papanicolau de tip II (cadranul infero-stâng); prezentarea instrumentarului (de laborator) folosit la prelevare, cât și la evaluarea BP-test (lame de sticlă, spatule, atomizor pentru soluția fixatoare)

În vederea pregătirii pacientei cu 24-48 ore înainte de recoltarea probei BP, trebuie a fi evitate: raporturile sexuale, lavajul vaginal, alte tratamente intravaginale (geluri și creme, spermicide, contraceptive, dezinfectante etc.) și/sau alte manevre intravaginale (tampoane intravaginale, explorare vaginală etc.).

Se recomandă recoltarea între zilele 10 - 20 ale ciclului menstrual, cu condiția lipsei unei sângerări, iar în cazul infecțiilor evidente, după tratarea acestora.

În cazul procedurilor medico-chirurgicale, se recomandă recoltarea înainte de examinarea manuală (EVD).

Pentru recoltare - după vizualizarea colului uterin, atunci se impune, când se inseră partea centrală a periutei/spatulei cervicale cu cap detașabil în canalul endocervical, astfel încât marginile mai scurte să vină în contact cu exocervixul.

De obicei nu se recomandă ștergerea colului uterin înainte de recoltare, dar la nevoie se poate tampona ușor cu o compresă sterilă; cu partea centrală – fixă, se rotește complet periuta în sensul acelor de ceasornic - de 5 ori. După recoltare se detașează capătul periutei ce conține materialul recoltat și se introduce în flaconul cu mediu lichid, fără a se efectua manevre asupra suprafeței ce conține materialul celular.

Se acoperă flaconul cu capacul, se înșurubează pentru a nu se vărsa lichidul, se etichetează imediat (sau înaintea recoltării probei) și se transportă la laborator obligatoriu împreună cu fișa de însoțire a pacientei, în vederea prelucrării; foarte important că pe lângă corectitudinea recoltării, proba să fie însoțită și de datele clinice complete ale pacientei: vârsta, data ultimei menstruații, data recoltării, antecedente medicale, tratamente urmate, metode de contracepție, rezultate anterioare ale citotestului Babeș-Papanicolau.

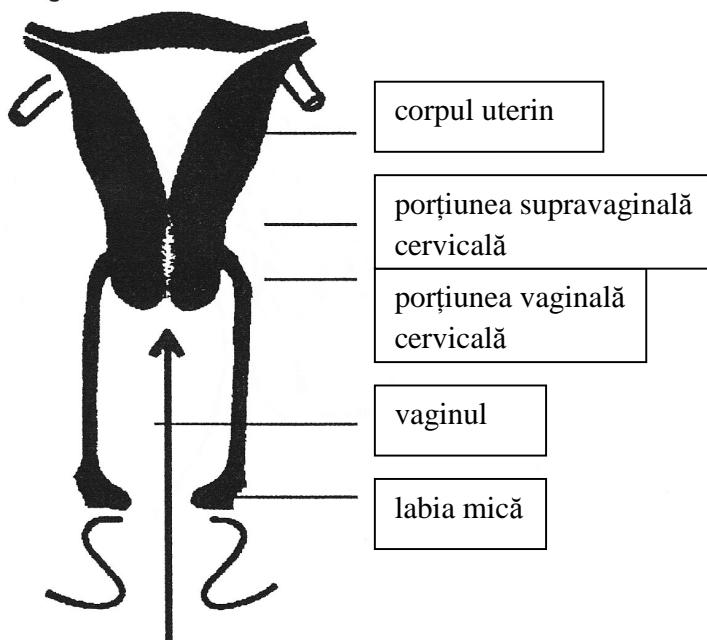
2. 3. Metode de tratament utilizate în studiu

În lotul de bază – lotul I (A) la 126 ginecopate cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin a fost utilizată metoda iradierii cu laser neinvaziv, propusă de autorul lucrării (după prelevarea obligatorie a rezultatului citotestului Babeș-Papanicolau). Metoda iradierii cu laser neinvaziv se utiliza folosindu-se aparatura de tipul BTL-10 și BTL-2000 (Anexa 2), ce generează iradiere în sectorul roșu al spectrului cu lungimea de undă 632,8nm, cu o putere la ieșire, la capătul sondei, de 30 mW. Cu ajutorul accesoriului optic special pentru ginecologie, anexat la sondă se iradiază direct cervixul (terapia laser are influență direct în zonele afectate); fluxul de lumină se îndreaptă pe suprafața afectată (sectorul hiperemiat), apoi spotul laser se deplasează în așa mod, să fie cuprins și epiteliul sănătos limitrof.

Diagnostic:

Cervicită cronică

Domeniu medical: Ginecologie



Terapie recomandată (J/cm^2) - cronică	2.0 (1.3 - 3.0)
Frecvența recomandată (Hz) - cronică	9.12
Timp terapie la putere maximă (min.)	1' 44''(actuală), 1' 23'' (cronică)
Număr de tratamente pe săptămână: - cronică	3 x pe săptămână
Număr total de tratamente: - cronică	6
Sondă LLLT recomandată (BTL)	roșu
Putere sondă recomandată	30 mW

Fig. 4. – Valorile parametricale ale aplicării pe sondă și accesoriul optic a LLLT pentru inflamațiile cronice ale colului uterin

Durata procedurii constituie 1'23"-1'44" o dată pe zi, seria de tratament comportă de la 5 până la 9 (de regulă 6) ședințe (Fig.4). Stabilirea parametrilor de laserterapie (densitatea, aria, distanța și puterea) se efectuează automat, din softul aparatului. Pe tot parcursul efectuării terapiei preconizate, ghidul utilizatorului de pe ecranul aparatului LLLT ne oferă informații despre corectitudinea programului tratamentului efectuat, iar atestatul tehnic de calificare ne dă garanția utilizării corecte a aparatului.

În lotul de comparație pentru tratament s-au utilizat soluții de lavaj vaginal sau ovule vaginale cu betadină, deoarece betadina este un remarcabil agent antimicrobian cu spectru larg (bactericid, virucid, fungicid, protozoaricid) [39], iar fiecare ovul conține 200 mg de polivinilpirolidonă (PVP-iodine complex). Posologie: un ovul pe zi, timp de 10 zile; ovulul se introduce profund în vagin, seara la culcare. Contraindicații: alergii la iod, hipertiroidie.

Indicii eficacității terapiei efectuate luați în considerare: acuzele pacientelor, statutul clinic local (EVV), indicii paraclinici (de laborator), vindecarea, prezența/lipsa complicațiilor și/sau a recidivelor.

2. 4. Analiza statistică a rezultatelor cercetării

Evaluarea rezultatelor cercetării s-a efectuat strict în baza datelor din „Chestionarul observațional de supraveghere prospectivă și tratament diferențiat al pacientei cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin”, special elaborat pentru studiul prezent și preluat din modalitățile oferite pentru boala în tratament (AICCU), urmare a unei experiențe anterioare desfășurate mai ales în Canada și Cehia; aceasta a inclus informații generale referitoare la vârstă și starea socio-profesională a pacientelor, anamneza obstetrical-ginecologică (antecedente menstruale, sexuale, reproductive, metodele de contracepție, prezența focarelor cronice de infecție generale în anamneză), depistarea anamnetică ce a provocat apariția cervicitei cronice, prezența patologiei extragenitale, examenul clinic general pe aparate și sisteme, ginecologic și de laborator (bacteriologic și citologic prin testul Babeș-Papanicolau), eficacitatea tratamentului în dependență de metoda de tratament utilizată. Volumul eșantionului de cercetare a fost proiectat astfel încât rezultatele obținute să fie reprezentative pentru totalitatea statistică generală, determinată prin calcule statistice. Rezultatele aprecierilor cantitative ale valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor lor.

Media aritmetică simplă:

$$M = \frac{\sum V}{n} \quad (2.2)$$

M – valoarea medie aritmetică a indicilor studiați

V – valoarea fiecărui indice

\sum - simbolul sumării

n - numărul total de investigații efectuate

Deviația standard:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2 p}{n}} \quad (2.3)$$

A – deviația standard

d - diferența dintre „V” și „M”: d = V-M

p - frecvența

n - numărul de cazuri.

Eroarea valorilor medii aritmetice:

$$\pm m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (2.4)$$

$\pm m$ – deviația valorii medii aritmetice

σ – deviația standard

N – numărul total de cazuri (investigații).

Pentru aprecierea gradului și caracterului modificărilor parametrilor studiați a fost utilizată metoda calculării valorilor medii relative și a erorilor lor; valoarea relativă medie s-a calculat după metoda curent utilizată.

Eroarea valorilor medii a fost determinată după formula :

$$\pm m = \sqrt{\frac{F(100+p)}{n}} \quad (2.5)$$

$\pm m$ – deviația valorii relative medii

p - valoarea relativă medie

n – numărul total de cazuri.

Autentificarea diferenței valorilor studiate a fost apreciată prin determinarea **criteriului t - Student** (cu o probabilitate mai mare de 95% ($p < 0,05$) ce a fost calculată după formula:

$$t = \frac{M1 - M2}{\sqrt{m^2 + m^2}} \quad (2.6)$$

T – criteriul Student

M1 și M2 – valorile medii aritmetice ale totalităților comparate

m1 și m2 – erorile mediilor aritmetice ale totalităților comparate

Cea mai simplă analiză dispersională, numită analiza dispersională unidimensională și/sau unifactorială (numită în literatura engleză și „one-way ANOVA”) sau „experiment complet aleator“, „experiment cu grupuri paralele” corespunde testului *t* de analiză a două eșantioane independente și compară două sau mai multe grupuri.

În tabelul ANOVA sunt prezentate statistica test F, valoarea Sig, precum și elementele de calcul pentru statistica test F.

Reamintim, statistica test F se calculează după relația:

$$F = \frac{S^2 E}{S^2 R} \quad (2.7)$$

S²E - reprezintă estimatorul varianței intergrupe (Between – Groups). Se calculează ca medie a pătratelor abaterilor mediei fiecărei grupe față de media pe ansamblul grupelor și arată varianta datorată influenței factorului de grupare;

$S^2 R$ – reprezintă estimatorul mediei varianțelor de grupă și arată varianta din interiorul fiecărei grupe (Within Groups), varianță datorată influențelor aleatorii.

Cu cât mediile grupelor au valori mai diferite între ele, cu cât variația dintre grupe este mai mare; cu cât variația, în interiorul grupelor, este relativ mai mică, cu atât statistica test F este mai mare, arătând că ipoteza nulă poate fi respinsă.

Deviația standard este mult mai utilă. Aceasta arată, cu cât se dispersează scorurile din jurul valorii centrale și – fapt poate mai important – se măsoară în aceleași unități de măsură ca și variabila inițială, X, ce este pur și simplu rădăcina pătrată a varianței, deci:

$$SD = \sqrt{JDT^2} \quad (2.8)$$

Testul statistic F pentru analiza dispersională unifactorială este raportul indicatorilor de variabilitate pentru cele două surse de variație:

1. variabilitatea dintre grupe
2. variabilitatea din interiorul grupelor
3. Ipoteza nulă este adevărată: mediile celor r populații sunt toate egale
4. Ipoteza alternativă este adevărată: există diferențe semnificative între mediile a cel puțin două grupe, deci factorul X are un impact asupra variabilei Y.

Ceea ce impune aprecierea:

- a) mediilor de grupă egală
- b) mediilor de grupă inegală

Pe baza grupelor din eșantion calculăm:

$$\bar{y}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{n_i}, \quad i = \overline{1, r} \quad (2.9)$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{n} = \frac{\sum_{i=1}^r \bar{y}_i n_i}{n}, \quad n = \sum_{i=1}^r n_i \quad (2.10)$$

Varianța dintre grupe și/sau varianța factorială, dată de influența factorului cauzal, este suma pătratelor abaterilor de grupă de la media generală:

$$S_1 = \sum_{i=1}^r (\bar{y}_i - \bar{y})^2 n_i \quad (2.11)$$

Sursa variației	Gradele de libertate	Varianța (suma pătratelor)	Dispersia corectată (media pătratelor)	Statistica F
Factorul X	r-1	S ₁	S ₁ ²	F
Reziduală	n-r	S ₂	S ₂ ²	
Totală	N-1	S = S ₁ + S ₂		

Varianța din interiorul grupelor sau varianța reziduală, este doar suma pătratelor abaterilor valorilor individuale de la mediile de grupă:

$$S_2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \quad (2.12)$$

Varianța totală, împrăștierea valorilor individuale față de media generală:

$$S = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y})^2 = S_1 + S_2 \quad (2.13)$$

Dacă $F < F_{\alpha, r-1, n-r}$, atunci:

1. acceptăm ipoteza nulă H_0 ;
2. respingem varianta alternativă H_1 ;
3. mediile grupelor nu sunt semnificative, diferite una față de alta;
4. diferențele observate între mediile grupelor pot fi datorate doar întâmplării;
5. rezultatul nu este semnificativ statistic.

Dacă $F.F a, r-l, n-r$, atunci:

1. acceptăm ipoteza alternativă H_1 ;
2. respingem ipoteza nulă H_0 ;
3. mediile grupelor sunt semnificativ diferite una față de alta;
4. diferențele observate între mediile grupelor nu sunt datorate doar întâmplării; rezultatul este semnificativ statistic.

În prezentul studiu s-a utilizat cea mai simplă analiză dispersională numită astfel și analiză dispersională unidimensională sau unifactorială (traducere din literatura engleză și/sau „one-way ANOVA”) și/sau „experiment complet aleator”, „experiment cu grupuri paralele”, acesta corespunde testului t de analiză a două eșantioane independente și compară două sau mai multe grupuri de evenimente. Tabelul ANOVA, pentru variabilele numite de „Vârsta”; „Studii”; „Influența socio-economică”; „Focare cronice de infecție”, prezintă:

Valorile $Sg.(p)$ pentru testul de omogenitate a variantelor este mai mare ca 0,05 și ne arată că variantele pentru toate categoriile de pacienți sunt egale, deci restricția de homoscedasticitate este îndeplinită și astfel se poate aplica sigur ANOVA. În același timp, deoarece valoarea lui $Sig.(p)$ este mai mare ($>$) 0,05 și demonstrează că ginecopatele din studiu au un comportament comparabil (omogen), iar rezultatul tratamentului nu a diferit semnificativ în raport cu vârsta, studiile, numărul de sarcini, metodele de contracepție, numărul de avorturi și focarele de infecții.

Iată și semnificația determinărilor statistice din tabele:

1. Pragul de semnificație pentru coeficientul de corelație liniară – $Sig.(p)$;
2. Gradele de libertate – (df) ;
3. Testul „ F ”- al lui Fisher;
4. Suma pătratelor – Sum of squares;
5. Media pătratelor – Mean square.

Datele obținute prin analiza răspunsurilor la întrebările chestionarului, ce a stat constant la baza cercetărilor au fost prelucrate computerizat cu aplicarea setului de programe statistice și/sau formule de calcul cu ajutorul softului SPSS v.20 - Statistical Package for the Social Sciences v.20 - Microsoft Excel de pe PC Intel Pentium Dual CPU @ 2.0 Ghz (2CPU3) și softul integrativ SPSS v. 20 (ANOVA). Pentru reflectarea demonstrativă a rezultatelor obținute, datele au fost prezentate în tabele și grafice.

Prezenta cercetare vizează un singur aspect marcant, ce ține de evoluția unei cervicite cronice (AICCU) monitorizate prin valoarea predictivă și de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau, prin examen clinic (EVV), precum și aprecierea corelațiilor, iar atunci când altfel nu este posibil, prin celelalte examene de laborator, ce s-au impus circumstanțial și markerii tumorali specifici sau nespecifici – pentru aprecierea eficienței terapiei LLLT din tratamentele repetate, ambulatoriu efectuate în condițiile utilizării unei investigații recunoscute pe plan internațional și de presupus a fi extrapolate la un număr important de femei.

Am evitat pe cât posibil investigațiile ce ar fi putut da loc la interpretări diferite, cele ce impuneau examene de laborator repetabile, din cauze diverse, alte lipse de oportunitate în evaluarea corectă și cât de rapidă a unei paciente; s-a ținut cont și de participarea elementului uman, ce a determinat adresabilitatea pacientei și de participarea ei psihoafectivă, pentru a anula astfel pe cât posibil rata de absenteism tranzitoriu, iar tot studiul ce însoțește lucrarea s-a desfășurat în sistem non-profit (gratuit), fiind inclus în programul de lucru în screeningul pentru depistarea precoce activă a cancerului de col uterin, conform Ordinului M.S./C.N.A.S. nr. 881/706 din 09.07.2009, astfel de unde și în ce condiții, se explică, s-au prelevat și interpretat gratuit citotestele pentru lucrarea de față.[19]

- Analiza complexă și generalizarea datelor obținute în cadrul tuturor compartimentelor programului de investigații au servit drept premiză pentru argumentarea algoritmului de diagnostic, conduită și de laserterapie neinvazivă (după metoda propusă de autor) ale afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, chiar în condițiile asistenței medicale primare, în scopul majorării frecvenței vindecării, a lipsei efectelor secundare și în principal, al prevenirii malignizării procesului benign.

2. 5. Concluzii la capitolul 2

1. În studiul științific prezent prospectiv au fost incluse 252 paciente (selectate randomizat) din 378 cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) din totalul de 3660 ginecopate care s-au adresat Centrului Medical Themis Art (Iași, România) în perioada anilor 2009-2012.

2. Subiecții studiului au fost selectați după criteriile de includere și excludere bine definite cu implementarea criteriilor contemporane de diagnostic și tratament cu respectarea Codului de etică și deontologie profesională de cercetare științifică.

3. Toate pacientele cu AICCU au fost examinate și tratate de autorul tezei în condiții de

ambulatoriu – lotul de bază – prin utilizarea metodei de laserterapie neinvazivă LLLT (propusă nemijlocit de autorul cercetării) și lotul de comparație – utilizând tratamentul local local cunoscut (betadină).

4. Procedurile în lotul de bază și de comparație s-au efectuat obligatoriu numai după prelevarea și obținerea în 100 % cazuri a rezultatului citotestului Babeș-Papanicolau de tipul II.

5. Toate pacientele au fost supravegheate similar, criteriile de evaluare și/sau apreciere ale eficacității metodelor de tratament propuse nu au fost modificate până la încheierea studiului.

6. Modalitatea de aplicare a LLLT pentru AICCU se dovedește a fi una simplă (ca instruire) și eficientă pentru medicul de specialitate, care are la dispoziție minimul de instrumentar necesar pentru EVV. Aplicația rezidă în iradiații cu ajutorul accesoriului optic special (din fibră optică) pentru ginecologie, a cervixului - direct - unde laserul are efecte în zonele afectate de AICCU, după aplicarea prealabilă a valvelor autonome (cu șurub) și stabilizarea cu viziune integrală a colului și vaginului, conform parametrilor sondei de roșu LLLT (BTL) - 30 mW - aplicabile imediat o dată cu declanșarea punctuală a programării pe datele menționate și după aplicarea ochelarilor de protecție de medic și pacientă.

7. Calculele statistice ale datelor cantitative și calitative, obținute în urma studiului, cuprind conotații simple, în principiu ușor de înțeles, în condițiile utilizării normelor tehnologiei informaționale și în concordanță cu calculele menționate, ce sunt de strictă specialitate, fiind analizate și prelucrate cu ajutorul setului de programe statistice SPSS v.20 (ANOVA).

3. DEBUTUL ȘI EVOLUȚIA AFECȚIUNILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN SUB INFLUENȚA LASERTERAPIEI NEINVAZIVE

3. 1. Particularitățile anamnestice ale loturilor studiate

Au participat 252 de paciente, incluse în studiul științific, care au fost examinate minuțios, începând cu datele anamnestice, evidențiind starea somatică, prin examenul general pe organe și sisteme (inspecție, palpate, percuție și auscultație) și local (investigate prin EVV/EVD pentru afecțiuni ginecologice și de vecinătate), obstetrical-ginecologic (paritatea, numărul de nașteri, avorturi, intervenții chirurgicale etc.), pornind de la premiza că anamneza oferă 60% din diagnosticul pozitiv.

În cadrul studiului 126 ginecopate au constituit lotul A (de bază), care au fost tratate prin laserterapie (LLLT) metoda propusă de autor, și 126 – lotul B (de comparație, care au primit un tratament local cu betadină). Vârsta pacientelor incluse în studiu științific a fost cuprinsă între 18 și 64 ani. În lotul de bază vârsta medie a pacientelor a fost de $29,0 \pm 1,1$ ani, și nu se deosebea semnificativ de vârsta medie, stabilită la pacientele lotului de comparație $27,0 \pm 1,2$ ani ($p > 0,05$).

Prin analiza factorilor socio-comunitari de risc ai AICCU s-a depistat că 63,3% din paciente erau din mediul rural, 36,7% - din mediul urban, iar 34% nu erau angajate (salariate). Numărul femeilor fumătoare a constituit 20%.

Tabelul 3.1. Vârsta ginecopatelor cu AICCU în dependență de metoda de tratament (%)

Vârsta, ani	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
20 și <	28	22,2±7,9	28	22,2±7,9	>0,05
21-39	76	60,3±5,6	74	58,7±5,7	>0,05
40 și >	22	17,5±7,4	24	19,1±7,3	>0,05

Analiza vârstei ginecopatelor incluse în studiu a stabilit că structura loturilor este identică (Tabel 3.1). Vârsta cea mai afectată de AICCU este de 21-39 ani, estimată în lotul de bază la $60,3 \pm 5,6\%$ cazuri, cu referire și la lotul de comparație, unde s-a apreciat în $58,7 \pm 5,7\%$ ($p > 0,05$), ceea ce demonstrează, că majoritatea ginecopatelor se află în perioada de activitate sexuală deplină, la o vârstă reproductivă optimă pentru sarcină și naștere, apte de muncă și creativitate, conform datelor obținute de Cornitescu Fl. și coaut. [9], iar leziunile de col uterin au fost întâlnite cel mai frecvent ($72,5\%$) la pacientele cu vârsta între 20 și 40 de ani.

Merită să menționăm faptul că fiecare a 5-a femeie cu activitate sexuală, atât din lotul de bază, cât și din lotul de comparație, a fost afectată de AICCU, în vârstă de până la 20 ani (date anamnestice), ceea ce se explică probabil prin debutul precoce al raporturilor sexuale, înainte de majorat (Tabel 3.5).

Tabelul 3.2. Comparația loturilor de cercetare
în funcție de nivelul de școlarizare, (%)

Studii	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Fără studii	14	11,1±8,3	17	13,5±8,2	>0,05
Medii	75	59,5±5,6	69	54,8±7,1	>0,05
Superioare incomplete	26	20,7±7,9	28	22,2±7,8	>0,05
Superioare complete	11	8,7±8,4	12	9,5±9,8	>0,05

Analizând datele obținute în funcție de nivelul de școlarizare (Tabel 3.2) am constatat că cea mai mare parte dintre ele aveau studii medii - $59,5 \pm 5,6\%$, în lotul de bază și $54,8 \pm 7,1\%$ - în lotul de comparație, $p > 0,05$, urmate de grupul de paciente cu studii superioare incomplete și complete ($29,4 \pm 8,2\%$ și $31,7 \pm 8,6\%$, corespunzător $p > 0,05$), ce putea influența asupra nivelului de educație și instruire.

Nivelul redus de educație a fost citat în multe surse de literatură ca fiind un factor semnificativ de risc pentru AICCU, și este inclus în grupul factorilor de risc sociali, economici și totodată dependent de tradiții și obiceiuri [10, 108].

Tabelul 3.3. Anamneza reproductivă la pacientele cu AICCU (%)

	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Vârsta medie a instalării menarhei, ani		13,1±0,04		13,8±0,08	>0,05
Dereglările ciclului menstrual	41	32,5±4,2	44	34,9±4,2	>0,05
Numărul de sarcini în anamneză:					
1 sarcină	57	45,2±6,6	55	43,7±6,5	>0,05
2 sarcină	47	37,3±7,2	47	37,3±7,2	>0,05
3 și > sarcini	22	17,5±8,1	24	19,0±8,0	>0,05
Avorturi (medicale sau spontane):					
Nici un avort	30	23,8±7,8	30	23,8±7,8	>0,05
1 avort	60	47,6±6,4	62	49,2±6,3	>0,05
2 avorturi	25	19,4±7,9	21	16,7±8,0	>0,05
3 sau > avorturi	11	8,7±8,7	13	10,3±8,7	>0,05

La studierea anamnezei reproductive s-a constatat că vârsta medie de instalare a menarhei în lotul de bază este identic cu lotul de comparație (13,1±0,04 ani și 13,8±0,08 ani, p>0,05, corespunzător), și s-a evidențiat faptul (Tabel 3.3) că fiecare a 3-a femeie din lotul de studiu a prezentat unele dereglări ale funcției menstruale, ceea ce s-a manifestat prin neregularitatea și abundența menstruațiilor, fapt ce coincide cu datele precizate și de alți autori [65, 129].

Toate pacientele indică în anamneză prezența sarcinilor (Tabel 3.3), în lotul de bază 57 (45,2±4,4%) paciente, fiind primigeste și 69 (54,8±4,4%) - multigeste, în lotul de comparație, acești indicatori fiind 55 (43,7±6,5%) și respectiv 71 (56,3±4,4%), corespunzător ($p>0,05$). Numărul mediu de sarcini ce a revenit unei paciente a fost de 1,7±0,3 în lotul de bază și 1,8±0,3 în lotul de comparație ($p>0,05$), iar avorturi 1,5±0,4 și 1,5±0,4 ($p>0,05$), corespunzător.

În lotul de bază o singură sarcină au avut 45,2±6,6% femei; 2 - 37,3±7; 3 și mai multe - 17,5±8,1, în lotul de comparație acești indicatori erau concomitent următorii: 43,7±6,5; 37,3±7,2 și 19,0±8,0, ($p>0,05$).

Tabelul 3.4. Metodele de contracepție utilizate (%)

Metoda de contracepție	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Prezervativ	53	42,1±6,7	51	40,5±6,7	>0,05
Pilule hormonale	29	23,0±7,9	31	24,6±7,7	>0,05
Sterilet (DIU)	22	17,5±7,4	24	19,0±7,3	>0,05
Spermicide	14	11,1±9,0	14	11,1±9,0	>0,05
Alte metode	8	6,3±9,1	6	4,8±9,1	>0,05
Total	126	100,0	126	100,0	>0,05

La 96 (76,2±1.8%) de femei atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație, în anamneză s-au menționat avorturi medicale și/sau spontane. Situația privind numărul și structura lor este prezentată în Tabelul 3.3.

Sterilitatea, ce reflectă starea sistemului reproductiv feminin (Tabel 3.5), s-a întâlnit la 7,1±8,5 ginecotate în lotul de bază și la 7,9±8,3 în lotul de comparație, $p>0,05$. În lotul de bază 3,3±0,03 dintre paciente, iar în lotul de comparație 4,3±0,04% ($p>0,05$) au suportat intervenții chirurgicale din cauza patologiei obstetrico-ginecologice (unde au fost incluse și rupturile vechi ale colului uterin, de perineu, rectocel etc.).

Toate pacientele la consemnarea anamnezei ginecologice au declarat că au folosit una din metodele uzuale de contracepție (Tabel 3.4), de până la diagnosticarea unei AICCU: fiecare a 2-a - prezervative, fiecare a 3-a - contraceptive orale, combinate (COC), fiecare a 5-a - dispozitive

intrauterine de contracepție (DIU), fiecare a 10-a – spermicide, iar fiecare a 5-a femeie a avut în anamneză 3 și/sau mai multe nașteri.

La $33,3\pm 4,2\%$ din pacientele din ambele loturi de studiu (Tabel 3.5) prin anamneză au fost diagnosticate maladiile cronice inflamatorii ale micului bazin, iar la fiecare a 2-a pacientă anamneza obstetrico-ginecologică era complicată, ceea ce corespunde cu certitudine datelor literaturii contemporane [109, 135].

Tabelul 3.5. Factorii ce au predispus la apariția AICCU (%)

Parametrii evaluați	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Debutul vieții sexuale până la 18 ani	28	22,2±7,8	26	20,7±7,9	>0,05
Utilizarea mijloacelor anticoncepționale intrauterine	22	17,5±7,4	24	19,0±7,3	>0,05
Anamneza obstetrico-ginecologică este complicată	64	50,8±4,5	60	47,6±4,7	>0,05
Prezența în anamneză a proceselor inflamatorii a organelor genitale	42	33,3±4,2	42	33,3±4,2	>0,05
Sterilitate	9	7,1±8,5	10	7,9±8,3	>0,05

Din datele prezentate în Tabel 3.6 reiese că la toate pacientele din ambele loturi de studiu în anamneză s-au determinat focare cronice de infecție: la fiecare a 4-a – colecistită, la a 5-a – pielonefrită, situație apreciată ca fiind concordantă pe plan internațional. Nu este exclusă chiar apariția secundară a unei AICCU într-o interconexiune sanguină ori limfatică, uneori de la distanțe apreciabile (focarele stomatologice și/sau ORL), destul de des întâlnite în anamneza pacientelor din loturile studiate [36, 131, 169].

Patologia extragenitală s-a determinat (Tabel 3.7) la 2/3 dintre ginecopate, mai des au prevalat în ambele loturi de studiu, cele ale sistemului renal (inclusiv pielonefrita cronică) - câte $28,6\pm 7,5\%$, ale sistemului digestiv - $27,8\pm 7,5\%$ și $32,5\pm 7,3\%$; sistemului respirator $21,4\pm 7,9\%$ și

20,6±7,9%; sistemului ORL – 20,6±7,9% și 25,4±7,7%, p>0,05. Concomitent se evidențiază procentul înalt al bolilor infecțioase cu caracter inflamator, ceea ce poate fi edificator, în timp, luând în considerație cei 8-10 ani de evoluție a unei AICCU, dezvoltate în contextul inflamator general, spre CCU.

Tabelul 3.6. Prezența focarelor cronice de infecție în anamneză (%)

Focar cronic de infecție	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Colecistita	27	21,4±4,8	32	25,4±7,8	>0,05
Pielonefrită	24	19,1±8,0	24	19,1±8,0	>0,05
Otită	22	17,5±7,8	21	16,7±8,0	>0,05
Carie dentară	17	13,5±8,2	15	11,9±8,4	>0,05
Sinuzită	16	12,7±8,0	15	11,9±8,4	>0,05
Disbacterioză intestinală	15	11,9±8,4	14	11,1±8,5	>0,05
Alte focare	5	4,0±8,7	5	4,0±8,7	>0,05

Patologia endocrină s-a constatat în 7,1±8,5% cazuri în lotul de bază și în 7,9±8,0% - în lotul de comparație, p>0,05. Atrage atenția că ponderea la 2/3 de femei, din patologia endocrină, îi aparține patologiei glandei tiroide, mai precis prin hipotiroidie.

Analizând reacția neuropsihică, apreciată de psihologi și psihiatri, pe care o avea pacienta suferindă de AICCU, (Tabel 3.8) s-a stabilit că fiecare a 2-a pacientă din ambele loturi de studiu, din momentul stabilirii diagnosticului „cervicită cronică”, a devenit mai stresată, iar fiecare a 6-a era chiar „disperată”.

Rata destul de mare a șomajului (mai ales a femeilor provenite din mediul rural) printre pacientele cu AICCU denotă o stare de nesiguranță, instabilitate economică, și de drept poate sta la baza stărilor stresogene la acest contingent de femei. În urma celor relatate se poate concluziona că o eventuală acțiune a factorilor legați de noxele profesionale (desemnate anamnestic) și stresul concomitent, mai ales, poate fi considerabilă, influențând debutul și

evoluția unei AICCU, chiar dacă nu pare a fi factorul determinant, în condițiile vieții cotidiene și al interrelațiilor socio-economice și interumane, se întâlnește la peste trei sferturi dintre ginecologele chestionate și consultate, fiind într-o corelație direct proporțională cu incidența AICCU în evoluție, dar de apreciat împreună cu nivelul de instruire.

Tabelul 3.7. Patologia extragenitală la pacientele cu AICCU (%)

Patologia extragenitală	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
Total	97	76,9±1,9	95	75,3±1,8	>0,05
Sistemul renal (inclusiv pielonefrite cronice)	36	28,6±7,5	36	28,6±7,5	>0,05
Sistemul digestiv	35	27,8±7,5	41	32,5±7,3	>0,05
Sistemul respirator	27	21,4±7,9	26	20,6±7,9	>0,05
Sistemul organelor ORL	26	20,6±7,9	23	25,4±7,7	>0,05
Sistemul endocrin (inclusiv patologia glandei tiroide, diabetul zaharat)	9	7,1±8,5	10	7,9±8,0	>0,05
Sistemul cardiovascular	3	2,4±9,8	2	1,6±8,8	>0,05
Sistemul nervos	2	1,6±8,8	1	0,8±9,9	>0,05

Un indicator important al statutului socio-economic este nivelul de instruire. Printre femeile cu AICCU s-a relevat un gradient invers proporțional, privind incidența acestei patologii în funcție de nivelul de educație, fără diferențieri importante de la un lot la altul (Tabelul 3.8).

În baza datelor obținute, vom constata că există o corelație directă între AICCU și factorii sociali. Rezultă, că pentru a evalua corect și cu un grad înalt de veridicitate factorii de determinanți ai inflamației cronice extragenitale, va fi necesar asocierea cu cei socio-economici (vârsta, studiile și educația, nivelul socio-economic), cu scopul de a identifica cauza debutului și/sau a evoluției eventuale a unei AICCU, adresabilitatea, modul de propunere și de acceptare a

tratamentului indicat, în vederea vindecării, atunci ar trebui ca ginecologul să fie extrem de riguros privind coroborarea datelor clinice și de laborator.

Tabelul 3.8. Influența situației social-economice asupra sănătății pacientelor cu AICCU (%)

Reacția neuropsihică	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	M±m	abs.	M±m	
A devenit mai stresată	66	52,3±6,1	65	51,6±6,2	>0,05
Este disperată	21	16,7±8,1	21	16,7±8,1	>0,05
Nu a fost influențată cu nimic	23	18,3±8,3	26	20,6±7,9	>0,05
A devenit mai liniștită	16	12,7±8,1	14	11,1±8,2	>0,05

3. 2. Evoluția tabloului clinic al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin la ginecopatele lotului de studiu în funcție de tratamentul aplicat

Răspândirea patologiei benigne a colului uterin este destul de extinsă și se întâlnește în 10-15% la femeile de vârstă fertilă. Problema este și mai actuală, dacă se ia în considerație, că deseori procesele benigne pot fi un factor „trigger” al oncogenezei. Această situație determină necesitatea căutării metodelor optime în tratamentul maladiilor benigne ale colului uterin [4, 65, 147].

În studiul actual, tratamentul ginecopatelor s-a efectuat conform obiectivelor cercetării prezente. În lotul de bază (n = 126) s-a aplicat laserterapia neinvazivă după metoda propusă de autor (LLLT), în lotul de comparație (n = 126) – s-a utilizat metoda tradițională (spălături, ovule vaginale cu betadină).

Durata supravegherii pacientelor cu patologia colului uterin a cuprins dimensiuni largi, de la câteva luni până la 5 ani și mai mult, iar perioada de timp ce a trecut de la apariția primelor simptome clinice (subiective) ale AICCU, până la începutul curei de tratament a variat de la 90±30 zile până la 14±5 luni, iar în medie a constituit 60±20 zile în ambele loturi, frecvența recidivelor variind de la 1 până la 5 ori pe an, în medie 3 episoade de sub/acuteizare.

Din datele prezentate în Fig. 5 și Fig. 6 rezultă, că tabloul clinic prezentat al AICCU până la tratament, la pacientele din ambele loturi de studiu, era asemănător.

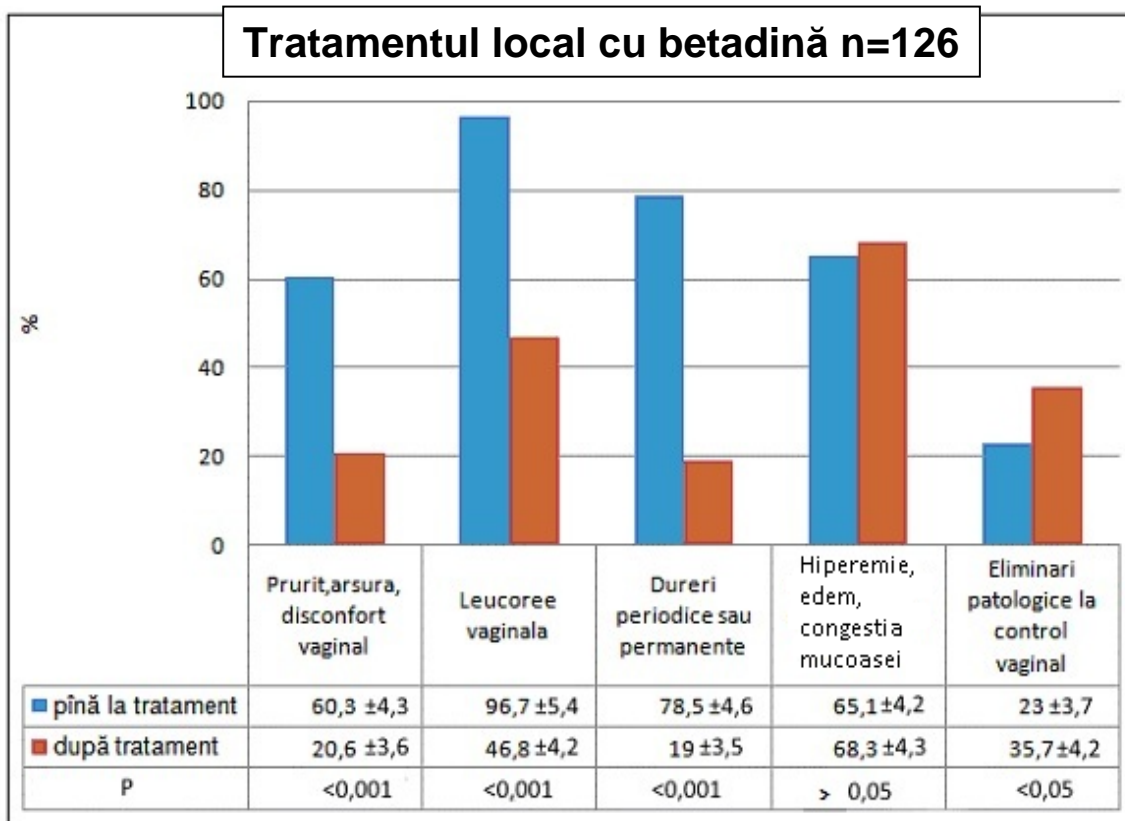


Fig. 5 Tabloul clinic al AICCU la ginecopatele în lotul de comparație

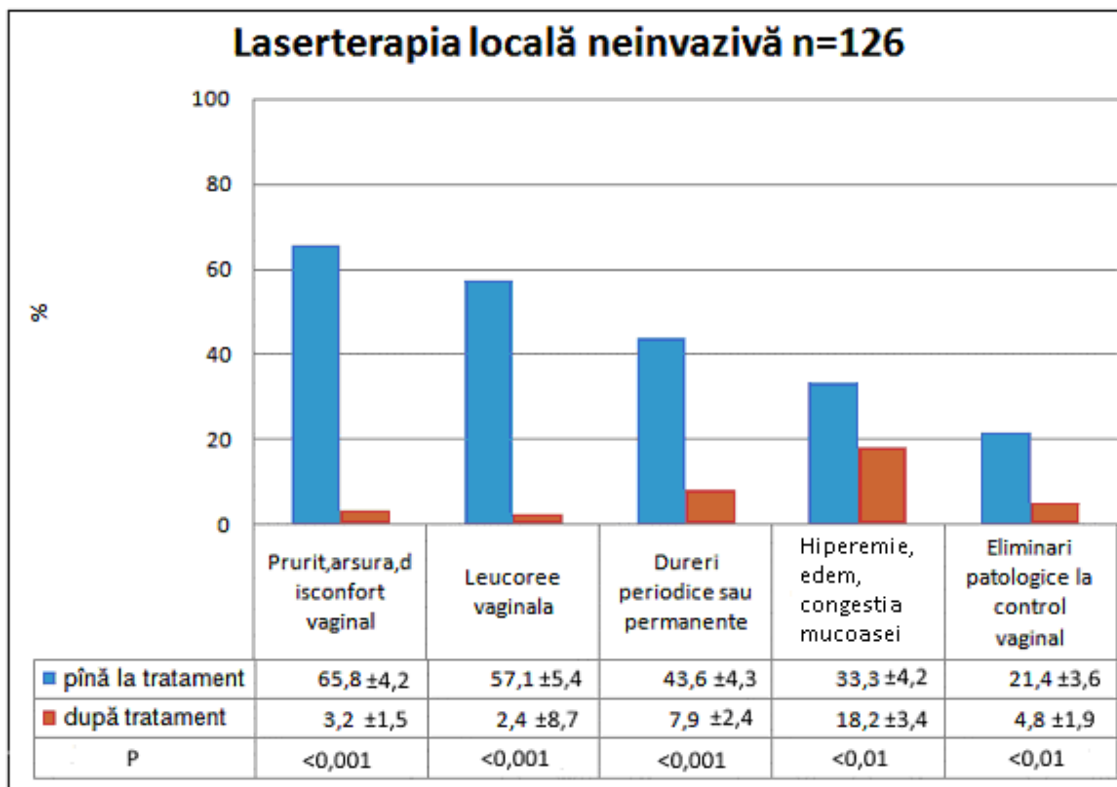


Fig. 6 Tabloul clinic al AICCU la ginecopatele în lotul de bază

Se observă că la adresare, în $65,8 \pm 4,2\%$ cazuri din lotul de bază și în $60,3 \pm 4,3\%$ cazuri din lotul de comparație ($p > 0,05$), pacientele exprimau acuze de prurit, arsuri în regiunea organelor genitale externe, dureri periodice și/sau permanente cu diferite localizări, disconfort vaginal.

Totodată s-a evidențiat, că în lotul de comparație predomină acuze ca leucoreea vaginală în $96,7\% \pm 1,5\%$ cazuri și dureri periodice și/sau permanente cu diferite localizări ($78,5 \pm 4,1\%$ cazuri), pe când în lotul de bază aceste simptome subiective devin de mai mică importanță ($57,1 \pm 4,4\%$ și $43,6 \pm 4,3\%$ cazuri, corespunzător, $p < 0,001$). La controlul obiectiv al colului uterin cu valvele s-a depistat că eliminările patologice erau în aceeași cantitate, atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație ($21,4 \pm 3,6\%$ și $23,0 \pm 3,7\%$ cazuri, corespunzător, $p > 0,05$), hiperemia, edemul și congestia mucoasei colului uterin erau pronunțate aproape de 2 ori mai frecvent în lotul de comparație vizavi de lotul de bază ($65,1 \pm 4,2\%$ și $33,3 \pm 4,2\%$ cazuri corespunzător, $p < 0,01$). După tratament rezultatele obținute la pacientele lotului de bază și lotului de comparație se deosebeau esențial în funcție de metoda de tratament aplicată.

În lotul de comparație, după efectuarea tratamentului local cu betadină în $46,8 \pm 4,2\%$ cazuri, pacientele constatau menținerea leucoreei vaginale, în $20,6 \pm 3,6\%$ cazuri a persistat pruritul, arsurile și disconfortul vaginal, iar în $19,0 \pm 3,5\%$ cazuri, durerile periodice și/sau permanente cu diferite localizări ($p < 0,001$).

La controlul obiectiv cu valve al colului uterin nu s-au constatat evoluții spre vindecare, mai mult de atât, numărul ginecopatelor la care se aprecia hiperemia, edemul colului uterin, congestia mucoasei vaginului s-a intensificat până la $68,3 \pm 4,3\%$, în comparație cu $65,1 \pm 4,2\%$ până la tratament, ($p > 0,05$), iar eliminările patologice s-au accentuat de la $23,0 \pm 3,7\%$ cazuri până la $35,7 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$), ceea ce a determinat prelungirea tratamentului dat sau substituirea cu alte forme de tratament.

În lotul de bază, după efectuarea tratamentului cu laserterapie locală, tabloul clinic se caracteriza prin menținerea durerilor periodice sau permanente cu diferite localizări numai în $7,9 \pm 2,4\%$ cazuri, pruritul, arsuri și disconfortul vaginal în $3,2 \pm 1,5\%$ cazuri, leucoreea vaginală se menține numai în $2,4 \pm 8,7\%$ cazuri, $p < 0,001$. La aceste paciente s-au apreciat schimbări pozitive și în statutul local al colului uterin și vagin – hiperemia, edemul și congestia mucoasei vaginului s-au înregistrat în $18,2 \pm 3,4\%$, iar la controlul vaginal cu valve s-a observat că eliminările patologice s-au redus până la $4,8 \pm 1,9\%$ cazuri, $p < 0,01$.

Datele obținute demonstrează fără dubii, că practica propusă pentru laserterapia neinvazivă în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin este superioară, din punctul de

vedere al metodei nemedicamentoase cunoscute până acum în ambulatoriu (LLLT), referitor măcar la tratamentul local al acestor afecțiuni - cu betadină.

Laserterapia neinvazivă se impune ca metodă alternativă a tratamentului afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, clar definită printr-un algoritm verificat de zeci de ani și standardizat.

3.3 Concluzii la capitolul 3

1. Vârsta cea mai afectată de AICCU este de 21-39 ani, estimată la 2/3 din paciente, ceea ce demonstrează că majoritatea ginecopatelor sunt în perioada de activitate sexuală deplină, se află la o vârstă reproductivă optimă pentru sarcină și naștere, apte de muncă și creativitate.
2. Fiecare a 5-a femeie, care a fost afectată de AICCU, avea vârsta de până la 20 ani, ceea ce se explică probabil prin debutul precoce al raporturilor sexuale, înainte de majorat.
3. 2/3 din paciente menționează studiile medii, ce puteau evident influența asupra nivelului de educație individuală și/sau instruire, modul de a pricepe corect și complet sugestiile și indicațiile medicale, înțelegerea acelor din prospectele medicamentelor, a modului de utilizare, contraindicații, reacții adverse.
4. La 76,2±4,1% paciente din ambele loturi de studiu în anamneză au menționat avorturi medicale și/sau spontane, ce ne atenționează evident asupra acestui fenomen, de cele mai multe ori scăpat de sub control, necesitând o intensificare a acțiunilor de planificare familială și de contracepție, ce denotă concomitent și o insuficientă educație sanitară pronatală.
5. Patologia extragenitală s-a constatat la 2/3 dintre ginecopate, fiecărei paciente revenindu-i în medie 3 sau mai multe patologii asociate, dar mai des au prevalat, în ambele loturi de studiu, cele aparținând aparatelor renal, digestiv și respirator.
6. La toate femeile din lotul de studiu s-au decelat focare cronice de infecție, și nu a fost exclusă chiar apariția secundară a AICCU într-o conexiune sanguină sau limfatică, de la distanțe apreciabile (mai frecvent, prin focarele stomatologice și/sau ORL), ce ne îndreaptă atenția astfel spre aceste zone, ce trebuie concomitent evaluate, tratate uneori concomitent unei afecțiuni genitale.
7. S-a stabilit de asemenea că fiecare a 2-a pacientă suferind de AICCU, din ambele loturi de studiu, din momentul stabilirii diagnosticului, a devenit tot mai stresată, această opinie

este confirmată și de aprecierea majorității psihologilor, pe plan mondial; iar fiecare a 6-a ginecopată era chiar disperată.

8. Se menționează că tabloul clinic al AICCU, de până la tratament, la pacientele din ambele loturi de studiu, era asemănător, definind omogenitatea populației feminine a studiului, referitor la condițiile de mediu, socio-economice, tradiții și obiceiuri.
9. După tratamentul efectuat local cu betadină, acuzele subiective s-au diminuat de 1,2 ori ($86,5 \pm 3,3\%$ cazuri), iar simptomele clinice obiective s-au intensificat la $103,2 \pm 0,5\%$ din cazuri.
10. După tratamentul cu laserterapie neinvazivă acuzele subiective s-au diminuat de 7,4 ori ($13,5 \pm 3,6\%$ cazuri), iar simptomele clinic obiective s-au constatat de 4,3 ori mai rare ($23,0 \pm 3,1\%$ cazuri), ceea ce demonstrează că tratamentul AICCU prin laserterapie neinvazivă (metoda propusă de studiu) s-a dovedit a fi una mai eficientă și optimă.

4. ARGUMENTAREA ALGORITMULUI PROPUȘ AL DIAGNOSTICULUI, A CONDUITEI ȘI TRATAMENTULUI ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN DIN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ

4. 1. Rezultatele bacterioscopice, bacteriologice și citodiagnostice de până la tratament în loturile studiate.

Diagnosticul și tratarea eventuală a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin reprezintă un obiectiv propriu, nu numai pentru a evita agravarea simptomatologică, dar și pentru profilaxia CCU [8, 78, 136, 172].

Actualmente este important procentajul stabilirii precoce a diagnosticului de cancer al colului uterin și nu în etapele tardive, când însănătoșirea completă este efectiv imposibilă. Creșterea ratei descoperirii formelor avansate ale maladiilor oncologice ale colului uterin este legată și de faptul că dispensarizarea populației la nivel de AICCU practic nu există. Anume examinarea periodică, în România stabilită prin efectul legii [17, 18, 19], la ginecolog, cu efectuarea investigațiilor necesare (indispensabile) simple, de tip citodiagnostic BP, permit medicului de familie și specialist (în colaborare) de a depista maladia în stadiile precoce (mai ales de a diagnostica patologia, inclusiv cea cervicală, pe fondul căreia se poate dezvolta patologia oncologică - în viitor).

AICCU apare ca urmare a unui complex de factori determinanți, fără a putea delimita din timp prioritatea, în 8-10 ani, de evoluție ireversibilă. Astfel, de exemplu, vaginoza bacteriană poate determina doar un sindrom non-inflamator infecțios, caracterizat printr-o reducere semnificativă (sau absență) a microflorei vaginale normale (lactobacilii) și înlocuirea acesteia cu asociații microbiene strict anaerobe. Vaginoza bacteriană reprezintă curent [20, 84, 93] cea mai frecventă infecție cronică a compartimentului inferior al sistemului urogenital la femeile de vârstă fertilă. Potrivit datelor diferiților autori, minim 25 - 30% dintre femei suferă de această boală, ceea ce ar corespunde frecvenței AICCU în populația feminină, ce se adresează voluntar medicului ginecolog. Vaginoza bacteriană, conform ultimelor date [51, 64, 82, 107], este una dintre cauzele principale ale avortului spontan, ale nașterii premature, corioamniotitei, endometritei din perioada de lehzuzie, a complicațiilor postoperatorii, după intervenții chirurgicale ginecologice, a bolilor inflamatorii ale micului bazin la femei, adică niște cauze comune cu ale proceselor inflamatorii cronice identificate de obicei o dată cu AICCU. La pacientele cu vaginită bacteriană crește totodată riscul de infecții cu cale de transmitere genitală, prin diminuarea imunității locale. Conform recomandărilor OMS din 2009, valabile 7 ani [31,

138] vaginoza bacteriană este considerată una dintre infecțiile endogene grave, din domeniul AICCU al tractusului reproductiv uman.

Diagnosticul de vaginoză bacteriana este stabilit fie pe baza criteriilor clinice și de laborator (după Amsel), fie prin determinarea punctajului (după Nugent), sau prin detectarea așa-numitor markeri biologici cu specificitate înaltă și pentru vaginoza bacteriană (*Atopobium vaginale*, *Clostridium spp.*) [33, 119]

În prezent, metoda de cultură reprezintă opțiunea preferată de diagnosticare etiologică a oricărui proces infecțios. Însă, această metodă are unele limitări serioase reprezentate de durata determinării (pe mediu de cultură reprezintă: 5 zile), căci microorganismele anaerobe, cel mai frecvent depistate la pacientele cu vaginoză bacteriană, pot fi foarte greu cultivabile în medii speciale și/sau nu cresc de loc, sau în medii obișnuite pentru transportarea microorganismelor de la locul colectării materialului biologic, până la laborator, iar în cazul utilizării tamponului uscat se limitează doar la câteva ore, deoarece este necesar de a păstra evident viabilitatea microorganismelor, ca în cazul cercetării prezente.

La pacientele cu AICCU și simptome clinice, rezultatele analizelor microscopice și citologice (BP-test) permit medicului clinician de-a finaliza diagnosticul de „cervicită cronică”, iar pentru medicii de laborator numită curent vaginoză, și fără erori mari, ceea ce nu fusese posibil înainte de introducerea metodei BP-test, cu care se prelevează concomitent, pentru a depista și elimina eventual o cauză venerologică. În studiu sunt prezentate rezultatele examinărilor paraclinice efectuate la fiecare dintre cele 252 ginecopate incluse în studiu (lotul A și lotul B). Diagnosticarea microscopică a frotiurilor este considerată azi metoda de rutină, dar de neînlocuit, având o mare valoare prognostică, deoarece dispun de un șir de priorități în comparație cu alte metode, cu mult mai costisitoare și care necesită un volum mare de muncă, timp și dotări importante, consumabile extrem de scumpe, medii de cultură selecționate, metode serologice, imunofermentative și imunofluorescente etc., astfel pentru a executa investigațiile microscopice adiacente - spre deosebire de BP-test, unde este necesar doar microscopul optic, lamele de sticlă, fixator și setul de reactivi pentru colorarea frotiurilor. Metoda este una dintre primele în microbiologie, dar rămâne și una din cele mai importante în practica de zi cu zi; promptitudinea efectuării microscopiei materialului citologic prelevat rămâne prioritară ca metodă, în diagnosticul rapid (pe loc) și screening.

Din datele Tabelului 4.1. reiese sintetic, că la microscopia frotiurilor eliminărilor cervicale, de până la tratament, se depistau „rare” leucocite în $67,5 \pm 4,2\%$ cazuri în lotul de bază și în $74,6 \pm 3,9\%$ de cazuri, în lotul de comparație, $p > 0,05$.

Tabelul 4.1 Tabloul microscopic al conținutului colului uterin
în loturile studiate, până la tratament (%)

Indicatorul	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	%	abs.	%	
Celule epiteliale superficiale rare	5	3,9±1,7	1	0,8±0,7	>0,05
frecvente	121	96,1±1,7	125	99,2±0,8	>0,05
Leucocite rare	85	67,5±4,2	94	74,6±3,9	>0,05
frecvente	41	32,5±4,2	32	25,4±3,9	>0,05
Lactobacili absenți	81	64,3±4,2	78	61,9±4,3	>0,05
rari	45	36,2±4,2	48	38,1±4,3	>0,05

În același timp, în frotiurile eliminărilor cervicale s-au evidențiat un număr mare de celule epiteliale superficiale și absența lactobacililor la 2/3 paciente, atât în lotul de bază (96,1±1,7% și 64,3±4,2% cazuri, $p>0,05$), cât și în lotul de comparație (99,2±0,8% și 61,9±4,3% cazuri, $p>0,05$). Rezultatele constatate confirmă reducerea (scăderea) proprietăților de protecție a lactobacililor la ginecopatele cu AICCU, în ambele loturi studiate.

Din datele Tabelului 4.2. rezultă, că până la tratament, la fiecare a doua pacientă, din ambele loturi de studiu, au fost depistați bacili Gram (+) în 49,2±4,4% și 50,0±4,4% cazuri și bacili Gram (-) în 50,0±4,4% și 46,0±4,4% cazuri - corespunzător $p>0,05$. La 2/3 dintre paciente s-au determinat coci Gram (+) în 61,1±4,3% cazuri în lotul de bază și 60,3±4,3% cazuri în lotul de comparație, $p>0,05$. Cocobacilii s-au depistat veridic mai frecvent în lotul de bază la 16,7±3,3% cazuri, în comparație cu 8,7±2,5% cazuri, $p < 0,05$. Concluzia definitivă este aceea că indiferent de tipul de bacili Gram (+) sau (-) procesul inflamator evoluează comparativ, dar nu concomitent, dezechilibrat pentru un tip oarecare de bacili sau alte bacterii - adică spre extreme, cu excepția cocobacililor.

De la examinarea bacteriologică inițială și până la un tratament indicat al eliminărilor din canalul cervical (Tabelul 4.3.), în lotul de bază a fost depistată următoarea floră: E.coli în 20 (15,9±3,2%) cazuri, miceliu de ciuperci Candida albicans în 18 (14,3±5,9%) cazuri, Gardnerella în 15 (11,9±2,8 %) , Enterococi în 3 (2,4±1,3%) cazuri și asocierea E.coli cu Gardnerella în 4 (3,2±1,5%) cazuri. În lotul de comparație a fost depistată o microfloră identică: E.coli în 16 (12,7±2,3%) cazuri, Candida albicans în 10 (7,9±2,4%) cazuri, Gardnerella 12 (9,5±2,6%) cazuri, Enterococi 3 (2,4±1,3%) cazuri, $p>0,05$, și câte 1 caz de asociere E.coli cu Gardnerella și

Candida. În 23 (18,2±1,8%) cazuri în lotul de bază și în 16 (12,7±1,3%) cazuri în lotul de comparație investigațiile din cultură au fost negative, chiar dacă în materialul colectat erau prezente diferite morfotipuri bacteriene.

Tabelul 4.2. Morfotipul microorganismelor depistate în loturile de studiu până la tratament (%)

Morfotipul microorganismului	Lotul de bază n=126		Lotul de comparație n=126		p
	abs.	%	abs.	%	
Bacili Gram (+)					
total	62	49,2±4,4	63	50,0±4,4	>0,05
frecvente	32	51,6±4,4	33	52,4±4,4	>0,05
rare	30	48,4±4,4	30	47,6±4,4	>0,05
Bacili Gram (-)					
total	63	50,0±4,4	58	46,0±4,4	>0,05
frecvente	19	30,2±4,1	15	25,6±3,9	>0,05
rare	44	69,8±4,1	43	74,1±3,9	>0,05
Coci Gram (+)					
total	77	61,1±4,3	76	60,3±4,3	>0,05
frecvente	8	10,4±2,7	7	9,0±2,4	>0,05
rare	69	89,6±2,7	69	90,8±2,4	>0,05
Cocobacili					
total	21	16,7±3,3	11	8,7±2,5	<0,05
frecvente	21	100,0	11	100,0	

Lipsa creșterii în cazurile date au fost determinate probabil de greșelile metodologice, ceea ce în mod inevitabil rezultă din volumul mare al manoperei executate.

Așadar, studierea pe tipuri ale componenței microflorei eliminărilor canalului cervical la pacientele cu AICCU a demonstrat pregnant, că la această maladie are loc dereglarea sistemului microecologic cu depistarea diferitor tipuri ale microflorei relativ patogene sau patogene în integralitate, însoțită de lipsa și/sau micșorarea considerabilă a numărului lactobacililor în aceste eliminări.

Metoda de cultură (prin culturi bacteriene), ce nu poate aprecia exact aportul cantitativ al microorganismelor din biocenoza vaginală și astfel poate fi utilizată numai pentru diagnosticul orientativ al AICCU. Constrângerile obiective și subiective ale metodelor de laborator, ce sunt actualmente utilizate în practica medicală modernă, condiționează un număr mare de greșeli diagnostice și de laborator: în 60% din cazuri de vaginoză bacteriană clinic manifestată, până la 77% - în caz de vulvovaginită, cauzată de *Candida albicans* [95] până la 87% - la pacientele cu microfloră patologică mixtă [66, 93].

Tabelul 4.3. Determinarea microorganismelor în conținutul colului uterin al pacientelor cu AICCU până la tratament (%)

Genul agentului microbial	Lotul de bază		Lotul de comparație		p
	abs.	%	abs.	%	
E.coli	20	15,9±3,2	16	12,7±2,9	>0,05
Enterococcus	3	2,4±1,3	3	2,4±1,3	>0,05
Candida albicans	18	14,3±5,9	10	7,9±2,4	>0,05
Gardnerella vaginalis	15	11,9±2,8	12	9,5±2,6	>0,05
<u>Asociații microbiene</u>					
E.Coli+ Gardnerella vaginalis	4	3,2±1,5	1	0,8±0,8	>0,05
E.Coli+Candida albicans	0	-	1	0,8±0,8	

În procesul de examinare citologică a frotiurilor din exo- și endocervix, de până la tratament, în 100% cazurile din ambele loturi de studiu s-au luat în evidență doar frotiurile de tip II Babeș-Papanicolau, ce exprimă prezența unui proces inflamator nespecific, excluzându-se cele de tip II BP cu floră venerologică prezentă; de altfel ca și rostul efectuării de la început a examenului citobacteriologic; frotiul de tip I BP, de până la tratament, nu s-a constatat prezent la nicio pacientă din grupurile de examinare, deoarece aceste tipuri au fost eliminate din studiu, din start, fiind considerate normale.

Pacientele cu frotiurile de tip III Babeș-Papanicolau din acest studiu științific au fost excluse și îndreptate spre investigații suplimentare, în instituțiile medicale specializate (clinici de specialitate), pentru a exclude procesul de malignizare și efectuarea tratamentului corespunzător.

4. 2. Eficacitatea clinico-paraclinică la aplicarea laserterapiei neinvazive după metoda propusă

Reieșind din datele unor autori [144, 159] s-a constatat o legătură strânsă între afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) și procesele neoplazice (CCU), așadar optimizarea metodelor de tratament ale AICCU este mereu actuală.

Luând în considerație că multe dintre microorganismele ce contribuie decisiv la dezvoltări inflamatorii și/sau ale stărilor disbiotice, acestea au căpătat rezistența la diferite remedii antibiotice, iar o însemnătate clinică reală va fi, evident, căutarea unor noi metode mai eficiente - nemedicamentoase - de tratament; perspective noi în diagnostic și tratamentul diferitor maladii ale organelor genitale feminine s-au descoperit deja prin utilizarea în practica ginecologică a generatorilor cuantici-laser.

În ginecologie cel mai frecvent se utilizează aparatele laser He-Ne, cu semiconductori, de energie joasă, iradierea cărora nu provoacă schimbări morfologice - acestea sunt folosite și pentru tratamentul afecțiunilor de fond ale colului uterin. Particularitățile laserului LLLT utilizate în procesul de tratament al afecțiunilor de fond contribuie la regenerarea intensivă a țesuturilor, ameliorarea circulației locale a sângelui, dar are și acțiuni antiinflamatoare deosebită și bactericidă, virucidă; totodată se constată concomitent dispariția eliminărilor vaginale patologice, normalizarea funcțiilor reproductive, restabilirea numărului leucocitelor și a valorilor VSH; acțiunile multiple ale iradierii laser cu energie joasă implică și o eficacitate înaltă, neinvazivitate, ceea ce determină perspectiva apropiată a utilizării LLLT în afecțiunile ginecologice, chiar pentru grupuri populaționale mari [121, 123, 126, 175].

Din datele Tabelului 4.4 rezultă că acuzele subiective menționate (pruritul, senzația de arsură, disconfortul vaginal, hipogastralgiile, eliminările patologice), deși constatate prin anamneză, în lotul de bază s-a putut aprecia o ameliorare semnificativă în 109 ($86,5 \pm 3,3\%$) cazuri, pe când în lotul de comparație numai în 17 ($13,5 \pm 3,6\%$) cazuri, $p < 0,001$.

Analiza acuzelor pacientelor și autoaprecierea lor, privind rezultatele tratamentului efectuat prin laserterapie neinvazivă versus metoda locală de asanare prin ovule cu betadină, a arătat că acuzele de prurit, arsură și disconfort vaginal, în lotul de bază, unde s-au constatat 4 cazuri ($3,2 \pm 1,5\%$), pe când în lotul de comparație în 26 ($20,6 \pm 3,6\%$) cazuri, $p < 0,001$; acuze pentru leucoreea vaginală ale pacientelor lotului de bază prezentau numai în 3 ($2,4 \pm 1,3\%$) cazuri, iar în lotul de comparație 59 ($46,8 \pm 4,2\%$) cazuri, $p < 0,01$.

Tabel 4.4. Aprecierea finală a criteriilor eficacității clinice și citodiagnostice a metodei de tratament al AICCU propuse în studiu (%)

Indicatorul	Laserterapie locală neinvazivă n=126		Tratamentul local cu betadină n=126		p
	abs.	%	abs.	%	
Prezența acuzelor	17	13,5±3,6	109	86,5±3,3	<0,001
Prurit, arsură, disconfort vaginal	4	3,2±1,5	26	20,6±3,6	<0,05
Leucoree vaginală	3	2,4±1,3	59	46,8±4,2	<0,01
Dureri periodice sau permanente	10	7,9±2,4	24	19,0±3,5	<0,05
Prezența simptomelor obiective	29	23,0±3,1	131	103,2±0,5	<0,01
Hiperemie, edem, congestia mucoasei	23	18,2±3,4	86	68,3±4,3	<0,01
Eliminări patologice la control vaginal	6	4,8±1,9	45	35,7±4,2	<0,05
Citotestul Babeș-Papanicolau					
Tip I	105	83,3±3,6	72	57,1±5,8	<0,001
Tip II	21	16,7±3,6	54	42,9±2,0	<0,05
Vindecare	111	88,1±3,1	72	57,1±5,8	<0,001
Recidive	15	11,9±8,3	54	42,9±2,0	<0,01

Durerile periodice sau permanente cu localizare diferită s-au atestat în 10 ($7,9\pm 2,4\%$) cazuri în lotul de bază și în 24 ($19,0\pm 3,5\%$) cazuri în lotul de comparație, $p < 0,05$.

Dinamica simptomelor clinice de pe urma laserterapiei s-a justificat constant prin dispariția pruritului, arsurilor și disconfortului vaginal, în medie după a 5-a zi de tratament, normalizarea caracterului eliminărilor vaginale din a 3-a zi, iar după finalizarea curei de laserterapie starea s-a normalizat complet.

Precizăm că, efecte secundare și reacții adverse de orice fel, la aplicarea laserterapiei neinvazive, nu s-au înregistrat.

În lotul de comparație dispariția simptomelor indicate au avut loc cu 1-2 zile mai târziu și s-a constatat astfel ineficacitatea tratamentului (pacientele acuzau dureri periodice cu diferite localizări, leucoree), ceea ce a necesitat prelungirea tratamentului, până la 14 zile.

După examinarea colului uterin de către medicul specialist (EVV) hiperemia, edemul, congestia mucoasei, eliminările patologice la pacientele lotului de bază s-au constatat în 29 ($23,0\pm 3,1\%$) cazuri, iar în lotul de comparație numărul simptomelor obiective s-a majorat - 131 ($103,2\pm 0,5\%$), $p < 0,05$.

Hiperemia, edemul și congestia mucoasei colului uterin s-au constatat de 3,8 ori mai rar la pacientele lotului de bază, spre deosebire de pacientele lotului de comparație - în 23 ($18,2\pm 3,4\%$) cazuri și 86 ($68,3\pm 4,3\%$) cazuri, $p < 0,001$, iar eliminările patologice la controlul vaginal al pacientelor din lotul de bază se evidențiază de 7,4 ori mai rar, decât la pacientele lotului de comparație în 6 ($4,8\pm 1,9\%$) și 45 ($35,7\pm 4,2\%$) cazuri, corespunzător $p < 0,05$.

Așadar, conform rezultatelor obținute se observă că până la tratament, la pacientele ambelor loturi, în 100,0% din cazuri erau prezente simptome subiective și/sau obiective clinice ale AICCU, însă după tratamentul diferențiat efectuat la pacientele lotului de bază acestea erau prezente în 46 ($36,5\pm 4,3\%$) cazuri în lotul de bază, iar în lotul de comparație s-au majorat de până la 240 ($190,5\pm 0,9\%$) din cazuri, ceea ce demonstrează că tratamentul AICCU prin laserterapie (metodă pusă în studiu) s-a dovedit a fi unul mai eficient și optim.

De menționat, că tratarea ginecopatelor cu AICCU prin metoda laserterapiei neinvazive (LLLT) ar reprezenta astfel, proporțional, și o formă de profilaxie a malignizării procesului patologic (inflamator cronic), o complicație ce se atestă de regulă după 8-10 ani de evoluție a unei AICCU netratate și/sau tratate inconsecvent, indiferent de cauza determinantă a procesului inflamator, și/sau în condițiile reprezentate de un coeficient mic de adresabilitate datorat, fie a condițiilor socio-economice sau de educație precare, situația duce inevitabil la apariția unor adevărate focare de risc pentru AICCU dar și, implicit, pentru CCU, iar lipsa unei metode sigure

și eficiente de tratament, dovedite clinic și paraclinic, va determina astfel suferințe majore și pagube materiale mai mult decât importante ale societății căreia populația feminină aparține.

Rezultatele clinice evident superioare ale tratamentului pacientelor prin laserterapie neinvazivă, comparativ cu metoda locală cu aplicarea betadinei, au fost confirmate prin citotestul Babeș-Papanicolau. Pentru lucrarea de față toate pacientele, care au fost selectate după citotestul diagnostic Babeș-Papanicolau, s-au plasat în tipul II BP-test, adică în stadiile ce nu au depășit posibilitățile curabile prin metoda obișnuită și/sau prin laserterapia neinvazivă, stadii în care se poate vorbi despre vindecare. După tratament, în lotul de bază, la 105 paciente ($83,3 \pm 3,6\%$) s-a depistat frotiul de tip I (normal), în lotul de comparație acest indicator era veridic doar la 72 paciente ($57,1 \pm 5,8\%$), $<0,001$. Citotestul de tip II în lotul de bază, după tratament, s-a consemnat la 21 ($16,7 \pm 3,6\%$) de paciente, pe când în lotul de comparație la 51 ($42,9 \pm 2,0\%$), $p < 0,05$.

În lucrarea de față, prelevarea frotiului citobacteriologic s-a efectuat inițial, pentru a elimina din studiu cazurile venerologice, ce au fost îndrumate spre clinica de specialitate, interesându-ne, în aceste condiții, numai tipul (clasa) citotestului BP, degrevat de eventualele afecțiuni genitale din domeniul dermato-venerologiei. Studiul nu a urmărit de fapt a efectua o legătură între conținutul biologic vaginal și procesul inflamator de tip AICCU, obiectul cercetării constituindu-l relația dintre procesul inflamator cervical, diagnosticat prin citotestul BP, și eficiența metodei de tratament propusă pentru cele două loturi.

Drept pentru care s-a realizat o prezentare apreciată ca suficientă, în debutul prelevărilor vaginale, pentru debutul studiului (din precauție), referitor la conținutul biologic al cervico-vaginului, observând, ca o concluzie, diversitatea mare a populațiilor bacteriene și fungice, de protozoare etc., ce pot coexista unui proces inflamator cervical, concordante unui material bibliografic important numeric, statistic [20, 83, 164], de unde am realizat un rezumat, tocmai în acest scop. Practic și teoretic nu există femeie investigată, care să aibă același conținut biologic vaginal, la ambele loturi (A, B), unde s-a constatat, urmare a prelevării citotestului de tip II - BP, spre deosebire de tipul I - BP, unde de regulă s-a constatat prezența lactobacililor, în afara florei considerate în general patogenă și/sau limitrofă normalității [5, 84, 107, 137].

În urma aplicării tratamentului cu laser după metoda propusă (Fig.7) s-a constatat că 111 ($88,1 \pm 3,1\%$) paciente s-au vindecat, iar în lotul de comparație, cu tratament obișnuit, s-au vindecat 72 ($57,1 \pm 5,8\%$) paciente $p < 0,001$; recidivele s-au menționat în lotul de bază la 15 ($11,9 \pm 8,3\%$) paciente, iar în lotul de comparație la 54 ($42,9 \pm 2,0\%$) femei, $p < 0,01$.

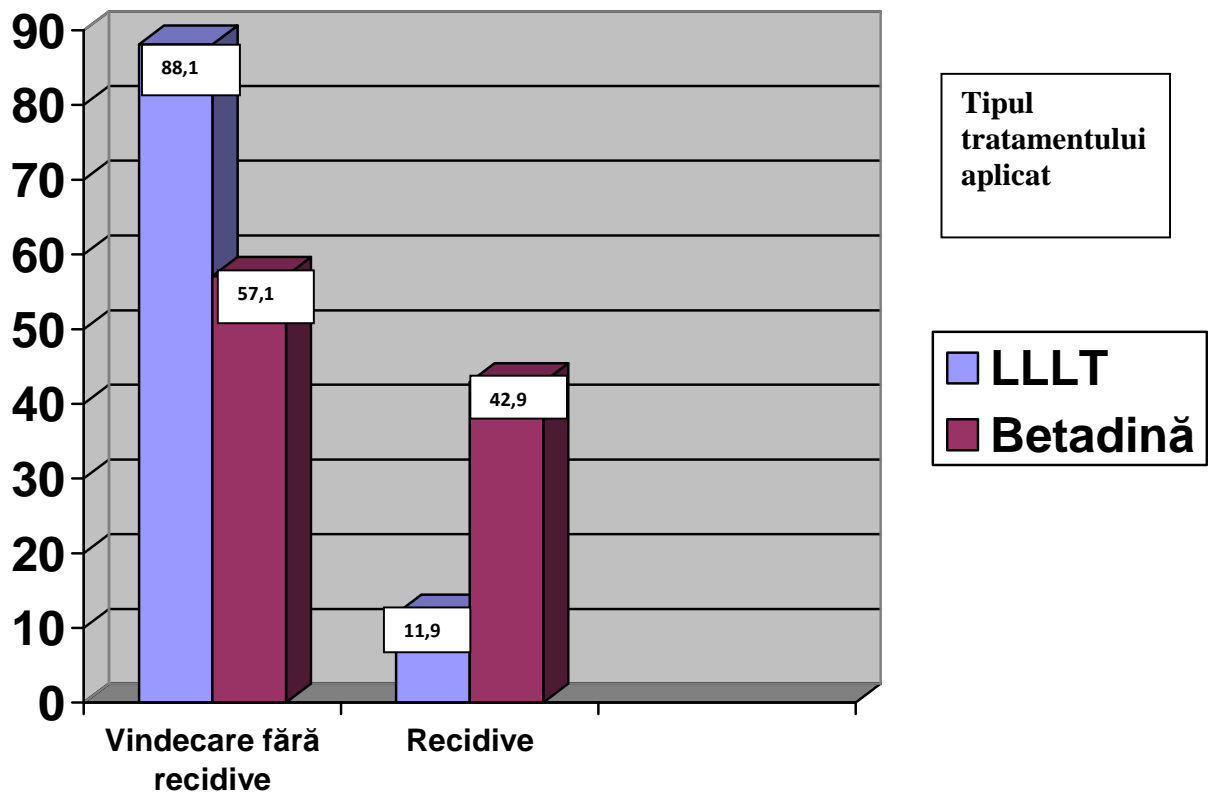


Figura 7. Eficacitatea tratamentului AICCU prin diferite metode (%)

Rezultatele investigațiilor demonstrează diminuarea autentică de 3,6 ori a frecvenței recidivelor AICCU la ginecopatele din lotul de bază, ceea ce permite a considera laserterapia neinvazivă ca una din cele mai electiv metode nemedicamentoase de tratament al AICCU, în comparație cu metodele obișnuite (ambulatorii).

Tot acest studiu (după cum se observă și din analiza ANOVA) a demonstrat faptul că vârsta, categoria socială, studiile, metodele contraceptive, focarele cronice de infecție, numărul de avorturi ale pacientelor nu au influențat rezultatul tratamentului prin cele două metode utilizate - metoda LLLT și betadină (Anexele 5, 6, 7, 8). Din datele studiului reiese că, în general, tratamentul ambulatoriu, de rutină a fost - în primă instanță - mai ușor acceptat de femeile din lotul B, decât cele cărora li s-a propus LLLT, din lotul A, la un raport de 3/1, dar au acceptat tratamentul prin terapie LLLT imediat de după prima ședință, lămurite și de faptul că nu vor avea cheltuieli suplimentare cu tratamentul ambulatoriu, timpul scurt de tratament, inocuitatea manoperei LLLT, programare, convinse că nu sunt afectate secundar în niciun fel de sistemul terapeutic propus (LLLT), ce nu creează stres biochimic, oxidativ, fapt întâlnit ca efect

secundar sistematic la toate celelalte tipuri de manevre operatorii, de medicație sintetică și semisintetică (antiinflamatoare, antiseptice, cicatrizante etc.).

Precizăm că vindecarea unei AICCU nu presupune efectiv numai îndepărtarea unui proces inflamator cronic local (cervical) indiferent de etiologie, printr-un tratament propus (LLLT/betadină), ci și refacerea florei tipice a vaginului – numită Döderlein [126], ce asigură garanția curentă a lipsei unei recidive și/sau a reluării unei evoluții cronicizate deja, ceea ce un tratament antibiotic și/sau hormonal nu presupune, spre deosebire de tratamentul LLLT, ce se poate administra indiferent de etiologie (alergii, deficiente imunitare locale etc.)

S-a sugerat, în urma celor menționate mai sus, că prezența unei AICCU este determinată de factori de risc multipli concomitenți, și intricăți, de regulă greu de precizat și evaluat, în condițiile în care un tratament se efectuează în general pe spectre largi ce cuprind fungi, protozoare și bacterii diverse etc., o determinare strictă a etiologiei ce devine practic foarte greu de precizat [56, 58, 98]. În același mod trebuie evaluați și factorii indiferent de împărțirea lor pe grupe de risc, pentru că în general este extrem de dificil, exclusiv anamnestic, și nu numai, să probezi corect dezvoltarea unui proces inflamator primar sau secundar direct legat de un singur/mai mulți factori sau dacă, și în ce procentaj este de remarcat unul/mai mulți, ce pentru tratament nu are o valoare limitată, însă nu și pentru educația sanitară a femeii, evaluarea ulterioară a ei din punct de vedere a riscului social, venerologic, ginecologic și etic a societății din care provine, ca mamă, soție, fiică, atunci se impune adoptarea unei atitudini de colaborare cu acele cabinete (CMI), secții și clinici de specialitate, ce posedă aparatură laser LLLT, spre eficientizarea tratamentelor pentru AICCU și profilaxia CCU [141].

4. 3. Argumentarea algoritmului propus de diagnostic, conduită și laserterapie a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin

Problema diagnosticului oportun și tratamentul eficace al patologiei colului uterin rămâne a fi actuală [35, 147, 166].

Actualitatea problemei afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) este determinată și de prevalența deosebită în lume a evoluției etiopatogenice a cancerului de col uterin (CCU), maladie ce reprezintă prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă și care are în antecedente, de regulă (și proporțional), un proces de tip AICCU. Cervicitele sunt prima cauză de morbiditate, iar CCU rămâne prima cauză de mortalitate la decadele de vârstă 25-34 de ani și, respectiv la 35-44 ani. Așadar, se evidențiază atât prevalența deosebită, cât și arealul

populației afectate: persoanele de sex feminin aflate în plin potențial fertil (viitoare mame) și economic (cu mult timp înainte de pensionare).

Este știut faptul că procesul cancerigen are mai multe stadii și existența lui preclinică de obicei durează ani de zile [40,79].

La majoritatea bolnavelor CCU, maladia nu apare la distanțe de luni de zile, ci reprezintă esența progresării diferitelor maladii benigne ale colului uterin pe parcursul a 8-10 ani [72].

Conform concepției despre progresarea tumorii, formulate de J. Foulds în anii 1962-1964, progresarea morfologică a tumorilor are loc pe etape („step-by-step”), trecând astfel toate stadiile oncogenezei, începând de la maladiile inflamatorii cronice ale colului uterin, displazia ușoară până la cancerul invaziv.

Metodele de diagnostic al stărilor patologice ale colului uterin sunt bine cunoscute și sunt clasate prin screening, însă până în prezent, în practică, acestea nu sunt utilizate suficient, consecvent și interpretarea lor deseori este confuză, de multe ori chiar greșită [38, 111, 135].

Actualmente există programe pentru decelarea cancerului colului uterin, ce cuprind constant investigațiile citologice Babeș-Papanicolau (PAP-test), dar numai în cazul rezultatelor anormale se probează suplimentar colposcopia, biopsia și investigațiile histologice. Se recomandă ferm a efectua screeningul femeilor între 25 și 50 de ani, la un interval de 3 ani, pentru cele la care nu s-a pus în evidență un proces AICCU și la fiecare perioadă de 5 ani, femeilor cu vârsta cuprinsă între 50-65 de ani [115, 154, 170].

Implementarea pe larg, constantă a screeningului permite depistarea la timp a proceselor patologice benigne ale colului uterin, determinarea factorilor etiologici și efectuarea timpurie a tratamentului adecvat [86, 111, 129].

În Finlanda, datorită implementării screeningului la nivel național, s-a micșorat cu peste 75% incidența și mortalitatea induse de cancerul colului uterin [40].

În lipsa unei tactici unice de conduită a pacienților cu AICCU, apar un șir de dificultăți și diverse interpretări de către medicii practicieni, care îi fac ca uneori să fie prea radicali sau să adopte o conduită de lungă durată, privind mai ales investigațiile propuse curent, ori să trateze exclusiv clinic ginecopata, constatând vindecări aparente, urmate de episoade de recrudescență a bolii pe care le pune, ulterior, în contul deficiențelor de igienă locale sau ale condițiilor precare socio-economice și de adresabilitate (educație) individuală, obiceiuri și tradiții [135, 156].

Deseori se manifestă o atitudine agresivă în diagnosticarea și tratamentul patologiei în discuție, utilizându-se abuziv biopsia colului uterin, ceea ce trebuie calificat ca o atitudine greșită

[27, 55, 57], deoarece biopsia neîntemeiată a colului uterin complică supravegherea în continuare și ridică simțitor costul diagnosticului [115].

Colposcopia este una dintre metodele de bază în examinarea ginecopatelor cu o patologie a colului uterin, dar reprezintă o metodă nespecifică în diagnosticul stărilor patologice ale colului uterin, fiind subiectivă și necesitând pregătire specială și experiența specialistului, costuri majore [6]. Semnele colposcopice la examinarea colului uterin se caracterizează printr-o specificare adesea insuficientă. La investigarea colposcopică, chiar și a celui mai experimentat clinician, deseori îi este foarte dificil să aprecieze corect când semnele anormale ale colposcopiei devin markerii vizuali ai schimbărilor neoplazice epiteliale sau nu. De aceea, în conformitate cu standardele internaționale, colposcopia nu intră în șirul metodelor de screening [65]. Totodată, colposcopia în niciun caz nu concurează cu metodele citologice și histologice, ci numai le lărgeste aplicarea [140].

În clinica practică, pe parcursul ultimelor câteva zeci de ani, au fost propuse foarte multe remedii pentru tratamentul patologiei colului uterin [30, 72, 79, 92]. Numărul mare de metode terapeutice este dovada lipsei unei metode eficiente, ce ar fi răspuns tuturor cerințelor. Apariția recidivelor, dezvoltarea efectelor secundare nefavorabile și a complicațiilor impun căutarea altor metode de tratament, mai eficiente.

În alegerea metodei de tratament, medicul permanent se conduce după următoarele principii: eficacitate, securitate, comoditate și lipsa reacțiilor adverse. Acestor cerințe, în opinia multor autori, le corespunde laserterapia neinvazivă [7, 14, 54, 59, 123, 124, 171].

În Tabelul 5 este prezentată modalitatea de aplicare și indicațiile relative și absolute ale laserului neinvaziv pentru medicul ginecolog care aplică terapia LLLT.

Cu toate că, actualmente, se discută pe larg problema diagnosticului timpuriu al maladiilor colului uterin, algoritmul tradițional al examinării, conduitei și/sau tratamentului acestor paciente necesită actualizări permanente. Scopul acestei cercetări științifice este tocmai de a urmări managementul actual al AICCU, a elabora un nou algoritm de diagnostic, de tratament nemedicamentos și supraveghere, ce să fie în concordanță cu progresele înregistrate în ultimii ani și în prevenirea cancerului colului uterin [6, 130].

Studiul științific, precizăm cu onoare, a fost realizat în baza proiectului „Metode complexe nemedicamentoase în profilaxia și tratamentul afecțiunilor colului și cavității uterine” (2010 - 2012) din cadrul programului de colaborare bilaterală între Academia de Științe a Republicii Moldova și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică din România (ANCS), Moldova, cu cifrul proiectului 10.820.09.09/RoA, nr. de înregistrare de Stat 338/RoA, iar pentru România

Tabel 5. – Modalitatea de aplicabilitate și indicațiile relative și absolute ale laserului neinvaziv, pentru medicul ginecolog care aplică LLLT

Citotest BP	Descriere	Bethesda 2001
I	- normal (citologie normală)	normal
II	- modificări reactive (de tip inflamator - se aplică cu maxim de securitate LLLT)	modificări reactive
II/III	- atipii celulare (se poate aplica LLLT, după tratament ambulatoriu de reconversie la BP II, verificabil prin efectuarea markerilor tumorali specifici și nespecifici)	ASC, ASG
III/II	- koilocitoză (se aplică LLLT numai după tratament și investigarea prin markeri tumorali și repetare, cu BP II, ce dovedesc benignitatea leziunii)	LSIL
III CIN I	displazie ușoară (nu se aplică LLLT)	LSIL
III CIN II	- displazie moderată (nu se aplică LLLT)	HSIL
III CIN III	- displazie severă (nu se aplică LLLT)	HSIL
IV	- leziuni suspecte (nu se aplică LLLT)	HSIL
V	- carcinom <i>in situ</i> (nu se aplică LLLT)	microinvzie (< 3 mm)
	- carcinom invaziv (nu se aplică LLLT)	

- cifrul proiectului 32, înregistrare de Stat a contractului nr. 427/15.06.210, încheiat la ANCS - București, derulat în perioada 1.07.2010 – 30.11.2012.

Pentru realizarea scopului propus, din totalul de 3660 ginecopate care s-au adresat Centrului Medical Themis-Art (Iași, România) în perioada 2009-2012, la 378 (10,3%) a fost stabilit diagnosticul de cervicită cronică. Din ele, 252 de paciente (selectate randomizat) au fost riguros examinate conform unui chestionar observațional prospectiv, special elaborat. În lotul de bază a fost utilizată metoda laseroterapiei neinvazive a AICCU propusă de autor, în lotul de comparație a fost aplicat tratamentul obișnuit (ambulatoriu), ce se efectuează curent ambulatoriu (spălături vaginale, ovule cu betadină) în cabinetele ginecologice de pretutindeni. De menționat că tratamentul în ambele loturi (A/B) s-a efectuat obligatoriu numai după prelevarea și obținerea rezultatului citotestului Babeș-Papanicolau, conform normelor UE.

În tactica laseroterapiei AICCU, noi am stipulat soluționarea următoarelor sarcini:

- diminuarea exprimării, iar mai apoi – a dispariției simptomelor clinice ale infecției, atunci când există (prurit, arsură, durere, leucoree);
- diminuarea frecvenței și a gradului de agresiune a recidivelor AICCU;
- determinarea și prevenirea (preîntâmpinarea) acutizării patologiei extragenitale;
- prevenirea maladiilor oncologice ale colului uterin pe fundalul AICCU.

Tipuri de celule prezente în mod normal într-un frotiu citovaginal sunt reprezentate chiar de celulele pavimentoase, superficiale, intermediare, bazale și parabazale; celulele endocervicale, celulele metaplazice; celulele endometriale.

Alte elemente ce mai pot apărea în mod normal pe un frotiu sunt: leucocite, hematii, spermatozoizi etc. În funcție de vârstă se disting niște particularități în ceea ce privește prezența anumitor celule, iar înainte de pubertate vom întâlni celule intermediare bazale și parabazale, după pubertate vor fi prezente celule superficiale și intermediare, iar la menopauză vor fi prezente celule intermediare bazale, parabazale.

Putem afirma că avem un frotiu normal, dacă nu sunt prezente modificări în ceea ce privește structura celulară (nucleară), deoarece frotiul este unul inflamator (adică sunt prezente polimorfonuceate – în fracțiuni leucocitare). Modificările ce pot apărea pe un frotiu pot fi împărțite în modificări benigne și modificări precursorare – de tip malign.

Modificările benigne la testul Babeș-Papanicolau sunt datorate modificărilor date de infecțiile de tip candidozic, apoi cu *Trichomonas vaginalis*, cocobacili, *Gardenerella vaginalis*, *Actinomyces*, virusul Herpes simplex, *Chlamydia*. Iar modificările reactive la testul Babeș-Papanicolau se datorează mai ales celor induse de atrofie (frotiu atrofie), modificărilor datorate inflamației și reparatorii, altele din cauza dispozitivelor intrauterine (DIU) și contraceptivelor

orale (creșteri ușoare ale volumului nuclear, deseori cu prezența modificărilor atrofice) și modificărilor ce implică radioterapia.

În clasificarea leziunii premaligne a colului uterin, pentru diagnosticul histologic s-a introdus conceptul avansat de CIN (cervical intraepithelial neoplasia - neoplazie intraepitelială cervicală):

I. CIN I – leziuni interesând o treime din grosimea epiteliului.

II. CIN II – leziuni interesând doua treimi din grosimea epiteliului.

III. CIN III – leziuni interesând toată grosimea epiteliului.

Pentru diagnosticul citologic s-a introdus și termenul de SIL (squamos intraepithelial lesion – leziune intraepitelială scuamoasă), iar în funcție de severitate au fost împărțite în 2 clase:

A. LSIL – leziune de grad redus, corespund cu CIN I.

B. HSIL – leziune de grad înalt, corespunzând CIN II și CIN III.

Babeș-Papanicolau LSIL – leziune intraepitelială scuamoasă de risc scăzut include toate modificările datorate HPV, precum și modificările de CIN I, iar criteriile pentru care putem afirma ca există LSIL: celulele intermediare au un nucleu de 2-3 ori mărit de volum și conturul nuclear este neregulat; koilocitul este o celulă de tip intermediar cu modificări nucleare și care ne sugerează o infecție cu HPV (interpretare clinică: dacă avem prezente koilocite înseamnă că avem cu siguranță infecție cu HPV, dacă nu avem koilocite prezente pe un frotiu citovaginal nu putem afirma totuși absența infecției HPV).

Conduita terapeutică în LSIL presupune să avem în vedere că peste 80% din leziuni se remit spontan, iar conduita terapeutică ideală ar fi urmărirea pacientei din 6 în 6 luni și bineînțeles tratarea patologiei asociate persistente). Dacă timp de 2 ani leziunea persistă, atunci se va trece la distrugerea prin electrocauterizare (DTC), crioterapie (CT) și/sau conizație, dar numai când leziunea a evoluat.

Babeș-Papanicolau HSIL (B) – este o leziune intraepitelială scuamoasă de risc înalt, atunci nucleul este mărit de peste 3 ori, iar raportul nucleu/citoplasmă este întotdeauna mărit, conturul este neregulat, cromatina este granulară, iar nucleolul este în general absent. În acest caz conduita terapeutică este colposcopia cu biopsie, iar în funcție de rezultat se va decide asupra următorului pas ce poate fi conizația sau histerectomia, dacă leziunea se dovedește a fi un cancer de col uterin într-un stadiu mai avansat sau dacă vârsta pacientei este de peste 45 de ani și are trecut obstetrical (sarcini).

Celulele scuamoase atipice cuprind modificările sugestive dar insuficiente pentru LSIL (risc redus de HSIL 5-15%) și modificări sugestive dar insuficiente pentru HSIL (risc crescut de

HSIL), iar conduita terapeutică presupune repetare la 6 luni, până la obținerea a 2 rezultate consecutive negative, iar dacă nu se obțin, atunci se recomandă colposcopie cu biopsie.

Celulele glandulare atipice (CGA), fără altă specificație, prezintă o ușoară variabilitate în ceea ce privește volulmul și conturul nucleului, dar în favoarea neoplaziei, ca atipii sugestive, însă insuficiente pentru diagnosticul de adenocarcinom - adenocarcinom „in situ”.

Echivalența între sistemul BETHESDA și clasificarea frotiului citovaginal Babeș – Papanicolau (clinică/laborator) se realizează evaluând un buletin de analiză în sistemul Bethesda 2001, ce are 4 secțiuni, și trebuie cunoscute sintetic, inclusiv de medicul ginecolog, pentru a putea interpreta corect datele de laborator și a lua atitudinea terapeutică ce se impune (tabelul 5):

1. Tipul probei - se precizează dacă proba sosită este de citologie convențională, monostrat sau dacă este doar secreție vaginală.

2. Calitatea probei - este un aspect important al unui buletin de analiză. Se precizează și se justifică situațiile în care proba nu a putut fi prelucrată și/sau a fost prelucrată și nu a putut fi evaluată; în cazul în care există condițiile necesare pentru evaluare și interpretare este foarte importantă prezența sau absența celulelor endocervicale, ce poate să limiteze diagnosticul.

3. Rezultat/interpretare - în primul rând se stabilește dacă frotiul întrunește condițiile pentru a fi clasificat drept NILM (negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne), iar categoriile echivalente în clasificarea sunt de citotest BP I și/sau citotest BP II. În cazul unui frotiu NILM se mai precizează dacă există infecții cu germeni: trichomonas, colonii fungice morfologic consistente cu *Candida albicans*, cocobacili, germeni anaerobi, inclusiv *Gardnerella*; virusul Herpes Simplex, bacterii morfologic consistente cu *Actinomyces*.

Modificările non-neoplazice presupun deseori transformări celulare reactive asociate cu inflamația, uneori prezența steriletului (DIU), post iradiere și/sau post-chimioterapie, modificări hormonale, depind de statusul celulelor glandulare post-histerectomie și prezența atrofiei cervico-vaginale la o femeie de peste 40 ani. Recomandarea uzuală în cazul frotiurilor NILM este controlul anual prin citotestul BP. Există totuși cazuri în care citologul va recomanda repetarea testului la interval mai scurt sau după un tratament adecvat, în funcție de aspectele particulare și antecedentele pacientei, dar se impune ca importantă și colaborarea cu medicului ginecolog, deoarece exista cazuri în care prezența germenilor și/sau a modificărilor reactive să mascheze o eventuală displazie. Frotiurile ce prezintă anomalii (atipii) celulare epiteliale, indicând prezența unei leziuni intraepiteliale (displazice) sau a unei leziuni maligne (cancer), nu pot fi clasificate ca NILM, pentru aceste cazuri se va specifica tipul și gradul displaziei, ținând cont de recomandarea citologului, dar medicul ginecolog va stabili conduita terapeutică

adecvată. În unele cazuri se recomanda numai repetarea testului după un anumit interval de timp, deoarece este posibil ca aceste leziuni să dispară fără un tratament anume. Este foarte important de respectat aceste etape terapeutice, astfel aceste anomalii pot să evolueze spre CCU. Atipiile celulelor scuamoase de semnificație nedeterminată, echivalente BP III, ce nu pot exclude o displazie severă, de exemplu, nu se pot iradia cu LLLT, ca și leziunea intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (displazie ușoară), inclusiv atipii datorate infecției cu HPV (koilocite), clasificarea BP IV, ca și leziunea intraepitelială scuamoasă de grad înalt (displazie moderată și/sau severă), inclusiv cu suspiciuni de invazie, echivalent BP V sau carcinomul scuamos, precum și alte neoplasme posibile (evaluarea citologului).

Clasificarea Papanicolau nu face parte, evident, din sistemul Bethesda 2001, dar s-a impus pe plan internațional, să fie specificată pe buletinul de analiză, pentru a ușura înțelegerea rezultatului de către paciente, clasificarea Babeș-Papanicolau fiind anterioară BETHESDA și mai performantă din punct de vedere cognitiv, atât pentru pacientă, cât și pentru ginecolog, deși în final, citologul poate să adauge precizări și comentariile proprii în cazul unor aspecte particulare foarte importante, și se vor face recomandări din punct de vedere citologic pentru conduita de tratament ulterioară, ce va fi stabilită, exclusiv împreună cu medicul ginecolog.

Investigațiile bacterioscopice, bacteriologice și citologice ale conținutului colului uterin și vaginal până și după tratament se efectuau conform metodelor clasice bine cunoscute. Însă la examenul respectiv este necesar de respectat următoarele condiții: excluderea contactelor sexuale, spermicidelor și contraceptivelor vaginale în ziua recoltării; ultima micțiune - cu 3-4 ore înainte de examinare; recoltarea materialului citologic până la efectuarea tușeului bimanual [10, 76, 87]. Indicii eficacității terapiei utilizate se consideră de regulă acuzele subiective ale pacientelor (prezența/lipsa) pruritului, arsurii, disconfortului, eliminărilor caracteristice; statusul local la examinarea colului uterin cu valvele, a hiperemiei, a edemului, eliminărilor caracteristice; indicilor de laborator (numărul leucocitelor și celulelor epiteliale din câmpul microscopic, componența cantitativă/calitativă a microflorei la investigația microscopică și bacteriologică); citotestul BP II; prezența complicațiilor și/sau recidivelor [57, 64, 135]. Materialul acumulat progresiv a fost analizat statistic, prin metode de analiză descriptivă, variațională și/sau corelațională, utilizând criteriile Student t și s-a constatat că, în urma aplicării tratamentului AICCU prin laser neinvaziv după metoda propusă, s-au vindecat $88,1 \pm 3,1\%$ ginecopate, iar din lotul de comparație - $57,1 \pm 5,8\%$ paciente ($p > 0,01$); recidivele s-au menționat în lotul de bază la $11,9 \pm 8,3\%$ ginecopate, în lotul de comparație - la $42,9 \pm 2,0\%$ femei, corespunzător ($p > 0,01$).

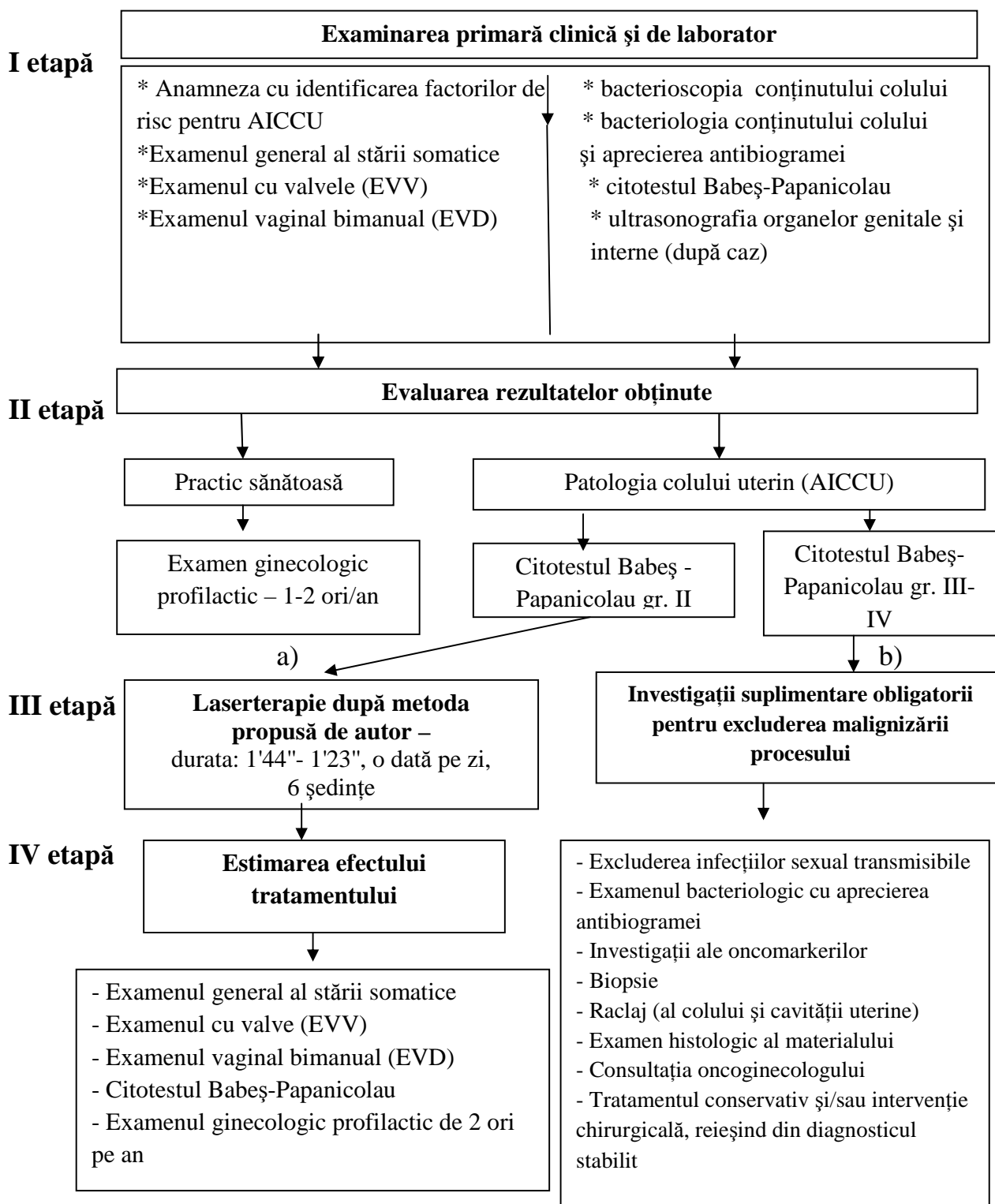


Figura 8. Algoritmul de diagnostic, conduită și tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) în condițiile asistenței medicale primare

Rezultatele obținute ne-au permis să elaborăm în condiții bune - în sprijinul medicilor-practicieni (ginecologi, medici de familie, oncologi ș.a.), al studenților, a rezidenților - al unui algoritm alternativ de diagnostic, conduită și tratament nemedicamentos, pentru AICCU (Fig. 8), ce conține 4 etape [120, 156]:

I etapă – examinarea primară clinică și de laborator;

II etapă – evaluarea rezultatelor obținute;

III etapă – laserterapia după metoda propusă de autor, cu efectuarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau, astfel a lua în considerație doar ginecopatele cu tipul II BP-test.

IV etapă – estimarea efectului tratamentului.

Etapa I. Examinarea primară clinică și de laborator

Examinarea primară include colectarea anamnezei, examinarea fizică, examenul cu valvele, controlul bimanual (EVD). Examinarea se începe cu evaluarea acuzelor. Ginecopatele cu maladii de fond ale colului uterin de obicei nu prezintă acuze. Numai în cazurile inflamațiilor uterului sau ale anexelor pot apărea dureri sau eliminări [102]. Un semn subiectiv al maladiilor de col uterin de fond sunt mucozitățile din căile vaginale. Prin studierea anamnezei pacientelor se poate evidenția grupa de risc cu patologie a colului uterin, ce include următoarele grupuri de femei:

1. care au fost tratate în trecut de maladii ale colului uterin, fără o examinare mai profundă;
2. cele cu recidive ale bolilor colului uterin;
3. cu 3 și mai multe avorturi în anamneză;
4. cu traumatisme ale colului uterin, provenite din travaliu sau avorturi;
5. cu deformarea și proliferarea cicatriceală a colului uterin;
6. viața sexuală de până la 17 ani (perioada activă a metaplaziei);
7. schimbul frecvent de parteneri;
8. cu maladii însoțite de dereglări hormonale (polipi, chisturi ovariene, dereglări de ciclu);
9. cu procese inflamatorii recidivante ale mucoasei vaginului și ale colului uterin neglijate și/sau tratate inconsecvent.

Metoda de bază în diagnosticul cervicitei este examenul cu valve (EVV). Această procedură este discret dureroasă și îi permite medicului să evalueze starea colului uterin, să determine mărimea, dimensiunea acestuia, forma orificiului extern, unele malformații anatomice,

rupturile vechi ale colului uterin; diverse stări patologice ale mucoasei colului uterin și ale 1/3 a părții inferioare a canalului cervical.

În cazul cervicitei cronice, medicul-ginecolog descoperă hiperemie și edem al colului uterin, iar mucoasa eventual sângerează ușor, la atingere, iar în caz de inflamație pot apare și eliminări purulente din canalul cervical. Pentru determinarea cauzei dezvoltării cervicitei, se colectează, de regulă, câte un frotiu pentru examinare sub microscop. Se efectuează însămânțări ale conținutului vaginal, cu determinarea sensibilității microorganismelor la preparatele antibacteriene. Semnul de bază al inflamației canalului cervical sunt leucocitele în număr mare pe frotiu. Concomitent pot fi decelate și bacteriile ce provoacă inflamația.

O metodă de examinare importantă este examinarea citologică a celulelor colului uterin (testul Babeș-Papanicolau), ce permite – după datele mai multor autori [57, 135] - în 94,5% din cazuri depistarea schimbărilor patologice ale colul uterin și stabilirea timpurie a diagnosticului cancerului de col uterin.

Scrinul citologic BP este recunoscut și recomandat de OMS pentru desfășurarea programelor pe scara largă.

Sensibilitatea metodelor citologice, după datele diferiților autori [34,111], constituie 66 - 83%, specificitatea – 60-85%. Este dovedit faptul că screeningul femeilor în vârstă de 25-64 ani la un interval de 5 ani poate duce la micșorarea cu 84% a mortalității din cauza cancerului colului uterin. Informativitatea metodei citologice BP depinde și de nivelul pregătirii specialiștilor, și de colectarea calitativă a materialului pentru investigațiile citologice, deoarece colectarea incorectă a materialului sporește numărul rezultatelor fals-negative. Colectarea corectă a frotiurilor citologice, cu utilizarea instrumentelor speciale („cito-brush”, „cervix-brush” etc.), contribuie decisiv la creșterea importanței metodei citologice.

La pacientele cu colul uterin curat (aparent sănătoase), materialul se colectează de pe 3 sectoare: de pe suprafața exocervixului, la limita epitelului plat cu cel cilindric al canalului cervical și la 1/3 de jos a canalului cervical, cu o periută specială. Colectarea frotiurilor se efectuează până la examinarea bimanuală și – cel mai important – în faza a II-a a ciclului menstrual. Pentru colectarea corectă a frotiurilor, de regulă se înlătură mucozitățile de pe colul uterin. Frotiul pentru investigațiile citologice trebuie colectat de pe suprafața endocervixului cu ajutorul spatulei, dinspre endocervix - și ajutorul periutei speciale („cervix-brush”). Se utilizează spatule special-concepute pentru o prelevare rapidă (proprie și screeningului „pe uscat”), prin care printr-o simplă rotație de 360°x5, în sens orar, se poate astfel preleva facil citotestul BP, apoi se întinde pe o lamă standard, din sticlă, primită de la laborator, în acest scop, iar cu o mișcare în

sens longitudinal se etalează și fixează apoi cu un atomizor standardizat, de la 12-15 cm, câte 1 puf la 1-2 secunde, repetat, și se plasează într-o cutie specială pentru transportul spre laborator.

Materialul se expune de ginecolog, printr-o etalare în strat subțire, pe o lamă de sticlă, prelucrată și degresată. Se permite expunerea pe aceeași lamă a 2 feluri de material - de pe exocervix și endocervix. Trebuie de menționat că pentru obținerea unui rezultat corect al frotiului, lama se prelucrează cu soluție specială (soluție de fixare), pentru ca celulele să nu se usuce, deoarece structura lor poate fi deformată și interpretarea materialului citologic astfel prelevat va fi incorectă (colaborarea cu un laborator autorizat elimină la maxim aceste riscuri).

Procesele inflamatorii ale colului uterin pot provoca dificultăți citologilor în diagnosticul diferențial. Examinarea citologică prin citotestul Babeș-Papanicolau poate să nu constate prezența celulelor atipice în procesul patologic și pe frotiu predomină flora bacteriană, iar celule ale epiteliului plat nu există (lipsesc), în cazul dat este necesar de a asana vaginul afectat de procesul inflamator, obligatoriu repetând mai apoi prelevarea frotiului.

Procesul inflamator cronic nespecific stă la baza tuturor maladiilor colului uterin, de aceea scopul principal al investigațiilor amănunțite de laborator este stabilirea cauzei inflamației, situație favorabilă pentru profilaxie, tratament, eventual pentru decelarea precoce a unui CCU.

Etapa II Evaluarea rezultatelor obținute.

Prezența unuia sau a mai multor factori de risc dintre cei enumerați mai sus, concomitent cu evaluarea semnelor clinice (disconfort, leucoree, prurit ș.a.) și a rezultatelor investigațiilor de laborator (numărul leucocitelor în frotiul vaginal, mai mult de 20-25/ și minim 10, în câmpul vizual, prezența florei patogene nespecifice o dată cu precizarea citotestului Babeș-Papanicolau de tip/grad II), asigură corectitudinea diagnosticului de AICCU.

Toate acestea ne permit să aplicăm la acest contingent de paciente laserterapia după metoda propusă de autor, ulterior totodată cu examenul ginecologic profilactic, de 1-2 ori pe an.

Etapa III – a) Laserterapia după metoda propusă de autor (cu prelevarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau și luarea în considerație doar a ginecopatelor cu tipul II BP-test)

Cervicita cronică ține de procesele de fond ale colului uterin. Scopul tratamentului acestei maladii este lichidarea procesului patologic de la nivelul colului uterin, tratamentul schimbărilor din organism, ce contribuie la apariția și menținerea de durată a maladii (AICCU) .

La alegerea metodei de tratament a cervicitei cronice este necesar de a respecta principiul de bază – asigurarea însănătoșirii (vindecării) sigure (complete), pentru preîntâmpinarea recidivelor și a apariției patologiei oncogene.

Actualmente, în tratamentul pacientelor cu AICCU sunt utilizate și spălături vaginale și tampoane cu diferite remedii. Însă datele obținute după utilizarea diferitelor metode de tratament arată că spălăturile, tampoanele cu unguent de aloe, ulei de cătină pot duce la proliferarea epiteliului cilindric și modificări greu de evaluat în țesuturi [30, 147].

În lotul de bază a fost utilizată metoda iradierii cu laser neinvaziv (propusă de autor) în sectorul roșu al spectrului, cu o putere la ieșire, la capătul fotoconductorului de 30 mW. Cu ajutorul accesoriului optic pentru ginecologie anexat la sondă se iradiază direct cervixul 1'44''-1'23'' minute, o dată pe zi, de regulă 6 ședințe. Pe tot parcursul efectuării terapiei preconizate, ghidul utilizatorului ne oferă informație despre corectitudinea programului tratamentului efectuat, printr-un stimul sonor, iar în aceste condiții se anulează și eventualele „greșeli umane” ale medicului legate de stres, din oboseală etc. [46, 162]

Etapa III - b) Investigații suplimentare pentru excluderea malignizării procesului inflamator

În cazurile determinării maladiei prin citotestul Babeș-Papanicolau de gradele III-IV, obligatoriu se vor efectua investigații suplimentare, pentru excluderea procesului de malignizare: excluderea infecției papilomavirotice, colposcopie, biopsie, aprecierea atentă a oncomarkerilor, chiuretajul cu examinarea histologică a materialului, consultația oncoginecologului. Dar aducem la cunoștință că pentru lucrarea de față s-au eliminat aceste cazuri, în discuție, imediat ce au fost constatate, și au fost orientate spre clinicele de specialitate, atingându-se astfel unul din obiectivele screeningului, și au fost reținute spre tratament, prin ambele metode propuse, doar pacientele cu tipul II BP-test.

Etapa IV – Estimarea efectului tratamentului aplicat. După tratament, investigarea ginecologică se efectuează după metoda cunoscută, apreciind starea mucoasei vaginului și a colului uterin, apreciind mărimea, forma colului și starea epiteliului endocervixului, se colectează frotiul vaginal pentru examinare bacterioscopică și citologică.

În cazul AICCU, ginecopatele se scot din evidența dispensarizării peste 2 luni, după tratament, obligatoriu după controlul citologic prin testul Babeș-Papanicolau.

Actualmente este mare procentul depistării cancerului colului uterin în stadii tardive, când însănătoșirea completă este imposibilă. Majorarea frecvenței depistării formelor avansate ale maladiilor oncologice ale colului uterin este legată de faptul că dispensarizarea populației practic

lipsește. Dar anume controlul regulat al ginecopatei, cu efectuarea investigațiilor de rutină, îi va permite medicului-ginecolog să depisteze boala în stadii incipiente, dar și mai ales să depisteze de timpuriu AICCU, pe fondul cărora ulterior se pot dezvolta maladii oncogene, ce pot fi astfel preîntâmpinate.

Algoritmul propus de diagnostic, conduită și laseroterapie LLLT a ginecopatelor cu AICCU va permite de a organiza mai eficient activitățile de depistare a maladiilor de fond și precanceroase ale colului uterin.

Algoritmul de conduită, în cazul femeilor cu AICCU, în vederea pregătirii pentru evitarea și tratarea concomitentă a AICCU, trebuie completat cu evidențierea factorilor sociali, în scopul ameliorării acestora, susținerii condițiilor de muncă, de trai favorabile. Se solicită prezentarea la medicul-specialist cel puțin o dată pe an, precum și prelevarea de rutină a frotiului Babeș-Papanicolau ori de câte ori o femeie prezintă o afecțiune genitală potențială și solicită o consultație pentru o suferință ginecologică sau de vecinătate.

Implementarea algoritmului reprezintă astfel o alternativă de diagnostic, de conduită și o atitudine pro laseroterapie neinvazivă (LLLT), de rezolvare a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, și ca o formă eficientă de prevenire (profilaxie) a evoluției procesului inflamator cronic spre malignizare.

În condițiile în care CCU face parte din structura mortalității feminine 15 - 20% și poate fi monitorizat, atunci de ce AICCU n-ar putea fi urmărită sistematic prin screeningul reprezentat de obligativitatea anuală a efectuării unui frotiu BP, ce oricum reprezintă un minim obligatoriu conform normelor UE, deoarece în prezent AICCU nu figurează constant printre datele statistice oferite de centrele de specialitate [145], astfel această situație neconferind AICCU actualitate, conform gravității posibile de evoluție a morbidității directe și indirecte, menționate deja; se pierd de fapt, printre cervico-vaginitele, colpitele de diverse etiologii, tratate ambulatoriu inconstant și incomplet de obicei, cu rezultate greu de comparat, uneori bine investigate și tratate, alteori după un rețetar extrem de divers, ce urmează a cuprinde o cât mai mare parte din flora eventuală coexistentă, în condiții socio-economice paupere, de poluare și stres, atunci complexitatea problemei ce apare este determinată și de complicațiile redutabile ale AICCU și proceselor patologice de vecinătate, dominate de CCU, ce pot surveni în caz de neglijență a femeii suferinde (ginecopata), dar mai ales a societății, influențând astfel grav morbiditatea și/sau mortalitatea feminină generală [85, 107].

Aspectul menționat impune dileme privind rezolvarea ambulatorie a AICCU prin metode cât mai simple și/sau standardizabile (citotest BP/LLLT), ținând cont concomitent de etiologia

plurifactorială și evoluția cronică. În prezent, sunt descriși în literatura de specialitate mulți factori ce determină AICCU, fiecare posedând o rată de risc variată în raport cu studiul evolutiv [53, 124]. În pofida progreselor importante ale științei medicale, în opinia majorității ginecologilor [123, 126], mai mult de jumătate din cazurile de AICCU, în urma evaluării detaliate și sistematice la care sunt supuse femeile afectate, doar puțin peste 50% s-au ameliorat semnificativ/vindecate prin tratamentul ambulatoriu cunoscut (ovule, soluții antiseptice vaginale), rămânând majoritatea de etiologie/etiopatogenie neclară, fiindcă ginecologii au tratat și tratează în mod global vulvo-cervicovaginitele prin rețetare magistrale și tipizate diverse, în funcție de experiența proprie, când de regulă nu a putut fi îndepărtată o eventuală recidivă și în contextul unei educații sanitare deficitare, a condițiilor socio-economice precare, dificil de comparat, ce caracterizează de fapt majoritatea populației feminine [38] a unei comunități mari. Datorită perfecționării metodelor de prelevare a citodiagnosticului BP (cu o eficiență diagnostică de 80%, indiferent de etiopatogenie) din ultimul deceniu, interesul pentru citotestul BP și rolul acestuia în depistarea diverselor forme de AICCU, a crescut extrem de mult [116]. Conform datelor științifice, pentru AICCU, unul dintre principalii factori responsabili pentru debut și evoluție îl reprezintă apariția unei cervicite cronice, de obicei greu de evaluat și de prognosticat – mai ales în dinamică, când o importanță deosebită trebuie acordată factorului displazic.

4. 4. Concluzii la capitolul 4

1. La microscopia frotiurilor eliminărilor cervicale, de până la tratament, s-a evidențiat un număr mare de celule epiteliale superficiale și absența lactobacililor la 2/3 paciente, atât în lotul de bază ($96,1 \pm 1,7\%$ și $64,3 \pm 4,2\%$ cazuri, $p > 0,05$), cât și în lotul de comparație ($99,2 \pm 0,8\%$ și $61,9 \pm 4,3\%$ cazuri, $p > 0,05$), ce confirmă reducerea (scăderea) proprietăților de protecție a lactobacililor la ginecopatele cu AICCU.
2. Până la tratament, la fiecare a doua pacientă, din ambele loturi de studiu, au fost depistați bacili Gram (+) în $49,2 \pm 4,4\%$ și $50,0 \pm 4,4\%$ cazuri și bacili Gram (-) în $50,0 \pm 4,4\%$ și $46,0 \pm 4,4\%$ cazuri corespunzător $p > 0,05$. Cocobacili s-au depistat veridic mai des în lotul de bază $16,7 \pm 3,3\%$ în comparație cu $8,7 \pm 2,5\%$ cazuri, $p < 0,05$. Indiferent de tipul de bacili Gram (+)/(-) procesul inflamator evoluează comparativ, dar nu concomitent, dezechilibrat pentru un tip oarecare de bacili și/sau alte bacterii - spre extreme, cu excepția cocobacililor.
3. La examinarea bacteriologică inițială și până la un tratament indicat al eliminărilor din canalul cervical, în lotul de bază, a fost depistată următoarea floră: E.coli, micelii de ciuperci

Candida albicans, Gardnerella, Enterococi și asocierea E.coli cu Gardnerella, iar în lotul de comparație a fost depistată o microfloră identică, ceea ce denotă omogenitatea populației feminine supuse studiului.

4. După tratament acuzele subiective ale ginecopatei (ca pruritul, senzația de arsură, disconfortul vaginal, hipogastralgiile, eliminările patologice), deși constatate prin anamneză, în lotul de bază s-a putut aprecia o ameliorare semnificativă în $86,5 \pm 3,3\%$ cazuri, pe când în lotul de comparație de numai $13,5 \pm 3,6\%$ cazuri, $p < 0,001$ - de unde s-a dedus superioritatea tratamentului laser LLLT asupra simptomatologiei clinice trenante.
5. La examinarea colului uterin de către medicul specialist se constată că hiperemia, edemul, congestia mucoasei, eliminările patologice la pacientele lotului de bază au dispărut în $76,9 \pm 4,1\%$ cazuri, iar în lotul de comparație numărul simptomelor obiective s-a majorat de până la $103,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$, aducând în prim plan tocmai eficiența tratamentului nemedicamentos.
6. S-a confirmat prin citotestul Babeș-Papanicolau că după tratament, în lotul de bază la $83,3 \pm 3,6\%$ paciente s-a depistat frotiu de tip I (normal), în lotul de comparație acest indicator era veridic doar la $57,1 \pm 5,8\%$ din paciente, $< 0,001$. Citotestul de tip II în lotul de bază, după tratament, s-a constatat la $16,7 \pm 3,6\%$ dintre paciente, pe când în lotul de comparație – $42,9 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$, cu referire directă la superioritatea tratamentului prin LLLT.
7. În urma aplicării tratamentului cu laser după metoda propusă s-a constatat că $88,1 \pm 3,1\%$ paciente s-au vindecat, iar în lotul de comparație cu tratament obișnuit s-au vindecat doar $57,1 \pm 5,8\%$ paciente, $p < 0,001$.
8. Recidivele s-au menționat în lotul de bază la $11,9 \pm 8,3\%$ paciente, în lotul de comparație la $42,9 \pm 2,0\%$ femei, $p < 0,01$.
9. Rezultatele obținute ne-au permis să elaborăm competent și argumentat științific un algoritm alternativ de diagnostic, conduită și tratament nemedicamentos al AICCU.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Lucrarea prezentă „Laserterapia neinvazivă în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin” a pornit de la experiența autorului în domeniul laserterapiei neinvazive, ca medic specialist ginecolog, încă din anul 2000 (conform brevetului BTL/25.10.2000) moment în care, beneficiind de experiența occidentală scriptică și programatică (softuri atașate, făcând parte din programele cu care se livra aparatura laser din domeniul LLLT, inclusiv dispozitivul optic pentru ginecologie), în locul diatermocausterizărilor (DTC), ce se efectuau atunci curent pentru diagnosticul de cervicită cronică erozivă/neerozivă, în aceste condiții se propune pacientelor cu cervicită cronică (AICCU) tratamentul cu laser neinvaziv, metodă netraumatizantă, lejeră și s-au observat rezultate excelente obținute mult mai rapid, comparativ cu tratamentele ambulatorii cunoscute (ovule vaginale tipizate și/sau de pe rețete magistrale generalizate - urmate de cauterizare ori nu), pe care ginecopatele și le procurau prin propriile mijloace financiare de obicei, parțial și/sau integral, în condițiile de administrare la domiciliu, ce țineau și de cele socio-economice diverse, greu de cuantificat și apreciat de medic.

În acel moment, și în următorii ani, prelevarea citotestului BP, deși gratuită, se efectua sporadic, medicii ginecologi aplicând de obicei tratamentul ambulatoriu (soluții antiseptice vaginale și ovule preparate magistral conținând de regulă antibiotice, antimicotice și antiprotozoarice, vitamina A și E, în anumite proporții propuse, după criteriile clinice asumate de fiecare medic specialist în parte) cunoscut numai urmare a evaluării prin examenul cu valvele a stării locale și anamneză.

Studiul științific prezent a fost îndeplinit și în baza proiectului „Metode complexe nemedicamentoase în profilaxia și tratamentul afecțiunilor colului și cavității uterine” (2010-2012) din cadrul programului de colaborare bilaterală între Academia de Științe a Republicii Moldova și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică din România (ANCS) - Moldova, cu cifrul proiectului 10.820.09.09/RoA, nr. de înregistrare de Stat 338/RoA, iar pentru România - cifrul proiectului 32, înregistrare de Stat a contractului nr. 427/15.06.210, încheiat la ANCS - București, derulat în perioada 1.07.2010 – 30.11.2012.

Se știe că procentajul AICCU variază în medie între 8,2% și 21,6% din numărul pacientelor care se prezintă voluntar la medicul de specialitate, iar unii autori menționează chiar o incidență mai mare, de până la 60 - 70%, rezultând din faptul că cele mai multe cervicite cronice decurg asimptomatic și nu impun pacientelor să se adreseze ginecologilor [25, 40, 147], cu atât mai mult cu cât există forme inflamatorii cervicale (citotest BP de tip II) neînsoțite de o vaginită cronică,

probabil în legătură cu o altă etiologie decât cea de proveniență bacteriologică/virală (adică alergice, deficite imunitare locale etc.), cum există vaginoze neînsoțite și de un proces inflamator adiacent [65, 72, 102, 135].

La pacientele cu AICCU simptomele clinice, rezultatele analizelor microscopice și citologice (BP-test) permit medicului clinician a finaliza diagnosticul de „cervicită cronică a colului uterin” (AICCU), pentru medicii de laborator numită, de regulă, „vaginoză”, și fără erori mari, ceea ce nu fusese posibil înainte de introducerea metodei BP-test, cu care se face concomitent diagnosticul diferențial, pentru a depista și a elimina eventual o cauză dermatovenerologică, obligatoriu doar prin examen citobacteriologic. Diagnosticarea microscopică a frotiurilor este considerată azi metodă de rutină, dar de neînlocuit, având o mare valoare prognostică, și fiindcă dispune de un șir de priorități în comparație cu alte metode, cu mult mai costisitoare și care necesită un volum mare de muncă, timp și dotări importante, consumabile foarte scumpe, medii de cultură selecționate, metodele serologice, imunofermentative și/sau imunofluorescente etc., pentru a executa investigațiile microscopice adiacente - spre deosebire de testul Babeș - Papanicolau (BP-test), unde este necesar doar microscopul optic, lamele de sticlă, soluția fixatoare și setul de reactivi pentru colorarea frotiurilor. Metoda este una dintre primele din microbiologie, dar rămâne și una din cele mai importante în practica de teren; promptitudinea efectuării microscopiei materialului microbiologic rămâne prioritară, ca metodă în diagnosticul foarte rapid (pe loc) și screening (monitorizare) [22, 23, 25, 148].

De asemenea, nu trebuie trecut cu vederea nici rolul favorizant al congestiei cervicale cronice în apariția cancerului de col uterin (de fapt o cervicită cronică, un proces inflamator cronic pierdut de sub control și netratat la timp, prin lipsa profilaxiei în ultimă instanță), de la igiena organelor genitale externe și până la controalele de rutină, adică de 1-2 ori pe an, ce pot condiționa (în lipsă) apariția unui cancer de col uterin. Cervicita cronică nu determină neoplazii, dar favorizează apariția acestora, ceea ce se deduce fără putință de tăgadă, din toate statisticele naționale și internaționale. De aceea, tratamentul cervicitei cronice poate fi considerat astfel o măsură profilactică definitivă în lupta împotriva cancerului de col uterin ori a altor tumori maligne localizate [22, 23, 25, 148]. Localizarea superficială a displaziei și existența unui test de mare sensibilitate, cum este examenul Babeș-Papanicolau, face posibilă depistarea precoce a unui proces inflamator cronic al colului uterin. [31, 50]

Cancerul colului uterin este o formă de cancer cu o foarte mare agresivitate, iar cervicita cronică (AICCU) precede peste 87% din neoplaziile de la acest nivel [23, 25]. Acesta este motivul pentru care, în cazul acestui tip de afecțiune consumptivă, depistarea trebuie să se facă

precoce. Citotestul BP depistează precoce AICCU, displaziile și cancerul de col uterin, fapt ce ajută la diagnosticarea și tratamentul leziunilor cronice ale colului uterin (AICCU), iar screeningul (monitorizarea) devine, în acest fel, o analiză în masă a tuturor femeilor, atât a celor care acuză anumite simptome specifice AICCU, CCU, cât și a celor aparent sănătoase.

Progresia unei cervicite cronice spre cancerul de col uterin este una lentă, acest tip de cancer fiind precedat de leziuni inflamatorii cronice heterogene de tip AICCU, ce pot fi identificate din timp, dar exclusiv la un control ginecologic de rutină și citologic obligatoriu.

În condițiile relevate deja, ideea originală a autorului a fost aceea de a asocia prelevarea citotestului BP, obligatoriu pentru femeile din România, începând cu anul 2009, prin efectul legii [17, 18, 19], cu o modalitate nouă de tratament a AICCU, și să-l propună pacientelor, alături de metoda ambulatorie cunoscută (AMB).

AICCU poate evolua uneori ani de zile, doar cu o leucoree mai mult sau mai puțin abundentă, cu care ginecopata se obișnuiește de regulă, fără dureri deosebite ca intensitate, febră și tulburări menstruale sau afectarea imediată, importantă a vieții sexuale (dispareunia), ceea ce a impus introducerea unor modalități de screening citologic, pentru a putea depista precoce eventualele evoluții inflamatorii grave spre procese displazice și neoplazice, culminând cu CCU.

Scopul tezei - constă în aprecierea clinică și citodiagnostică a valorii terapeutice a laserterapiei neinvazive în cazul afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) și/sau argumentarea unui algoritm alternativ de conduită.

Obiectivele tezei:

1. Identificarea unor factori de risc cunoscuți, medicali și sociali, ce au influențat apariția afecțiunilor inflamatorii cronice în loturile studiate.
2. Elaborarea unei metode noi, alternative, ambulatorii, nemedicamentoase de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, prin utilizarea laserterapiei neinvazive și controlul eficienței clinice.
3. Estimarea valorii citotestului Babeș-Papanicolau în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin.
4. Elaborarea în baza datelor obținute a unui algoritm de conduită diagnostică și a implementării laserterapiei neinvazive în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin.

În studiul științific prezent, ce este prospectiv, au fost incluse 252 paciente (selectate randomizat) din 378 (10,3 %) cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) din totalul de 3660 ginecopate care s-au adresat la Centrul Medical Themis-Art (Iași, România) în perioada anilor 2009-2012.

Criteriile de includere a pacientelor în studiu: confirmarea diagnozei de „cervicită cronică”, iar clinic, microscopic și bacteriologic, un tablou citologic de gradul II, conform testului Babeș-Papanicolau; lipsa proceselor inflamatorii acute și/au în curs de acutizare, apoi consimțământul pacientei pentru participarea la studiul științific.

Criterii de excludere a pacientelor din studiu: tablou citologic de gradul III-IV, după testul Babeș-Papanicolau; sarcină; procese inflamatorii acute și/sau în curs de acutizare; infecții sexual-transmisibile; lipsa de dorință a pacientei de a participa la studiul științific.

Menționăm, că fiecărei paciente i s-a explicat în rezumat sensul lucrării și faptul că nu este supusă unui risc în legătură cu o eventuală agravare a stării de sănătate, contraindicații și efecte secundare, după cum s-a procedat și în cazul tratamentului ambulatoriu cunoscut (AMB), pentru tot lotul de comparație.

Studiul prezent a pornit de la realizarea citotestului BP pe 252 de ginecopate, cu un citotest de tip II (inflamator); ulterior, 126 de femei (lotul B) au fost tratate printr-o metodă cunoscută de tratament ambulatoriu (soluții vaginale și ovule cu betadină) iar celelalte 126, printr-o metodă utilizată sporadic pe plan internațional, cea cu laser neinvaziv, după metoda propusă de autor (LLLT).

Toate pacientele au fost tratate prin laserterapie neinvazivă sau metodă obișnuită în condiții de ambulatoriu (cabinet de specialitate, conform brevetului BTL nr. 10/25. 10 2000). Ca metodă de studiu s-a folosit supravegherea prospectivă, conform chestionarului observațional elaborat (anexa 1); tot studiul ce însoțește lucrarea s-a desfășurat în sistem non-profit (gratuit).

Prezenta cercetare vizează un singur aspect marcant, ce ține de evoluția cervicitei cronice (AICCU) la ginecopate, monitorizate prin valoarea predictivă și diagnostică a citotestului Babeș-Papanicolau, investigație recunoscută pe plan internațional, prin examenul clinic și aprecierea eficacității unei noi metode de tratament și perfectarea algoritmului de conduită a AICCU.

Toate pacientele au fost examinate minuțios, începând cu datele anamnestice, examenul general pe organe și sisteme și local (investigate prin EVV/EVD, pentru afecțiuni ginecologice și de vecinătate), pornind de la premiza că anamneza oferă 60% din diagnosticul pozitiv. Vârsta pacientelor incluse în studiul științific a fost cuprinsă între 18 și 64 ani, 63,3% din paciente erau din mediul rural, 36,7% - din mediul urban, 34% - nu erau angajate (salariate).

Analizând vârsta ginecopatelor incluse în studiu s-a remarcat că vârsta cea mai afectată de AICCU este între 21-39 ani, estimată în lotul de bază în $60,3 \pm 5,6\%$ cazuri, cu referire la lotul de comparație, unde s-a apreciat în $58,7 \pm 5,7\%$ ($p > 0,05$), ceea ce demonstrează, că majoritatea ginecopatelor se află în perioada de activitate sexuală deplină, la o vârstă reproductivă optimă

pentru sarcină și naștere, apte de muncă și creativitate - conform datelor obținute de Cornitescu Fl. și coaut., leziunile de col uterin se întâlnesc cel mai frecvent (72,5%), la pacientele cu vârsta între 20 și 40 de ani [9].

Merită să menționăm faptul, că fiecare a 5-a femeie cu activitate sexuală, atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație, a fost afectată de AICCU în vârsta de până la 20 ani (date anamnestice), situație ce se explică probabil prin debutul precoce al raporturilor sexuale, înainte de majorat.

Analizând datele obținute în funcție de nivelul de școlarizare am constatat, că cea mai mare parte dintre acestea aveau studii medii - $59,5 \pm 5,6\%$ în lotul de bază și $54,8 \pm 7,1\%$ - în lotul de comparație, $p > 0,05$, urmată de grupul de paciente cu studii superioare incomplete și complete ($29,4 \pm 8,2\%$ și $31,7 \pm 8,6\%$, corespunzător $p > 0,05$), ce putea influența asupra nivelului de educație și instruire.

Nivelul redus de educație a fost citat în multe surse de literatură de specialitate ca fiind un factor semnificativ de risc pentru AICCU, și este inclus în grupul factorilor de risc sociali, economici și totodată dependent de tradiții și obiceiuri [10, 108].

Toate pacientele indică în anamneza prezența (existența) sarcinilor, în lotul de bază 57 ($45,2 \pm 4,4\%$) paciente, fiind primigeste și 69 ($54,8 \pm 4,4\%$) – multigeste, în lotul de comparație acești indicatori fiind 55 ($43,7 \pm 6,5\%$) și 71 ($56,3 \pm 4,4\%$), corespunzător ($p > 0,05$). Numărul mediu de sarcini ce a revenit unei paciente a fost de $1,7 \pm 0,3$ în lotul de bază și $1,8 \pm 0,3$ în lotul de comparație ($p > 0,05$), iar avorturi $1,5 \pm 0,4$ și $1,5 \pm 0,4$, $p > 0,05$, corespunzător.

În lotul de bază o singură sarcină au avut $45,2 \pm 6,6\%$ femei; 2 - $37,3 \pm 7,2$, iar 3 și mai multe - $17,5 \pm 8,1$; în lotul de comparație acești indicatori erau concomitent următorii: $43,7 \pm 6,5$; $37,3 \pm 7,2$ și $19,0 \pm 8,0$, ($p > 0,05$). Fiecare a 5-a femeie a avut în anamneză 3 sau mai multe nașteri. La 96 ($76,2 \pm 1,8\%$) de femei atât în lotul de bază, cât și în lotul de comparație, prin anamneză s-au menționat avorturi medicale și/sau spontane.

Toate pacientele la consemnarea anamnezei ginecologice au declarat că au folosit una din metodele uzuale de contracepție, de până la diagnosticarea unei AICCU: fiecare a 2-a - prezervative, iar fiecare a 3-a - contraceptive orale, combinate (COC), fiecare a 5-a - dispozitive intrauterine de contracepție (DIU), fiecare a 10-a - spermicide, iar la $33,3 \pm 4,2\%$ de paciente, din ambele loturi de studiu, în anamneză au fost diagnosticate maladiile cronice inflamatorii ale micului bazin, iar la fiecare a 2-a pacientă anamneza obstetrico-ginecologică era complicată (complexă), ceea ce corespunde datelor literaturii contemporane pe plan internațional [109, 135].

La toate pacientele din ambele loturi de studiu, în anamneză s-au determinat focare cronice de infecție: la fiecare a 4-a – colecistită, la a 5-a – pielonefrită, situație apreciată ca fiind concludentă și/sau pe plan mondial. Nu este exclusă chiar apariția secundară a AICCU într-o interconexiune sanguină sau limfatică, uneori de la distanțe apreciabile (în cazul focarelor stomatologice sau ORL), destul de des întâlnite în anamneza pacientelor din loturile studiate [36, 131, 169].

Patologia extragenitală s-a determinat la 2/3 dintre ginecopate, mai des a prevalat în ambele loturi de studiu, cele pentru aparatul renal (inclusiv pielonefrita cronică) – câte 28,6±7,5%, ale sistemului digestiv – 27,8±7,5% și 32,5±7,3%; sistemului respirator – 21,4±7,9% și 20,6±7,9%; sistemului ORL – 20,6±7,9% și 25,4±7,7%, $p>0,05$; așadar se evidențiază procentajul mare al maladiilor infecțioase cu caracter inflamator.

Atragem atenția că ponderea a 2/3 de femei din patologia endocrină aparține patologiei glandei tiroide, mai precis prin hipotiroidie, iar analizând reacția neuropsihică, apreciată de psihologi și psihiatri în lucrări diverse, pe care o are pacienta suferindă de AICCU, s-a stabilit că fiecare a 2-a pacientă din ambele loturi de studiu, din momentul stabilirii diagnosticului de „cervicită cronică” a devenit mai „stresată”, iar fiecare a 6-a chiar „disperată”.

Durata supravegherii pacientelor cu patologia colului uterin a cuprins dimensiuni largi de la câteva luni până la 5 ani și mai mult, iar perioada de timp ce a trecut de la apariția primelor simptome clinice (subiective) ale AICCU până la începutul curei de tratament, ce a variat de la 90±30 zile până la 14±5 luni, în medie a constituit 60±20 zile în ambele loturi, frecvența recidivelor variind de la 1 până la 5 ori pe an, în medie 3 episoade de acutizare.

Se observă, că la prima consultație, în 65,8±4,2% cazuri din lotul de bază și în 60,3±4,3% cazuri din lotul de comparație ($p>0,05$) pacientele exprimau acuze de prurit, arsuri în regiunea organelor genitale externe, dureri periodice sau permanente cu diferite localizări zonale, disconfort vaginal.

Totodată s-a evidențiat, că în lotul de comparație predominau acuzele cu privire la leucoreea vaginală în 96,7%±1,5% cazuri și dureri periodice sau permanente cu diferite localizări (78,5±4,1% cazuri), pe când în lotul de bază acești indicatori veridici erau mai mici (57,1±4,4% și 46,6±4,3% cazuri, corespunzător, $p<0,001$). La controlul obiectiv al colului uterin cu valvele s-a depistat că eliminările patologice erau în aceeași cantitate, atât la lotul de bază, cât și în lotul de comparație (21,4±3,6% și 23,0±3,7% cazuri, corespunzător, $p>0,05$), iar hiperemia, edemul și congestia mucoasei colului uterin deveneau pronunțate aproape de 2 ori mai frecvent în lotul de comparație, vizavi de lotul de bază (65,1±4,2% și 33,3±4,2% cazuri corespunzătoare, $p<0,01$).

La pacientele cu AICCU simptomele clinice, rezultatele analizelor microscopice și/sau citologice (BP-test) permit medicului clinician de-a finaliza diagnosticul de „cervicită cronică a colului uterin”, pentru medicii de laborator numită curent vaginoză, fără erori prea mari de interpretare, ceea ce nu fusese posibil înainte de introducerea metodei BP-test, cu care se face concomitent comparația, pentru a depista și elimina eventual o cauză venerologică. În studiu sunt prezentate rezultatele (fișele) examinărilor paraclinice efectuate la fiecare dintre cele 252 ginecopate incluse în studiu (lotul A și Lotul B). Diagnosticarea microscopică a frotiurilor este considerată azi metodă de rutină, de neînlocuit, având o mare valoare prognostică, deoarece dispune de un șir de priorități în comparație cu alte metode, cu mult mai costisitoare și care necesită un volum mult mai mare de muncă, timp și dotări importante, consumabile scumpe, medii de cultură diverse, selecționate, metode serologice, unele imunofermentative și/sau imunofluorescente, astfel pentru a executa investigațiile microscopice adiacente - spre deosebire de BP-test, unde este necesar exclusiv microscopul optic, lamele de sticlă, atomizorul cu soluție fixatoare și setul de reactivi pentru colorarea frotiurilor. Metoda este una dintre primele din microbiologie, dar rămâne și una din cele mai importante în practică; promptitudinea efectuării microscopiei materialului citologic rămâne prioritară ca metodă în diagnosticul rapid (pe loc) și screening.

În același timp, în frotiurile eliminărilor cervicale s-au evidențiat un număr mare de celule epiteliale superficiale și absența lactobacililor la 2/3 paciente, atât în lotul de bază ($96,1 \pm 1,7\%$ și $64,3 \pm 4,2\%$ cazuri, $p > 0,05$), cât și în lotul de comparație ($99,2 \pm 0,8\%$ și $61,9 \pm 4,3\%$ cazuri, $p > 0,05$). Rezultatele constatate confirmă reducerea (scăderea) proprietăților de protecție a lactobacililor la ginecopatele cu AICCU, în ambele loturi studiate.

Din datele obținute rezultă, că până la tratament, la fiecare a doua pacientă, din ambele loturi de studiu, au fost depistați bacili Gram (+) în $49,2 \pm 4,4\%$ și $50,0 \pm 4,4\%$ cazuri și bacili Gram (-) în $50,0 \pm 4,4\%$ și $46,0 \pm 4,4\%$ cazuri, corespunzător, $p > 0,05$. La 2/3 dintre paciente s-au determinat coci Gram (+) în $61,1 \pm 4,3\%$ cazuri, în lotul de bază și $60,3 \pm 4,3\%$ cazuri, în lotul de comparație, $p > 0,05$. Cocobacilii s-au depistat veridic mai des în lotul de bază $16,7 \pm 3,3\%$ cazuri, în comparație cu $8,7 \pm 2,5\%$ cazuri, $p > 0,05$. Concluzia definitivă este aceea că indiferent de tipul de bacili Gram (+)/(-) procesul inflamator evoluează comparativ, dar nu concomitent, dezechilibrat pentru un tip oarecare de bacili sau alte bacterii - sau la extreme, cu excepția cocobacililor.

De la examinarea bacteriologică inițială și până la un tratament indicat al eliminărilor din canalul cervical, în lotul de bază, a fost depistată următoarea floră: E.coli în 20 ($15,9 \pm 3,2\%$)

cazuri, micelii de ciuperci *Candida albicans* în 18 (14,3±5,9%) cazuri, Enterococi în 3 (2,4±1,3%) cazuri și asocierea *E.coli* cu *Gardnerella* în 4 (3,2±1,5%) cazuri, $p>0,05$. În lotul de comparație a fost depistată o microfloră identică: *E.coli* în 16 (12,7±2,3%) cazuri, *Candida albicans* în 10 (7,9±2,4%) cazuri, *Gardnerella* 12 (9,5±2,6%) cazuri, Enterococi 3 (2,4±1,3%) cazuri, $p>0,05$, și câte 1 caz de asociere *E.coli* cu *Gardnerella* și cu *Candida*. În 23 (18,2±1,8%) cazuri în lotul de bază și în 16 (12,7±1,3%) cazuri în lotul de comparație investigațiile pe cultură au fost negative, chiar dacă în materialul colectat erau prezente diferite morfotipuri bacteriene. Lipsa creșterii în cazurile date noi au fost determinate probabil de greșelile metodice, ceea ce în mod inevitabil rezultă din volumul mare al manoperei executate și/sau datorită condițiilor de transport.

Așadar, studierea pe tipuri ale componenței microflorei eliminărilor canalului cervical la pacientele cu AICCU a demonstrat că la această maladie (AICCU) are loc dereglarea sistemului microecologic cu depistarea diferitelor tipuri ale microflorei relativ patogene sau patogene în integralitate, însoțită de lipsa sau micșorarea considerabilă a numărului lactobacililor în aceste eliminări.

În procesul de examinare citologică a frotiurilor din exo- și endocervix, de până la tratament, în 100% cazurile din ambele loturi de studiu s-au luat în evidență doar frotiurile de tip II Babeș-Papanicolau, ce exprimă prezența unui proces inflamator nespecific, excluzându-se cele de tip II BP, cu floră venerologică, de altfel și unul dintre rosturile efectuării de la început a examenului citobacteriologic; frotiul de tip I BP, de până la tratament, nu s-a constatat prezent la nicio pacientă din grupurile examinate, deoarece aceste tipuri au fost eliminate din studiu, din start, fiind considerate normale.

Pacientele cu frotiurile de tip III Babeș-Papanicolau din acest studiu științific au fost excluse și îndreptate la investigații suplimentare în instituțiile medicale specializate, pentru a exclude procesul de malignizare și eventual efectuarea tratamentului corespunzător.

După tratament, acuzele subiective (pruritul, senzația de arsură, disconfortul vaginal, hipogastralgiile, eliminările patologice), deși constatate prin anamneză, totuși s-a putut aprecia condiționat o ameliorare semnificativă în 109 (86,5±3,3%) cazuri, pe când în lotul de comparație numai în 17 (13,5±3,6%) cazuri, $p<0,001$; după examinarea colului uterin de către medicul specialist (E.V.V) hiperemia, edemul, congestia mucoasei, eliminările patologice la pacientele lotului de bază s-au constatat în 29 (23,0±3,1%) cazuri, iar în lotul de comparație numărul simptomelor obiective s-a majorat – 131 (103,2±0,5%), $p<0,05$.

Rezultatele clinice superioare ale tratamentului pacientelor prin laserterapie, comparativ cu metoda locală cu aplicarea betadinei, au fost confirmate prelevând citotestul Babeș-Papanicolau. Pentru lucrarea de față toate pacientele care au fost triate după citotestul diagnostic Babeș-Papanicolau, s-au plasat în tipul II BP-test, adică în stadiile ce nu au depășit posibilitățile curabile prin metoda obișnuită sau prin laserterapia neinvazivă, stadii în care se poate vorbi despre vindecare. După tratament, în lotul de bază, la 105 paciente (83,3±3,6%) s-a depistat frotiu de tip I (normal), în lotul de comparație acest indicator era veridic la 72 (57,1±5,8%) paciente, <0,001. Citotestul de tip II în lotul de bază, după tratament, s-a constatat la 21 (16,7±3,6%) de paciente, pe când în lotul de comparație doar la 51 (42,9±2,0%), p<0,05.

În lucrarea de față, prelevarea frotiului citobacteriologic s-a efectuat inițial, pentru a elimina din studiu cazurile venerologice, ce au fost îndrumate spre clinica de specialitate, interesându-ne, în aceste condiții, numai caracterul citotestului BP II, degrevat de eventualele afecțiuni genitale din domeniul dermatovenerologiei. Studiul nu a urmărit de fapt a efectua o legătură între conținutul biologic vaginal și procesul inflamator de tip AICCU, obiectul cercetării constituindu-l relația dintre procesul inflamator cervical, determinat prin citotestul BP, și eficiența metodei de tratament propusă pentru cele două loturi.

Drept pentru care s-a realizat o prezentare apreciată ca suficientă, în debutul prelevărilor vaginale, pentru debutul studiului (din precauție), referitor la conținutul biologic al cervico-vaginului, observând, ca o concluzie, diversitatea mare a populațiilor bacteriene și fungice, de protozoare etc., ce pot coexista unui proces inflamator cervical, dintr-un material bibliografic important numeric, statistic [20, 83, 164], de unde am realizat și o concluzie, tocmai în acest scop. Astfel, practic nu există femeie investigată, care să aibă același conținut biologic vaginal, la ambele loturi (A, B), unde s-a constatat, urmare a prelevării citotestului de tip II - BP, spre deosebire de tipul I - BP, unde de regulă s-a constatat prezența lactobacililor, în afara florei considerate în general patogenă și/sau limitrofă normalității [5, 84, 107, 137].

În urma aplicării tratamentului cu laser (LLLT) după metoda propusă s-a constatat că 111 (88,1±3,1%) paciente s-au vindecat, iar în lotul de comparație cu tratament obișnuit s-au vindecat 72 (57,1±5,8%) paciente p<0,001. Recidive s-au menționat în lotul de bază la 15 (11,9±8,3%) paciente, în lotul de comparație la 54 (42,9±2,0%) femei, p<0,01. Rezultatele investigațiilor demonstrează diminuarea autentică de 3,6 ori a frecvenței recidivelor AICCU la ginecopatele din lotul de bază, ceea ce permite a considera laserterapia neinvazivă ca una din cele mai electiv metode nemedicamentoase de tratament al AICCU în comparație cu metodele obișnuite. De menționat, că tratarea ginecopatelor cu AICCU prin metoda laserterapiei neinvazive (LLLT) ar

reprezenta astfel, proporțional, și o formă de profilaxie a malignizării procesului patologic (inflamator cronic) complicație ce se manifestă, de regulă, după 8-10 ani de evoluție neîntreruptă a AICCU netratate și/sau tratate inconsecvent, indiferent de etiologie, spre CCU.

Rezultatele obținute ne-au permis să elaborăm – în ajutorul medicilor-practicieni în primul rând (obstetricieni-ginecologi, medici de familie, oncologi ș.a.), al studenților, rezidenților și cursanților – algoritmul alternativ de diagnostic, conduită și tratament nemedicamentos pentru AICCU, ce conține 4 etape [120, 156]:

I etapă – examinarea primară clinică și de laborator;

II etapă – evaluarea rezultatelor obținute;

III etapă – laserterapia după metoda propusă de autor, cu efectuarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau și evaluarea doar a ginecopatelor cu tipul II BP-test.

IV etapă – estimarea efectului tratamentului.

Algoritmul propus de diagnostic, conduită și laserterapia LLLT a ginecopatelor cu AICCU va permite să organizăm mai eficient activitățile de depistare a maladiilor de fond inflamator și precanceroase ale colului uterin.

Algoritmul de conduită, în cazul femeilor cu AICCU, în vederea pregătirii pentru evitarea și/sau tratarea concomitentă a AICCU, trebuie completat cu evidențierea factorilor sociali, în scopul ameliorării acestora și a creării condițiilor de muncă și de trai favorabile. Se cere prezentarea la medicul-specialist cel puțin o dată pe an, precum și prelevarea de rutină a frotiului numit citotest Babeș-Papanicolau ori de câte ori o femeie se prezintă cu o afecțiune genitală și solicită sprijinul pentru o afecțiune ginecologică și/sau de vecinătate.

Implementarea algoritmului de alternativă la diagnostic, de conduită și pentru laserterapie neinvazivă a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin ar reprezenta și o formă eficientă de prevenire (profilaxie) a evoluției procesului inflamator cronic spre malignizare.

În condițiile în care CCU face parte din structura mortalității feminine 15 - 20% și poate fi monitorizat, atunci de ce AICCU n-ar putea fi urmărită prin screeningul reprezentat de obligativitatea anuală a efectuării unui frotiu BP, ce oricum reprezintă un minim obligatoriu conform normelor UE, deoarece în prezent AICCU nu figurează printre datele statistice de referință oferite de centrele de specialitate [145], astfel această situație conferind, în lipsă, AICCU o mare actualitate, conform gravității posibile de evoluție a morbidității directe și indirecte, menționate deja, și care astfel se pierde de fapt, printre diagnosticele de cervico-vaginită, colpitele de diverse etiologii tratate ambulatoriu divers și incomplet de obicei, cu rezultate greu de comparat, uneori bine investigate, altele după un rețetar general, ce urmează a

cuprinde o cât mai mare parte din flora eventuală coexistentă, în condiții socio-economice paupere, de poluare, stres, atunci complexitatea problemei este determinată și de complicațiile redutabile ale AICCU și cele de vecinătate, dominate de CCU, ce pot surveni în caz de neglijență a femeii suferinde (ginecopatei), dar mai ales a societății, influențând grav destinul, morbiditatea și mortalitatea feminină generală [85, 107].

Aspectul dat impune dileme privind rezolvarea ambulatorie a AICCU prin metode cât mai simple și standardizabile (citotest BP/LLLT), ținând cont concomitent de etiologia plurifactorială și evoluția cronică. Astăzi, sunt descriși în literatură mulți factori ce determină AICCU, fiecare posedând o rată de risc variată în raport cu studiul evolutiv [53, 124]. În pofida progreselor importante ale științei medicale, în opinia majorității ginecologilor [123, 126], mai mult de jumătate din cazurile de AICCU, în urma evaluării detaliate și sistematice la care sunt supuse femeile afectate, doar puțin peste 50% s-au ameliorat semnificativ/vindecate prin tratamentul ambulatoriu cunoscut (ovule, soluții antiseptice vaginale), rămânând majoritatea de etiologie/etiopatogenie neclară, fiindcă ginecologii au tratat și tratează în mod global vulvo-cervico-aginitele prin rețetare magistrale și tipizate diverse, în funcție de experiența proprie, când de regulă nu a putut fi îndepărtată o eventuală recidivă, în contextul unei educații sanitare deficitare, a condițiilor socio-economice precare, dificil de comparat și/sau de interpretat, ce caracterizează majoritatea populației feminine [38] și a unor comunități mari, în general. Datorită perfecționării metodelor de prelevare a citodiagnosticului BP (cu o eficiență diagnostică de 80%, indiferent de etiopatogenie) din ultimul deceniu, interesul pentru citotestul BP și rolul acestuia în depistarea diverselor forme de AICCU au crescut extrem de mult [116]. Conform datelor științifice, pentru AICCU, unul dintre principalii factori responsabili pentru debut și evoluție îl reprezintă apariția unei cervicite cronice, de obicei greu de evaluat și de prognosticat – mai ales în dinamică, când o importanță deosebită se acordă exclusiv factorului displazic [142].

Tot acest studiu și analiza ANOVA au demonstrat faptul că vârsta, categoria socială, studiile, metodele contraceptive, focarele cronice de infecție, numărul avorturilor pacientelor nu au influențat rezultatul tratamentului, și că metoda laserterapiei neinvazive este mai economică, efectiv a fost superioară celei ambulatorii, poate fi propusă pentru tratamentul în masă a populațiilor feminine mari, ca un corolar al depistării citodiagnostice BP, în condiții economice și de implementare rapidă, fără niciun risc. În planul cercetărilor de perspectivă, se programează implementarea pe larg în practica ginecologică a algoritmului propus de diagnostic, conduită și tratament prin LLLT, ce va contribui eficient astfel și la prevenirea malignizării procesului patologic (AICCU).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că AICCU mai frecvent se întâlnesc la pacientele: de vârstă reproductivă, apte de muncă (2/3 au fost în vârstă de 21-39 ani); cu debutul precoce al raporturilor sexuale, înainte de majorat; cu studii medii; avorturi medicale și/sau spontane; trei și mai multe patologii extragenitale asociate – starea fiecărei a doua paciente, fiind apreciată ca stresantă din momentul stabilirii diagnozei de cervicită cronică, ceea ce coincide cu datele mai multor autori, pe plan mondial.
2. Tratamentul diferențiat efectuat la pacientele lotului de bază prin laserterapie neinvazivă a demonstrat că simptomele clinice, subiective și/sau obiective erau de 5,2 ori mai rare vizavi de tratamentul local cu betadină în lotul de comparație, ceea ce demonstrează că tratamentul AICCU prin laserterapie LLLT (metoda propusă în studiu) s-a dovedit a fi unul mai eficient și optim.
3. Investigațiile citologice ale frotiurilor cervicale după Babeș-Papanicolau (PAP-test) rămân ca metodă screening de bază a afecțiunilor inflamatorii și precanceroase ale colului uterin. Rezultatele cercetării efectuate au demonstrat un nivel înalt informațional al testului citologic Babeș-Papanicolau, după tratamentul diferențiat al AICCU: în lotul de bază la 83,3±3,6% paciente s-a depistat frotiul de tip I (normal), pe când în lotul de comparație acest indicator era prezent numai la 57,1±5,8% paciente, $p<0,001$.
4. Aplicarea tratamentului cu laser, după metoda propusă (LLLT), a demonstrat că 88,1±3,1% paciente s-au vindecat, iar în lotul de comparație cu tratament obișnuit s-au vindecat 57,1±5,8% paciente $p<0,001$.
5. Diminuarea autentică de 3,6 ori a frecvenței recidivelor AICCU la ginecopatele din lotul de bază ($p<0,001$), ne permite astfel de a considera laserterapia neinvazivă ca una din cele mai electivă și eficiente metode nemedicamentoase de tratament al AICCU, în comparație cu metodele ambulatorii obișnuite.
6. Laserterapia neinvazivă, după metoda propusă, este inofensivă, oportună în aplicare, fără complicații, efecte secundare imediate sau la distanță, bine suportate de ginecopate și poate

reprezenta astfel, proporțional, și o formă de profilaxie a evoluției unui proces patologic insidios (inflamator cronic) spre malignizare.

7. Problemă științifică soluționată în teză constă în elaborarea unei metode noi de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin, bazat pe utilizarea laserterapiei neinvazive cu prelevarea constantă, obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau, ce a permis perfectarea algoritmului de diagnostic și tratament, ce a contribuit la un nivel înalt de vindecare, reducerea complicațiilor și recidivelor, prevenirea posibilităților AICCU de a trece spre patologia oncologică a colului uterin.

Recomandări practice

Luând în considerație faptul că cervicita cronică reprezintă o problemă medico-socială foarte severă, dacă avem în vedere evoluția AICCU în 8-10 ani spre CCU și rezultatele obținute în studiul dat, expunem următoarele recomandări pentru medicina ginecologică practică:

1. Includerea afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin în screeningul obligatoriu permanent și monitorizarea conform algoritmului propus de diagnostic și de conduită, în condițiile asistenței medicale primare.
2. Implementarea în practica de zi cu zi, în condițiile de ambulatoriu, a instituțiilor ginecologice a metodei noi propuse, de tratament a AICCU – adică utilizarea laserterapiei neinvazive (LLLT), cu efectuarea obligatorie până/și după tratament a citotestului Babeș-Papanicolau (de control).
3. Aplicarea metodei noi, nemedicamentoase, de laserterapie neinvazivă, ce să poată fi indicată astfel și ginecopatelor cu citotestul Babeș-Papanicolau de tipul II.
4. Iradierea directă a colului uterin cu laser de intensitatea joasă să se efectueze zilnic, cu ajutorul accesoriului optic special pentru ginecologie, anexat la sonda ce iradiază direct cervixul; durata procedurii constituie 1'44" – 1'23", o dată pe zi, iar o serie de tratament comportă, de regulă, 6 ședințe.
5. Este absolut necesar ca tratamentul pacientelor cu o patologie a colului uterin să se efectueze la aparatele certificate și patentate (staționare și/sau portabile), și utilizate de medicul ginecolog, care are o pregătire specială și cunoștințe privind aparatura medicală de acest fel, în principiu ușor de asimilat, chiar în condiții de ambulatoriu.
6. Implementarea pe larg în practica ginecologică a algoritmului propus de diagnostic, conduită și tratament prin laserterapie neinvazivă (LLLT) a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin în condițiile asistenței medicale primare, ce va contribui eficient și la prevenirea ulterioară a malignizării procesului inflamator cronic (AICCU).

BIBLIOGRAFIE

1. Anton C. Conduita în leziunile intraepiteliale cervicale uterine. În: Mat.Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p.10.
2. Botez M. Indicațiile de folosire a terapiei laser LLLT în domeniu ginecologiei. În: Revista Buletinul Medicina Familiei (RBMF) 2011, vol.7, nr. 17, p.32-35.
3. Botez M. Medicină ecologică, laserologie și laserterapie neinvazivă. În: Revista Buletinul Medicina Familiei (RBMF), 2012, vol.13, nr. 19, p.24-27.
4. Botez M. Patologia inflamatorie cronică a colului uterin și societatea umană contemporană. În: Revista Buletinul Medicina Familiei (RBMF), 2012, vol.3, nr. 20, p.5-6.
5. Botez M. Procesele inflamatorii cronice cervicale și cancerul de col uterin (CCU). În: Revista Buletinului Medicina familiei. (RBMF). 2014, Vol.1, 27, p.48-53.
6. Botez M., Anton E. Laserul neinvaziv (LLLT), clinica și indicațiile terapeutice curente. În: Revista Buletinul Medicina Familiei (RBMF) 2013, vol.1, nr. 26, p.15-19 .
7. Botez M., Ețco L., Anton E., Frunza F. Laserterapie clinică neinvazivă. Iași, România: 2010, 312 p.
8. Colțescu F., Rădulescu C. et.al. Impactul asupra morbidității și mortalității prin cancer de col uterin după abandonarea unui cito-scrining cervical sistematic. În: Mat.Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p.15.
9. Cornitescu Fl., Cernea N., Tudorache Șt. et. al. Erori de diagnostic citologic corectate colposcopic. În: Mat.Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p.16.
10. Crauciuc E. Factorii etiopatogenici in cervicitele cronice, studiu efectuat în zona Moldovei între 1994-1997. În: The British Journal of Family Planning (ed. Lb. română), 1998, 3, 4, p.63-65.
11. Dodun Oana, Tehnologii neconvenționale, Chișinău: Ed.Tehnica - Info , 2001, 188 p.
12. Ețco L., Botez M. Algoritmul de diagnostic, conduită și laserterapie în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin. În: Sănătate Publică, economie și management în medicină. 2014, nr. 1 (52), p.39-44.
13. Ețco L., Botez M. Aspecte epidemiologice și etiopatogenice în debutul și evoluția afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin. În: Sănătate publică, economie și management în

- medicină. Mat. Congresului specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar din Republica Moldova. 25-26 octombrie 2013, Chișinău: 2013, nr. 3 (48), p.209-215.
14. Gladun E., Ețco L., Poclitaru M. et.al. Operația cezariană în obstetrica contemporană. Chișinău: 2007, 224 p.
 15. Lazăr Elena ș.a. Morfopatologie generală. 2008, 44 p.
 16. Nanu D., Sandu F., Palas R. et al. De la sistemul Bethesda la diagnosticul histopatologic al neoplaziei cervicale intraepiteliale. În: Mat.Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p.19-20.
 17. Ordinul MS și CNAS nr. 537/175 privind „Derularea programului de screening, pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin” În: Monitorul Oficial, Partea I, România, 13.06.2012, nr. 394.
 18. Ordinul MS și CNAS nr. 614. Aprobarea comisiilor de experți, pentru implementarea unor programe naționale de sănătate. În: Monitorul Oficial, România, 29.08.2008, nr. 395.
 19. Ordinul MS și CNAS nr. 881/706 privind aprobarea „Normelor metodologice pentru realizarea și raportarea activităților specifice în cadrul subprogramului de screening pentru depistarea precoce activă a cancerului de col uterin”. În: Monitorul Oficial, Partea I, România, 06.08.2009, nr. 547.
 20. Paladi Gh., Melnic T. Flora genitală normală la femeile sănătoase de vârsta reproductivă și în timpul sarcinii. În: Curier medical. 1991, nr 5, p.36-40.
 21. Peltecu Gh. Conduita în leziunile precursorale ale cancerului de col uterin. În: Rev.Obstetrică și Ginecologie, 2002, vol.1, nr. 1-2, p.25.
 22. Pricop Fl. ș.a. Forme rare de cancer genital. În: Revista Medico-Chirurgicală Zilele Medicale „V. Dobrovici”, 2011 p.48-56.
 23. Rădulescu C. Ginecologie. 1995, vol.2, p.217-268.
 24. Simionescu C și al. Patologia colului uterin. Craiova, România: 2009, 430 p.
 25. Sofroni D., Gabunia M., Gudima A. et al. Morbiditatea și mortalitatea prin cancer al organelor genitale feminine în Republica Moldova. În: Mat. Congresului III Național de Oncologie, 2010, Chișinău, p.247-248.
 26. Sofroni D. et. al. Dinamica incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic în republica Moldova. În: Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Chișinău, 2008, p.17-142.
 27. SOGR. Colegiul Medicilor din România. Cancerul de col uterin. ghidul 32/2007, 2010.

28. Surcel I.V., Surcel M. Neoplazia intraepitelială cervicală. În: Mat. Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p.3-9.
29. Ștefănescu B. L., Adenocarcinomul colului uterin - factori de risc. În: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași. 2007; III (1): 155-60.
30. Taran A., Utilizarea remediei antimicrobiane betadine în clinica chirurgicală. În: Curier medical. 2003, nr.5, p.55-60.
31. ACOG. Practice Bulletin, nr. 109. Cervical Cytology Screening. In: Obstetrics and Gynecology. 2009, vol.114, nr.6, p.1409-1420.
32. American Cancer Society Guideline for early detection in cervical neoplasia and cancer/ C.A. In: Cancer Clin. – 2002. vol.52.-p.342-362
33. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et.al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. In: Am.J.Med., 1983, vol.74, p.14-22
34. Anderson M.J., Horn M.E., Lin H.C. et.al. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens. In: Am.J.Infect.Control. 2010; 38(10):826-31
35. Anderson P.S., Runowicz C.D. Beyond the BP test new techniques for cervical cancer screening minimising false negative results. In: Women's Health in Primary care, 2001, vol.4., p.753-758
36. André CV, Bosc R., Chader H. et al. Low level laser therapy in inflammatory and infectious oral diseases. In: Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale. 2014 Feb;115(1):22-7. doi: 10.1016/j.revsto.2013.12.009. Epub 2014 Jan 21.
37. Anglana F., Oliva C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study. In: Minerva Ginecol. 2012; 64(3):245-51
38. Anttila A., von Karsa. L., Aasmaa A. et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe In: Eur J Cancer 2009; 45:2649-2658.
39. Arbyn M., Roelens J., Simoens C. et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. In: Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Mar 28;3:CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
40. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et.al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Scrinig. Second edition – summary document. In: Ann Oncol 2010; 21:448-458

41. Arbyn M., Simoons C., Van. O.H. et al. Analysis of 13 million individual patient records pertaining to PAP smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). In: *Prev.Med.*2009; 48(5):43, 8-43.
42. Arbyn M., Verdoordt F., Snijders P.J. et.al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. In: *Lancet.Oncol.*2014; 15(2):172-83.
43. Avci P., Nyame TT, Gupta GK et al. Low-level laser therapy for fat layer reduction: a comprehensive review. In: *Lasers Surg Med.* 2013 Aug;45(6):349-57. doi: 10.1002/lsm.22153. Epub 2013 Jun 7. Review.
44. Batar I. State of the art of intrauterine contraception. In: *Eur.J. Contracept Reprod. Health Care*, 2006, 11, p.9-262.
45. Baxter, G.D., et al, Low Level Laser Therapy: Current Clinical Practice in Northern Ireland, In: *Physiotherapy.* 1991, 77:171 -178
46. Belousov L. et.al. Biophonics and Coherent Systems. In: *Proceedings of the 2nd Alexander Gurwitsch Conference and Additional Contributions*, ed. Moskow University Press, 2000, p.141.
47. Berek J.S., Hacker N.J. et. *Practical gynecologic oncology* 2d ed., 1994, p.285-326.
48. Bergeron C., Ordi J., Schmidt D. et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. In: *Am J Clin Pathol* 2010; 133:395-406.
49. Berget A., Lenstrup C., Cervical intraepithelial neoplasia. Examination, treatment and follow-up. In: *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Sep; 40(9): 545-52.
50. Boon M., Suurmeijer A., *The BP Smear.* In: *Coulomb. Press Leyden.* 1991, p.77-82.
51. Boris S. Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. In: *Microbes Infect.*2000; 2(5) p.543-6.
52. Botez M., Anton C., Mircea R., Anton E. Noninvasive laser therapy for out patients with chronic inflammatory disorders of cervix. În: *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* 2012, vol.116, nr. 4 , p.1131-1135.
53. Brown D., Shew M., Qadadri B. A longitudinal study of genital human Papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. In: *J. Infect. Dis.* 2005; 191:2:182-192.
54. Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M. et.al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. In: *Obstet. Ginecol.* 2009; 113:18-25.

55. Castle P.E., Stoler M.H., Solomon D. et.al. The relation-ship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127:805-815.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report.*2010.vol.59., p.1-110.
57. Chogovadze N., Jugeli M., Gachechiladze M. et.al. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women. In: *Georgian Med News* 2011; 11:200:121-124.
58. Cox J.T., Schiffman M., Solomon D. Prospective follow-upsuggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade I or negative colposcopy and directed biopsy. In: *Am. J. Obstet.Gynecol.* 2003; 188:1406-1412.
59. Dalgic H., Kusru N.K. Laser therapy in chronic cervicitis. In Process Citation. In: *Arch. Gynecol.Obstet.*, 2001, vol.265, nr.2, p.64-66.
60. Darragh T.M. Anal cytology. In: Wilbur D.C., Henry M.R., eds. *College of American pathologists practical guide to gynecologic cytopathology: morphology, management and molecular methods.* Northfield, IL: CAP Press; 2008: 177-81.
61. Darragh T.M., Birdsong G.G., Luff R.D. et al. Anal-rectal cytology. In: Solomon D., Nayar R., eds. *The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes.* New York: Springer; 2004; 169-75.
62. Davey E., Barratt A., Irwig L., Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. In: *Lancet.* 2006; 376(9505): 122 -32.
63. Della Palma P, Moresco L, Giorgi Rossi P. Health technology assessment report: Computer-assisted Pap test for cervical cancer screening. In: *Epidemiol. Prev.* 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl. 3):e1-43.
64. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. In: *Clin. Obstet.Gynecol.* 2007; 21(3):355-73.
65. Ermolaev O. Iu. et. al. Optimization of treatment for benign diseases of the cervix uteri Via Deep sanitization of the cervical canal by the vibroaspiration method (VAG-01 therapy). In: *Obstetric. and Ginecol.* 2011, nr. 5, p.104-109.
66. Eschenbach D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, vol.158, p.819-828.

67. Fender, S. D. & D. Diffie, Physiological Responses in Chronic Pain Patients to a New LLLT Protocol. In: *Laser Therapy*, vol 4, nr. 4, 1992, 88 p.
68. Fenyo M., Theoretical and Experimental Basis of Biostimulation by Laser Irradiation. In: *Optics and Laser Technology*, August 1984, p. 209-215.
69. Ferlay J., Shin A.R., Bray E. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. In: *Int.J.Cancer*.2010, 127(12)2893-917.
70. Foster L.M., Tompkins T.A., Dahl W.J. A comprehensive post-marker review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011. In: *Benef.Microbes*.2011; 2(4):319-34.
71. Fukuda TY, Tanji MM, Silva SR, et al. Infrared low-level diode laser on inflammatory process modulation in mice: pro- and anti-inflammatory cytokines. In: *Lasers Med Sci*. 2013. Sep;28(5):1305-13. doi: 10.1007/s10103-012-1231-z. Epub 2012 Nov 24.
72. Gaibova N.T., Tkachenko E.R., Adamyan L.V. Treatment of background and precancer diseases uterine cervix with use of radiowave surgery. In: *Advanced technologies for diagnosis and treatment*. Edited by acad. L. Adamyan, 2007, p.476-477.
73. Georgescu S., Lupei V., Petraru A. et al. Excited state absorption in lowconcentrated Er: YA (i crystals for pulsed and C W pumping), *Journal of Luminescence*, 2001, 93, p. 281 - 293.
74. Georgescu S., Totna O., Florea C. et al. ESA processes responsible for infrared pumped green and violet luminescence in low-concentrated. In: *Journal of Luminescence*, 2003, p. 87 99.
75. Gill J., Press M., Patel A. et al. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ In: *Cancer Causes Control* 2006, 17, p.1155-1168.
76. Goldie S.J., Kuhn L., Denny L. et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource setting: clinical benefits and cost-effectiveness. In: *SAMA*, 2001; 285:3107-15.
77. Goon A. White I.R., Rycroft R.S. et al. Allergic contact dermatitis from chlorhexidine. In: *Dermatitis*. 2004; 15(1):45-47
78. Grimm C., Polterauer S., Natter C. et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. In: *Obstet Gynecol* 2012; 120:1:152-159
79. Guducu N., Sidar G., Bassullu N. et al. Three step approach versus see and treat approach in patients with cytological abnormalities. In: *Int.J Clin Exp Med* 2013; 6:372-376.
80. Gupta A., Avci P, Sadasivam M. et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. In: *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Mar;32(1):41-52.

81. Gupta A, Keshri GK, Yadav A, et al. Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds. In: J. Biophotonics. 2014 Sep 10;9999(9999). doi: 10.1002/jbio.201400058.
82. Hay F. Bacterial Vaginosis. In: Medicine, 2005, v.33, nr.10, p.58-61.
83. Heffner L., Schust D. Sexually transmitted diseases of bacterial origin. In: Reproductive System at a Glance, Oxford, 2010, 128 p.
84. Horowitz B.J., Mardh P.A., Hagy E. et.al. Vaginal lactobacillosis. In: Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170(3):857-61
85. Hosokawa T, Kawabata Y. In: Pain treatment with low level laser therapy (LLLT)]. Masui. 2012 Jul; 61(7):718-27.
86. IARC WHO Press Release nr.151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25-65 in reducing mortality, 2004.
87. Jhoud B., Novis D. Follow-up abnormal gynecology cytology. College of American Patologist Study of 16132 Kaisis from 306 Laboratory. In: Arch. Patol. lab. Med., 2000, p.665-671.
88. Ji F., Zhang N., Di W. et al. Investigation of the situation of vaginal microflora in healthy women population. In: Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi - 2009 - vol.44, nr. 1 p.9-12
89. Jordan J., Martin-Hirsch P., Arbyn M. et.al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part.2Cytopatology: 2009; 20(1):5-16.
90. Karu T.I. Photobiology of low-power laser therapy. London: Harward Acal.Pull.; 1992, 187 p.
91. Karu T. Mechanisms of Interaction of Monochromatic Visible Light with Cells, SPIE Proceedings, 1996, 2630, p. 2-9.
92. Kawana R. et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. In: Dermatology. 1997, 195. Suppl.2, p.29-3.
93. Kenyfon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. In: Am. J.Obstet.Gynecol. 2013; 209(6):505-23.
94. Kim K. et al.. Effects of Low Level Laser Irradiation (LLLT) with 904 nm Pulsed Diode Laser on Staphylococcus Aureus. In: Laser Therapy, September 1997, p. 121-130.
95. Kim K. et al. Effect of Low Incident Energy Levels of Infrared Laser Irradiation on the Proliferation of Candida Albicans. Part II: A Short Term Study During Cell Growth:, In: Laser Therapy, June 1995, vol.7, nr. 2, p. 42.
96. King P.R., Low Level Laser Therapy: A Review. In: Lasers in Medical Science, 1989, 4: 141-150.

97. Kira E. F., Role of probiotics in the treatment of vaginal infections. In: *Russ. Vestnik. akush.-ginecol.*, 2010, nr.5, p.33-39.
98. Kisuk K. et al., Effects of Low Incident Energy Levels of Infrared Laser Irradiation on the Proliferation of *Streptococcus Mutans*. In: *Laser Therapy*, vol. 4, nr. 2, 1992, p.13-15.
99. Kushibiki T, Hirasawa T, Okawa S. et al. Blue laser irradiation generates intracellular reactive oxygen species in various types of cells. In: *Photomed. Laser Surg.* 2013 Mar;31(3):95-104. doi: 10.1089/pho.2012.3361.
100. Lamont R.F. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. In: *Br.J.Obstet.Gynecol.* 2011;118(5):533-49.
101. Larsen N.R., Vaginal flora in health and disease. *Clin. Obstet.Gynecol.*, 1993, vol.36, nr.1, p.103-110.
102. Leysseus A. Vanhoenacker, Liber C. Pelvic Inflammatory disease. In: *J.BR-BTR*, 2011, vol.94, nr.3, p.128-129.
103. Lim W., Choi H., Kim J. et al. Anti-inflammatory effect of 635 nm irradiations on in vitro direct/indirect irradiation model. In: *J. Oral. Pathol. Med.* 2014 Jul 28. doi: 10.1111/jop.12204.
104. Lowy D.R., Solomon D., Hildesheim et.al. Human Papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. In: *Cancer*. 2008; 113 (Suppl.) 1980-1993.
105. Lubart, R. et al. A Possible Mechanism of Low Level Laser-Living Cell Interaction. In: *Laser Therapy*, 1990, vol. 2, nr. 2.p. 111.
106. Lusk M., Konecny P. Cervicitis: a review. In.: *Current Opinion in Infections Diseases*, 2008, vol.21, p.49-65.
107. Mardh P. The vaginal ecosystem. In: *Amer.Obstet.Gynecol.*, 1991, vol.165, nr.4, p.1163-1171.
108. Marrazzo J.M. et. al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. In: *J. Infect. Dis.*, 2006; 193:5:617-624.
109. Marrazzo J.M., Martin D.H. Management of women with cervicitis. In: *Clinical Infections Diseases*, 2007, vol.44 (suppl.3), p.102-121.
110. Martin D.M. et al. The Effect of Laser Pulse Repetition Rate in Low Level Laser Therapy on Human Peripheral Blood Flow. In: *Proceedings, I th International Congress World Confederation Physical Therapy Book II: 1991, 1093-95.*
111. Massad L.S., Einstein M.N., Huh W.K. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. In: *Obstet. Gynecol.* 2013; 121:829-846.

112. Mikhailov , V. A. et al., Investigations on the Influence of Low Level Diode Laser Irradiation on the Growth of Experimental Tumours. In: Laser Therapy, March,1993, vol. 5, nr. 1, p.41-45.
113. Mokhtar, B. et al. An Investigation of the Effect of Low Level Laser Therapy Upon Erb's Point Somatosensory Evoked Potentials. In: Proceedings Book 11, 11th International Congress, World Confederation for Physical Therapy 1991: 756-758.
114. Monif G.R., Baker D.A. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 5-th ed. - London: 2004.
115. Monsonog J., Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives. In: Press Med. – 2007.- vol.36, nr. 1, p. 92-111.
116. Moraes J. M., Eterno de Oliveira Mendonça D., Moura V. B. et al. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats. In: Lasers Med. Sci. 2013 Jul;28(4):1169-76. doi: 10.1007/s10103-012-1213-1.
117. Naaber P., Uuscula A., Naaber J. et.al., Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections in Estonia 2001-2002; Shortcomings with impact on diagnostic quality an surveillance. In: Sex.Transm.Dis., 2005, vol.32, nr.12, p.759-764.
118. Naylor B., Taşca L., Bartizioda E. et al. In: România it is the Method Babeş-Papanicolau. Acta Cytol. 2002, 46, p. 1-12.
119. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. In: J.Clin.Microbiol.1991; 29, p.297-301.
120. Nuovo J., Melnikow J., Howell L.P. New tests for cervical cancer screening. In: Am. Fam. Physician. 2001; 64:L780-6.
121. Ohshiro T., Calderhead R.G. Low Level Laser Therapy. In: A Practical Introduction. Chichester, New York: 1988, 208 p.
122. Ohshiro, T., et al. Immunological Aspects of LLLT (Editorial). In: Laser Therapy, 1993, vol. 5, nr 2, p. 56-63.
123. Ohshiro T., A New effect-based Clasification of Laser Application in surgery and medicine. In: Laser Therapy, 1996:8, 233-240.
124. Ohshiro T. Light and Life: a Revicw of LLLT, Following 13 Years. Experience in Over 12,000 Patients. In: Laser Therapy, 1993, vol. 5, nr.1, p. 77-78.
125. Ohshiro T. In Vivo and In Vitro Low Reactive Level Laser Therapy Experimentation: A Possible Protocol nr 1. In: Laser Therapy, 1988, nr. XIX, p. 51-52.
126. Okamoto, Hayato et al. Dye-Mediated Bactericidal Effect of He-Ne Laser Irradiation on Oral Microorganisms. In: Lasers in Surgery and Medicine. 1992, 12:450-458, p. 286-292.

127. Okuno T, Kato S, Hatakeyama Y. et al. Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light. In: *J. Control Release*. 2013 Dec 28;172(3):879-84. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.10.014..
128. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. In: *Spec Care Dentist*. 2013 Nov-Dec;33(6):294-300. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x.
129. Park I.U., Ogilvie J.W.Jr., Anderson K.E. et al. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. In: *Gynecol.Oncol.*2009; 114(3):399-403.
130. Parkin D., Whelan S., Ferlay S. et.al. *Cancer incidence in Five Continents*, Lyon: IARC. SCI.Publ., 2009: 160 p.
131. Paschoal MA, Santos-Pinto L. Therapeutic effects of low-level laser therapy after premolar extraction in adolescents: a randomized double-blind clinical trial. In: *Photomed Laser Surg*. 2012 Sep;30(9):559-64. doi: 10.1089/pho.2012.3243.
132. Pascu, M.L., *Semiconductor Laser Applications in Rheumatology*, SPIE. Proceedings, 1996, V. 2630, p.73-82.
133. Petry K.U., Menton S., Menton M. et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. In: *Br. J. Cancer*, 2003, 88:1570-7.
134. Prabhu V., Rao SB, Chandra S, et al. Spectroscopic and histological evaluation of wound healing progression following Low Level Laser Therapy (LLLT). In: *J. Biophotonics*, 2012 Feb;5(2):168-84. doi: 10.1002/jbio.201100089.
135. Prilepskaya V.N., Kogan E.A., Trofimov D.Iu. Possibilities of the diagnosis and treatment of the cervix uteri. In: *Obstetrics and Gynecology* 2013; N 9 p.30-96.
136. Ramanujam N, Mitchell MF, Mahadevan A, et al. Fluorescence spectroscopy: a diagnostic tool for cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: *Gynecol. Oncol.* 1994 Jan;52(1):31-38.
137. Ravel J., et. al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. In: *Proc. Natl.Acad.Sci.USA*. 2011; 108 (Suppl.1): 4680-7.
138. Reid G., Younes J.A., van der Mei H.C., et.al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. In: *Nat.Rev.Microbiol* 2011;9:27-38.
139. Ronco G, Biggeri A., Confortini M. et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. In: *Epidemiol Prev.* 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1):e1-72.

140. Russomano F., Reis A., Camargo M. et.al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections Without CIN. Systemic review. In: Rev. Pab Med.2000. – vol.118, nr.4 – p.109-115
141. Sachdeva, R., et al., Investigation into the Wavelength-Dependent Effect of Low Incident Levels of Laser Radiation on the Growth of Microbial Cells, In: Laser Therapy, 1997, vol. 9, p. 19-24.
142. Safaeian M., Solomon D., Castle P.E. Cervical cancer prevention-cervical screening. Science in evolution. In: Obstet.Gynecol.Clin.N, Am. 2007, vol.34, N 4, p.739-760.
143. Santoso J.T., Long M., Crigger M., et.al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. In: Obstet. Gynecol. 2010; 116(3): 578-8.
144. Schiffman M., et al., Papillomavirus to Cervical Cancer. In: Obstetrics and Gynecology. 2010, vol.116, nr.1, p.177-185.
145. Scully R., Bonfiglio T. WHO Classification of tumors of the female genital tract. New York: 1994, p. 44-52.
146. Sexually transmitted diseases treatment guidelines inflammatory disease. In: MMWR Recomm. Rep. 2006, 55(RR.11):56-60.
147. Shchetinina Iu.S., Konstantinova O.D. Natural Factors in the combination treatment of women with chronic genital inflammatory diseases. In: Ross.Vestn.akush.-gynec., 2012, vol.12, nr.1, p.57-59
148. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. In: CA Cancer J.Clin. 2012; 62(1); 10-29.
149. Simmons R. An open-label study conducted to evaluate the efficacy of Betadine cold sore paint. In: Dermatology. 1997, 195. Suppl.2, p.85-88.
150. Singer A., Coppleson M., Camfell K. et.al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear in cervical screening. A multicenter trial. In: Int.J.Gynaecol.Cancer.2003; 13(6):804-11.
151. Solit L.F., Lytwyn A., Rahound J. et al. The role of cytology (BP tests) and human Papillomavirus testing in anal cancer screening. In: AIDS. 2010; 24(9): 1307-13.
152. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. In: JAMA, 2002; 287 (16):2114-9.
153. Souza NH, Ferrari RA, Silva DF. et al. Effect of low-level laser therapy on the modulation of the mitochondrial activity of macrophages. In: Bras. J. Phys. Ther. 2014 Jul-Aug;18(4):308-14.

154. Staff A., Wilbanks G.D. An international terminology of colposcopy: Report of the nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. In: *Obstet Gynec* 2002; 77:313-314.
155. Stein I. Patient costs for prophylaxis and treatment of obstetric and gynecologic surgical infections. In: *Am J.Obstet.Gynecol.*, 1991, nr 164, p.1377-1380.
156. Stern P.L., Van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human Papillomavirus-related disease. HPV and disease prevention. In: *J.Vaccine* 2012; 30: Suppl: 5:71.
157. Stoler M.H., Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LS1L Triage Study. In: *JAMA* 2001; 285: 1500-1505.
158. Tasca L., Östör A.G., Babes V. History of Gynecological Pathology. XII. Aurel Babes Internat. In: *J.Gynecol.Pathol.*2002;22:201-2.
159. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. In: *Gynecol.Obstet.Fertil.*-2008.-vol.36, N6, p.650-655.
160. Ucero A.C., Sabban B., Benito-Martin A. et al. Laser therapy in metabolic syndrome-related kidney injury. In: *Photochem Photobiol.* 2013 Jul-Aug;89(4):953-60. doi: 10.1111/php.12055.
161. Verstraelen A., Verhelst R., Roelens K. et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. In: *BMC Infect. Dis.* 2012. 12:148-58.
162. Wagner VP, Meurer L, Martins MA. et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. In: *J Biomed Opt.* 2013 Dec;18 (12):128002. doi: 10.1117/1.JBO.18.12.128002.
163. Walker J. Relief from chronic by low power laser irradiation. In: *Neuroch.Lett.* 1993: 43(2-3):339-44.
164. White B.A., Creedon D.J., Nelson K.E. et.al. The vaginal microbiome in health and disease. In: *Trends Endocrinol.Metab.*2011; 22(10):389-93.
165. Wied G.I. BP-test or Babes method In: *Acta Cytol.* 1964, 8, p.173-174.
166. Woods J.L., Bailey S.L., Henyel D.S. et.al. Cervicites in adolescents: do clinicians understand diagnosis and treatment. In: *J.Pediatr.Adolesc.Gynecol.*, 2011, In: 24, nr.6, p.359-364.
167. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. In: *MMWR Recomm.Rep.*2012, 59 (RR-12):1-10; 63-84.

168. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J. et.al. Consensus guidelines for the management of woman with abnormal cervical screening tests. In: *J.Lower Genit. Tract.Dis.-2007.-vol.11.-* p.201-222.
169. Zabor E.C., Klebanoff M., Zhand J. et.al. Association between periodontal disease, bacterial vaginosis and sexual risk behaviours. In: *J.Clin.Periodontol.2010, 37; 10:888-893.*
170. Zahn C.M., Askew A. W., Hall K.L. et al. The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears. In: *Am J Obstet. Gynecol 2002; 187:4: 997-1001.*
171. Zhavoronok I. P., Molchanova A. Iu., Ulashik V. S. The influence of ultrahigh-frequency electromagnetic radiation and low-intensity laser radiation on the body core temperature and basal metabolism in rats with systemic inflammation. In: *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 2012 Jul-Aug;(4):44-9.*
172. Zhou X., Bent S.J., Shneider M.G. et.al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. In: *Microbiology, 2004; 150; 2565-2573.*
173. Babeş A., Diagnostic de cancer du col utérin par les frottis. In: *A Presse Med., 1928, 29, p.451-454.*
174. Eţco L., Botez M., Chiriac A. La thérapie au laser non invasive dans les maladies inflammatoires chroniques de l'utérus. In: *Archives of the Balkan Medical Union. The oficial Journal of the Balkan medical Union. Celius publishing House 2013, vol.48, nr. 3, p.58-59.*
175. Eţco L., Chiriac A., Botez M., Chiriac Anton. Les possibilités du laser Doppler floumetrie dans le diagnostic des troubles de la microcirculation dans les tissus, chez les patients présentant des maladies gynécologiques. In: *Archives of the Balkan medical Union. The oficial Journal of the Balkan medical Union. Celius publishing House 2013, vol.48, nr. 3, p.55.*

ANEXE

Anexa 1

Chestionar observațional de supraveghere prospectivă și tratament diferențiat al pacientei cu afecțiuni inflamatorii cronice ale colului uterin

I. Date generale

1. Vârsta
 - 20 și < ani
 - 21 - 39 ani
 - 40 și > ani
 2. Mediul geografic de trai
 - Rural
 - Urban
 3. Studiile
 - Medii
 - Superioare incomplete
 - Superioare complete
 - Fără studii
 4. Angajată în câmpul muncii
 - Da
 - Nu
 5. Domeniul de activitate
 - Studentă
 - Funcționară
 - Muncitoare
 - Casnică
 - Șomeră
 6. Caracterul muncii
 - Fizic
 - Intelectual
 - Mixt
 7. Condițiile de muncă
 - Favorabile
 - Nocive
 8. Condițiile de trai
 - Bune
 - Satisfăcătoare
 - Insuficiente
 9. Influența situației social- economic actuale asupra stării de sănătate
 - A devenit mai stresată
 - E disperată
 - Nu e influențată cu nimic
 - A devenit mai liniștită
 10. Este fumătoare, băutoare de cafea sau alte droguri
 - Da
 - Nu
 11. Evidența la medic de familie
 - Da
 - Nu
 12. Starea familială
 - Căsătorită
 - Necăsătorită
- ##### II. Anamneza obstetrical-ginecologică
13. Vârsta instalării menarhei
 - 10-11 ani
 - 12-13 ani
 - 14-16 ani
 - > 16 ani
 14. Dereglarea ciclului menstrual
 - Da
 - Nu
 15. Caracterul menstruațiilor după cantitate
 - Sângerare mică
 - Moderată
 - Abundentă
 16. Vârsta la care a început viața sexuală
 - 18 ani
 - 18 ani
 17. Numărul de parteneri sexuali
 - 1
 - 2
 - 3
 18. Numărul de sarcini în anamneză
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3 și >

19. Numărul de nașteri ce s-au finalizat cu nașteri
- 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 3 și >

20. Nașteri complicate cu ruptură colului uterin
- Da
 - Nu

21. Numărul de avorturi medicale și/sau spontane
- Nici un avort
 - 1
 - 2
 - 3 sau > avorturi

22. Metodele de contracepție utilizate
- Prezervative
 - Pilule hormonale
 - Sterilet
 - Spermicide
 - Alte metode

23. Procesele inflamatorii ale organelor genitale în anamneză
- Da
 - Nu

24. Prezența datelor despre AICCU în anamneză
- Da
 - Nu

25. La ce interval de la apariția simptomelor ale AICCU s-a adresat după tratament la medic
- 1 zi
 - 2-7 zile
 - 8-14 zile
 - >lună

26. Cauza adresării la medic
- Au apărut primele simptome disconfort, leucoree, prurit
 - Au apărut dureri și celelalte simptome s-au accentuat
 - Au apărut sângerările

27. Intervenții chirurgicale legate de patologia ginecologică
- Da
 - Nu

28. Prezența focarelor cronice de infecție în anamneză
- Carie dentară
 - Sinusită
 - Otită
 - Colecistită

- Pielonefrită
- Disbacterioză intestinală
- Altele

III. Patologie extragenitală

29. Prezența patologiei extragenitale

total

- Da
- Nu

30. Aparatului respirator

- Da
- Nu

31. Organelor ORL (sinusite, faringite cronice, otite)

- Da
- Nu

32. Sistemului cardiovascular

- Da
- Nu

33. Patologiei endocrine

- Da
- Nu

Inclusiv: afecțiunile glandei tiroide

- Da
- Nu

Diabet zaharat

- Da
- Nu

34. Patologie renală

- Da
- Nu

Inclusiv: pielonefrită cronică

- Da
- Nu

35. Sistemului digestive

- Da
- Nu

36. Sistemului nervos

- Da
- Nu

IV. Prezența simptomelor ale AICCU (până și după tratament)

37. Disconfort

- Da
- Nu

38. Arsură

- Da
- Nu

39. Prurit

- Da
- Nu

40. Dureri abdominale

- Da
- Nu

41. Leucoree

- Da
- Nu

42. Eliminări sanguinolente

- Da
- Nu

43. Dispareunie

- Da
- Nu

V. Aspectul obiectiv a stării colului uterin la examinare în valve (până și după tratament)

44. Leucoree

- Da
- Nu

45. Patină

- Da
- Nu

46. Hiperemie

- Da
- Nu

VI. Tabloul microscopic al conținutului colului uterin

47. Celule epiteliale superficiale

- Absente
- Rare
- Frecvente

48. Leucocite

- Absente
- Rare
- Frecvente

VII. Rezultatele bacteriologice a conținutului colului uterin

49. Culturi negative

- Da
- Nu

50. Lactobacili

- Absent
- Rar
- Frecvent

51. Bacili gram (+)

- Absent
- Rar
- Frecvent

52. Bacili gram (-)

- Absent
- Rar

- Frecvent

53. Cocci gram (+)

- Absent
- Rar
- Frecvent

54. Coci gram (-)

- Absent
- Rar
- Frecvent

55. Microfloră depistată
Candida

- Da
- Nu

Garnerella vaginalis

- Da
- Nu

Echeria Coli

- Da
- Nu

Enterococcus

- Da
- Nu

Mixtă

- Da
- Nu

VIII. Tipul citotestului Babeș-Papanicolau

56. Până la tratament

- II

57. După tratament

- I
- II

IX. Eficacitatea tratamentului

58. Prin metoda A (laserterapie)

- Vindecare
- Recidive

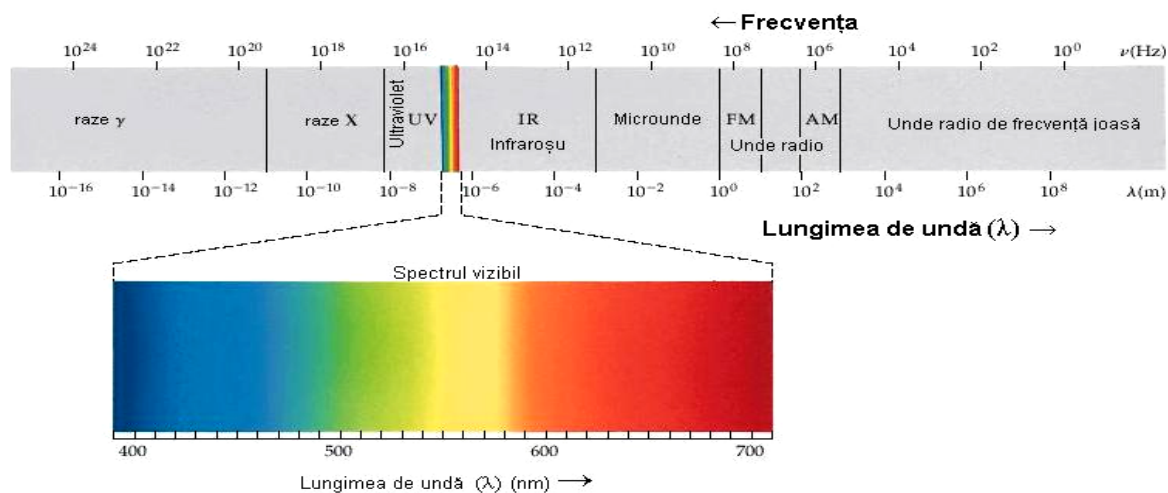
59. Prin metoda B (betadine)

- Vindecare
- Recidive



Prezentarea aparaturii laser LLLT ce s-a utilizat la cercetările din studiul prezent
BTL 10 (staționar) și BTL 2000 (portabil)

FASCICULUL LASER	LUMINA OBIȘNUITĂ
COERENȚĂ RIDICATĂ	GRAD DE COERENȚĂ FOARTE SCĂZUT
DIVERGENȚĂ FOARTE SCĂZUTĂ	DIVERGENȚĂ RIDICATĂ
MONOCROMATIC	DIVERSE LUNGIMI DE UNDĂ
LUMINOZITATE RIDICATĂ	LUMINOZITATE SCĂZUTĂ
PUTERNICĂ ȘI INTENSĂ CONCENTRAREA ENERGIEI	DIFUZIUNEA ENERGIEI



Diferența dintre lumina produsă de o sursă laser și lumina obișnuită, spectrul electromagnetic (luminos) – LLLT, ce se aplică în spectrul roșu (R) și infraroșu (IR)

Echivalența terminologică între
citotestul Babeș – Papanicolau originar și sistemul Bethesda

Clasificarea Babeș-Papanicolau (1928)	Displazie	CIU	Sistem Bethesda (1988)
tip 1 - citogramă cu conținut celular normal	normal	normal	normal
tip 2 – conține celule epiteliale cu schimbări morfologice neînsemnate: nucleii măriți și epitelii metaplaziat	atipic	atipic	ASCUS
tip 3 – prezența celulelor cu schimbări morfologice pronunțate ale nucleilor	displazie ușoară	CIN I	LSIL
	displazie medie	CIN II	
	displazie gravă	CIN III	HSIL
tip 4 – prezența celulelor ce poartă semne de atipie	cancer „in situ”		
tip 5 – prezența celulelor canceroase	cancer invaziv	cancer	cancer invaziv

Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul A)

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minim	Maxim
						Lower Bound	Upper Bound		
Vârsta	Vindecare fără recidive	111	1.93	.628	.060	1.81	2.05	1	3
	Recidive	15	2.13	.640	.165	1.78	2.49	1	3
	Total	126	1.95	.631	.056	1.84	2.06	1	3
Studii	Vindecare fără recidive	111	2.28	.753	.071	2.14	2.42	1	4
	Recidive	15	2.20	.941	.243	1.68	2.72	1	4
	Total	126	2.27	.774	.069	2.13	2.41	1	4
Influența socio-economică	Vindecare fără recidive	111	1.90	1.078	.102	1.70	2.10	1	4
	Recidive	15	2.00	1.309	.338	1.27	2.73	1	4
	Total	126	1.91	1.103	.098	1.72	2.11	1	4
Numărul de sarcini	Vindecare fără recidive	111	1.70	.721	.068	1.57	1.84	1	3
	Recidive	15	1.87	.915	.236	1.36	2.37	1	3
	Total	126	1.72	.744	.066	1.59	1.85	1	3
Metode de contracepție folosite	Vindecare fără recidive	111	2.11	1.209	.115	1.88	2.34	1	5
	Recidive	15	2.60	1.595	.412	1.72	3.48	1	5
	Total	126	2.17	1.263	.113	1.94	2.39	1	5
Numărul de avorturi	Vindecare fără recidive	111	1.09	.859	.081	.93	1.25	0	3
	Recidive	15	1.47	.990	.256	.92	2.02	0	3
	Total	126	1.13	.880	.078	.98	1.29	0	3
Focare cronice de infecție	Vindecare fără recidive	111	3.36	1.767	.168	3.03	3.69	1	7
	Recidive	15	2.93	2.086	.539	1.78	4.09	1	7
	Total	126	3.31	1.804	.161	2.99	3.63	1	7

Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul A)

		Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.(p)
Vârsta	Between Groups (între grupuri)	.558	1	.558	1.406	.238
	Within Groups (în grupuri)	49.157	124	.396		
	Total (global)	49.714	125			
Studii	Between Groups	.083	1	.083	.138	.711
	Within Groups	74.742	124	.603		
	Total	74.825	125			
Influența socio-economică	Between Groups	.130	1	.130	.106	.745
	Within Groups	151.910	124	1.225		
	Total	152.040	125			
Numărul de sarcini	Between Groups	.355	1	.355	.639	.426
	Within Groups	68.923	124	.556		
	Total	69.278	125			
Metode de contracepție folosite	Between Groups	3.197	1	3.197	2.020	.158
	Within Groups	196.303	124	1.583		
	Total	199.500	125			
Numărul de avorturi	Between Groups	1.874	1	1.874	2.450	.120
	Within Groups	94.832	124	.765		
	Total	96.706	125			
Focare cronice de infecție	Between Groups	2.410	1	2.410	.739	.392
	Within Groups	404.519	124	3.262		
	Total	406.929	125			

Analiză statistică descriptivă ANOVA (lotul B)

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Vârsta	Vindecare fără recidive	72	1.90	.653	.077	1.75	2.06	1	3
	Recidive	54	2.06	.627	.085	1.88	2.23	1	3
	Total	126	1.97	.644	.057	1.85	2.08	1	3
Studii	Vindecare fără recidive	72	2.35	.825	.097	2.15	2.54	1	4
	Recidive	54	2.19	.803	.109	1.97	2.40	1	4
	Total	126	2.28	.816	.073	2.13	2.42	1	4
Influența socio-economică	Vindecare fără recidive	72	1.94	1.112	.131	1.68	2.21	1	4
	Recidive	54	1.87	1.047	.142	1.58	2.16	1	4
	Total	126	1.91	1.081	.096	1.72	2.10	1	4
Numărul de sarcini	Vindecare fără recidive	72	1.81	.725	.085	1.64	1.98	1	3
	Recidive	54	1.69	.797	.108	1.47	1.90	1	3
	Total	126	1.75	.756	.067	1.62	1.89	1	3
Metode de contracepție folosite	Vindecare fără recidive	72	2.15	1.206	.142	1.87	2.44	1	5
	Recidive	54	2.15	1.219	.166	1.82	2.48	1	5
	Total	126	2.15	1.207	.108	1.94	2.36	1	5
Numărul de avorturi	Vindecare fără recidive	72	1.08	.868	.102	.88	1.29	0	3
	Recidive	54	1.20	.939	.128	.95	1.46	0	3
	Total	126	1.13	.898	.080	.98	1.29	0	3
Focare cronice de infecție	Vindecare fără recidive	72	3.22	1.855	.219	2.79	3.66	1	7
	Recidive	54	3.22	1.755	.239	2.74	3.70	1	7
	Total	126	3.22	1.806	.161	2.90	3.54	1	7

Analiza statistică descriptivă ANOVA (lotul B)

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.(p)
Vârsta	Between Groups (între grupuri)	.720	1	.720	1.746	.189
	Within Groups (în grupuri)	51.153	124	.413		
	Total (global)	51.873	125			
Studii	Between Groups	.810	1	.810	1.218	.272
	Within Groups	82.468	124	.665		
	Total	83.278	125			
Influența socio-economică	Between Groups	.169	1	.169	.144	.705
	Within Groups	145.870	124	1.176		
	Total	146.040	125			
Numărul de sarcini	Between Groups	.447	1	.447	.782	.378
	Within Groups	70.926	124	.572		
	Total	71.373	125			
Metode de contracepție folosite	Between Groups	.001	1	.001	.000	.983
	Within Groups	182.134	124	1.469		
	Total	182.135	125			
Numărul de avorturi	Between Groups	.447	1	.447	.553	.459
	Within Groups	100.259	124	.809		
	Total	100.706	125			
Focare cronice de infecție	Between Groups	.000	1	.000	.000	1.000
	Within Groups	407.778	124	3.289		
	Total	407.778	125			

**Acte de implementare a
rezultatelor științifice**

Act de implementare

Eliberat domnului Botez Mihai, doctorandului cu frecvență redusă a laboratorului științific de Obstrtrică al IMSP Institutul Mamei și Copilului, prin care se confirmă că rezultatele cercetării „Algoritm de diagnostic, conduită și tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin în condițiile asistenței medicale primare”, elaborate pe parcursul realizării temei de doctor în științe medicale, sunt implementate în secția consultativă de femei a instituției.

Șef Departament

Consultativ Specializat Integrat,

doctor în medicină

Păun Grigore

ACT
de implementare

Se confirmă că rezultatele cercetării studiului științific de la teza de doctor în medicină LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN ale domnului Botez Mihai, doctorand cu frecvență redusă a laboratorului științific de Obstetrică al INSTITUȚIEI MEDICO-SANITARE PUBLICE, INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI – Chișinău, Republica Moldova, elaborate pe parcursul realizării temei de doctor în științe medicale, sunt implementate în Centrul Medical Themis-Art, cu specialitatea obsterică-ginecologie și oncologie.

Șef departament
dr. Ioan Pîrvulescu

ACT
de implementare

Se confirmă că rezultatele studiului științific de la teza de doctor în medicină **LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN** ale domnului Botez Mihai, doctorand cu frecvență redusă a laboratorului științific de Obstetrică al **INSTITUȚIEI MEDICO-SANITARE PUBLICE, INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI** – Chișinău, Republica Moldova, au fost utilizate în realizarea procesului didactic pentru studenți, rezidenți și în cadrul ciclurilor tematice de perfecționare pentru medicii de la Clinica a III-a Obstetrică și Ginecologie, UMF „Gr. T. Popa” Iași.

Manager general
dr. Anton Emil

ACT
de implementare

Prin prezenta se confirmă că rezultatele studiului științific de la teza de doctor în medicină LASERTERAPIA NEINVAZIVĂ ÎN AFECȚIUNILE INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN ale domnului Botez Mihai, doctorand cu frecvență redusă a laboratorului științific de Obstetrică al INSTITUȚIEI MEDICO-SANITARE PUBLICE, INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI – Chișinău, Republica Moldova, au fost utilizate spre realizare în cadrul ciclurilor tematice de perfecționare, pentru medicii de specialitate ai Spitalului Municipal „Sighetu Marmației”, jud. Maramureș.

Manager general
dr. Vasile Bodnar

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, Mihai Botez, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Mihai Botez

Data: 08.03.2015

CV-UL AUTORULUI



MIHAI BOTEZ

România - Iași, str. Stejar nr.60, bl .L5 , sc. B,
et.3, ap.7

Date personale:

data și locul nașterii: - 5 ianuarie 1953, Iași
cetățenia: - română
profesia: - medic specialist
obstetrică-ginecologie
funcția: - medic coordonator
Medical Center Themis-Art
locul de muncă: - CMI Medical
Center Themis-Art, Iași
starea civilă: - căsătorit, un copil

Studii:

1989 – prezent - medic specialist obstetrică-
ginecologie;
1985 - 1988 - rezidențiat în specialitatea
obstetrică-ginecologie, Clinica a II-a Obstetrică-
Ginecologie, Iași.
1973 - 1979 – Facultatea de Medicină Generală -
UMF „Gr.T. Popa” Iași
1968-1972 - Liceul teoretic „Costache Negruzzi”
- Iași - profil real (matematică-fizică).

**Lucrări științifice și științifico-metodice
publicate:**

- 3 monografii
- 33 articole
- 17 materiale ale comunicărilor științifice

Activitate profesională:

01/2005 - prezent - medic specialist obstetrică -
ginecologie, Medical Center Themis-Art,
municipiul Iași - România;

01/1988 - 2005 – medic specialist obstetrică-
ginecologie, Spitalul Municipal Pașcani, județul
Iași;

12/1985 - 1988 - rezident în specialitatea
obstetrică-ginecologie Clinica a II-a Obstetrică-
Ginecologie, Iași.

01/1983 - 1985 - medic de medicină generală la
dispensarele comunale Todirești și Tomești, județ
Iași;

01/1979 - 12/1983 - medic stagiar - Spitalul
Clinic de Recuperare, Iași.

**Participări la foruri științifice naționale și
internaționale:**

- Conferința Națională Zilele Medicale
„Vasile Dobrovici” ediția a XI-a, Iași, 24
- 26 mai, 2012.
- „Balcan Medical Union”, Chișinău,
2013.
- Conferința Națională Zilele Medicale
„Vasile Dobrovici” ediția a XI-a, Iași, 22
- 24 iunie, 2014.

Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice:

- Diploma Asociației Naționale pentru Cercetări Aplicative în Medicină București – România, 1993.
- Certificat de instruire BTL pentru LLLT/ 25.10.2000.
- Diplomă de Excelență a Universității „Constantin Bogoescu”, Sinaia, România, 2006.
- Membru de onoare al Centrului Medical Ayurvedic, București, România, 2006.
- Titlul Onorific de Membru al „Academiei de Studii Înalte”, Iași, România.

Apartenența la societăți științifice:

- 02/1991 - membru al Fundației medico-sociale Themis-Art, Iași, România.
- 06/1993 - membru al Asociației Naționale de Cercetări Aplicative Parapsihologice, București, România.
- 05/2003 - membru al Academiei de Studii Înalte, Iași, România.
- 08/2006 - membru al Senatului Universității Libere „Constantin Bogoescu”, Sinaia, România..
- 08/2006 - membru al Centrului Medical Ayurvedic – București, România.

Limbi străine:

- limba franceză – conversație fluentă
- limba engleză – conversație

Date de contact:

Tel. 0232250929, mobil: 0741190974,
e-mail:sanmedicalcenter@gmail.com