

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U:618.11-006.2-089-072.1

VOLOCEAI VICTORIA

**OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI
CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC LA PACIENTELE
CU POLICHISTOZĂ OVARIANĂ ȘI INFLUENȚA
LUI ASUPRA REZERVEI OVARIENE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU
2017**

Teza a fost elaborată la Catedra obstetrică și ginecologie nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Friptu Valentin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Rotaru Marin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Sofroni Dumitru doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
IP Institutul Oncologic

Componenta Consiliului Științific Specializat:

Serbenco Anatolie, președinte doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Sârbu Zinaida, secretar doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Cernețchi Olga doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Ețco Ludmila doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Gladun Sergiu doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Gudima Alexandru doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător

Moga Marius doctor în științe medicale,
profesor universitar, România

Susținerea va avea loc la 24 octombrie 2017, ora 13.00 în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.15-02 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Adresa: bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova (et.2, sala de conferințe, bir. 205).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 23 septembrie 2017.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat:

doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____ **Sârbu Zinaida**

Conducător științific: doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar _____

Friptu Valentin

Autor: _____

Voloceai Victoria

© **Voloceai Victoria, 2017**

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității de origine endocrină. Pentru prima dată în literatura medicală modernă, SOP a fost descris de către Stein și Leventhal în anul 1935, având ca subiect de studiu 7 femei care sufereau de amenoree, hirsutism și dimensiuni mărite ale ovarelor cu multiple formațiuni chistice [1-3]. Totodată, SOP este una dintre cele mai studiate patologii din ginecologia endocrină și medicina reproductivă. De regulă, acest sindrom este diagnosticat, pentru prima dată, în primii ani ai perioadei fertile. Expresia clinică este variabilă, dar include oligo- sau amenoree, hiperandrogenia (clinică sau biochimică) și semne de ovare polichistice (la USG). Toate acestea, în ansamblu, sunt cauza infertilității anovulatorii [1-3, 12, 14].

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare. La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. Imposibilitatea definirii SOP drept nosologie unică este determinată de două direcții de conduită medicală: pe de o parte, corijarea dereglărilor de ciclu menstrual, acneei, seboreei, hirsutismului și alopeciei, iar pe de altă parte, tratamentul infertilității. Adesea, terapia hormonală ajută la soluționarea problemei, dar doar temporar. Odată cu stoparea terapiei hormonale, simptomatologia, de cele mai multe ori, revine.

Așadar, a doua linie de tratament este tratamentul chirurgical (DOL, laser cu argon sau CO; rezecție cuneiformă a ovarelor) [9-15]. În literatura de specialitate, datele ce țin de eficacitatea tratamentului chirurgical sunt contradictorii. Unii autori consideră că, indiferent de metoda endoscopică aplicată, rezultatul este același [6 -8, 10, 13-14]. Alții confirmă și beneficiul metodei laparoscopice, și avantajele și dezavantajele altor tipuri de operații [10]. Dar, din toate aceste cercetări, nu se atestă o conduită individuală în alegerea unei anumite metode de tratament endoscopic în funcție de rezerva ovariană apreciată preoperator. În urma aplicării metodelor de tratament descrise mai sus, la majoritatea pacientelor cu SOP ar trebui să survină sarcina [5]. Din practică, însă, cunoaștem că cca 40% din ele nu rămân însărcinate.

Astfel, analizând datele literaturii de specialitate, constatăm că atât tratamentul conservator, cât și cel chirurgical al infertilității la pacientele cu SOP au o eficacitate mică. Rămân neelucidate două probleme: când trebuie început tratamentul chirurgical al infertilității la pacientele cu SOP și care tip

de intervenție chirurgicală este mai eficientă. De aceea ne-am propus să realizăm un studiu retrospectiv și unul prospectiv, care s-ar finaliza cu un algoritm de conduită ce va permite orientarea către cel mai benefic tratament, în scopul obținerii unei sarcini într-un termen cât mai scurt.

Scopul lucrării: optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și infertilitate și aprecierea in-fluenței lui asupra rezervei ovariene.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea incidenței sindromului ovarelor polichistice printre ginecopatele supuse laparoscopiei, aprecierea eficienței tratamentului chirurgical laparoscopic în ultimii 5 ani și impactul acestuia asupra restabilirii funcției reproductive (studiu retrospectiv).
2. Stabilirea momentului oportun de efectuare a tratamentului chirurgical și a impactului drilling-ului ovarian, rezecției cuneiforme ovariene laparoscopice asupra rezervei ovariene.
3. Determinarea corelației dintre valorile hormonului antimullerian, hormonului luteinizant, hormonului foliculostimulant, testosteronului la pacientele cu infertilitate și ovare polichistice.
4. Evaluarea dinamicii restabilirii statusului hormonal, manifestărilor clinice și funcției reproductive după drilling ovarian și rezecție cuneiformă ovariană laparoscopică în funcție de nivelul hormonului antimullerian.
5. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită a pacientelor cu infertilitate și sindromul ovarelor polichistice în Republica Moldova.

Metodologia cercetării științifice. Studiul efectuat a fost unul clinic și analitic. Pacientele au fost selectate în mod aleatoriu. Eșantionul studiat a inclus grupuri comparabile. Culegerea datelor a fost de tip cuib. Durata culegerii datelor a fost longitudinală și prospectivă. Studiul a avut permisiunea Centrului Național de Etică. Toți subiecții au fost supravegheați în același mod, la aceleași intervale de timp până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost schimbate de-a lungul studiului. Datele au fost analizate utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL, EPI - Info 2004 și SPSS 16.0 (SPSS Inc) și prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost efectuat un studiu pe un lot reprezentativ de paciente cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate, care a permis aprecierea eficacității tipului laparoscopiei chirurgicale (drilling ovarian laparoscopic sau rezecție cuneiformă ovariană

laparoscopică) în funcție de valoarea hormonului antimullerian, dar și de momentul oportun în realizarea acestuia.

Problema științifică soluționată în teză: a fost demonstrat rolul AMH în stabilirea diagnosticului SOP și elucidată corelația atât dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (drilling ovarian sau rezecție cuneiformă a ovarelor), cât și dintre nivelul hormonului antimullerian și nivelul hormonului luteinizant, hormonului foliculostimulant și testosteronului în ser, fapt ce a permis elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu infertilitate cauzată de SOP.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. În cadrul studiului a fost determinat nivelul hormonului antimullerian, care a permis alegerea tipului și momentului oportun pentru efectuarea tratamentului chirurgical laparoscopic (drilling ovarian laparoscopic sau rezecție cuneiformă ovariană laparoscopică) și a demonstrat că rezerva ovariană scade cu 1,6 ng/ml după drilling-ul ovarian laparoscopic și cu 3,7 ng/ml după rezecția cuneiformă laparoscopică. A fost demonstrată eficacitatea tratamentului laparoscopic prin drilling ovarian și rezecție cuneiformă laparoscopică a ovarelor, cu obținerea ovulației și survenirea sarcinii cu/fără pierderi reproductive. A fost elaborat un algoritm de diagnostic și conduită a pacientelor cu infertilitate și sindromul ovarelor polichistice în Republica Moldova.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Deoarece incidența sindromului ovarelor polichistice drept cauză a infertilității este în creștere, este important de a aborda o conduită curativă corectă a momentului oportun de inițiere a tratamentului chirurgical laparoscopic, în vederea restabilirii cât mai precoce a funcției reproductive.
2. În urma cercetărilor efectuate s-a constatat că SOP se identifică cu un nivel înalt al hormonului antimullerian, care influențează negativ asupra răspunsului la tratamentul de inducere a ovulației și survenirea sarcinii.
3. Valoarea serică a hormonului antimullerian $\geq 7,7$ ng/ml poate servi ca marker pentru alegerea metodei chirurgicale endoscopice optime în tratarea infertilității endocrine în SOP.
4. Nivelul hormonului antimullerian corelează cu nivelul seric al celorlalți hormoni (LH, FSH, T), fapt ce identifică criterii certe de prognostic al tratamentului chirurgical laparoscopic.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a secțiilor de ginecologie ale IMSP

SCM nr. 1 și spitalului internațional „Medpark”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, IMSP Institutul Oncologic și în activitatea didactică a USMF "Nicolae Testemițanu".

Aprobarea rezultatelor științifice. Postulatele de bază ale lucrării au fost prezentate și discutate la Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” din cadrul Zilelor Universității. (Chișinău, 2013, 2014; Conferința științifică a medicilor obstetricieni-ginecologi în cadrul IMSP SCM nr. 1 (2013, 2014, 2015, 2016); East European Summit, Moscow, 2017).

Materialele tezei au fost aprobate la ședința Catedrei obstetrică și ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 9 din 15.06.2015, și la ședința Seminarului științific de profil obstetrică și ginecologie al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 3 din 20.12.2016.

Publicațiile la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 10 lucrări, dintre care 8 în reviste naționale, 2 articole în culegeri de materiale internaționale, și a fost elaborat 1 brevet de invenție.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 117 de pagini tehnoredactate și este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie (224 de surse), 23 de tabele, 37 de figuri și 1 algoritm.

Cuvinte-cheie: sindromul ovarelor polichistice, Clomifen Citrat, drill-ing ovarian laparoscopic, rezervă ovariană, rezecție cuneiformă laparoscopică, fertilizare in vitro.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI PARACLINICE DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA PACIENTELOR CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Acest capitol a inclus o sinteză de date din literatura autohtonă și străină, care reflectă ultimele cercetări în domeniul ginecologiei endocrine, ce țin de studierea problemelor impuse de sindromul ovarelor polichistice, de etiopatogeneză, diagnosticul propriu-zis, tratamentul conservator, indicațiile tratamentului chirurgical, tipurile tratamentului chirurgical endoscopic, și date recente privind rolul AMH nu doar în diagnosticarea sindromului ovarelor polichistice, dar și în selectarea celei mai eficiente metode de tratament chirurgical endoscopic.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului reprezentativ

Studiul asupra tezei a fost efectuat în două etape: studiul retrospectiv și studiul prospectiv. Studiul retrospectiv a fost efectuat în incinta IMSP SCM nr.1 și cuprinde perioada anilor 2008-2012. Eșantionul de cercetare a cuprins 2747 de cazuri clinice cu infertilitate, dintre care doar 158 au corespuns criteriilor ce definesc în totalitate sindromul ovarelor polichistice. Scopul studiului a fost studierea incidenței tratamentului chirurgical laparoscopic în SOP în ultimii 5 ani și impactul acestuia asupra funcției reproductive.

În studiul prospectiv au fost incluse 178 de ginecopate cu infertilitate determinată de SOP și tratate în baza clinică IMSP SCM nr. 1, în cadrul secției de ginecologie aseptică nr. 1, în perioada anilor 2012-2014.

În baza rezultatelor studiului prospectiv, care a inclus 178 de paciente cu SOP supuse tratamentului chirurgical laparoscopic în cadrul secției ginecologie aseptică nr. 1 a IMSP SCM nr. 1, am constatat că valorile AMH au fost mai înalte decât cele de referință la toate pacientele cu SOP (100%) și s-au încadrat în limitele 5,4-21,0 ng/ml. A fost stabilită și o valoare de discriminare (cut-off) de 7,7 ng/ml, obținută în urma prelucrării statistice, prin programul PSPP, a tuturor valorilor AMH la toate pacientele supuse studiului. Aceasta nu reprezintă altceva decât valoarea medie statistică, obținută în urma analizei valorilor AMH la toate pacientele cu SOP incluse în cercetare.

Valoarea de discriminare 7,7 ng/ml a divizat toate cele 178 de paciente supuse tratamentului chirurgical laparoscopic în 2 loturi: I lot – AMH \leq 7,7 ng/ml, constatat la 98 (55,05%) paciente, lotul II – AMH \geq 7,7 ng/ml constatat la 80 (44,95%) paciente.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Bioetică a CNSRGM, laboratorul Centrului Republican de Diagnostic Medical.

Metoda de cercetare a studiului clinic prospectiv s-a derulat în 2 etape:

1) diagnosticarea pacientelor cu SOP în baza datelor anamnezei, parametrilor clinici și markerilor paraclinici (biochimici și ecografici);

2) compararea eficacității/ineficacității a două metode de tratament chirurgical laparoscopic aplicate în SOP, în baza markerului AMH – criteriu al rezervei ovariene.

Cercetarea în cauză este randomizată și bidirecționată, cu utilizarea următoarelor metode: anchetarea, interviul standard, cercetarea integrală și selectivă, analiza datelor din actele medicale, investigațiile clinice și pa-

raclinice (de laborator și instrumentale), analiza matematică și statistică a rezultatelor obținute.

Metode de investigație. Complexul diagnostic de selectare a pacientelor a inclus aplicarea următoarelor metode: clinice (culegerea anamnezei și a datelor clinice, examenul obiectiv general și ginecologic), paraclinice instrumentale (examenul USG pentru aprecierea numărului foliculilor și volumului ovarian) și paraclinice de laborator (testările hormonale – FSH, LH, T, E2, DHEAS, P, AMH), efectuate preoperator, în ziua a 3-a a ciclului menstrual (fiziologic sau indus medicamentos) și în ziua a 3-a a perioadei postoperatorii. Criterii de excludere a pacientelor din studiu au fost: tumorile ovariene androgensecretoare, hipotireoza primară, patologia ficatului cu dereglarea sintezei proteinelor, hirsutismul idiopatic, hiperprolactinemia, boala Itenco-Cushing, infertilitatea peritoneal-tubară și uterină, endometrioza.

3. PARTICULARITĂȚILE ANAMNEZO-CLINICE, EFICACITATEA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL, EVOLUȚIA SARCINII ȘI NAȘTERII LA PACIENTELE CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Studiul retrospectiv a avut ca scop studierea incidenței tratamentului chirurgical laparoscopic în SOP în ultimii 5 ani și impactul acestuia asupra funcției reproductive și a rezultatelor reproductive. Studiind incidența tratamentului chirurgical laparoscopic în rândul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice pe parcursul a 5 ani, am constatat că din cele 2747 de cazuri cu infertilitate, spitalizate în cadrul IMSP SCM nr.1 și supuse tratamentului endoscopic, sindromul ovarelor polichistice a constituit $6,1 \pm 0,6\%$.

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a constituit $26,7 \pm 2,1$ ani, cu deviația statistică de 5,22. Vârsta minimă a ginecopatelor incluse în studiu a fost de 18 ani, vârsta maximă – de 42 ani. Analizând datele, s-a constatat că cea mai afectată este vârsta de 23 – 30 ani, estimată în 89 ($64,5 \pm 4,1\%$) cazuri, perioadă propice de realizare a funcției reproductive, ceea ce corespunde și datelor din literatură [7, 8]. Este necesar de subliniat că în ultimii ani sunt supuse tratamentului chirurgical până la 6 paciente ($4,35 \pm 1,74\%$) cu vârsta mai mare de 37 ani, ceea ce se explică prin durata îndelungată a tratamentului conservator și decizia din ce în ce mai tardivă a ginecopatelor de a-și realiza funcția reproductivă.

Este cunoscut faptul că debutul tardiv al menarhei este un factor de risc pentru dezvoltarea sindromului ovarelor polichistice. Studiind acest as-

pect, la rândul nostru, am constatat, în urma culegerii anamnezei, că fenomenul dat se întâlnește într-adevăr cu o rată destul de înaltă printre pacientele incluse în studiu. Apariția menarhei după 17 ani s-a atestat în $32,67 \pm 4,67\%$ din cazuri, iar la vârsta de 14-16 ani – în $63,37 \pm 4,79\%$. Desigur că au existat și cazuri care s-au manifestat printr-un debut al menstruației în limitele 11-13 ani.

Un alt factor de risc al sindromului ovarelor polichistice sunt particularitățile ciclului menstrual. Studiindu-le, am evidențiat faptul că 129 paciente au manifestat dereglări de ciclu menstrual, predominând cele cu oligomenoree – $57,25 \pm 4,21\%$ din cazuri, urmate de cele cu amenoree – $36,23 \pm 4,09\%$. Este de menționat că au existat paciente diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice, dar cu ciclu menstrual regulat – $6,52 \pm 2,10\%$. Varietatea manifestărilor ciclului menstrual regulat vine să ne confirme încă o dată existența celor 4 fenotipuri de SOP, stabilite la Rotterdam în 2003.

Una dintre acuzele principale ale pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice în perioada reproductivă este infertilitatea de cauză endocrină. La capitolul tipul infertilității, studiul a constatat că cea mai mare pondere au infertilitatea primară ($63,77 \pm 4,09\%$) și infertilitatea secundară ($36,23 \pm 4,09\%$). Durata infertilității în căsnicie la pacientele incluse în studiu a variat între 1 an ($5,80 \pm 2,00\%$) și mai mult de 10 ani ($16,67 \pm 3,17\%$), cea mai mare pondere având perioada 1,6-3 ani ($30,43 \pm 3,92\%$). Este importantă și durata tratamentului de inducere a ovulației cu Clomifen Citrat, care afișează inducerea ovulației mai mult de 1 an în 1/2 din cazuri ($59,42 \pm 4,18\%$), în 1/4 din cazuri – timp de 6 luni ($20,29 \pm 3,42\%$), într-o pondere destul de mică – timp de 3 luni ($12,32 \pm 2,80\%$). Ineficacitatea tratamentului medicamentos cu Clomifen Citrat după 3-6 luni impune măsuri mai active de tratament în obținerea ovulației și a sarcinii. În literatura de specialitate este demonstrat faptul că lipsa efectului timp îndelungat, ce depășește perioada nominalizată, impune administrarea gonadotropinelor sau recurgerea la tratamentul chirurgical laparoscopic [14].

Rezultatele tratamentului chirurgical laparoscopic, obținute în studiul nostru prin metoda anchetării, au evidențiat: ciclul menstrual a rămas neregulat în 1/3 ($32,61 \pm 3,99\%$) cazuri, s-a reglat după 3 luni – de asemenea în 1/3 ($32,61 \pm 3,99\%$) cazuri, după 2 luni – în cca 1/5 ($18,12 \pm 3,28\%$) cazuri și doar în 1/6 cazuri s-a reglat imediat și s-a menținut până la momentul anchetării – $16,66 \pm 3,17\%$. Eficacitatea laparoscopio-

piei a fost apreciată în studiul nostru prin apariția efectului ovulator imediat după laparoscopie – în $9,42 \pm 2,49\%$, după 2 luni – în $24,64 \pm 3,67\%$, după 3 luni – în $18,84 \pm 3,33\%$, după 4-5 luni – în $13,77 \pm 2,93\%$ din cazuri. Cea mai mică pondere se atestă după 6 luni. Survenirea sarcinii post-DOL a fost spontană în $32,61 \pm 3,99\%$ cazuri, sarcină survenită după stimulare cu CC – în $25,36 \pm 3,70\%$ cazuri, în asocierie cu CC + gonadotropină menopauzală – în $0,72 \pm 0,72\%$, iar lipsa survenirii sarcinii – în $19,57 \pm 3,38\%$. Este important de menționat și faptul că numărul sarcinilor survenite prin FIV a constituit $21,74 \pm 3,51\%$.

Menționăm că în timpul sarcinii la gravidele incluse în studiu, sarcina a evoluat diferit: simptomatic – la cca 127 paciente, asimptomatic – la 52 de paciente. Astfel, sarcina s-a complicat la pacientele cu SOP preponderent prin iminență de avort spontan – în cca $9,57 \pm 3,92\%$ cazuri, urmată de hipertensiune indusă de sarcină – în $15,22 \pm 3,06\%$ cazuri, naștere prematură – în $6,52 \pm 2,10\%$ cazuri, restricție de creștere intrauterină – în $2,17 \pm 1,24\%$ cazuri. Regretabil este faptul că sarcina s-a finisat prin avort spontan în $6,52 \pm 2,10\%$ cazuri.

A prezentat interes și modalitatea finisării sarcinii. Pe cale naturală au născut $67,39 \pm 3,99\%$, prin cezariană – $23,91 \pm 3,63\%$. În $8,70 \pm 2,40\%$ datele lipsesc.

4. HORMONUL ANTI-MULLERIAN DREPT CRITERIU DE PRONOSTIC AL PACIENTELOR CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE SUPUSE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC

Rezultatele obținute în urma studiului retrospectiv ne-au impus să începem studiul prospectiv, care are drept scop elucidarea factorilor care influențează asupra eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic și elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită la pacientele cu SOP.

4.1. Date generale, clinice și din anamneza pacientelor incluse în studiu

Rezultatele obținute în cadrul studiului reflectă faptul că în lotul I majoritatea pacientelor aveau vârsta cuprinsă între 23 și 30 de ani – 65 ($66,32 \pm 4,77\%$) paciente și între 31 și 36 de ani – 20 ($20,40 \pm 4,07\%$) paciente, iar cota minimă le-a revenit pacientelor cu infertilitate determinată de SOP, cu vârsta de peste 37 de ani – 6 ($6,12 \pm 2,42\%$) cazuri și celor cu vârsta cuprinsă între 18 și 22 de ani – 7 ($7,14 \pm 2,69\%$) cazuri.

În lotul II, majoritatea pacientelor aveau de asemenea vârsta cu-

prinsă între 21 și 30 de ani – 49 (61,25±5,45%) cazuri, urmate, în descreștere, de pacientele cu vârsta de 31-36 de ani – 19 (23,75±4,76%) cazuri, cu vârsta de 18-22 de ani – 8 (10,00±3,35%) paciente și, în final, de cele cu vârsta mai mare de 37 de ani – 4 (5,00±2,44%) cazuri.

Astfel, se poate observa că grupa de vârstă 23-30 de ani cuprinde pacientele cu cea mai mare pondere supuse tratamentului chirurgical laparoscopic, fiind perioada favorabilă pentru realizarea funcției reproductive. A existat și o grupă de paciente cu vârsta mai mare de 37 de ani, care nu au pus problema de sarcină decât după 35 de ani, invocând motive profesionale – ascensiunea în carieră.

Evaluarea datelor anamnezei, ce țin de funcția menstruală, a constatat că debutul menarhei a variat în limitele de vârstă 10-17 ani. Astfel, până la 10 ani – 5 (2,81±1,24%) cazuri, în limita vârstei 10-13 ani – 43 (24,16±3,21%) cazuri, 14-16 ani – 114 (64,04±3,60%) cazuri, iar după 17 ani – 16 (8,99±2,14%) cazuri. Așadar, și în cadrul studiului prospectiv se mențin datele care confirmă menarha tardivă practic la mai mult de jumătate din pacientele supuse studiului, fapt ce vine să confirme unul dintre factorii determinanți în stabilirea diagnosticului de SOP.

Repartizarea datelor privind instalarea funcției menstruale: până la 10 ani: în lotul I – la 2 (2,04±1,42%) paciente, în lotul II – la 3 (3,75±2,12%) paciente; la vârsta de 10-13 ani: în lotul I – la 24 (24,48±4,34%) paciente, în lotul II – la 19 (23,75±4,76%) paciente; $p < 0,01$. Ponderea cea mai mare a debutului menarhei îi revine, în lotul I, grupei de vârstă 14-16 ani – 61 (62,24±4,89%) paciente versus 53 (66,25±5,29%) paciente în lotul II; $p < 0,001$. În grupa de vârstă mai mare de 17 ani – 11 (11,23±3,18%) cazuri în lotul I versus 5 (6,25±2,71%) cazuri în lotul II; $p < 0,001$.

Analizând datele referitoare la particularitățile ciclului menstrual, constatăm: dereglarea ciclului menstrual după 2 ani de la menarhă de tip *amenoree* în 17 (9,55±2,20%) cazuri: în lotul I – 7 (7,14±2,60%) versus lotul II – 10 (12,50±3,70%) cazuri; *oligomenoree* – în 134 (75,28±3,23%) cazuri: în lotul I – 76 (77,55±4,21%) cazuri și în lotul II – 58 (72,50±4,99%) cazuri; ciclu menstrual regulat – 27 (12,19±2,4%) cazuri: în lotul I – 15 (15,30±3,63%) și în lotul II – 12 (15,00±3,99%). Astfel, rezultatele noastre reflectă faptul că majoritatea pacientelor incluse în studiu au avut dereglări de ciclu menstrual de tip oligomenoree/amenoree, caracteristice pentru diagnosticul de SOP stabilit de către consensul de la Rotterdam, fără vreo diferență semnificativă între loturile supuse examinării; $p < 0,5$.

Constatăm, aşadar, că pacientele incluse în studiu sunt în perioada reproductivă precoce, cu o vârstă medie de $27,0 \pm 1,2$ ani, cu dereglări de ciclu menstrual de tipul oligomenoree/amenoree, încadrându-se totalmente în profilul pacientelor cu SOP.

Deoarece una dintre acuzele principale ale pacientelor incluse în studiu este infertilitatea, am constatat: infertilitate primară – 107 ($60,11 \pm 3,67\%$) cazuri, infertilitate secundară – 71 ($39,89 \pm 3,67\%$) cazuri. Durata infertilităţii a constituit, în medie, $6,5 \pm 0,9$ ani şi a fost repartizată în felul următor: mai frecvent s-a determinat infertilitate în 2 extreme, în loturile studiate: de până la 3 ani în I lot de examinare – 63 ($64,28 \pm 4,84\%$) paciente versus 43 ($53,75 \pm 5,57\%$) paciente în lotul II; $p < 0,5$. Infertilitate mai mare de 6 ani, în I lot – 6 ($6,12 \pm 2,42\%$) paciente versus 15 ($18,75 \pm 4,36\%$) paciente în lotul II; $p < 0,01$. O diferenţă nesemnificativă între loturi se stabileşte la intervalul de infertilitate 3-6 ani; $p > 0,5$.

Toate pacientele incluse în studiu au urmat tratament de stimulare a ovulaţiei fie doar cu Clomifen Citrat până la 150 mg, fie cu CC+gonadotropină menopauzală, fie cu CC+gonadotropină menopauzală+FIV, respectându-se criteriile de includere în studiu, şi anume: CC-rezistenţa. Am stabilit o pondere de 88 ($63,8 \pm 4,1\%$) de cazuri care au administrat doar CC, în asociere cu gonadotropină menopauzală – 37 ($26,8 \pm 3,8\%$) de cazuri, CC+gonadotropină menopauzală+FIV – 13 ($9,2 \pm 2,4\%$) cazuri. Durata tratamentului cu CC este destul de semnificativă: mai puţin de 3 luni – 8 ($5,8 \pm 1,4\%$) cazuri, de 3-6 luni – 18 ($13 \pm 3,8\%$) cazuri, de 6 luni–1 an – 32 ($23,2 \pm 3,6\%$) cazuri, de 1 an – 38 ($27,5 \pm 3,8\%$) cazuri, mai mult de 1,5 ani – 42 ($30,4 \pm 3,9\%$) cazuri.

Durata îndelungată a tratamentului cu CC şi lipsa eficacităţii de la inducerea ovulaţiei prin această metodă necesită un algoritm care ar limita şi indica perioada optimă în obţinerea unui rezultat pozitiv. Această concluzie ne determină să confirmăm necesitatea unei metode alternative de inducere a ovulaţiei. Ţinem să menţionăm că pacientele au administrat CC în condiţii de ambulatoriu o perioadă îndelungată, fapt care vine să sublinieze lacunele existente în sistem la capitolul informare asupra noţiunii de CC-rezistenţă.

4.2. Rezultatele examinărilor paraclinice ale pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice şi infertilitate. Diagnosticul de laborator şi cel ecografic este utilizat pentru confirmarea şi evaluarea gradului de severitate al SOP, dar şi pentru efectuarea diagnosticului diferenţial cu alte patologii.

Analiza rezultatelor investigațiilor de laborator a determinat importanța următorilor hormoni serici: LH, FSH, T, AMH [11, 19]. Așadar, determinăm o diferență statistică semnificativă între mediile loturilor supuse cercetării în evaluarea raportului LH:FSH: în lotul I – $2,32 \pm 2,60$, comparativ cu lotul II – $3,00 \pm 1,91$ ($p > 0,5$) și a nivelului testosteronului în plasmă: în lotul I – $2,60 \pm 2,01$ versus $3,51 \pm 2,20$ în lotul II; $p > 0,5$ (Tabelul 1). Totodată, rezultatele studiului au demonstrat faptul că hormonii prolactina, estradiolul și DHEAS sunt neconcludenți în diagnosticarea SOP, ci servesc doar drept criterii în diagnosticul diferențial.

Tabelul 1. Criteriile biochimice atestate la ginecopatele cu sindromul ovarelor polichistice în loturile studiate

Metodele de diagnosticare	Lotul I (n=98)	Lotul II (n=80)	t	P
	M±m	M±m		
Nivelul hormonului luteinizant în plasmă (IU/L)	11,41 ± 2,33	8,63 ± 1,92	0,92	p<0,5
Nivelul hormonului foliculostimulant în plasmă (IU/L)	5,10 ± 1,41	2,81 ± 0,82	1,40	p<0,5
Raportul hormon foliculostimulant: hormon luteinizant	2,32 ± 2,60	3,00 ± 1,91	0,21	p>0,5
Nivelul testosteronului în plasmă (nmol/L)	2,60 ± 2,01	3,51 ± 2,20	0,30	p>0,5
Nivelul hormonului antimullerian (ng/ml)	7,70 ± 1,31	10,41 ± 2,2	1,05	p<0,5

Toate cele 178 de paciente au fost supuse și examinării USG (respectând criteriile de diagnosticare a SOP, stabilite de consensul de la Rotterdam), în care am evaluat 2 criterii: volumul ovarian și numărul foliculilor la pacientele cu SOP. Așadar, constatăm faptul că în ambele loturi numărul foliculilor și volumul ovarian sunt extrem de mari. Acest fapt este firesc, dacă avem în vedere prezența unei corelații statistice semnificative între AMH și criteriile USG sus-numite.

Prin urmare, USG confirmă SOP printr-un volum ovarian mai mare de 10 cm^3 și numărul foliculilor mai mare de 10. Se atestă, de asemenea, o diferență nesemnificativă între loturi în compararea celor 2 criterii: în I lot, numărul foliculilor a reprezentat $17,75 \pm 2,20$, iar în lotul II – $18,15 \pm 1,3$; $p > 0,5$. Astfel, datele examenului USG la cele 178 de paciente nu a depistat alte patologii, fiind respectate criteriile de includere a pacientelor în studiu, și anume: CC-rezistența, fără altă cauză a infertilității (peritoneal-tubară,

uterină, endometrioză).

Analizând datele obținute în cadrul laparoscopiei diagnostice la cele 178 de paciente, am constatat că în ambele loturi dimensiunile ovarelor erau mărite: în lotul I – $3,06 \pm 1,74$, în lotul II – $3,75 \pm 2,12$; $p < 0,5$. Toate cele 178 de paciente incluse în studiu au avut tunica albuginea îngroșată, iar pe ovare lipseau stigmele de ovulație. Cromosalpingoscopia a depistat trompe permeabile la toate pacientele (100%).

5. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPARASCOPIC LA PACIENTELE CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE ÎN DEPENDENȚĂ DE VALOAREA REZERVEI OVARIENE

Literatura de specialitate ne recomandă utilizarea a 2 metode de tratament chirurgical în cazul pacientelor cu SOP CC-rezistente: drilling-ul ovarian laparoscopic sau rezecția cuneiformă ovariană laparoscopică [4, 5].

Rezecția cuneiformă a fost implementată de către Stein și Leventhal în anul 1930, fiind considerată „tratamentul de aur” în obținerea ciclurilor ovulatorii, în instalarea ovulației și survenirea sarcinii. Literatura de specialitate ne recomandă efectuarea acestei metode fie pe cale clasică, fie laparoscopic, fie pe cale robotizată, pentru un anumit lot de paciente:

- 1) SOP CC-rezistente;
- 2) hiperandrogenism sever clinic și de laborator;
- 3) obezitate.

5.1. Impactul tratamentului laparoscopic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate asupra valorilor hormonilor în ser. În studiul dat ne-am propus să optimizăm tratamentul chirurgical laparoscopic prin DOL versus rezecție cuneiformă laparoscopică a ovarelor la pacientele cu SOP CC-rezistente și AMH cu valori extrem de înalte din start și să apreciem eficacitatea lui.

Rezultatele obținute în capitolul 4 au demonstrat că există o serie de hormoni a căror investigație nu este argumentată și elocventă, atât pentru aprecierea diagnosticului SOP, cât și în plan de conduită curativă [16]. Totodată, rezultatele studiului au pus în evidență faptul că nivelul AMH corelează semnificativ statistic cu nivelul LH. Astfel, cu cât valorile AMH sunt mai înalte, cu atât cele ale LH sunt mai mici decât 10 UI/l ($r=0,6922$), fapt ce ilustrează lotul pacientelor care se supun cel mai greu tratamentului, inclusiv celui chirurgical.

În baza datelor obținute, constatăm că valoarea AMH are importanță la investigarea preoperatorie a pacientelor cu SOP, fiind determinantă și în

alegerea metodei chirurgicale de tratament. Ba mai mult, valoarea acestuia influențează și rezultatele intervenției chirurgicale laparoscopice. Astfel, în lotul I, nivelul seric al LH era de 4,5 (5,5-8,2) UI/l, iar în lotul II – de 3,9 (3,5-6,9) UI/l. Diferența statistică semnificativă dintre loturi ($p < 0,001$) este determinată de gradul de manifestare a hiperandrogeniei, preponderent moderată și severă în lotul II. Postoperator, în lotul I s-a apreciat un nivel seric al LH de 5,8 (6,5-7,2) UI/l, comparativ cu lotul II, în care nivelul LH a reprezentat 4,2 (4,5-5,3) UI/l. Rezultatele obținute argumentează severitatea SOP, manifestată printr-un hiperandrogenism biochimic sever (Figura 1).

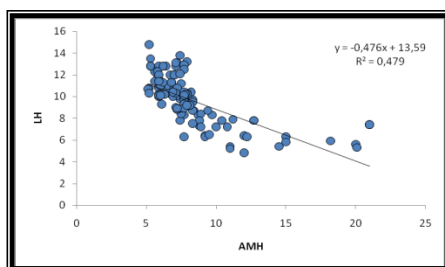


Fig. 1. Corelația dintre valorile hormonului antimüllerian și hormonului luteinizant.

Valoarea AMH seric este invers proporțională cu valoarea FSH seric. Acest fapt este de la sine argumentat, dat fiind faptul că hormonul antimüllerian este responsabil de inhibarea creșterii foliculilor dominanți la nivel de ovar. Așadar, stabilim faptul că valorile AMH, mai mari decât media stabilită de 7,7 ng/ml, sunt determinante în obținerea ovulației și a sarcinii propriu-zise după tratamentul chirurgical și impun o nouă abordare chirurgicală.

Examinând nivelul FSH seric la pacientele incluse în studiu, am constatat că nivelul acestuia se modifică în ambele loturi supuse intervenției, dar, totuși, nesemnificativ de mult post-DOL și semnificativ post-rezecție cuneiformă. Interesant este faptul că în lotul I, preoperator, nivelul FSH a fost de 4,5 (2,9-6,3) UI/l, iar postoperator am obținut o medie de 5,0 (3,5-7,3) UI/l; în lotul II, preoperator, nivelul FSH – 5,1 (4,8-5,9) UI/l, iar postoperator – 5,5 (5,1-6,8) UI/l. Deci, s-a stabilit o corelație nesemnificativă ($r = 0,545$) între nivelul AMH și al FSH, cu obținerea efectului ovulator după laparoscopie, indiferent de metoda chirurgicală aplicată (Figura 2).

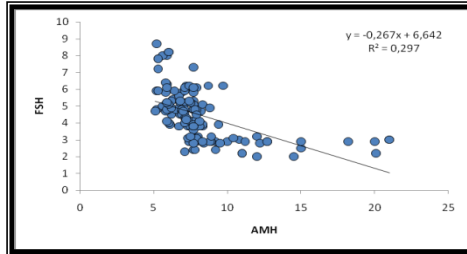


Fig. 2. Corelația dintre valorile hormonului antimüllerian și hormonului foliculostimulant.

Valorile AMH în ser sunt în corelație strânsă și direct proporționale cu valoarea testosteronului în ser. De fapt, am constatat că, cu cât mai înalt este nivelul testosteronului în sânge, cu atât mai înalt este și nivelul AMH, iar rata succesului, ca și în cazul LH, scade invers proporțional cu aceste 2 valori hormonale, indiferent de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată. Astfel, în lotul I, T a reprezentat 3,8 (2,5-4,0) UI/l preoperator, iar în lotul II – 4,5 (4,0-5,2) UI/l; $p < 0,05$. Modificarea acestor valori post-DOL a fost ne semnificativă în lotul I – T a reprezentat 2,9 (2,7-3,6) UI/l, dar semnificativă post-rezecție cuneiformă în lotul II – T a constituit 2,4 (2,2-2,8) UI/l. Aceste date confirmă probabilitatea survenirii ovulației post-rezecție cuneiformă laparoscopică preponderent în lotul II, comparativ cu lotul I.

Deci, rezultatele obținute în cadrul cercetării constată că prezența valorilor înalte ale AMH sunt într-o legătură strânsă cu gradul de manifestare al hiperandrogeniei, cu nivelul în ser al LH și T preoperator și prezintă criterii de prognostic al eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic (Figura 3).

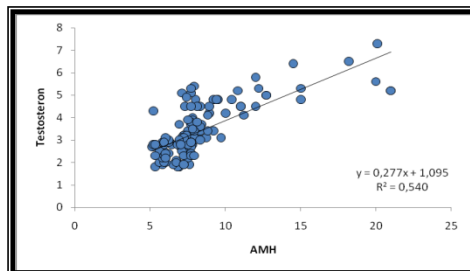


Fig. 3. Corelația dintre valorile hormonului antimüllerian și testosteronului.

Datele statistice obținute atestă o corelație semnificativă între valorile AMH și hormonii LH și T în ser, dar și o corelație între criteriile examenului obiectiv și ale celui instrumental, fiind, astfel, ușor de elucidat lotul de paciente cu o rezervă ovariană în exces, dar și o metodă optimă de apreciere a tipului intervenției chirurgicale laparoscopice abordate în vederea realizării funcției reproductive.

5.2. Impactul metodei chirurgicale laparoscopice aplicate în restabilirea funcției reproductive

Pornind de la obiectivul de a propune rezecția cuneiformă laparoscopică pacientelor cu SOP cu rezervă ovariană extrem de mare, am vrut să vedem care a fost modificarea valorilor AMH după tratamentul chirurgical laparoscopic în funcție de metoda aplicată.

Analizând datele evoluției postoperatorii a pacientelor cu SOP, am avut drept obiectiv să stabilim apariția ovulației și survenirea sarcinii. Astfel, la pacientele cu rezervă ovariană mai joasă decât valoarea cut-off 7,7 ng/ml (lotul I) am constatat: ovulația de sine stătătoare a survenit în 62 cazuri, ceea ce reprezintă 63,27±4,87%, ovulația prin stimulare cu CC post-DOL s-a înregistrat în 36 cazuri, ceea ce reprezintă 36,73±4,87%. După timpul instalării ovulației, ovulația spontană s-a înregistrat la 2 luni după tratamentul chirurgical în 15 (15,31±3,64%) cazuri, la 3 luni – în 20 (20,41±4,07%) cazuri, iar cele mai bune rezultate s-au obținut la 6 luni de la intervenție, cu o pondere de 27 (27,55±4,51%) cazuri. Pacientele care au ovulat cu ajutorul Clomifen Citratului sunt în număr de 36 (36,73± 4,47%). Din acestea, 12 cazuri au fost ovulatorii în primele 2 luni (12,39±1,76%), iar până la 6 luni și mai mult au fost 24 cazuri (24,58±2,85%) [18].

În lotul II, ovulație spontană după tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 7 cazuri (17,50±6,01%), ovulație cu CC post-DOL până la 2 luni – în 2 cazuri (5,00±3,44%), până la 6 luni – în 5 cazuri (12,50±5,22%). Dar cel mai important e faptul că lipsa ovulației în acest lot de paciente s-a înregistrat în 26 cazuri (65,00±7,54%).

Din cele expuse reiese că tratamentul chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian, efectuat cu scopul de a induce ovulația la pacientele cu valori ale AMH mai mari decât media stabilită, nu este eficient. Astfel, în baza rezultatelor obținute, constatăm că la pacientele cu rezervă ovariană mai joasă decât valoarea cut-off nominalizată (7,7 ng/ml) ovulația de sine stătătoare a survenit în 62 (63,27±4,86%) cazuri, iar la pacientele-

le cu nivelul AMH $\geq 7,7$ ng/ml, ovulația spontană după tratamentul chirurgical laparoscopic DOL s-a atestat în 7 (17,50±6,01%) cazuri, ceea ce demonstrează lipsa eficacității DOL dacă nivelul AMH $\geq 7,7$ ng/ml.

Eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian în funcție de nivelul AMH a fost confirmată nu doar prin prezența ovulației, ci și prin survenirea sarcinii.

Așadar, putem concluziona că eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic atinge punctul maxim la 6 luni după intervenție și scade vădit după această perioadă (Tabelul 2.).

Se recomandă abținerea de la tratamentul chirurgical laparoscopic în cazul pacienților cu SOP CC-rezistente și cu nivelul AMH încadrat în limitele 5,1-5,8 ng/ml. Această concluzie este confirmată și de valorile comparative ale AMH preoperator și postoperator, care constată că, în urma drilling-ului ovarian laparoscopic, rezerva ovariană se modifică: cu 1,6 ng/ml în cazul aplicării DOL și cu 3,7 ng/ml în rezecția cuneiformă, fapt ce nu pune în pericol funcția ulterioară reproductivă în caz de eșec al acestei metode de tratament, dat fiind faptul că toate pacientele sunt testate preoperator la AMH, iar în funcție de valoarea acestuia (care oricum este cu 100% mai mare decât norma) se decide metoda optimă de tratament.

Analizând datele evoluției postoperatorii a pacienților cu SOP cu nivelul AMH $\geq 7,7$ ng/ml în funcție de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată, am avut drept obiectiv să stabilim apariția ovulației și survenirea sarcinii și să apreciem cea mai eficientă metodă de tratament. Astfel, am format două subloturi de examinare: IIa – 40 paciente cu nivelul AMH $\geq 7,7$ ng/ml, care au fost supuse DOL, versus sublotul IIb – 40 paciente cu nivelul AMH $\geq 7,7$ ng/ml, care au fost supuse rezecției cuneiforme laparoscopice (datele generale și cele paraclinice sunt descrise în cap. 4). La pacientele din sublotul IIa am constatat: ovulație spontană după tratamentul chirurgical laparoscopic s-a atestat în 7 (17,50±6,01%) cazuri, ovulație cu CC post-DOL după 3 luni – în 2 (5,00±3,44%) cazuri, până la 6 luni – în 5 (12,50±5,22%) cazuri. Dar cel mai important este faptul că lipsa ovulației în acest sublot s-a înregistrat în 26 (65,00±7,54%) cazuri.

Tabelul 2. Instalarea ovulației prin drilling ovarian laparoscopic versus rezecția cuneiformă în loturile studiate

Nr. crt.	Ovulația	Sublotul IIa (n = 40)		Sublotul IIb (n =40)		T P
		n	%±Δ%	n	%±Δ%	
1.	Spontană:	7	17,50 ± 6,01	15	37,50 ± 7,65	2,05 p<0,01
2.	Cu Clomifen					
2.1.	Citrat:					
2.2.	după 3 luni	2	5,00 ± 3,44			
	pină 6 luni	5	12,50 ± 5,22	-	-----	-----
3.	Lipsa ovulației	26	65,00 ± 7,54	25	62,5 ± 7,65	3,72 p<0,001

La pacientele din sublotul IIb (n=40), care au fost supuse rezecției cuneiforme, am constatat: ovulație spontană după tratamentul chirurgical laparoscopic s-a atestat în 15 (37,50±7,65%) cazuri. Dar cel mai important este faptul că lipsa ovulației în acest sublot s-a înregistrat în 25 (62,5±7,65%) cazuri. Coeficientul *p* apreciat între loturi este unul credibil, atestând diferențe semnificative (p<0,01 cu DOL – 26 (65,00±7,54) cazuri; p<0,01.

Analizând rezultatele obținute la pacientele cu SOP infertilitate tratate prin metoda DOL versus RCOL, am constatat că în sublotul IIa (n=40) doar în 2 (5,0±3,44%) cazuri a survenit sarcina, pe când în sublotul IIb s-a determinat o diferență apreciabilă – survenirea sarcinii spontane în 11 (37,50±7,65%) cazuri. Coeficientul *p* apreciat între loturi este unul credibil; p<0,01. Ca urmare, putem concluziona că pacientele cu SOP infertilitate și nivelul AMH ≥ 7,7 ng/ml vor fi tratate prin rezecție cuneiformă laparoscopică, iar cele cu SOP infertilitate și cu o rezervă ovariană mai joasă decât valoarea medie 7,7 ng/ml – prin DOL.

Studiul nostru propune un algoritm de conduită chirurgicală a pacienților cu SOP CC-rezistente în funcție de nivelul AMH, în vederea obținerii unei rate cât mai înalte a ovulației și sarcinii. (Fig. 4).

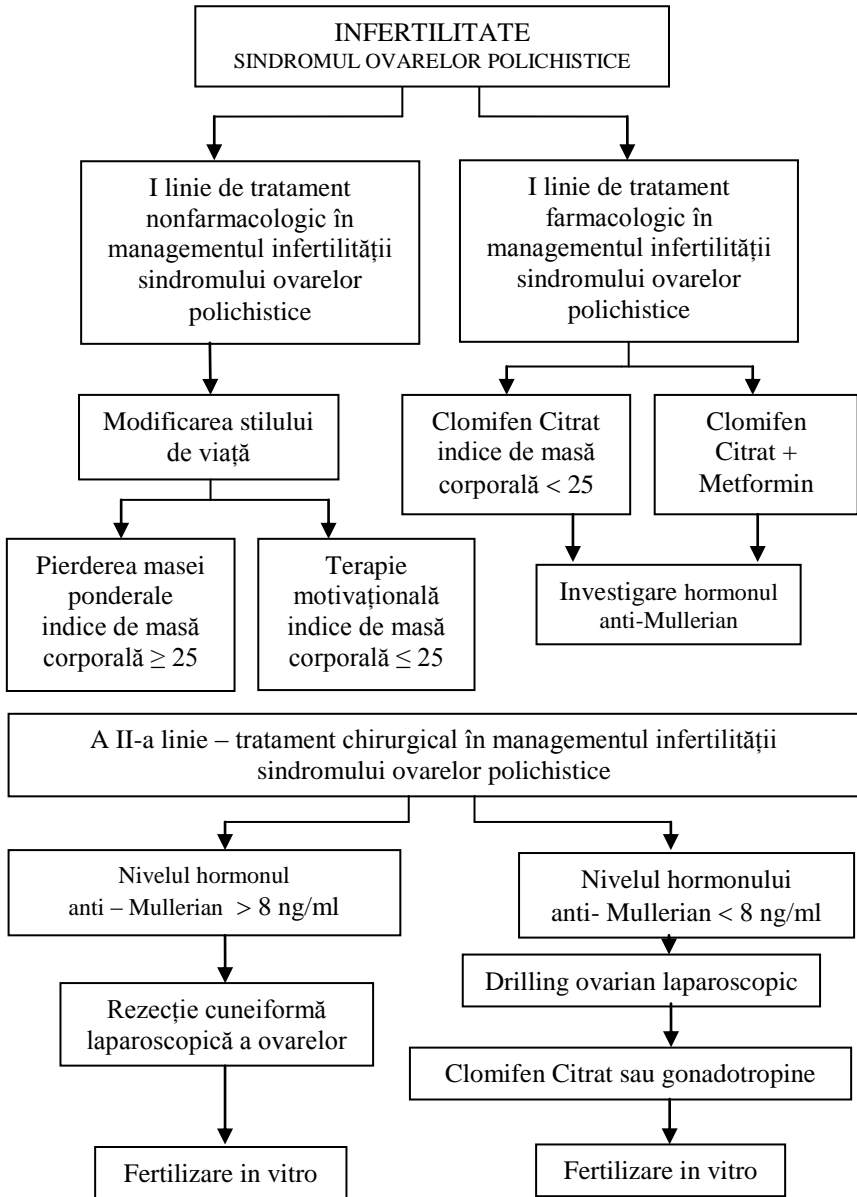


Fig.4. Algoritmul de conduită a pacienților cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În urma cercetărilor efectuate în studiul retrospectiv, am determinat o incidență a sindromului ovarelor polichistice care este în creștere, cu menținerea criteriilor de bază: dereglări de ciclu menstrual, hiperandrogenie clinică și biochimică și, desigur, infertilitate. De aceea, evaluarea strictă a pacientelor, în funcție de IMC, caracteristicile ciclului menstrual, durata infertilității, durata tratamentului infertilității, datele testărilor hormonale FSH, LH, T, AMH, datele USG, servește drept parametru de prognostic al răspunsului pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice la tratamentul chirurgical laparoscopic și reprezintă momentul-cheie în alegerea metodei optime chirurgicale endoscopice la pacientele Clomifen Citrat-rezistente.

Metoda optimă chirurgicală de tratament poate fi determinată în funcție de valoarea rezervei ovariene.

Este demonstrat faptul că un nivel al AMH extrem de mare necesită o abordare chirurgicală diferită (rezeecție cuneiformă laparoscopică), comparativ cu metoda clasică de drilling ovarian laparoscopic în vederea obținerii unui rezultat optim în restabilirea funcției reproductive. Totodată, valorile de referință ale AMH, ce se încadrează în limita de jos, la pacientele supuse tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian, ar putea să diminueze rezerva ovariană și să contribuie la instalarea sindromului de epuizare ovariană, punând în pericol funcția reproductivă.

Studiul prospectiv a demonstrat că după drilling-ul ovarian rezerva ovariană scade cu 1,6 ng/ml, iar după rezeecția cuneiformă laparoscopică – cu 3,7 ng/ml. Iată de ce investigarea preoperatorie a AMH în cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice este indicată în vederea obținerii restabilirii funcției reproductive, alegerii celei mai indicate metode de management chirurgical, dar și păstrării aparatului folicular cât mai intact. Studiul prospectiv s-a finisat cu elaborarea unui algoritm de conduită chirurgicală a pacientelor cu polichistoză ovariană Clomifen Citrat-rezistente, în funcție de valoarea rezervei ovariene, cu obținerea ulterioară a ciclurilor menstruale regulate, ovulatorii și survenirea sarcinii.

Considerăm că utilizarea acestui algoritm în practica ginecologică ar facilita tactica de conduită a medicilor ginecologi în cazul sindromului ovarelor polichistice rezistente și ar permite obținerea rezultatelor finale reproductive mai bune.

CONCLUZII GENERALE

1. Datele studiului retrospectiv constată o incidență a sindromului ovarelor polichistice de 6% printre pacientele ginecotate, fiind drept cauză a infertilității în 30% din cazuri. Dacă este responsabil de infertilitate primară în mai mult de 2/3 cazuri ($63,75 \pm 2,6\%$), poartă un caracter ereditar la 1/2 din paciente și are importanță prognostică strategică [18].

2. Rezultatele studiului au demonstrat că momentul oportun pentru efectuarea tratamentului chirurgical laparoscopic este ineficacitatea tratamentului medicamentos cu Clomifen Citrat timp de 6 luni, deoarece rata succesului în restabilirea fertilității este direct proporțională cu durata infertilității ($6,57 \pm 0,97$ ani), vârsta pacientei ($26,7 \pm 2,1$ ani) și rezerva ovariană ($p < 0,001$), iar aceasta din urmă diminuează cu $1,6$ ng/ml post-drilling ovarian laparoscopic și cu $3,7$ ng/ml post-rezecție cuneiformă laparoscopică ($p < 0,001$) [18,19].

3. Studiul a evaluat o corelație invers proporțională între valorile AMH și hormonului foliculostimulant ($p < 0,001$) și direct proporțională între valorile AMH, hormonului luteinizant și testosteronului, iar rata succesului tratamentului chirurgical laparoscopic, ca și în cazul hormonului luteinizant, scade invers proporțional cu aceste 2 valori hormonale; $p < 0,001$ [7].

4. Restabilirea fertilității după tratamentul chirurgical endoscopic este direct proporțională cu durata infertilității, cu vârsta pacientei, cu rezerva ovariană și invers proporțională cu tipul intervenției chirurgicale, stabilind restabilirea ovulației la $64,4\%$ din paciente, iar apariția spontană a sarcinii doar în $35,5\%$ cazuri, începând cu primele 3-6 luni post-drilling ovarian laparoscopic [6].

5. Rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmului de diagnostic și conduită la ginecotatele cu sindromul ovarelor polichistice în Republica Moldova, care permite orientarea pacientei către drilling ovarian laparoscopic, rezecție cuneiformă laparoscopică sau fertilizare in vitro, în vederea obținerii cât mai rapide a unei sarcini [18,19].

6. Problema științifică soluționată în teză constă în faptul că a fost demonstrat rolul AMH în stabilirea diagnosticului sindromului ovarelor polichistice, elucidarea corelației atât dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (drilling-ul ovarian sau rezecția cuneiformă a ovarelor), cât și dintre nivelul hormonului antimullerian și nivelul hormonului luteinizant, hormonului foliculostimulant, testosteronului în ser, fapt care a permis elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu infertilitate cauzată de sindromul ovarelor polichistice.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Recomandări pentru asistența medicală specializată:

1. Implementarea, în practica medicală, a determinării nivelului AMH drept criteriu de diagnosticare a sindromului ovarelor polichistice: nivelul AMH de până la 8,0 ng/ml indică o formă ușoară a sindromului ovarelor polichistice, iar mai înalt de 8,0 ng/ml – prezența unei forme grave (generalizate) a bolii.

2. Aplicarea metodei chirurgicale laparoscopice prin drilling ovarian în tratamentul sindromului ovarelor polichistice la pacientele cu vârsta de până la 35 ani și cu durata infertilității de până la 3 ani, cu valorile AMH < 7,7 ng/ml, hormonului luteinizant > 10 UI/l și testosteronului ≤ 4,5 UI/l.

3. Aplicarea rezecției cuneiforme laparoscopice la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice Clomifen Citrat-rezistente cu vârsta de până la 35 ani și cu durata infertilității de până la 3 ani, cu valorile AMH ≥ 7,7 ng/ml, hormonului luteinizant < 10 UI/l și testosteronului ≥ 4,5 UI/l.

4. Abținerea de la tratamentul chirurgical laparoscopic în cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice Clomifen Citratat-rezistente și cu nivelul AMH în limitele 5,1-5,8 ng/ml și îndreptarea lor către fertilizare in vitro, deoarece tratamentul chirurgical laparoscopic diminuează rezerva ovariană: drilling-ul ovarian laparoscopic – cu 1,6 ng/ml, iar rezecția cuneiformă laparoscopică – cu 3,7 ng/ml.

5. Stimularea ovulației cu Clomifen Citrat timp de 3 luni – dacă timp de 3 luni după drilling-ul ovarian laparoscopic sau rezecția cuneiformă laparoscopică nu a survenit sarcina.

6. Fertilizare in vitro – dacă timp de 6 luni după drilling-ul ovarian laparoscopic sau rezecția cuneiformă laparoscopică și stimularea ovulației timp de 3 luni nu a survenit sarcina.

Recomandări pentru CNAM

La fel ca și în țările industrial dezvoltate, este necesară elaborarea unui program național de screening gratuit a AMH, orientat spre ginecopatele pînă la 35 ani, cu durata infertilității pînă la 3 ani, cu semne clinice și biochimice de hiperandrogenie CC- rezistente, în vederea stabilirii unei conduite ideale în realizarea funcției reproductive.

BIBLIOGRAFIE

1. Moșin V. Cuplul infertil. Bazele științifice și aspectele clinice. Chișinău, 2001, p.230-238.
2. Moșin V. Ginecologie endocrinologică. Chișinău, 2010, p. 459-465.
3. Moșin V. Dereglările ciclului menstrual. Chișinău, 2015, p. 124-130.
4. Voloceai V. Unele particularități în tratamentul pacienților cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”. Chișinău, 2013, 3(48), p. 199–201.
5. Voloceai V. Probleme actuale clinice și paraclinice ale gravidelor cu sindromul ovarian polichistic. În: „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei” (Științe medicale). Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 322–325. ISSN 1857 – 0011.
6. Voloceai V. Corelațiile dintre valorile serice în sindromul ovarelor polichistice și modificarea acestora în tratamentul chirurgical laparoscopic. În: „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”. Chișinău, 2017, nr. 1 (67), p. 20–22. ISSN 1729-8687.
7. Voloceai V., Friptu V. Impactul tratamentului chirurgical laparoscopic asupra rezervei ovariene în sindromul ovarelor polichistice. În: Analele științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, 17-19 octombrie, ediția XIII, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2012, p.159–163. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
8. Voloceai V. Impactul hormonului antimullerian la pacientele cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: Analele științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, 16-18 octombrie, ediția XIV, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2013, p. 204–207. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
9. Voloceai V., Friptu V. Eficacitatea drillingului ovarian laparoscopic în tratamentul infertilității cauzat de sindromul ovarelor polichistice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2017, nr.1(50), p. 6-8.
10. Андреева Е. Н. Хирургические методы лечения синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). В: «Проблемы репродукции». Т. 11, № 6, 2005, с. 21–25.
11. Джабраилова Д. М. Оптимизация оперативного лечения бесплодия у женщин с яичниковой формой СПКЯ. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2002, 23 с.

12. Демин Ю.М. и др. Уровень стресс-реакций при лапароскопическом и лапаротомическом вмешательстве при СПКЯ. В: «Мед вестник Армении». 1999, № 3, с. 142–146.
13. Adashi E.Y., Rock J.A., Guzick D., Wentz A.C., JONES G.S. Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.* vol. 35, 1981, p. 320–5.
14. Abu H. H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. In: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2015, nr.1 (291), p. 11-19.
15. Balen A. H., Jacobs H. S. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril*, 1994, vol. 62, p. 921- 925.
16. Bart C. J., Fauser M., Basil C. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. In: *Fertility and Sterility*, 2012, nr. 1(97), 2012: 0015-02.
17. Catteau-Jonard S., Bancquart J., Poncelet E. et al. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? In: *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2012, nr.2 (40), p. 223-232.
18. Voloceai V. Contemporary profile of the patient with polycystic ovarian syndrome. In: *Acta Medica Transilvania, Sibiu, Romania*, 2017, nr. 1 (22), p. 8–10. ISSN 2285-7079.
19. Voloceai V., Friptu V. Prognostic factors of LOD efficacy in infertility treatment of PCOS. In: *Acta Medica Transilvania, Sibiu, Romania*, 2017, nr. 2 (22), p. 6–9. ISSN 2285-7079.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste științifice internaționale cotate B+

1. **Voloceai V.** Contemporary profile of the patient with polycystic ovarian syndrome. In: Acta Medica Transilvania, Sibiu, Romania, 2017, nr. 1 (22), p. 8–10. ISSN 2285-7079.

2. **Voloceai V., Friptu V.** Prognostic factors of LOD efficacy in infertility treatment of PCOS. In: Acta Medica Transilvania, Sibiu, Romania, 2017, nr. 2 (22), p. 6–9. ISSN 2285-7079.

• Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

Categoria B

3. **Voloceai V.** Unele particularități în tratamentul pacienților cu polichistoză ovariană, supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”. Chișinău, 2013, nr. 3 (48), p. 199–201. ISSN 1729-8687.

4. **Voloceai V.** Particularități metodologice în cercetarea rezervei ovariene a pacienților cu sindromul ovarului polichistic. În: „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei” (Științe medicale). Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 262–267. ISSN 1857 – 0011.

5. **Voloceai V.** Probleme actuale clinice și paraclinice ale gravidelor cu sindromul ovarian polichistic. În: „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei” (Științe medicale). Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 322–325. ISSN 1857 – 0011.

6. **Voloceai V.** Particularitățile clinice și paraclinice ale gravidelor cu sindrom ovarian polichistic. În: „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”. Chișinău, 2016, nr. 3 (67), p. 150–154. ISSN 1729-8687.

7. **Voloceai V.** Corelațiile dintre valorile serice în sindromul ovarelor polichistice și modificarea acestora în tratamentul chirurgical laparoscopic. În: „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”. Chișinău, 2017, nr. 1 (67), p. 20–22. ISSN 1729-8687.

8. **Voloceai V., Friptu V.** Eficacitatea drillingului ovarian laparoscopic în tratamentul infertilității cauzat de sindromul ovarelor polichistice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2017, nr.1(50), p. 6-8. ISSN 1857 – 0011.

Categoria C

9. **Voloceai V., Friptu V.** Impactul tratamentului chirurgical laparoscopic asupra rezervei ovariene în sindromul ovarelor polichistice. În: *Analele științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Zilele Universității, 17-19 octombrie, ediția XIII, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2012, p.159–163. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.

10. **Voloceai V.** Impactul hormonului antimullerian la pacientele cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: *Analele științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Zilele Universității, 16-18 octombrie, ediția XIV, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2013, p. 204–207. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.

LISTA ABREVIERILOR

AMH – hormonul anti-Mullerian

CC – Clomifen Citrat

COC – contraceptive orale combinate

DHEAS – dehidroepiandrosteron

DOL – drilling ovarian laparoscopic

E2 – estradiol

FIV – fertilizare in vitro

FSH – hormon foliculostimulant

Gn-RH – gonadotropin releasing hormone

HCG – human corionic gonadotropine

IMC – indicele masei corporale

IR – insulinorezistență

LH – hormon luteinizant

RCOL – rezecție cuneiformă ovariană laparoscopică

SOP – sindromul ovarelor polichistice

T – testosteron

USG – ultrasonografie

USMF "Nicolae Testemițanu" – Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

ADNOTARE

Voloceai Victoria. „Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene”

Teză de doctor în științe medicale , Chișinău, 2017

Lucrarea științifică este expusă pe 117 de pagini tehnoredactate și este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie 224 de surse, 23 de tabele, 37 de figuri și 1 algoritm. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: polichistoză ovariană, drilling ovarian laparoscopic, hormonul anti-Mullerian.

Domeniul de studiu: medicina.

Scopul studiului: optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și infertilitate și aprecierea influenței lui asupra rezervei ovariene.

Obiectivele lucrării: studierea incidenței sindromului ovarelor polichistice (SOP) printre ginecopatele supuse laparoscopiei și aprecierea eficienței tratamentului chirurgical laparoscopic în ultimii 5 ani; stabilirea momentului oportun de efectuare a tratamentului chirurgical; determinarea corelației dintre nivelul AMH și nivelurile hormonilor luteinizant (LH), folliculostimulant (FSH), testosteronului (T) la pacientele cu SOP; evaluarea dinamicii restabilirii statusului hormonal, manifestărilor clinice și a funcției reproductive după drilling ovarian (DOL)/rezeție cuneiformă (RCOL) în funcție de nivelul AMH; elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită a pacientelor cu infertilitate și SOP.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. A fost efectuat un studiu pe un lot reprezentativ de paciente cu SOP și infertilitate, care a permis aprecierea eficacității DOL/RCOL) în funcție de valoarea AMH, dar și de momentul oportun în realizarea acestuia.

Problema științifică soluționată în teză: a fost demonstrat rolul AMH în stabilirea diagnosticului SOP și elucidată corelația atât dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (DOL/RCOL), cât și dintre nivelul AMH și nivelul LH, FSH, T în ser, fapt care a permis elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu infertilitate cauzată de SOP.

Semnificația teoretică a lucrării. În cadrul studiului a fost determinat nivelul AMH, care a permis alegerea tipului și momentului oportun pentru efectuarea tratamentului chirurgical laparoscopic (DOL/RCOL) și a demonstrat că rezerva ovariană scade cu 1,6 ng/ml post-DOL și cu 3,7 ng/ml post-RCOL.

Valoarea aplicativă a lucrării. Cercetarea ne-a permis să elaborăm un algoritm de diagnostic și conduită terapeutică și chirurgicală laparoscopică la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice.

Implementarea rezultatelor obținute. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă curentă a IMSP SCM nr.1 și a Spitalului Internațional „Medpark”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, IMSP Institutul Oncologic (or. Chișinău), în activitatea didactică a USMF "Nicolae Testemițanu".

АННОТАЦИЯ

Волочай Виктория. «Лапароскопическая оптимизация хирургического лечения поликистоза яичников и его влияние на овариальный резерв»
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
Кишинэу, 2017

Научная работа представлена в объеме 117 отредактированных страниц и состоит из введения, 5 глав, выводов и рекомендаций, библиографии (224 источников), 23 таблиц, 37 рисунков и 1 алгоритма. Результаты исследования опубликованы в 10 научных работах.

Ключевые слова: поликистоз яичников, лапароскопический дреллинг яичников, антимюллерный гормон (АМГ).

Область исследования: медицина.

Цель исследования: лапароскопическая оптимизация хирургического лечения поликистоза яичников и бесплодия, а так же его влияние на овариальный резерв.

Задачи исследования: изучение частоты СПКЯ у гинекологических пациенток, подверженных лапароскопии и оценка эффективности данного метода лечения на протяжении последних 5 лет; выбор оптимального момента для проведения хирургического метода лечения; определение корреляции между уровнем АМГ и уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т) у пациенток с СПКЯ; оценка динамики восстановления гормонального статуса, клинических проявлений и репродуктивной функции после овариального дреллинга (ЛОД)/клиновидной резекции яичников (КРЯ) в зависимости от уровня АМГ; внедрение алгоритма диагностики и ведения пациенток с бесплодием и СПКЯ.

Научная новизна результатов. Было проведено исследование на группе пациенток, страдающих СПКЯ и бесплодием, которое позволило оценить не только эффективность лапароскопического метода лечения (дреллинга или овариальной резекции) в зависимости от уровня АМГ, но и наиболее подходящий момент для хирургического вмешательства.

Научная проблема, освященная в диссертации: была продемонстрирована роль АМГ в постановке диагноза СПКЯ и освящена корреляция между уровнем ЛГ, ФСГ, Т, что является прямым показателем для прогноза эффективности лапароскопического лечения СПКЯ.

Теоретическое значение работы. В данном исследовании проводилось тестирование уровня АМГ, который позволял выбрать метод лапароскопического хирургического лечения (дреллинг или овариальная резекция), а так же показало, что овариальный резерв уменьшается с 1,6 нг/мл после ЛДЯ и с 3,7 нг/мл после ОРЯ.

Ценность работы. Исследование позволило выработать алгоритм диагностики, терапевтический и лапароскопический алгоритмы ведения пациенток с СПКЯ.

Внедрение полученных результатов. Результаты исследования были внедрены в текущую лечебную практику в ГКБ 1, в Международной больнице «Medpark», Институт Скорой Помощи, Онкологический институт а также в учебный процесс ГУМФ им. Н.Тестемичану (Республика Молдова).

ADNOTATION

Voloceai Victoria „Optimisation of laparoscopic surgical treatment in polycystic ovarian syndrome patients and its influence on ovarian reserve”.

PhD thesis in medical sciences.

Chişinău, 2017

The scientific research is exposed in 117 pages, contains introduction, 5 chapters, conclusions, one clinical guideline, 224 bibliography sources, 32 tables, 37 figures and 1 algorithm. The results are published in 10 scientific publications.

Key words: polycystic ovary, laparoscopic ovarian drilling, laparoscopic ovarian resection, ovarian reserve, anti-Mullerian hormone (AMH).

Field of study: Medicine

Aim of study: To optimize the surgical laparoscopic treatment in PCOS patients and its influence on ovarian reserve.

Objectives of the research: To study the incidence of laparoscopic surgical treatment in PCOS patients during the last 5 years and to establish the impact of laparoscopic ovarian drilling on reproductive function and reproductive outcome, to appreciate the most favorable moment of the surgical treatment LOD/LOR and the impact on ovarian reserve, to establish the indications for surgical laparoscopic treatment in PCOS and to propose a guide in diagnose and treatment of PCOS patients in Republic of Moldova.

The scientific reveal of the research. For the first time in Republic of Moldova was realised a study on a representative group of PCOS patients, that allowed to appreciate the efficacy of the type of the surgical laparoscopic treatment (LOD/LOR) depending on AMH, but also the most benefic moment of its realisation.

Solution of the scientific problem: Allowed to appreciate a correlation between AMH, LH, FSH, T, as a pronostic value of efficacy of laparoscopic surgical treatment in PCOS.

Theoretical significance of the research: In this study we appreciated AMH value, that allowed us to choose the type of laparoscopic surgical treatment (LOD/LOR) and showed that is not significantly affecting ovarian reserve in PCOS patients, it diminishes with 1,6 ng/dl after LOD and 3,7 ng/ml after LOWR

The value of implimentation of research: It was established a guide of conservative and laparoscopic surgical management of PCOS patients dependant on AMH.

Implimentation of the results: The results were implemented in the medical act of IMSP SCM nr.1, International Hospital Medpark, IMSP Emergency Hospital, IMSP Oncologic Hospital (Chishinau) and in the teaching process of Medical University "Nicolae Testemitanu".

VOLOCEAI VICTORIA

**OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI
CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC LA PACIENTELE
CU POLICHISTOZĂ OVARIANĂ ȘI INFLUENȚA
LUI ASUPRA REZERVEI OVARIENE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 18.09.2017
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar: 1,9

Formatul hârtiei 60x80 1/16
Tiraj: 70ex.
Comanda nr. 289
