

**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**

**Teză de doctor în științe medicale**

Conducător științific:

**FRIPTU Valentin**  
dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
321.15 Obstetrică și ginecologie

Autorul:

**VOLOCEAI Victoria**

**CHIȘINĂU, 2017**

**© Voloceai Victoria, 2017**

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (în română, rusă și engleză) .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE, DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA PACIENTELOR CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE.....</b>	<b>17</b>
1.1. Clasificarea sindromului ovarelor polichistice.....	17
1.2. Aspecte etiopatogenetice ale sindromului ovarelor polichistice .....	17
1.3. Principii de diagnostic al sindromului ovarelor polichistice.....	22
1.4. Tratamentul conservativ al sindromului ovarelor polichistice .....	28
1.5. Tratamentul chirurgical al sindromului ovarelor polichistice.....	32
1.6. Hormonul anti-Mullerian-marker al rezervei ovariene.....	36
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	43
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....</b>	<b>44</b>
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului reprezentativ.....	44
2.2. Metodologia de calculare a numărului necesar de paciente pentru includerea în studiu .....	47
2.3. Protocolul investigațional .....	49
2.4. Diagnosticul de laborator al sindromului ovarelor polichistice .....	51
2.5. Investigațiile paraclinice instrumentale.....	53
2.6. Metode de tratament aplicate în studiu.....	54
2.7. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute .....	56
2.8. Concluzii la capitolul 2.....	60
<b>3. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICO-CLINICE, EFICACITATEA TRAT - AMENTULUI CHIRURGICAL, EVOLUȚIA SARCINII ȘI A NAȘTERII LA PACIE - NTELE CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE.....</b>	<b>61</b>
3.1. Particularitățile anamnestic-clinice ale pacientelor incluse în studiu .....	61
3.2. Rezultatele tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice.....	72
3.3. Particularitățile evolutiv-clinice ale sindromului ovarelor polichistice la gestanate .....	73
3.4. Concluzii la capitolul 3 .....	75

<b>4. HORMONUL ANTI-MULLERIAN-DREPT CRITERIU DE PRONOSTIC AL PACIENTELOR CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE SUPUSE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC.....</b>	<b>76</b>
4.1. Descrierea generală a ginecopatelor incluse în studiu .....	76
4.2. Rezultatele examinărilor paraclinice a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate.....	83
4.3. Factorii care influențează rata fertilității postoperatorii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice post-drilling ovarian laparoscopic.....	85
4.4. Concluzii la capitolul 4 .....	90
<b>5. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC LA PACIENTELE CU INFERTILITATE ȘI SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE ÎN DEPENDENȚĂ DE VALOAREA REZERVEI OVARIENE .....</b>	<b>91</b>
5.1. Impactul tratamentului laparoscopic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate asupra statusului hormonal.....	91
5.2. Impactul metodei chirurgicale laparoscopice aplicate în restabilirea funcției reproductive.....	95
5.3. Evoluția sarcinii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice supuse tratamentului chirurgical laparoscopic în dependență de valoarea hormonului anti-Mullerian .....	102
5.4. Concluzii capitolul 5.....	101
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE .....</b>	<b>104</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>118</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>134</b>
Anexa 1. Ancheta de examinare a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate incluse în studiu.....	134
Anexa 2. Certificate de înregistrare.....	142
Anexa 3. Acte de implementare.....	146
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>151</b>
<b>CV-ul AUTORULUI.....</b>	<b>152</b>

## ADNOTARE

### **Volocai Victoria „Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoza ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene”.**

**Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2017**

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

**Cuvinte-cheie:** polichistoză ovariană, drillingul ovarian laparoscopic, hormonul anti-Mullerian (AMH).

**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; aprecierea momentului oportun de efectuare a tratamentului chirurgical; determinarea corelației dintre valoarea AMH și hormonii luteinizant (LH), foliculostimulant (FSH) și testosteron (T) la pacientele cu SOP; evaluarea dinamicii restabilirii statusului hormonal, manifestărilor clinice și funcției reproductive după drilling ovarian (DOL)/rezeccție cuneiformă (RCOL) în funcție de nivelul AMH; elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită a pacientelor cu infertilitate și SOP.

**Noutatea științifică și originalitatea științifică.** A fost efectuat un studiu pe un lot reprezentativ de paciente cu SOP și infertilitate, care a permis aprecierea eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic (DOL/RCOL) în funcție de valoarea AMH și a momentului oportun în realizarea acestuia.

**Problema științifică soluționată în teză** a constat în demonstrarea rolului AMH în stabilirea diagnosticului de SOP, elucidarea corelației dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (DOL/RCOL), pe de o parte, și cu nivelurile serice ale LH, FSH, T, pe de altă parte, fapt care a permis elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu infertilitate cauzată de SOP.

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

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Cercetarea 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 SCMnr.1, Spitalul 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, освещенная в диссертации:** была продемонстрирована роль АМГ в постановке диагноза СПКЯ и освещена 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.Тестемидану (Республика Молдова).

## ADNOTATION

### **Voloceai Victoria „Optimisation of laparoscopic surgical treatment in PCOS 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 novelty and the scientific originality.** 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.

**The resolution 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.

**The 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/ml after LOD and 3,7 ng/ml after LOWR.

**The value of implementation of research.** It was established a guide of conservative and laparoscopic surgical management of PCOS patients depending on AMH.

**Implementation 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".

## LISTA ABREVIERILOR

ACOG– American College of Obstetrics and Gynecology  
AMH – hormon anti-Mullerian  
ARNm – acid ribonucleic mesager  
ASRM – American Society in Reproductive Medicine  
CC – Clomifen Citrat  
CNSRGM – Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Umană  
CO – oxidul de carbon  
COC – contraceptive orale combinate  
CSI – Comunitatea Statelor Independente  
DHEAS – dehidroepiandrosteron  
DOL – drillingul ovarian laparoscopic  
DZ – diabet zaharat  
E – estradiol  
ESHRE – European Society on Human Reproduction  
FIV – fertilizare in vitro  
FSH – hormon foliculostimulant  
Gn-RH – gonadotropin releasing hormone  
HTA – hipertensiunea arterială  
HCG – human corionic gonadotropine  
IMC – indicele de masă corporală  
IMSP SCM Nr.1 – Instituția Municipală de Sănătate Publică Spitalul Clinic Municipal nr.1  
IMSP Institutul Oncologic – Instituția Municipală de Sănătate Publică Institutul Oncologic  
IMSP Institutul de Medicină Urgentă – Instituția Municipală de Sănătate Publică Institutul de Medicină Urgentă  
IR – insulinorezistență  
LH – hormon luteinizant  
LOD – laparoscopic ovarian drilling  
LOR – laparoscopic ovarian resection  
NIH – National Institute of Health  
PCOS – polycystic ovarian syndrome



RCOL – resecție cuneiformă ovariană laparoscopică

SHBG – sex human binding globuline

SOP – sindrom al ovarelor polichistice

SUA – Statele Unite ale Americii

T – testosteron

TSH – hormonul tireotrop

USG – ultrasonografie

USMF „Nicolae Testemițanu” – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

W – woltz

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Infertilitatea este o problemă atât medicală cât și socială deoarece afectează indicii demografici și aspectul psihologic al societății. Incidența infertilității la nivel mondial variază între 10% și 30%, cu o tendință de creștere continuă [6, 7].

Republica Moldova se caracterizează printr-un „declin demografic”, deoarece rata totală a fertilității este în continuă descreștere, înregistrând în anul 2014 valoarea de 1,64; iar pronosticul către anul 2035 constituie 1,4 copii născuți de o femeie pe parcursul vieții sale fertile [6, 7]. Cercetările medico-sociale demonstrează că la 90% din femei, infertilitatea conduce la dezadaptarea psihologică și socială, scade activitatea profesională [6].

Studiile epidemiologice asupra infertilității în Republica Moldova confirmă o creștere a incidenței cuplului steril de la 7% în anul 1987, până la 15% în anul 2007.

Confor datelor literaturii de specialitate sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una din cele mai răspândite forme ale infertilității endocrine, care în structura generală a cuplului infertil are o incidența de 30%, iar printre pacientele cu infertilitate endocrină are o pondere de 53% [10, 13, 14, 15, 82, 83, 109].

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze a infertilității de origine endocrină, fiind primar raportată în literatura modernă medicală de specialitate de către Stein și Leventhal în anul 1935, care au descris 7 femei ce sufereau de amenoree, hirsutism și dimensiuni mărite ale ovarelor cu multiple formațiuni chistice [3, 4, 8, 206].

Indiscutabil, SOP are o rată destul de mare de răspândire printre pacientele de vârstă reproductivă. Prevalența SOP definită de către criteriile NIH (criteriile școlii americane) a femeilor de vârstă reproductivă, indică faptul că această patologie endocrină afectează cca 4-8% [146 - 148].

Conform ESHRE, ASRM prevalența SOP variază, în dependență de criteriile de diagnostic utilizate [210].

Așadar, în baza datelor USG se constată prezența diagnosticului de SOP în 21-57% [67, 69]. În rezultatul examinării mai detaliate a pacientelor care prezentau semne USG de SOP s-a constatat că la 80% era prezent, cel puțin, unul din simptomele clinice caracteristice acestei patologii: dereglări de ciclu menstrual, hirsutism sau acnee.

Așadar, conform consensului din Rotterdam 2003 [70, 210], prevalența SOP corespunde la 11-15% [53, 176, 210], conform criteriilor apreciate de către Societatea Europeană

pe Reproducere Umană și Embriologie aceasta variază între 15-20%, fapt care este de 2-3 ori mai mare decât cele obținute, utilizând criteriile NIH.

Analiza datelor din literatura de specialitate evidențiază că tabloul clinic al polichistozei ovariene variază pe larg [25, 34, 50]. Femeile cu această patologie vor acuza dereglări de ciclu menstrual, manifestări clinice de hiperandrogenie și infertilitate [67, 73].

Dereglările de ciclu menstrual cel mai frecvent atestate în SOP sunt: oligomenoreea, amenoreea și menstruația prelungită [75]. Acestea, preponderent, se instalează odată cu menarha, unul dintre criteriile inițiale ilustrative pentru SOP.

Astfel, Balen și coaut., în baza propriilor studii au stabilit că la 47-66% din pacientele cu SOP, era prezentă oligo- sau amenoreea [75]. Dereglări de tip menometroragie, menoragie sau hemoragii disfuncționale sunt simptome cu o frecvență mai rară și s-au constatat doar la 4-14% din paciente [115, 116].

Așadar, variabilitatea expresiei clinice a SOP impune folosirea criteriilor de diagnostic care au suferit o multitudine de schimbări în ultimii ani, iar astăzi conform datelor literaturii de specialitate se menționează drept semne cardinale – hiperandrogenia și ovare polichistice confirmate USG [50, 53, 164, 210].

Totuși, pentru a stabili diagnosticul de SOP este important de a exclude și alte dereglări endocrine cu aceeași prezență clinică, precum ar fi hiperplazia stratului cortical al suprarenalelor, sindromul Cushing, tumorile androgen-secretoare și hiperprolactinemia. Este important de a se ține cont și de patologia glandei tiroide, care mimează cicluri anovulatorii similare SOP.

Confor datelor literaturii de specialitate, printre factorii etiologici care condiționează dezvoltarea SOP se consideră cel genetic [90, 140, 163, 204, 205].

Cercetările lui Givens și coaut., aduse în Memphis au demonstrat că SOP este o patologie ereditară și transmiterea genetică este una dominantă. Givens după analiza a 37 de gene a presupus existența încă a unei gene, responsabile de declanșarea SOP – gena folistatina [140]. Majoritatea clinicienilor presupun, că nu mai mult de 5-10% din rudele de I-a linie au semne clinice ale patologiei, care este mai caracteristic pentru o cercetare mai poligenă. Aceste descoperiri nu au fost demonstrate prin studii de amploare, cu toate acestea, hiperactivitatea folistatinei se poate încadra în concepția potrivit căreia, SOP este un sindrom în care hiperactivitatea creșterii foliculilor normali, posibil, este determinată de dereglarea secreției insulinei. Deaceia, anamnezafamilială reprezintă un aspect important în aprecierea factorilor ereditari de transmitere a SOP.

Analiza datelor din literatura de specialitate s-a constatat că fetele pacientelor cu SOP

frecvent suferă de dereglări ale ciclului menstrual și a funcției reproductive [60, 87].

Așadar, majoritatea clinicienilor consideră tipul de transmitere genetic a SOP drept unul poligen și multifactorial, în care, câteva gene controlează caracterul poliorganic al patologiei, iată de ce caracterele fenotipice ale SOP sunt diferite [38, 68].

Un alt mecanism patogenetic al survenirii SOP la pacientele cu anovulație, inferilitatea și pierderile reproductive conform datelor studiilor randomizate este dereglări a toleranței la glucoză, adică insulino-rezistență cu hiperinsulinemie compensatorie [13, 14, 15, 81]. Ca urmare a insulino-rezistenței se produc modificări metabolice care conduc la majorarea hiperandrogeniei ovariene (semn cardinal al SOP), infertilitate și în consecință ineficiența inducției ovulației [38, 52, 58, 102].

Corelația dintre nivelul insulinei, hiperplazia țesuturilor tecale și nivelul androgenilor este bine argumentată și dovedită în literatura de specialitate [118, 119, 120].

Actualmente sunt publicații care demonstrează că unul dintre mecanismele insulino-rezistenței în SOP este afectarea stringentă a receptorilor proinsulinici [20]. Cauzele insulino-rezistenței pot fi și defectele interne ale celulelor-țintă (atât mutația genelor receptorilor insulinici, cât și a altor gene importante pentru realizarea funcției insulinei), dar și factorii externi, în rezultatul cărora are loc afectarea celulelor-țintă (stres, hipertermia, sepsis, înfometare, uremie, ciroză hepatică, obezitate, diabet, sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitomă, tireotxicoză, insulinoma, etc.). Se consideră că insulino-rezistența reprezintă mecanismul universal de formare a SOP, că există o predispoziție genetică către acțiunea stimulatorie a insulinei asupra sintezei androgenilor la nivel de ovar [181-183].

Contradictorii sunt datele despre necesitatea folosirii numeroaselor teste și markeri pentru a confirma diagnosticul de SOP. Printre aceștia sunt hormonii serici ca androstendion, testosteron, testosteronul liber, DHEAS prolactina, TSH, 17-hydroxyprogesteron, FSH, LH, estradiol, inhibinB, iar în ultimii ani nivelul hormonului AMH [101, 107, 111].

Deoarece nivelul AMH din serul sanguin nu este afectat de către ciclul menstrual și nici nu se modifică în perioada administrării COC, acesta este propus drept un criteriu de diagnostic al SOP [190, 214]. De aceea în studiul nostru ne propunem să apreciem corelația dintre teste și markeri pentru a confirma diagnosticul de SOP.

La etapa actuală se practică diferite metode de tratament al SOP. Prima linie de tratament în dereglările de ciclu menstrual, acnee, hirsutism este terapia hormonală COC care ajută la soluționarea problemei, dar doar temporar. Odată cu stoparea terapiei hormonale simptomatologia de cele mai dese ori revine [12, 28, 36, 46].

Pentru obținerea unei sarcini în SOP, la fel ca și în celelalte cazuri de sterilitate endocrină, are loc stimularea ovulației cu Clomifen Citrat (CC) sau cu gonadotropine. Conform datelor literaturii, ovulația prin administrarea CC se obține în 40 – 80%, iar sarcina numai în 20 - 40% cazuri, probabil și din cauză că se înregistrează efect antiestrogenic periferic – endometru subțire și insuficiența glerei cervicale în perioada preovulatorie [161]. Datele literaturii de specialitate demonstrează că ovulația prin administrarea de gonadotropine se obține în 40 - 80%, iar sarcina numai în 20 - 40% cazuri [165].

Analiza datelor literaturii de specialitate, confirmă faptul că la pacientele cu SOP și insulino–rezistență, ovulația poate surveni după administrarea de Metformina, preparat care crește sensibilitatea organismului pentru insulină [138, 165].

Astfel, cliniciștii din ce în ce mai frecvent se confruntă cu paciente rezistente la inducerea ovulației cu Clomifen Citrat, iar terapia cu gonadotropine este însoțită de un risc înalt de dezvoltare a sindromului de hiperstimulare ovariană.

Așadar, a doua linie de tratament este tratamentul chirurgical (DOL, laser cu Argon sau CO; rezecție cuneiformă a ovarelor)[20, 23, 24, 36, 67, 130].

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 [36,37,87].

Alți autori vin nu doar să confirme beneficiul metodei laparoscopice, dar și aprecierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de operații [155].

În rezultatul aplicării metodelor de tratament descrise mai sus la majoritatea pacientelor cu SOP ar trebui să survină sarcina. Din practică însă, la cca 40% din acestea, acest lucru nu survine.

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. Rămîne neelucidat când trebuie început tratamentul chirurgical al infertilității la pacientele cu SOP și care este tipul intervenției chirurgicale mai efective. La fel, din reviuul datelor literaturii de specialitate nu se atestă o conduită individuală în alegerea unei anumite metode de tratament endoscopic a infertilității la pacientele cu SOP în dependență de rezerva ovariană apreciată preoperator.

De aceea ne-am propus să realizăm un studiul retrospectiv și unul prospectiv care să se finalizeze cu un algoritm de conduită ce va permite orientarea către cel mai benefic tratament în scopul obținerii unei sarcini cât mai repede posibil.

**Scopul lucrării:** optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoza ovariană și infertilitate, și aprecierea influenței lui asupra rezervei ovariene.

**Obiectivele cercetării:**

1. Studiarea incidenței sindromului ovarelor polichistice printre ginecopatele supuse laparoscopiei și 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 impactul drillingului ovarian/a rezecției cuneiforme ovariene laparoscopice asupra rezervei ovariene;
3. Determinarea corelației dintre valoarea hormonului anti-Mullerian, hormonul luteinizant, hormonul foliculostimulant, testosteron la pacientele cu infertilitate și ovare polichistice;
4. Evaluarea dinamicii restabilirii statusului hormonal, manifestărilor clinice și a funcției reproductive după drilling ovarian și rezecție cuneiformă ovariană laparoscopică în funcție de nivelul hormonului anti-Mullerian;
5. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită a pacientelor cu infertilitate și sindromul ovarelor polichistice pentru Republica Moldova.

**Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute.** 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 dependență de valoarea hormonului anti-Mullerian, dar și a momentului oportun în realizarea acestuia.

**Problema științifică soluționată în teză** constă în faptul că a fost demonstrat rolul AMH în stabilirea diagnosticului SOP, elucidarea corelației atât dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (drilling ovarian sau rezecție cuneiformă a ovarelor), cât și dintre hormonul anti-Mullerian și nivelului seric al hormonului luteinizant, hormonului foliculostimulant, testosteronului, fapt care a permis elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu infertilitate cauzată de SOP.

**Semnificația teoretică a lucrării.** În cadrul studiului a fost apreciat rolul hormonul anti-Mullerian în alegerea momentului oportun pentru efectuarea tratamentului chirurgical laparoscopic și tipului lui- drilling ovarian laparoscopic sau rezecție cuneiformă ovariană laparoscopică și a fost demonstrat că rezerva ovariană diminuează cu 1,6 ng/ml post drilling ovarian laparoscopic și cu 3,7 ng/ml post rezecție cuneiformă laparoscopică.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** A fost demonstrată eficacitatea tratamentului laparoscopic prin drillingul ovarian și a rezecției cuneiforme a ovarelor prin determinarea corelației dintre valorile AMH și obținerea ovulației și survenirea sarcinii cu/fără pierderi reproductive. A fost elaborat un algoritm de conduită a pacientelor cu infertilitate și sindromul ovarelor polichistice pentru Republica Moldova.

Datele rezultate în urma studiului completează cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi referitor la optimizarea conduitei pacientelor cu infertilitate și SOP în dependență de valoarea hormonului anti-Mullerian, având ca scop obținerea cât mai rapidă a ovulației și survenirea sarcinii, în caz de rezultat negativ pe parcursul a 6-12 luni orientarea lor către fertilizare in vitro.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Postulatele de bază ale lucrării au fost prezentate și discutate în cadrul Conferinței științifice anuale a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, în 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, ședința Seminarului Științific de Profil Obstetrică și ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 3 din 20.12.2016.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Lucrarea este expusă pe 117 de pagini tehnoredactate, este constituită din introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 224 de surse, 32 de tabele, 37 de figuri și 1 algoritm. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

**În introducere** sunt reflectate, pe scurt, postulatele de bază ale tezei și anume: domeniul de studiu, scopul și obiectivele lucrării, metodologia cercetării științifice, noutatea și originalitatea științifică, semnificația teoretică, valoarea aplicativă a lucrării și implementarea rezultatelor științifice.

**Capitolul 1** a inclus o sinteză de date din literatura de specialitate autohtonă și străină care au reflectat ultimele cercetări în domeniul ginecologiei endocrine, ce țin de studierea problemelor impuse de anovulație în SOP, date epidemiologice, etiopatogenia, clasificarea SOP, metode de diagnostic al SOP, tratamentul medicamentos și chirurgical în SOP și rolul AMH – marker al rezervei ovariene în tratamentul SOP.

**În capitolul 2** se descriu metodele și materialul de studiu utilizat, de către noi, pe

parcursul cercetării. Studiul asupra tezei a fost efectuat în două etape, fiind divizat în: studiul retrospectiv și studiul prospectiv. Studiul retrospectiv a fost efectuat în incinta IMSP SCM nr. 1, în perioada de timp cuprinsă între anii 2008-2012. Studiul prospectiv a fost efectuat în perioada de timp cuprinsă între anii 2012-2014. Studiul de cercetare prezentat este unul randomizat simplu orb. Complexul diagnostic de selectare a pacientelor a inclus aplicarea următoarelor metode: clinice (culegerea datelor clinico-anamnestice, examenul obiectiv general și ginecologic, aprecierea severității SOP, datele hormonale serologice și USG).

Au fost excluse din studiu ginecopatele cu alte cauze ale hiperandrogeniei (tumori ovariene de androgen secretoare, hipotirioza primară, patologia ficatului cu dereglarea sintezei de proteine, hirsutism idiopatic, etc).

**Capitolul 3** a relevat datele studiului retrospectiv efectuat pe o perioadă de timp cuprinsă între anii 2008-2012. Studiul a avut drept scop studierea tratamentului chirurgical laparoscopic al SOP printre ginecopate, studierea datelor anamnestice, eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic, instalarea ciclurilor ovulatorii, survenirea sarcinii de sinestătător sau în asociere cu gonadotropine, evoluția sarcinii, inclusiv și evoluția sarcinii la pacientele incluse în programul FIV.

**Capitolul 4** reflectă studiul prospectiv, care a inclus cercetarea clinică a pacientelor incluse în studiu, orientată spre analiza următorilor parametri: vârsta, nivelul de școlarizare, funcția menstruală, paritatea, anamneza ginecologică și obstetricală, anamneza somatică, particularitățile evoluției SOP, durata sterilității în ani, tratamentul medicamentos și durata acestuia până la momentul tratamentului chirurgical, evoluția post- intervenție chirurgicală, eficacitatea doar a terapiei chirurgicale sau în asociere, ulterior, cu gonadotropine, perioada la care a survenit/nu a survenit sarcina, evoluția sarcinii și a nașterii.

**Capitolul 5** sunt reflectate rezultatele cercetării comparative a două loturi de paciente cu SOP în dependență de statutul hormonal și valoarea AMH. În cadrul studiului a fost apreciată valoarea rezervei ovariene prin testarea hormonului AMH, înainte de tratamentul chirurgical laparoscopic și după tratament la a 3-a zi, și corelația lor în dependență de vârstă, durata sterilității, nivelul hormonal al hormonilor ovarieni și hipofizari.

Rezultatele cercetării proprii au fost comparate cu datele surselor bibliografice autohtone și străine, prin sinteza rezultatelor și, ulterior, prin evidențierea concluziilor și a recomandărilor practice. Bibliografia cuprinde 224 de surse autohtone și străine.



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

## 1.1. Clasificarea sindromului ovarelor polichistice

Din momentul descrierii acestui sindrom au fost propuse mai multe clasificări. Amer S. A., studiind criteriile morfologice ale SOP, a stabilit 2 forme ale acestuia:

- primară sau boala ovarelor polichistice
- secundară sau sindromul ovarelor polichistice.

Ulterior această clasificare nu și-a găsit aplicare în practica clinică [59]. Mai mulți cercetători au identificat 3 grupe de paciente cu SOP [145]:

- Tipică sau sindromul Stein-Leventhal, forma ovariană, determinată de defectul enzimatic primar ovarian;
- Mixtă, hiperandrogenie ovariană și suprarenală;
- Centrală sau diencefalică, formă cu modificări semnificative hipotalamo-hipofizare.

Deși SOP este un sindrom al disfuncției ovariene, uneori poate fi crescut nivelul androgenilor de origine suprarenală ca rezultat al procesului îndelungat existent și a prezenței unei conexiuni strânse dintre androgenii suprarenali și cei ovarieni [128].

O altă clasificare a SOP este legată de descrierea insulinorezistenței și implicarea acestui fenomen în patogeneza sindromului.

H. Jacobs (2001) propune evidențierea a 2 forme de SOP: cu insulinorezistență și obezitate, și fără obezitate și insulinorezistență, dar cu un nivel ridicat al LH [155]. Această clasificare pare a fi rațională, dar necesită cercetări suplimentare pentru confirmare.

Până în prezent nu a fost elaborată o clasificare obiectivă a SOP, rămânând în vigoare criteriile stabilite de R. Homburg (2001), conform cărora diagnosticul de SOP se stabilește în baza datelor clinice, biochimice și ultrasonografice [147, 148].

## 1.2. Aspecte etiopatogenetice ale sindromului ovarelor polichistice

Geneza sindromului ovarelor polichistice se confirmă prin mai multe teorii (hipotalamice, hipofizare, suprarenale și enzimatice), fiecare având dreptul la existență ca urmare a multitudinii de factori și acțiunii patogenetice diferite asupra organismului feminin [21, 24, 39, 115].

În anii '60, odată cu apariția noilor metode de investigare, a fost formulată teoria defectului enzimatic a SOP, la baza căreia stă defectul enzimatic primar, favorizat genetic.

Blocarea sistemului enzimatic ovarian se produce la una dintre etapele finale ale

steriodogenezei – la nivelul 19-hidroxiilazei, având drept impact afectarea procesului de aromatizare, cu blocarea transformării androgenilor în estrogeni. Ca rezultat, în organism are loc acumularea în exces a testosteronului (T); în cantități mai mici se apreciază androstendiolul, iar producerea de estrogeni scade brusc și se află într-o dependență directă de gradul deficitului de hidroxiilază.

Defectul enzimatic se poate produce și la nivelul 3 $\beta$ -dehidrogenazei, biosinteza steroizilor începând pe calea acumulării dehidroepiandrosteronului (DHEAS). Insuficiența estrogenică în acest caz este mult mai mare, iar în lipsa insuficienței 19-hidroxiilazei estrogenii practic pot atinge nivelul normal.

Studiile ulterioare ale steroidogenezei ovariene nu au confirmat drept cauză a hiperandrogeniei ovariene în sindromul ovarelor polichistice insuficiența enzimatică, de aceea impactul suprarenalelor în geneza SOP rămâne un subiect de discuții [113].

După părerea unor savanți, excesul secreției androgenilor suprarenali în timpul menarhei reprezintă factorul inițiator al dereglărilor ciclului menstrual la nivel hipotalamo-hipofizar, care duc la anovulație și la dezvoltarea SOP [55, 146 - 148].

Totodată, posibilitatea apariției ovulației spontane la pacientele cu SOP precum și restabilirea ovulației după rezecția cuneiformă a ovarelor, stimulării ovulației cu FSH, Clomifen Citrat sau prin administrarea pulsatilă a microdozelor de Gn-RH, pune la îndoială teoria defectului enzimatic în SOP.

Джабраилова Д. М. descrie forma clinică a SOP în care veriga principală este teoria suprarenală [28]. Excesul de androgeni suprarenali blochează secreția ciclică a gonadotropinelor de către hipofiză, contribuind simultan la îngroșarea tunicii albuginee ovariene, dereglarea ovulației și apariția degenerării minichistice a foliculilor. Ovariele modificate patogenetic încep, la rândul lor, producerea în exces a androgenilor. Unele surse exclud însă implicarea defectului enzimatic suprarenal în dezvoltarea SOP [146].

Până în prezent, în pofida numeroaselor studii, patogeneza SOP nu este elucidată. Teoria centrală a patogenezei SOP rămâne dereglarea formării neurotransmițătorilor în regiunea hipotalamică, modificarea ritmului circoral al secreției Gn-RH și, ca rezultat, modificarea cantitativă a secreției hormonilor LH și FSH [166, 187]. Cauzele apariției acestei stări nu sunt clare, posibil acestea sunt determinate de un dezechilibru genetic al ritmului și cantității secreției Gn-RH.

Unele studii presupun că factorul etiologic de bază în SOP este stresul. Acesta duce la un deficit de dopamină în hipotalamuscare, după cum se consideră, este capabil să scadă cantitatea

de Gn-RH. În insuficiența de dopamină crește amplitudinea și frecvența ritmului circoral de secreție și, ca rezultat, creștesințea hormonului LH și scade cea a hormonului FSH [166].

Datele literaturii de specialitate atestă că în caz de SOP crește sensibilitatea hipofizei la Gn-RH, doze mici ale căruia cresc de 4 ori secreția de LH, în comparație cu norma [160]. La pacientele cu SOP, sensibilitatea hipofizei la FSH și RH, dimpotrivă, este cu mult mai mică, iar hiperestrogenemia relativă inhibă secreția de FSH și o crește pe cea de LH. Trebuie menționat faptul că creșterea în exces a inhibinei în granuloza foliculilor stopează secreția de FSH.

Totodată, valorile înalte de LH duc la creșterea în exces a sintezei androgenilor din colesterol în celulele tecii foliculilor, unde se află receptori predominant pentru LH. Aromatizarea androgenilor în estrogeni este scăzută ca rezultat al scăderii activității FSH-aromatazei din celulele granuloase ale foliculilor.

Astfel, insuficiența FSH și excesul de androgeni duc la atrezia chistică a foliculilor și la formarea chisturilor mici ovariene, la micșorarea straturilor celulare ale granulozei. Creșterea stimulației LH și a tecii foliculare duc la hiperplazia acesteia cu secreție de androgeni [89, 96].

În același timp, datele literaturii de specialitate indică imposibilitatea dezvoltării foliculului dominant printre alți foliculi, selectării acestuia la pacientele cu SOP. Pe parcursul anilor au fost propuse două teorii majore pentru explicarea lipsei selectării foliculului dominant în SOP.

Prima teorie demonstrează selecția foliculului dominant nu are loc din cauza nivelului ridicat al LH circular, care exercită un efect negativ asupra creșterii foliculului, inducând concomitent atrezia tuturor foliculilor [30].

Conform altei teorii, concentrația FSH la pacientele cu SOP este foarte mică, determinând imposibilitatea selectării foliculilor. La baza acestei teorii stă conceptul potrivit căruia concentrația FSH biologic activ este prea mică pentru stimularea creșterii și dezvoltării celulelor granuloase [149].

Studierea FSH reprezintă și în continuare un subiect de interes major. Cercetările, care susțin această teorie, au vizat pacientele cu SOP la care, prin utilizarea FSH preparatelor, s-au obținut foliculi dominanți. În baza acestor rezultate s-a înaintat ipoteza că FSH a favorizat transducția semnalului în celulele granuloase care au și favorizat sinteza estrogenilor și ovulația [149].

În prezent se propune o a treia teorie, potrivit căreia factorii de creștere ar putea fi implicați în stoparea selecției foliculilor în SOP. Se presupune că factorii de creștere aberanți determină stoparea creșterii foliculului dominant în SOP, având influență asupra aparatului receptor al celulelor granuloase [99, 113].

Poate cea mai corectă teorie ar fi cea care presupune că secretul patogenezei SOP se află

acolo, unde este inhibitorul local hormonal dependent al diferențierii celulelor granuloase.

Dereglarea echilibrului dintre androgeni, estrogeni și secreția gonadotropinelor este veriga principală în apariția SOP.

Se presupune că secreția hormonilor steroizi în procesul ciclului menstrual este explicabilă prin expresia diferitor fermenți, responsabili de biosinteza lor [166].

Acest fapt a fost demonstrat pe baza unor teste.

Pentru a înțelege mecanismul expresiei fermenților steroidogenezei, celulele granuloase și tecale umane au fost examinate în culturi pentru aprecierea efectului potențialilor factori reglatori asupra expresiei diferitor fermenți ai steroidogenezei [166].

Folosind celulele tecale umane în cultură s-a depistat că activitatea  $17\alpha$ -hidroxilazei în aceste celule este stimulată de gonadotropina corionică umană. Această stimulare era blocată de prezența diferitor factori de creștere ai mediului de cultură precum: factorul de creștere al fibroblaștilor și factorul de creștere epidermal [166].

Conform teoriei bicelulare, sinteza estrogenilor se realizează în două etape în două grupe de celule: în teaca internă a foliculului sinteza se produce preponderent până la nivelul T și al androgenilor, iar aromatizarea lor în estrogeni are loc în celulele granuloase [167]. În foliculii femeilor sănătoase și la femeile cu SOP, celulele granuloase au activitate aromatazică similară și aromatizează T și androgenii până la estradiol și estronă în cantități egale. Activitatea aromatazică a celulelor granulozei se află sub controlul FSH hipofizar. Excesul formării de T și androgeni are loc în foliculii mici, care nu ating 6 mm în diametru, deoarece în acești foliculi celulele granulozei nu au ajuns la maturitate și nu s-a manifestat activitatea aromatazică.

Sinteza androgenilor în ovar are loc preponderent în țesuturile interstițiale și tecale. Hiperproducerea androgenilor în ovare poate fi explicată prin hiperplazia țesuturilor tecale, care se produce sub influența a doi factori de bază. Primul factor este nivelul bazal crescut al LH [222], iar cel de-al doilea nivelul crescut al insulinei. Astfel, hiperinsulinemia în SOP crește efectul LH asupra tecii și stromei, ceea ce duce la hiperandrogenie care inhibă efectul pozitiv estrogenic asupra tecii și stromei.

Pe de altă parte, nivelul ridicat al insulinei poate intensifica direct sau inhiba efectul pozitiv estrogenic al mecanismului de feedback în SOP [127]. Corelația dintre nivelul insulinei, hiperplazia țesuturilor tecale și nivelul androgenilor este bine argumentată și dovedită [118, 119, 120].

Cauzele insulinorezistenței pot fi și defectele interne ale celulelor-țintă (atât mutația genelor receptorilor insuliniци, cât și a altor gene importante pentru realizarea funcției insulinei) și factorii externi (stres, hipertermie, sepsis, înfometare, uremie, ciroză hepatică, obezitate,

diabet zaharat, sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitomă, tireotxicoză, insulinomă, etc.).

Se consideră că insulinorezistența reprezintă mecanismul universal de declanșare a SOP, iar obezitatea inhibă procesele patologice.

Această teorie are și unele neajunsuri, iată de ce oponentii vin cu contraargumente precum: deși insulinorezistența este prezentă în obezitate și diabetul zaharat de tip II, aceste paciente nu au hiperandrogenie și SOP. Mai mult ca atât, insulinorezistența se întâlnește la 25-60% dintre femeile obeze care nu au SOP [66].

Se presupune că există o predispoziție genetică la acțiunea stimulatorie a insulinei asupra sintezei androgenilor la nivel de ovar [181-183].

La moment, teoria ovariană și suprarenală a genezei SOP și-a pierdut din importanța inițială și are tot mai puțini susținători, deoarece în urma numeroaselor cercetări au fost obținute dovezi concludente ale inconsistenței acesteia.

Printre factorii etiologici, care condiționează dezvoltarea SOP, factorul genetic ocupă un loc central [163]. În anii '80 și '90 Givens, Cohen și Simpson au continuat cercetarea rolului acestuia în dezvoltarea SOP [90, 140, 204, 205].

Cercetările lui Givens și coaut., au arătat că SOP este ereditar, deși printre rudele acestor paciente se întâlnesc cazuri fără insulinorezistență și cu hiperlipidemie în sânge [140]. Transmiterea genetică pe unica genă dominantă este, totuși, puțin probabilă. Majoritatea clinicienilor presupun că doar 5-10% dintre rudele de prima linie au semne clinice ale patologiei, ceea ce este mai caracteristic pentru o cercetare mai poligenă. După analiza a 37 de gene, Givens a presupus existența încă a unei gene, responsabile de declanșarea SOP – gena folistatina [140]. Deși aceste presupuneri nu au fost demonstrate prin studii de amploare, hiperactivitatea folistatinei se poate încadra în concepția potrivit căreia SOP este un sindrom în care hiperactivitatea creșterii foliculilor normali este determinată, posibil, de dereglarea secreției insulinei.

Anamneza familială reprezintă un aspect important în aprecierea rolului factorilor ereditari în transmiterea SOP. Studiile întreprinse de mai mulți cercetători au arătat că fetele pacientelor cu SOP frecvent prezintă dereglări ale ciclului menstrual și ale funcției reproductive [60, 87].

Majoritatea clinicienilor consideră tipul de transmitere a SOP drept unul poligen și multifactorial, câteva gene controlând caracterul poliorganic al patologiei, de aceea caracterele fenotipice ale SOP sunt diferite [38, 68].

În ultimii 10 ani, cercetătorii acordă importanță deficitului 21-hidroxilazei, care

controlează steroidogeneza în suprarenale [70,71]. Utilizarea markerilor hormonal și imunologici în diagnosticul contemporan al insuficienței 21-hidroxilazei permit aprecierea unui grad diferit de defect al fermentului și, respectiv, facilitarea profilaxiei acestei patologii ereditare [70, 71]. La moment sunt actuale studiile moleculare pentru identificarea genelor specifice, implicate în patogeneza SOP [110, 126, 163, 174].

Așadar, implicarea factorilor genetici și de mediu în declanșarea SOP este confirmată de existența formelor familiale ale patologiei cu afectarea funcției reproductive, diabet zaharat, tumori benigne sau maligne, existența la pacienți a unui indice infecțios ridicat, excese fizice și psihice frecvente, situații de stres în vârsta pubertară și postpubertară. Genomul organismului și factorii de mediu pot influența expresia genelor patologice care se manifestă prin polimorfism clinic și evoluție diversă a acestei patologii.

Astfel, analizând datele din literatura de specialitate putem concluziona că SOP are origine multifactorială (cuprinde factorii de mediu, genetici și intrauterini), iar interacțiunea lor este crucială în declanșarea acestei patologii [129].

### **1.3. Principii de diagnostic a sindromului ovarelor polichistice**

În prezent, diagnosticul cert de SOP este foarte dificil de stabilit, deoarece implică, pe de o parte, examinări de durată, de cele mai multe ori iraționale, iar pe de altă parte această patologie rămâne un subiect controversat.

Conform datelor literaturii de specialitate, prima tentativă de a stabili niște criterii de diagnostic a SOP a fost făcută în 1990 în cadrul conferinței internaționale NIH/ SUA, unde au fost enunțate următoarele criterii ale SOP: semne clinice și biochimice ale hiperandrogeniei, anovulația cronică și excluderea altor cauze ale hiperandrogeniei [38].

Odată cu studierea unor noi aspecte ale patogeniei SOP și perfecționarea tehnologiilor de diagnostic a devenit clară acest sindrom include un spectru mult mai mare de acuze, simptome și semne instrumental-diagnostice ale disfuncției ovariene, decât părea anterior [38].

Astfel, ESHRE/ ASRM (2003) a stabilit noi criterii ale SOP [1, 68, 70, 210]:

- Îmbinarea hiperandrogeniei cu semne morfologice de polichistoză ovariană pe fond de ciclu menstrual regulat în lipsa ovulației foliculilor;
- Îmbinarea disfuncției menstruale cu semne USG de polichistoză ovariană în lipsa hiperandrogeniei;
- Îmbinarea disfuncției menstruale cu hiperandrogenia în lipsa semnelor USG certe de polichistoză ovariană.

Conform acestor criterii, SOP reprezintă atât un sindrom al disfuncției ovariene (dereglări de ciclu menstrual, anovulație cronică, sterilitate), cât și criterii specifice, manifestate prin hiperandrogenie și semne morfologice de „ovare polichistice” [1, 70, 210].

Diagnosticul de SOP se stabilește nu doar în prezența triadei de semne (hirsutism, dereglări de ciclu menstrual, sterilitate), dar și a cel puțin două dintre criteriile care caracterizează SOP.

Hiperandrogenia se poate suspecta la pacientele cu exces de pilozitate ca rezultat al unui examen sau/și prin aprecierea hormonilor sexuali masculini în serul sanguin. Este binecunoscut faptul că pilozitatea este într-o conexiune strânsă și cu criteriile de personalitate, particularitățile etnice, dar și cu sensibilitatea țesuturilor-țintă.

Conform datelor publicate de Balen și coaut., hirsutism acuză cca 70% dintre pacientele cu SOP [75]. Pentru aprecierea caracteristicii hirsutismului majoritatea cercetătorilor folosesc scorul Ferriman-Gallwey.

Manifestările clinice ale hiperandrogeniei pot fi, de obicei, slabe sau moderate. Uneori, în cazul identificării pacientelor cu SOP „ahirsutice”, diagnosticul trebuie confirmat prin examene de laborator suplimentare în vederea determinării unui nivel ridicat al hormonilor androgeni în serul sanguin (hiperandrogenie asimptomatică).

La pacientele cu SOP, virilizarea (hipertrofia clitorului, modificarea timbrului vocal, hipertrofia masei musculare în regiunea centurii scapulare, acnee vulgaris) se întâlnește mai rar și, de obicei, se dezvoltă treptat. Printre cele 556 de femei cu SOP diagnosticat ultrasonografic, alopecia s-a apreciat doar la 8%, iar hirsutismul la 61%.

Pentru stabilirea unui diagnostic cert de SOP este necesară o diferențiere clară de patologii care au un tablou clinic de hiperandrogenie (hiperplazia congenitală a suprarenalelor, tumorile androgeno-secretoare, sindromul Cushing, hipogonadism hiperprolactinemic, hipoteroză primară) [34, 131].

Un alt criteriu clinic necesar pentru stabilirea diagnosticului de SOP este dereglarea ciclului menstrual stabilită, cel mai frecvent, odată cu survenirea menarhei.

Astfel, Balen și coaut. confirmă în baza propriilor studii că dereglarea ciclului menstrual de tip oligo-/ amenoree este un criteriu de diagnostic al SOP, fiind prezent la 70% dintre pacientele cu acest sindrom [75]. Menometroragia, menoragia și metroragiile disfuncționale sunt manifestări mai rare, atestate la 4-14% dintre paciente [115, 116], cauzate preponderent de hiperplazia stratului endometrului.

Supraponderabilitatea, apreciată în cazul în care indicele de masă corporală (IMC) înregistrează valori mai mari de 25 mg/m<sup>2</sup>, se atestă la 35-50% dintre pacientele cu SOP [43, 44,

178, 186].

La pacientele cu SOP și indicele de masă corporală normală frecvența hirsutismului este de 56-58%, la cele supraponderale atinge 70-75% [108, 113, 117, 137, 141]. La pacientele cu un IMC mai mare ca  $30 \text{ kg/m}^2$  frecvența sterilității crește cu 40%.

Conform datelor din literatura de specialitate, o tendință analogă se atestă și la capitolul dereglarea ritmului menstruației [175, 220]. Prin urmare, la pacientele cu exces ponderal semnele bolii sunt mai pronunțate.

Rezultatele mai multor studii arată că dereglarea metabolismului lipidic inhibă anumite momente-cheie în procesele biochimice, care constituie baza patogenezei maladiei [43]. În ultimii ani s-a stabilit că în SOP este frecvent atestată insulinorezistența (IR) și hiperinsulinemia compensatorie, dereglarea metabolismului glucidic și lipidic după tipul diabetic [48, 63, 111, 117, 180].

Conform rezultatelor unor studii clinice și de laborator, un grup separat de paciente cu SOP obeze, cu hiperinsulinemie și rezistență la insulină, prezintă hiperpigmentări și hiperkeratoze (în regiunea fosei axilare, sub glanda mamară, în regiunea tălpilor), așa-numitul *acanthosis nigricans*, care nu se determină la pacientele obeze fără SOP [137, 141, 179].

Pentru diagnosticarea SOP trebuie evaluată hiperandrogenia, sursa căreia, conform datelor literaturii de specialitate, este de origine ovariană [89, 108].

Conform datelor publicate de Couzinet B. și coaut., nivelul testosteronului liber la 88% dintre pacientele cu SOP este mai ridicat decât la pacientele sănătoase fără hirsutism sau cu hirsutism în dereglarea ovulației de altă etiologie, cauzată de activitatea  $5\alpha$ -reductazei, ultima fiind normală sau ridicată, determinată genetic sau etnic [96].

Deși sursa de bază a hiperandrogeniei sunt ovarele, la o parte dintre pacientele cu SOP se apreciază o hiperandrogenie de etiologie suprarenală. Couzinet B. și coaut., studiind cca 138 de femei cu hiperandrogenie prezentă sau presupusă (în baza anamnezei sau semnelor externe), la 40-70% dintre ele au depistat un nivel ridicat al androstendionului sau dehidroepiandrosteronului [96].

Majoritatea cercetătorilor explică perturbarea steroidogenezei în suprarenale în caz de SOP prin dereglarea activității 17-hidroxilazei și 17,20-liazei, citocromului P-450c17, care deține funcția-cheie în reglarea sintezei androgenilor în suprarenale și ovare [157, 180, 182, 223].

Pentru aprecierea sursei hiperandrogeniei se realizează proba cu Dexametazon care are capacitatea (ca și toți glucocorticoizii) de a inhiba secreția adrenocorticotropului de către lobul anterior al hipofizei, care determină inhibiția secreției de androgeni de către suprarenale. Proba se apreciază după reducerea în plasma sângelui a T, 17-oxiprogesteronului și DHEAS, iar în



urina de 24 ore a 17-ketosteroizilor. La scăderea acestora cu 50-75% față de valorile inițiale, proba poate fi considerată pozitivă, atestând ca sursă de androgeni suprarenalele, iar scăderea cu 25-30% indică ca sursă a androgenilor ovarele [74].

Importanță diagnostică are și studierea funcției stratului cortical al suprarenalelor în condițiile stimulării hormonului adrenocorticotrop. Se disting două grupe de oameni: purtători și nepurtători de defect al genei 21-hidroxilaze [180]. Printre pacientele cu SOP, 67% sunt purtătoare ale acestui defect și doar 33% nepurtătoare. Nivelurile bazale ale 17-oxiprogesteron capronatului și DHEAS rămân la valori înalte la pacientele purtătoare (insuficiență enzimatică), favorizând dezvoltarea hiperandrogeniei. La nepurtătoare mai rar se constată dereglări de ciclul menstrual, menarhă târzie, o parte dintre ele rămân însărcinate și nasc, pe când cele purtătoare acuză mai frecvent sterilitate primară.

Un alt parametru, pe larg utilizat în diagnosticul SOP, este valoarea ridicată a raportului LH/FSH. Aceasta se explică prin dereglarea formării neurotransmițătorilor în regiunea hipotalamică, cu scăderea ulterioară a influenței dopaminei endogene și  $\beta$ -endorfinei asupra sistemului inhibitor al gonadotropin-releasing hormonului [92, 101].

Modificarea ritmului circadian al Gn-RH este însoțită de creșterea nivelului LH și de nivelul scăzut de concentrația normală a FSH, în urma căruia se apreciază raportul specific LH/FSH pentru SOP. Creșterea acestui raport de 2,5 și mai mult este specifică pentru SOP [166].

În ultimii ani au fost obținute date care explică neconcordanța dintre secreția LH și FSH la pacientele cu SOP printr-o serie de factori: efectul latent al estradiolului și estronei asupra secreției FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilității FSH la acțiunea stimulatorie a Gn-RH; nivelul ridicat al inhibinei capabile selectiv să micșoreze secreția FSH [114].

Unele studii au indicat valori ridicate ale raportului LH/FSH și la femeile sănătoase în faza foliculară timpurie a ciclului menstrual [80, 166].

Examinarea histologică a biopsatului endometrial la pacientele cu SOP atestă proliferare excesivă. Unii autori indică prezența modificărilor hiperplastice la nivelul endometrului, inclusiv hiperplazie glandular-chistică și polipoză [38, 42].

Prezența hiperplaziei endometrului și chiar a adenocarcinomului endometrial este cunoscută de mult, iar datele despre prevalență sunt contradictorii. Frecvența proceselor hiperplastice ale endometrului la aceste paciente variază de la 20% până la 50% și mai mult, iar frecvența adenocarcinomului de la 1% până la 25%. Conform datelor publicate de Геворкян M.A. (2002), frecvența hiperplaziei endometrului la pacientele cu SOP pur reprezintă 19,5%, iar a adenocarcinomului 2,5% [23].

În ultimii ani, pacientele cu SOP au fost incluse în grupul de risc pentru stări precanceroase și cancer endometrial [38].

Dezvoltarea proceselor hiperplastice la nivelul endometrului pe fond de SOP este recunoscută la nivel mondial, deși în ultimul timp apar din ce în ce mai multe studii care confirmă o pondere mai mare a asocierii SOP cu miomul uterin sau cu endometrioza care decurg, de cele mai dese ori, asimptomatic, iar diagnosticul se stabilește abia în timpul intervenției laparoscopice pentru SOP [103].

Rezultatele examinării glandelor mamare în SOP sunt contradictorii. În literatura de specialitate există date, care confirmă un procent ridicat al proceselor involutive în glandele mamare la majoritatea pacientelor cu SOP [31, 32].

Datele contradictorii din literatura de specialitate, rezultatele numeroaselor studii efectuate în țările CSI, în cele europene și în SUA demonstrează că diagnosticul de SOP nu poate fi stabilit doar în baza tabloului clinic. Determinarea concentrației hormonilor în sânge este o procedură dificilă și costisitoare, însă veridicitatea diagnosticului de SOP în acest caz este de 70% [210].

Laparoscopia se încadrează în investigațiile invazive, care necesită utilaj special și specialiști bine pregătiți, ceea ce limitează aplicarea acesteia pe larg în practică.

Tabloul macroscopic al SOP în timpul intervenției laparoscopice prezintă anumite particularități. Ovarul este, de obicei, de formă ovală și de 1,5-2 ori mai mare decât dimensiunile normale, de culoarea perlei, cu capsula netedă, în legătură cu lipsa stigmatelor de ovulație. Dimensiunile ovarelor sunt mărite simetric, bilateral, mai rar unilateral și asimetric. La un număr nesemnificativ de paciente dimensiunile ovarelor nu depășesc norma [49, 53].

Ovarele polichistice, comparativ cu cele normale, au o densitate mai mare. Tunica albuginea este de 8-15 ori mai groasă, ca rezultat al excesului de androgeni și moartea aparatului folicular ca urmare a modificărilor distrofice. Grosimea capsulei poate atinge 500-600 nm. Există date despre o corelație dintre gradul de manifestare a hiperandrogeniei și grosimea tunicii albuginea în SOP. Sub aceasta persistă o masă enormă de foliculi atreziați chistic, persistenți. Foliculii atreziați se caracterizează prin hiperplazia țesuturilor tecale care, după părerea majorității autorilor, reprezintă unul dintre criteriile distinctive ale SOP [26, 31, 33].

În procesul de atrezie chistică, epiteliul folicular degenerază și, ca rezultat, majoritatea acestor foliculi sunt lipsiți de stratul granulos [49, 115].

Certitudinea semnelor morfologice apreciate în timpul intervenției laparoscopice permit stabilirea, cu cea mai înaltă precizie, a diagnosticului de SOP.

Datele literaturii de specialitate atestă semne laparoscopice absolute și relative

(Хомасуридзе А.Г.,1998).

*Semne laparoscopice absolute:*

- Tunica netedă, fără stigme de ovulație, fără desen vascular;
- Prezența a 10 și mai multe chisturi atreziante (diametrul 0,1-1,2 cm);

*Semne laparoscopice relative:*

- Reducerea dimensiunilor anteroposterioare ale corpului uterin;
- Dimensiuni bilateral mărite ale ovarelor;
- Lipsa corpului galben;
- Lipsa lichidului peritoneal liber.

Cea mai informativă și accesibilă metodă de diagnostic al SOP trebuie considerată ultrasonografia organelor bazinului mic. Caracterul neinvaziv permite examinarea repetată și realizarea unui monitoring a eficacității terapiei curative [76 - 78, 80].

În viziunea mai multor autori, stabilirea diagnosticului de SOP cu ajutorul examenului ecografic nu prezintă nici o dificultate [85, 93, 103].

Pentru SOP este caracteristică mărirea simetrică a ovarelor cu formarea modificărilor mici chistice în stratul cortical și îngroșarea semnificativă a tunicii albuginee [83].

Conform datelor prezentate de S.Took și coaut., volumul ovarelor în cazul SOP ajunge la 9,5-17,3 cm<sup>3</sup> (în medie cca 12,9 cm<sup>3</sup>), ceea ce întrece cu mult norma (3-8 cm<sup>3</sup>) [168, 213].

S. Took și coaut., la 73% [213], J. Adams și coaut., [67] la 92% dintre pacientele cu SOP au observat în ovare până la 10 chisturi mici cu diametrul de 2-8 mm, repartizate de obicei la periferie, un volum ridicat al stromei ovariene și o creștere a volumului acestora [51].

Дедов, И.И. și coaut., au folosit cu succes metoda ultrasonografică pentru aprecierea eficacității tratamentului hormonal în SOP [25]. În toate cazurile de tratament cu succes, ovarele s-au micșorat în dimensiuni și s-a redus numărul de chisturi vizualizate.

După cum rezultă din majoritatea studiilor, pentru diagnosticul de SOP este obligatorie prezența în ovare a minimum 10 chisturi ecogen-negative cu diametrul de 8-10 mm, repartizate la periferie [27, 38] care la ultrasonografie se prezintă.

Conform conceptului actual, un parametru ecografic important pentru SOP îl reprezintă lipsa unui folicul dominant în urma unui control dinamic asupra stării ovarelor [81, 82].

Unii autori sunt destul de critici vizavi de importanța USG în diagnosticul SOP. Unele studii confirmă faptul că la 30% dintre pacientele cu această patologie nu s-au descoperit modificări în dimensiunile și structura ovarelor [103]. La pacientele cu dimensiuni mărite ale ovarelor, vizualizarea chisturilor mici s-a constatat doar în 40% din cazuri.

Există, de asemenea, dovezi că examinarea ecografică a ovarelor nu este necesară pentru diagnosticarea SOP, deoarece nu are suficientă valoare demonstrativă în lipsa altor criterii clinico-biochimice [108, 215].

Pentru aprecierea frecvenței acestei patologii, Манушарова P.A. și coaut. propun nu doar diagnosticul în baza examenului ecografic, dar și a indicelui utero-ovarian care prezintă raportul volumului mediu al ambelor ovare la grosimea uterului [34, 159].

În urma cercetărilor s-a stabilit că dacă indicele utero-ovarian depășește 3,5, atunci în 91% din cazuri se poate stabili diagnosticul de SOP, iar valorile acestui indice mai mici de 3,5, în 85% din cazuri indică prezența ovarelor de dimensiuni normale. Siguranța diagnosticului de SOP în baza indicelui utero-ovarian este de 88%.

Unul dintre criteriile ecografice de bază în SOP este un volum ovarian mărit, care se apreciază după o formulă standard:

$$V = 0,5236 \times L \times W \times T, \quad (1.1)$$

*unde: L – lungimea, W – diametrul anteroposterior; T – dimensiunile oblice ale ovarului.*

Rezultatele cercetărilor mai multor autori au arătat că în normă volumul unui ovar poate varia de la 4 cm<sup>3</sup> până la 13 cm<sup>3</sup> [34].

În 2003, un grup de cercetători, care au studiat aspectul diagnosticului SOP, au ajuns la concluzia că pragul volumului ovarian ar trebui să fie de 10 cm<sup>3</sup>.

În diagnosticarea SOP este foarte importantă aprecierea structurii macro- și microscopice a gonadelor. Unul dintre criteriile macroscopice de bază este mărirea bilaterală (de 2-6 ori) a ovarelor cu prezența numeroșilor foliculi atreziati chistic. Suprafața ovarelor este netedă, semnele ovulației lipsesc, capsula este îngroșată, albicioasă.

Tabloul histologic al SOP: scleroza capsulei ovarelor cu îngroșarea de până la 600 μm, hiperplazia stromei ovarelor; atrezia chistică a foliculilor; hiperplazia (uneori cu luteinizare) a celulelor tunicii interne a foliculilor.

Astfel, SOP continuă să prezinte o problemă de diagnostic din cauza lipsei unei metode universale de diagnostic. Tabloul clinic al acestei patologii indică la necesitatea unui complex de investigații. Anovulația și hiperandrogenia pot fi confirmate prin examinări hormonale. Examenul ultrasonografic este o metodă neinvazivă, înalt informativă, care poate fi considerată metodă standard de diagnostic a SOP [108].

#### **1.4. Tratamentul conservativ al sindromului ovarelor polichistice**

Cauza de bază a infertilității în SOP, ca și în alte forme ale infertilității endocrine la femei, este anovulația, mecanismele căreia sunt descrise în capitolul de etiopatogeneză.

Veriga principală în tratamentul anovulației are la bază restabilirea lanțurilor deteriorate în sistemul hipotalamo-hipofizar-ovarian, ca rezultat obținându-se creșterea foliculilor, ovulația unui folicul dominant cu formarea ulterioară a unui corp galben integrat.

În unele cazuri, restabilirea ciclurilor menstruale ovulatorii la pacientele cu SOP este posibilă prin indicarea unei terapii nespecifice: scăderea masei corporale, utilizarea unor preparate capabile să diminueze insulinorezistența și a unor preparate care acționează asupra neuromediatorilor.

Modificări ale modului de viață, precum dieta și exercițiul fizic, sunt considerate tratament de prima linie pentru pacientele cu SOP, în special, obeze. La 30% dintre aceste paciente, scăderea în greutate s-a asociat cu restabilirea ciclurilor ovulatorii, îmbunătățirea nivelului glicemic și profilului lipidic [48].

Tratamentul farmacologic este rezervat pentru așa-numitele dereglări metabolice, hirsutism și dereglări de ciclu menstrual. Preparatele medicamentoase utilizate în acest scop sunt COC, Metformina, anti-androgenii, Spironolactona, Prednisolonul.

Conform datelor din literatura de specialitate, eficacitatea acestor metode nu este înaltă, doar 15% dintre ginecopate devin gravide, doar cele tinere, cu o anamneză a bolii neîndelungată și care nu au administrat tratament anterior.

Tratamentul pacientelor infertile cu SOP prezintă multe controverse. Deși s-au obținut succese evidente în inducerea ovulației și survenirea sarcinii, restabilirea funcției reproductive este posibilă doar în 50% din cazuri [127, 150, 152].

Inițierea oricărui tratament trebuie anticipată de consilierea preconcepțională care ar trebui să aibă drept scop modificarea modului de viață, în special reducerea masei corporale, abandonul fumatului și alcoolului.

Tratamentul de prima linie pentru inducerea ovulației rămâne Clomifen Citratul.

K. Harrison și coaut., (1991) susțin cu fermitate: Clomifen Citratul joacă un rol important în tratamentul anovulației determinată de disfuncția hipotalamică și hipofizară, este unul dintre preparatele eficiente și inofensive, frecvent indicat incorect și pentru o perioadă îndelungată [152].

Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG) și Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada (SOGC) recomandă CC în calitate de tratament de

prima linie în stimularea ovulației [219].

Tratament de linia a doua în anovulație, în caz de eșec al CC, este administrarea de gonadotropine exogene sau intervenția laparoscopică ovariană.

Administrarea gonadotropinelor exogene este asociată cu șanse sporite de sarcină multiplă și dezvoltarea sindromului de hiperstimulare ovariană.

Drillingul ovarian laparoscopic este eficient la 50% dintre paciente, în astfel de circumstanțe fiind necesar tratamentul medicamentos suplimentar.

Tratament de linia a treia, recomandat în anovulație, este FIV.

**Clomifen Citratul.** Conform datelor din literatura de specialitate, majoritatea sarcinilor survenite prin terapia cu CC apar în primele 6 cicluri ovulatorii, la atingerea dozei de CC de 100 mg/zi, mai rar de 150 mg/zi [4, 25, 34].

Deși este utilizat pe scară largă, în ultimii ani apare tot mai frecvent noțiunea de Clomifen Citrat-rezistență, fenomen atestat la cca 30% dintre paciente.

Mai mulți cercetători au stabilit un șir de parametri în baza cărora poate fi prognozată Clomifen Citrat-rezistența: vârsta, IMC, nivelul estrogenilor, dimensiunile ovarelor. A fost elaborată și o scală specială de măsurare, luând în considerare parametrii de screening: indicele androgenilor liberi, calculat după formula:  $T \times 100 / SSG$ ; IMC, volumul mediu ovarian și tipul de dereglare a ciclului menstrual (oligo-/ sau amenoreea) [38].

Джабраилова Д. М. М. (2002), în grupul pacientelor Clomifen Citrat-rezistente a inclus atât paciente care nu au reacționat la administrarea preparatului, cât și pacientele care au reacționat la administrarea CC și la care, ca rezultat, a survenit sarcina [28]. Autorul a ajuns la concluzia că Clomifen Citrat-rezistența poate surveni din start, la o grupă anumită de paciente, sau se dezvoltă în timp și în funcție de vârsta pacientei.

**Inhibitorii aromatazei** au fost sugerați ca alternativă la tratamentul cu Clomifen Citrat, deoarece discrepanța dintre ovulație și rata survenirii sarcinii cu Clomifen Citrat a fost atribuită efectului său antiestrogenic [141]. Inhibitorii aromatazei, spre deosebire de CC, nu epuizează receptorii estradiolului și nu au efect periferic antiestrogen asupra endometrului [143].

Letrozolul, cel mai utilizat preparat din grupul inhibitorilor aromatazei, și-a demonstrat eficacitatea în inducerea ovulației și survenirea sarcinii la pacientele cu SOP, cicluri anovulatorii și răspuns inadecvat la acțiunea Clomifen Citratului, și îmbunătățirea răspunsului ovarian la FSH [170].

La compararea ambelor grupe de paciente (tratate cu CC și cu inhibitori ai aromatazei) s-a constatat că rata survenirii sarcinii cu Letrozol este de 27,5% versus 19,1% la administrarea de CC.

Unii autori menționează un număr mai mic de foliculi dominanți, lipsa sindromului de hiperstimulare ovariană și sarcina multiplă, o grosime a endometrului mai mare la administrarea inhibitorilor aromatazei comparativ cu Clomifen Citratul [170].

**Metformina.** Una dintre cauzele anovulației asociată cu SOP este insulinorezistența și hiperinsulinemia [142, 151, 172, 187]. Metformina are impact asupra insulinei, mișorează nivelul total și liber al androgenilor, cu îmbunătățirea semnelor clinice de hiperandrogenism și sensibilitate insulinică, reduce greutatea corporală, restabilește ciclurile menstruale regulate. Conform datelor literaturii de specialitate, Metformina a restabilit ovulația la 78-96% dintre paciente [184, 194].

Rezultatele obținute indică la eficacitatea și siguranța administrării Metforminei ca agent solitar sau în combinație cu Clomifen Citratul sau cu gonadotropine pentru inducerea ovulației la pacientele cu SOP hiperinsulinemic [219].

Nu este clar dacă Metformina, care are și acțiune de diminuare directă a androgenilor din ovar, va fi de ajutor tuturor pacientelor cu SOP care doresc să procreeze. Inducerea ovulației cu CC, singular sau în asociere cu Metformina, contribuie la diminuarea hirsutismului la pacientele hirsutice infertile cu SOP. Nu este demonstrat încă științific dacă Metformina contribuie la diminuarea ratei avorturilor spontane, frecvent asociate cu SOP.

**Terapia cu gonadotropine** este, de obicei, următorul pas de stimulare a ovulației în caz de eșec cu Clomifen Citrat (la folosirea CC în doză de până la 150 mg timp de 4–6 cicluri și lipsa sarcinii). Complicațiile de bază ale terapiei cu gonadotropine sunt sindromul de hiperstimulare ovariană și sarcina multiplă, determinată de dezvoltarea multiplă a foliculilor.

Un studiu efectuat de Hamilton–Fairley & Franks a raportat o rată a sarcinilor multiple de 15-20% și a sindromului de hiperstimulare ovariană severă de 4,6% post-terapie cu gonadotropine [150].

Pentru a reduce rata complicațiilor ca urmare a dezvoltării multiple a foliculilor a fost elaborat Protocolul cu doze mici de FSH [71, 151, 200]. Principiul acestui protocol constă în inițierea tratamentului cu doze minimale de gonadotropine timp de 14 zile, cu creșterea treptată a acestora la necesitate, la interval de cel puțin 7 zile, până la inițierea dezvoltării foliculilor [200]. Această metodă de tratament cu gonadotropine are drept scop asigurarea dezvoltării unui singur folicul dominant în schimbul unui număr mare de foliculi, astfel evitându-se complicații precum sindromul de hiperstimulare ovariană și sarcină multiplă.

Capacitatea agoniștilor Gn-RH de a supresa concentrația LH înainte și în timpul stimulației ovariene le-a asigurat un loc indiscutabil în protocoalele de FIV. Unii savanți au raportat, de

asemenea, survenirea unui număr mai mare de sarcini, o calitate mai bună a oocitelor și o rată mai redusă a avorturilor spontane [200]. Teoretic, prin supresia concentrațiilor de LH, agoniștii Gn-RH ar trebui să excludă luteinizarea precoce și să micșoreze rata avorturilor spontane [88].

Agoniștii Gn-RH nu au devenit tratamentul standard al inducerii ovulației în SOP deși s-a înregistrat o rată înaltă a sarcinilor și o rată mai mică a avorturilor spontane la pacientele care au combinat agoniștii cu gonadotropinele, când concentrațiile LH erau înalte [200]. Există o serie de motive care cauzează acest anacronism. Tratamentul cu agoniști Gn-RH și doze mici de gonadotropine este de durată, necesită mai multe gonadotropine pentru a atinge ovulația, are o prevalență mai mare de dezvoltare a foliculilor multipli și, drept consecință, o rată mai mare a sindromului de hiperstimulare ovariană și sarcină multiplă.

Antagoniștii au unele avantaje față de agoniști și pot fi utilizați în tratamentul SOP anovulator. În primul rând, antagoniștii acționează după mecanismul de selectare competitivă ceea ce permite o modelare a gradului de supresie hormonală prin ajustarea dozei. Ulterior ei inhibă eliberarea de gonadotropine în câteva ore. În comparație cu ciclurile de tratament cu agoniști, antagoniștii ar oferi avantajul teoretic al unui ciclu de tratament mai scurt, promit o rată de concepere mai înaltă și mai puține avorturi spontane, reduc cantitatea de gonadotropine necesară și măresc incidența ovulației monofoliculare, cu o reducere a prevalenței sindromului de hiperstimulare ovariană și a sarcinii multiple.

**Alte preparate.** Anti-androgenii, precum Spironolactona, sunt eficiente în hirsutism. Astfel, Spironolactona în doză de 50-100 mg de 2 ori pe zi, este un tratament primar eficient în hirsutism. Din cauza unui potențial efect teratogenic, pacientele solicită alt preparat anti-androgenic, de obicei COC. Reacțiile adverse ale Spironolactonei includ disconfort gastrointestinal și dereglări de ciclu menstrual.

### **1.5. Tratamentul chirurgical în sindromul ovarelor polichistice**

Eficiența metodelor contemporane de tratament chirurgical pentru inducerea ovulației la pacientele Clomifen Citrat-rezistente a fost demonstrată de rezultatele monitorizării post-operatorii îndelungate a acestor paciente.

Tratamentul chirurgical al infertilității la pacientele cu SOP are o istorie îndelungată, caracterizată prin perioade de optimism și dezamăgiri. Analiza datelor tratamentului chirurgical în SOP arată o eficacitate înaltă: restabilirea ciclului menstrual la 50-90% dintre paciente [90, 91, 134, 135].

Istoria SOP este legată de numele a doi cercetători, Stein și Leventhal, care primii au



descriș această patologie și au presupus eficacitatea rezecției cuneiforme a ovarelor în tratamentul acesteia [206].

Rezecția cuneiformă prin laparotomie necesită înlăturarea a 75% din fiecare ovar și, frecvent, are drept consecință dezvoltarea unui proces aderențial extins în bazinul mic [56, 75]. Acest tip de intervenție implică și un răspuns major din partea sistemului simpato-adrenal, ceea ce duce la micșorarea rezervelor naturale ale organismului, ulterior, influențează și fertilitatea feminină. Din cauza procesului aderențial pronunțat post-intervenție, în 1970 rezecția cuneiformă prin laparotomie a devenit mai puțin populară, clinicienii dând preferință terapiei medicamentoase pentru inducerea ovulației.

La moment, alternativă în caz de acces minimala terapie cu gonadotropine a pacientelor Clomifen Citrat-rezistente, este laparoscopia chirurgicală [20, 24]. Pe lângă excluderea celorlalte cauze de infertilitate, aceasta asigură micșorarea riscului survenirii sarcinii multiple, hiperstimulării ovariene și nu necesită un monitoring ultrasonografic strict.

Analiza eficacității tratamentului chirurgical în SOP a arătat că rezultate pozitive se obțin doar la un anumit grup de paciente. Astfel a fost stabilită o anumită categorie de pacientecărorale este indicat tratamentul chirurgical.

Criteriile de selecție sunt destul de clare:

- volumul ovarelor mai mare de 10 cm<sup>3</sup>;
- mărirea volumului stromei ovariene;
- repartizarea foliculilor de tipul șirag de mărgel;e;
- nivelul ridicat al LH și/ sau androgenilor (Cohen J., 2000; Homburg R., 2001).

Unii autori raportează aceste criterii la forma ovariană a SOP pentru care și este indicat tratamentul chirurgical [28].

Conform datelor din literatura de specialitate, după tratamentul chirurgical ciclul menstrual se restabilește la 50-95% dintre paciente, iar sarcina survine la 20-50% [38].

Noile metode laparoscopice de tratament în SOP cu implicare minimală câștigă teren în fața tratamentului hormonal [112]. Prin metoda laparoscopică este posibilă rezecția cuneiformă a ovarelor, dar și distrugerea stromelor ovarelor cu ajutorul energiei termice, electrice și laserului. Prioritatea metodei laparoscopice în SOP este îmbinarea unei informații maxime cu un traumatism minim, micșorarea probabilității apariției procesului aderențial în bazinul mic, posibilitatea de a înlătura simultan și alte cauze ale infertilității, defect cosmetic minim post-intervenție, durata spitalizării redusă [102].

De rând cu avantaje există și o serie de neajunsuri ale tratamentului chirurgical: riscul

anestezic, posibilele complicații în timpul implicării chirurgicale, riscul formării aderențelor și, cel mai periculos, riscul afectării aparatului folicular al ovarelor până la castrare [112]. Astfel de complicații sunt destul de periculoase pentru funcția reproductivă a pacientei, iar uneori chiar incoercibile.

Aplicarea în practica clinică a chirurgiei endoscopice a deschis noi perspective în tratamentul SOP [112] prin elaborarea și aplicarea în practică a diferitor modalități de intervenții la nivel de ovar: rezecție cuneiformă, rezecție cuneiformă asociată cu omento-ovariopexie pentru îmbunătățirea circulației porțiunii ovariene restante, decorticare parțială sau totală a ovarelor, cauterizarea ovarelor cu coagulator monopolar sau cu laser cu argon, diatermocoagularea, endocoagularea laparoscopică a ovarelor, demedularea ovarelor etc. [33, 52].

Biopsia (rezecția) laparoscopică a ovarelor cu ajutorul foarfecelor atraumatice asigură incizia unui sector ovarian (2 x 1,5 cm) cât mai departe de ligamentul propio-ovari, având ca rezultat micșorarea ovarului până la dimensiunile normale. Neajunsul foarfecelor atraumatice este lipsa proprietăților hemostatice, de aceea locul secționării este coagulat cu electrod monopolar punctiform sau cu foarfece bipolar, care afectează aparatul folicular.

Biopsia laparoscopică multiplă are la bază același principiu ca și rezecția, doar că biopțiile se colectează în 8-10 puncte cu foarfecele biopsic, iar dimensiunile biopțatului sunt de 0,5 x 0,5 cm. Unii autori propun suplینirea rezecției cuneiforme a ovarelor cu omento-ovariopexia, după care se constată instalarea unei funcții ovariene stabile (până la 5-7 ani), fapt care indică efectul prolongat al acestei metode de tratament chirurgical [22].

Магеламов О. А. și coaut., (2000) au efectuat un studiu în urma căruia au stabilit că realizarea laparoscopiei chirurgicale prin diatermocoagulare în SOP asigură cea mai mare rată a restabilirii ciclurilor menstruale și funcției ovulatorii, cu cea mai mică rată a recidivelor ciclurilor anovulatorii (20,1%) și cu cea mai mare rată a survenirii sarcinii (72,6%) [36].

Demedularea ovarelor constă în înlăturarea porțiunii de mijloc a ovarelor cu coagularea ulterioară a parenchimului prin intermediul trocarului introdus. Substrateoretic pentru acest tip de intervenție a servit afirmația că anume țesutul medular al ovarului este sursa excesului de androgeni. În una dintre lucrările sale Джабраилова Д. М. menționează că în caz de demedulare afectarea aparatului folicular al ovarului este minimă, iar funcția fertilă se restabilește la 94,6% dintre paciente [28].

Rezecția cuneiformă laparoscopică a ovarelor se poate realiza nu doar prin metoda descrisă mai sus, dar și prin intermediul foarfecelui electric cu hemostază simultană. Efectul hemostatic se datoreazăcoagulării proteinelor din vasele sanguine și limfatice ale țesutului

ovarian, intervenția devenind mai accesibilă întrucât nu este necesar de a schimba instrumentele, iar hemoragia este minimală.

Electrocauterizarea monopolară a ovarului are la bază un principiu identic cu cel al diatermocausterizării [22, 81, 125, 135-136, 138, 153]. În conformitate cu datele din literatura de specialitate [40], obținute în urma unei analize retrospective a electrocauterizării laparoscopice monopolare și a rezecției cuneiforme a ovarelor prin laparotomie, s-a constatat instalarea, în ambele cazuri, a ciclului menstrual bifazic pe o durată de 6 ani [139]. Printre complicațiile electrocauterizării monopolare se numără: arsurile pielii, intestinului, căilor urinare, lezarea vaselor magistrale [46, 47].

În cazul coagulării bipolare, electrodul activ este apropiat de cel pasiv, prin instalarea celui de-al doilea în a doua branșă a instrumentului. Astfel se micșorează distanța dintre electrozi și se asigură trecerea curentului doar în limita branșelor, nu și prin organismul pacientului, ceea ce micșorează riscul complicațiilor. Principial această metodă nu diferă de diatermocausterizarea monopolară a ovarelor, cu excepția instrumentului utilizat.

Cauterizarea ovarelor prin intermediul laserului a fost propusă de J. Daniell în 1989, dar nici el și nici urmașii săi nu au obținut avantaje veridice față de alte metode [104]. Există studii care au comparat cauterizarea laser mono- și bipolară a ovarelor în SOP după tratament inefficient cu Clomifen Citrat și gonadotropine. Rezultatele au fost, practic, similare.

În intervențiile laser se folosesc laser cu argon, CO<sub>2</sub>, Nd: YAG și Ho: YAG [58, 188]. Prioritatea maximă a acestei metode constă în utilizarea instrumentelor la distanță, cu aplicarea eficientă în cazul procesului aderențial pronunțat, asigurând înlăturarea uneia dintre cauzele infertilității [52].

Așadar, utilizarea energiei laser în tratamentul chirurgical al SOP este posibilă în următoarele variante:

- Rezecția cuneiformă a ovarelor;
- Cauterizarea/ vaporizarea laser a ovarelor.

În literatură europeană și americană de specialitate aplicarea metodei laser, diatermo-coagularea cu electrod mono- sau bipolar, este numită drilling, iar în literatura rusă cauterizare. În vaporizare are loc iradierea îndelungată a țesuturilor până la evaporarea lor [59, 62, 64].

La moment este introdus în practică laser cauterizarea transvaginală a ovarelor sub ghidaj USG care are ca prioritate mini-traumatismul și lipsa totală a defectelor cosmetice pe peretele abdominal. Intervenția constă în punția fornexului posterior cu perforarea ulterioară a capsulei ovariene în 8-15 puncte, timp de 3-5 secunde, la o adâncime de 5-9 mm, cu laserul Holmium:

YAG sub ghidaj USG [58]. Acest tip de intervenție asigură intangibilitatea țesutului adiacent, metoda fiind considerată mini-traumatică și ușor realizabilă. În perioada post-operatorie se atestă creșterea și maturizarea foliculului dominant [71].

S. Campo (1998) a efectuat un studiu pe un lot semnificativ de paciente cu SOP, supuse diferitor metode de tratament chirurgical. Indiferent de metoda și energia utilizată, rezultatele au fost similare: restabilirea ovulației a avut la 79% dintre paciente, iar instalarea sarcinii la 76%[102].

Așadar, impactul tratamentului chirurgical prin drilling ovarian este incontestabil [24, 26, 30, 54, 57].

Analiza datelor din literatură [49, 50, 51] indică avantajele acestei proceduri – o prevalență înaltă a ovulației monofoliculare și, respectiv, reducerea considerabilă a ratei sarcinilor multiple comparativ cu terapia cu gonadotropine.

Posibilul avantaj al DOL este reducerea ratei avorturilor spontane [23]. Deoarece DOL este mai puțin invazivă și cauzează mai puține adeziuni pelvine decât rezecția cuneiformă a ovarelor, rezultatele sunt mai bune decât cele așteptate.

Tratamentul chirurgical laparoscopic reprezintă o terapie utilă pentru pacientele cu SOP anovulator care nu au răspuns tratamentului de prima linie cu CC, cu hipersecreție de LH, care nu-și permit o monitorizare strictă și utilizarea gonadotropinelor [24, 30].

Astfel, laparoscopia chirurgicală reprezintă standardul de aur în diagnosticul și tratamentul infertilității, iar în SOP este una dintre metodele cele mai accesibile, care asigură reducerea riscurilor de sarcină multiplă și hiperstimulare ovariană [30].

## **1.6.Hormonul anti-Mullerian – marker al rezervei ovariene**

Hormonul anti-Mullerian (AMH), numit și substanța anti-Mulleriană sau factorul anti-Mullerian, reprezintă unul dintre cei mai importanți markeri ai sistemului reproductiv feminin remarcat în ultimii ani. Aprecierea acestui hormon ovarian nesteroidian a permis studierea mai multor procese profunde de creștere și dezvoltare a foliculilor și elucidarea mai multor probleme ce țin de patogenezabolilor ginecologice. În literatura de specialitate națională nu există informații despre studii efectuate asupra activității și importanței AMH.

AMH reprezintă un dimer al glicoproteinei care contribuie la transformarea factorului  $\beta$  de creștere, iar în reglarea funcției ovariene participă împreună cu inhibinele A și B [99], care nu sunt un parametru cert de apreciere a rezervei ovariene.

O perioadă îndelungată funcția AMH în organismul feminin era necunoscută, fiind bine cunoscut însă rolul său în diferențierea sexuală masculină. AMH este secretat, începând cu perioada antenatală și terminând cu menopauza, de către celulele granuloase ale foliculilor în

creștere, de la stadiul preantral până la cel antral al foliculilor de 6-8 mm, la toate etapele de foliculogeneză. Secreția este inițiată de recrutarea foliculilor primordiali, iar nivelul maxim se atinge în foliculii preantrali. După ce foliculii ating dimensiuni de 8 mm și mai mult, nivelul AMH scade considerabil și crește activitatea aromatazei și, corespunzător, crește producerea de estradiol. Există o interconexiune clară între producerea foliculului dominant de către granuloză, estradiol și AMH [84, 107]. De asemenea s-a stabilit că foliculii dominanți și cei atreziati conțin o cantitate scăzută de AMH [86].

Rolul funcțional al AMH în faza foliculară timpurie a ciclului menstrual a fost determinat prin testarea genei AMH (AMHKO) [143]. În lipsa AMH, foliculii primordiali sunt recrutați mai rapid, ceea ce duce la creșterea lor mai accelerată, până la epuizarea rezervei foliculare primare la o vârstă fragedă. Așadar, AMH are un efect inhibitor asupra recrutării timpurii a foliculilor, prevenind intrarea foliculilor primordiali în rezerva ovariană și, respectiv, epuizarea prematură a oocitelor/ foliculilor [144]. Astfel, AMH are o importanță clinică enormă, singurul impediment fiind heterogenitatea sa moleculară care, la moment, nu este elucidată.

Nivelul AMH pe parcursul ciclului menstrual rămâne stabil și nu depinde semnificativ de valorile hormonilor gonadotropi, steroizi și inhibinelor [132]. Testarea AMH în orice zi a ciclului menstrual permite obținerea unei informații depline și certe despre starea rezervei ovariene [87]. În cadrul studiilor din domeniu s-au examinat minuțios valorile AMH în perioada unui ciclu menstrual și s-a constatat menținerea acestuia la aceleași valori pe tot parcursul acestei perioade [87].

Noțiunea de rezervă ovariană definește rezerva funcțională a ovarului și apreciază capacitatea dezvoltării unui folicul sănătos, cu un ovocit sănătos, și un răspuns adecvat la stimularea ovariană. Rezerva ovariană apreciază numărul foliculilor în ovar și depinde de factori fiziologici și patofiziologici. Capitalul folicular descrește gradual în perioada reproductivă, cu o continuă inițiere a creșterii anumitor foliculi, urmând ca majoritatea lor să fie supuși apoptozei [218]. În perioada adolescenței există cca 400 000 de foliculi, dintre care doar cca 1 000 ajung până în perioada de menopauză. Suplinirea, prin metode de stimulare, a unei rezerve ovariene normale asigură un răspuns adecvat al ovarului la introducerea inductorilor ovulației.

În literatura mondială, informația referitoare la metode neinvazive de apreciere a rezervei ovariene au început să apară prin anii '80. Până în prezent, interesul față de acest subiect crește tot mai mult, în special în legătură cu extinderea programelor de FIV. Se discută rolul noilor factori de identificare a stării funcționale a ovarelor.

O serie de studii din 2014 arată că aprecierea valorii AMH are importanță în estimarea

rezervei ovariene, dar totodată este determinantă în conduita terapeutică a anumitor patologii. Назаренко Т. А. și coaut., testând nivelul AMH la 30 de femei sănătoase și la 210 de paciente cu infertilitate, au determinat la pacientele cu infertilitate tubar-peritoneală un nivel scăzut al AMH. În baza rezultatelor obținute autorii au argumentat necesitatea utilizării valorii AMH ca indice de apreciere a rezervei ovariene [38].

Nivelul seric al AMH are un șir de beneficii comparativ cu alți markeri ai rezervei ovariene [212]. Inițial, nivelul plasmatic al AMH este stabil de la un ciclu menstrual la altul până la formarea foliculului dominant și corpului luteum [217, 220]. Comparativ, numărul foliculilor antrali și valorile FSH și E2 trebuie testate în primele 5 zile ale ciclului menstrual. De asemenea, unul dintre studiile recente a demonstrat că etnia nu influențează nivelul seric al AMH, contrar studiilor anterioare [79].

Cu toate că variațiile sunt minore, nivelul seric al AMH este util când numărul foliculilor antrali este imposibil de determinat, de exemplu la pacientele obeze, virgine sau cu ecogenitate diminuată [198]. AMH este independent de axul hipotalamo-hipofizar și nu se modifică în așa patologie ca hiperprolactinemia, amenoreea funcțională hipogonadotropă sau hipogonadismul hipogonadotrop [171].

Nivelul seric al AMH poate fi influențat de o serie de factori care trezesc controverse. Obezitatea este frecvent asociată cu un nivel mai scăzut al AMH, dar nu în toate studiile [186, 207]. Există contradicții legate și de utilizarea contraceptivelor hormonale: unii autori susțin că COC nu diminuează rezerva ovariană, pe când alții argumentează prin studii scăderea acesteia până la 29-50%, fapt care poate fi explicat prin supresia secreției gonadotropinelor [194, 199].

Van Rooj și al., studiind minuțios importanța clinică a AMH în programele de FIV au constatat că nivelul acestui hormon depinde de vârstă, nivelul bazal al FSH, nivelul inhibinei B, numărul foliculilor antrali. AMH este, de asemenea, un indicator al răspunsului la stimularea ovariană și al prognosticului de sarcină [216].

Fanchin R. și al., au stabilit că nivelul AMH are o corelație mai pronunțată cu numărul foliculilor antrali decât celelalte teste hormonale care apreciază rezerva ovariană (nivelul bazal al FSH, LH, inhibina B și estradiolul) [124, 130]. Hazout A. și al., au stabilit importanța statistică a nivelului diferit al AMH în grupul pacientelor la care a survenit sarcina în programele de FIV și la cele la care sarcina nu a survenit, vârsta, nivelul bazal al FSH, LH, inhibina B și estradiolul nu se deosebeau în ambele grupe de paciente [97, 124]. S-a apreciat că AMH este factorul care poate aprecia probabilitatea răspunsului negativ în programele de FIV [158], însă nu-l poate preveni [212].

Un grup de savanți francezi au stabilit că la aceleași femei nivelul AMH nu variază în diferite cicluri menstruale, în comparație cu nivelul bazal al FSH, inhibinei B, estradiolului și numărul foliculilor antrali [100, 109, 124]. Ebner T. și al., au stabilit că valoarea AMH poate servi drept factor de estimare nu doar a numărului de oocite obținute în cadrul programelor de FIV, dar și a calității lor. S-a demonstrat că pacientele cu un nivel ridicat al AMH au o probabilitate mai mare de a obține oocite de bună calitate, decât cele cu nivel scăzut al acestui hormon [116].

Nivelul FSH nu determină calitatea oocitelor, iar frecvența fertilizării și dezvoltării embrionilor până la stadiul de blastocit nu depinde de nivelul AMH [114, 121].

Conform datelor cercetătorilor britanici, nivelul AMH reflectă nu doar lipsa răspunsului la stimularea ovariană, dar și răspunsul extrem la preparatele FSH. După valoarea AMH poate fi prognozată probabilitatea nașterii unui copil viu după tratamentul conform programelor de FIV. Unii autorisubliniază că determinarea nivelului AMH poate ajuta la alegerea unei doze individuale de FSH, în cazul stimulării superovulației [138].

Cercetătorii australieni au demonstrat că la pacientele cu nivel scăzut al AMH (mai puțin de 2 ng/ml) nu a survenit sarcina, spre deosebire de cele cu un nivel înalt al acestui hormon. La pacientele cu AMH scăzut s-a obținut un număr mai mic de oocite, de embrioni și o frecvență mai înaltă a avorturilor spontane până la 12 săptămâni.

Data fiind implicarea sa puternică în patofiziologia SOP, nivelul seric al AMH poate fi considerat standardul de aur în diagnosticul SOP, un criteriu mai sensibil de diagnostic al acestei patologii decât numărul foliculilor antrali, deoarece reflectă statusul hormonal real, comparativ cu numărul foliculilor antrali de dimensiuni extrem de mici, imposibili de ai vizualiza ultrasonografic [185, 190].

În mai multe studii se confirmă că în SOP nivelul AMH este mai ridicat de 2-3 ori [154]. De asemenea s-a demonstrat că nivelul AMH în sânge este în strânsă corelație cu hormonii testosteron, androstendion și cu numărul foliculilor antrali [155]. La pacientele cu SOP testarea nivelului AMH poate înlocui numărarea ultrasonografică a foliculilor, dificilă la pacientele obeze [103]. Trebuie menționat faptul că nivelul crescut al AMH în SOP este condiționat nu doar de numărul mare de foliculi care secretă AMH, dar și de secreția exagerată de AMH de către granuloza acestora [84]. Nivelul ridicat al AMH în SOP depășește valorile normale încă înainte de menarhă, fenomen constatat și la fiicele pacientelor cu această patologie. Estimarea nivelului AMH a permis stabilirea instalării tardive a menopauzei la pacientele cu SOP. Cele menționate sunt o dovadă a rolului incontestabil al AMH în patogeneza acestui

sindrom [122].

Întrucât nu se știe din ce cauză în SOP foliculii rămân în dezvoltare și nu are loc dezvoltarea unui folicul dominant este dificil de a decide dacă nivelul ridicat al AMH este rezultatul stopării dezvoltării foliculilor sau această creștere joacă un rol patogenetic individual. Indiferent de caz, nivelul ridicat al AMH blochează aromataza și împiedică creșterea ulterioară a producerii estradiolului de către granuloză [85]. Cauza unei producții atât de înalte de AMH în foliculii antrali ai pacientelor cu SOP nu este cunoscută, dar există dovezi ale corelației strânse cu hormonii androgeni. A fost raportată o corelație pozitivă dintre nivelul seric al androgenilor și al AMH, o altă sursă de producere a androgenilor ar putea fi defectul intrinsec al celulelor tecale din SOP.

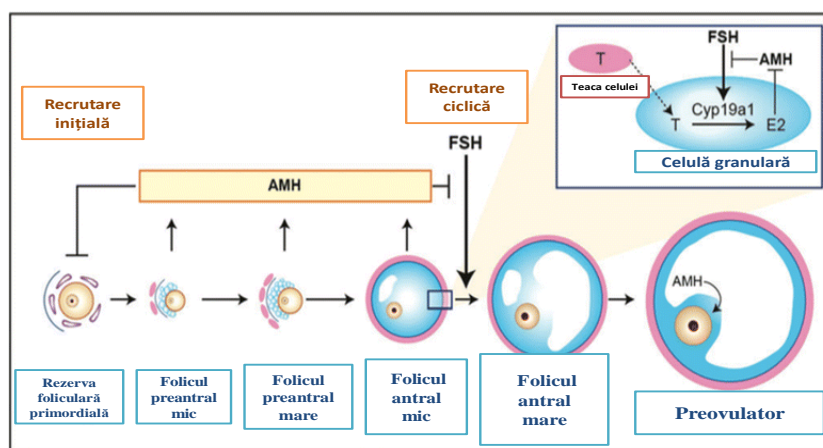


Fig. 1.1. Dezvoltarea foliculului dominant și influența AMH asupra maturizării acestuia.

Studiile au arătat că în celulele granuloase ale foliculilor pacientelor cu SOP există un număr crescut de receptori FSH pentru androgeni, AMH, dar și un nivel crescut al ARNm, care contribuie la creșterea producerii acestui hormon. A fost constatată și scăderea producerii de AMH la creșterea nivelului FSH și, dimpotrivă, creșterea producerii de AMH ca răspuns la administrarea de LH. Nivelul AMH în celulele granuloase ale foliculilor, obținute de la femeile sănătoase, nu se modifică ca răspuns la administrarea în cultură a FSH și LH [99]. Toate aceste rezultate confirmă tulburarea secreției AMH la pacientele cu SOP. Probabil, nivelul ridicat al AMH în foliculii pacientelor cu SOP determină rezistența la FSH. De asemenea, se pare că LH stimulează producerea de AMH de către celulele granuloase la pacientele cu SOP [105]. Achiziționarea receptorilor LH de către celulele granuloase la pacientele cu SOP are loc mai timpuriu [67]. Unii autori au demonstrat că LH reduce expresia genei AMHR2 în celulele granuloase, în ovarele normale și la pacientele cu SOP normo-ovulator, lucru imposibil în cazul



pacientelor cu SOP non-ovulator [106, 107]. Așadar, acțiunea prematură a LH ar putea, de asemenea, să contribuie la arestul folicular printr-un mecanism care implică AMH (Figura 1.1).

Nivelul seric al AMH este corelat cu severitatea SOP [82] și este mai înalt în caz de hiperandrogenism [83] sau dacă este prezentă oligo-/ amenoreea [97, 98]. Printr-o simplă testare serică a acestuia, un nivel ridicat al AMH poate fi considerat un criteriu al hiperandrogenismului și poate fi folosit drept item de substituție a celui de-al doilea criteriu din clasificarea de la Rotterdam [210].

În cazul adolescentelor și al femeilor tinere cu SOP este dificil, uneori, de a evalua ovarele ultrasonografic. De asemenea, poate fi dificil de a estima contribuția fiziologică sau patologică a acneei sau dereglărilor de ciclu menstrual, nivelul seric al AMH fiind în acest caz o alternativă reală recomandată de către Asociația Americană a Endocrinologilor Cliniciști [83].

Amer și al., studiind impactul COC asupra AMH la pacientele cu SOP și la femeile sănătoase, au stabilit că după 6 luni de administrare a COC nivelul AMH nu s-a modificat, pe când volumul ovarelor, numărul total al foliculilor, nivelul FSH, LH, estradiolului și testosteronului s-au micșorat, fapt confirmat statistic [61].

La moment există doar câteva studii care au examinat puterea de predicție a nivelului seric al AMH ca răspuns la administrarea CC. Mahran et al., au propus o valoare limită a AMH de 3,4 ng/ml mai sus de care se dezvoltă rezistență la CC, sugerându-se necesitatea administrării unei doze de CC mai mari din start [171].

Administrarea Metforminei (în mediu 1500 mg/zi) pe parcursul a 6 luni pacientelor cu SOP a generat o scădere statistic considerabilă a valorii AMH [156].

Hazaout și al., au studiat influența preparatelor agoniste ale liuliberinei în programele de FIV asupra unor indicatori ai rezervei ovariane: AMH, inhibina B, FSH, estradiolul și numărul foliculilor antrali. În baza rezultatelor obținute, autorii au ajuns la concluzia că desensitizarea hipofizei permite obținerea unui număr mai mare de foliculi capabili să răspundă la stimularea ovariană, ca indicator servind nivelul AMH [193].

Studiile demonstrează rezultate contradictorii în privința AMH și gonadotropinei. Unii autori susțin că gonadotropinele (în special FSH) inhibă producerea de AMH *in vivo*, în ovarele normale [193]. Alți autori [165] au înregistrat un nivel scăzut de producere a AMH în celulele granuloase ale pacientelor cu SOP stimulate cu FSH, nu și la femeile sănătoase. Un efect de stimulare a FSH asupra AMH a fost consemnat atât în ovarele femeilor sănătoase, cât și la pacientele cu SOP [184]. Studiile recente conciliază concluzia precedentă: FSH poate stimula direct AMH în foliculii antrali mici atâta timp cât ei nu sunt supuși expresiei aromatazei. În

foliculii mai mari, prin creșterea producerii de E2 cu recrutarea unui folicul dominant, FSH va avea un efect indirect inhibitor asupra expresiei AMH printr-un efect feedback negativ al E2.

Nivelul seric al AMH corelează cu severitatea hiperandrogenismului și cu caracterul ciclului menstrual (oligo-/amenoree) [197]. Din acest motiv, aprecierea acestui marker seric la pacientele cu SOP poate înlocui criteriile Rotterdam de diagnosticare a SOP [210].

Fiind foarte des asociat cu anovulația, SOP este una dintre cauzele infertilității anovulatorii. Iată de ce nivelul seric al AMH reprezintă un criteriu de selecție a protocoalelor de tratament și este util la definirea strategiei optime în vederea realizării inducerii ovulației și restabilirii funcției reproductive.

La moment există doar câteva studii care apreciază puterea predictivă a AMH la stimularea cu Clomifen Citrat. Mahran et al., au propus o valoare a AMH de 3,4 ng/ml drept limită a eficienței la stimularea cu CC, sugerând o rezistență la tratament în cazul valorilor mai mari și necesitatea administrării unei doze mai mari din start [171].

Nivelul seric al AMH rămâne a fi un criteriu predictiv extrem de util, în cazul stimulării cu FSH, în vederea evitării unei complicații severe precum sindromul de hiperstimulare ovariană [107], conform opiniei lui Broer și al., [89]. După nivelul AMH poate fi prognozat și răspunsul la stimularea ovulației la pacientele cu SOP.

Actualmente DOL reprezintă tratamentul de a doua linie al pacientelor cu SOP CC-rezistente, o alternativă a stimulării cu gonadotropine a acestora [123]. Utilitatea markerului AMH în prognosticul DOL a fost abordată [123] în două studii în vederea identificării valorii optime a AMH la pacientele supuse DOL, pentru a urgenta instalarea ciclurilor ovulatorii și survenirea sarcinii [92, 93].

Referitor la administrarea COC pentru reglarea ciclului menstrual la pacientele cu SOP apare întrebarea dacă valoarea AMH se schimbă sau nu după administrarea de durată a acestora [169, 191, 192, 193]. Recent s-a demonstrat că la utilizarea curentă a COC în SOP, SHBG era ridicată, ceea ce determină diminuarea nivelului androgenilor, AMH și a numărului de foliculi antrali. Cu toate acestea, nici un studiu, până la moment, nu a demonstrat că administrarea de durată a COC reduce atât de mult nivelul AMH, încât ar putea pune în pericol fertilitatea.

Pentru a avea un efect hipoandrogenic în SOP este recomandată utilizarea COC în comun cu fracția de Drospirenonă sau Ciproteron acetat, sau Spironolactonă [95, 169]. Unele studii au evaluat corelația dintre IMC, caracterul ciclului menstrual și valoarea AMH la pacientele cu SOP. Moran și al., [178] au obținut o reglare a ciclului menstrual la pacientele care au scăzut în greutate și care au avut din start un nivel mai scăzut al AMH. Nybaka și al., [186] de asemenea

au înregistrat o îmbunătățire a funcției reproductive la pacientele obeze care au respectat un regim alimentar de slăbire și au avut un nivel al AMH mai scăzut [133]. S-a constatat o fluctuanță a valorilor AMH după administrarea preparatului Metformina ca adjuvant în tratamentul pacientelor cu SOP.

Dinamica nivelului AMH în faza luteală a ciclului menstrual, în protocolul de stimulare în vederea FIV, a fost studiată de un grup de cercetători francezi [162]. Aceștia au constatat că dinamica scăderii și creșterii nivelului AMH coincide cu dinamica estradiolului, pe când nivelul progesteronului creștea treptat din prima zi de administrare a HCG până în a 8-a.

Posibilitatea determinării hormonului AMH în sânge a deschis noi perspective în diagnosticul rezervei ovariene în caz de SOP și în grăbirea instalării sarcinii la aceste paciente.

### **1.7. Concluzii la capitolul 1**

1. Capitolul 1 al tezei prezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate din țară și de peste hotare care reflectă ultimele cercetări din domeniul ginecologiei, endocrinologiei, sănătății reproductive ce țin de studierea problemelor generate de lipsa ovulației și survenirea sarcinii la pacientele cu SOP.

2. Conform datelor din literatura de specialitate, în ultimii ani se atestă o sporire vădită a numărului de femei de vârstă reproductivă care suferă de SOP.

3. Tratamentul medicamentos restabilește ciclul menstrual la 66% dintre ginecopatele cu SOP, ovulația la 50%, iar sarcina doar la 30%.

4. Datele din literatura contemporană nu dau un răspuns univoc referitor la durata tratamentului medicamentos în SOP, influența lui asupra rezervei ovariene, ratei de survenire a sindromului de hiperstimulare ovariană sau sarcinii multiple.

5. Tratamentul chirurgical laparoscopic este considerat tratament de a doua linie în cazul SOP, eficacitatea acestuia fiind doar de 50%.

6. SOP rămâne o problemă medico-socială importantă din cauza incidenței înalte, impactului negativ asupra sănătății reproductive, lipsei unei metode de tratament general, valabile pentru toate pacientele cu SOP, și absenței unui algoritm clar de conduită terapeutică.

## **2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE**

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate, cercetarea în cauză are menirea de a pune în discuție un complex de particularități care țin de problema tratamentului chirurgical laparoscopic și de rezerva ovariană în polichistoza ovariană: incidența SOP, fenotipul SOP, statusul hormonal, metodele contemporane de diagnostic și tratament, conduita optimă de inducere a ovulației și survenire a sarcinii.

### **2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului reprezentativ**

Cercetarea clinică, ca parte a studiului disertațional, s-a efectuat în cadrul IMSP SCM nr. 1, din Chișinău, care a asigurat cadrul logistic necesar: lotul supus cercetării și mijloace de investigație performante.

Studiul clinic a fost efectuat în două etape: retrospectiv și prospectiv.

Studiul retrospectiv s-a desfășurat în perioada 2008-2012 în cadrul IMSP SCM nr. 1, Secția ginecologie aseptică nr. 1, și a constat în analiza a 2747 de fișe medicale ale ginecopatelor supuse tratamentului chirurgical laparoscopic pe motiv de infertilitate feminină. Dintre acestea 153 au fost diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice, dintre care doar 138 au corespuns criteriilor de includere în studiu.

În studiul prospectiv au fost incluse 178 de ginecopate cu infertilitate determinată de SOP și care în perioada 2012-2014 au fost tratate în baza clinică IMSP SCMnr.1, în Secția ginecologie aseptică nr.1. 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 două etape:

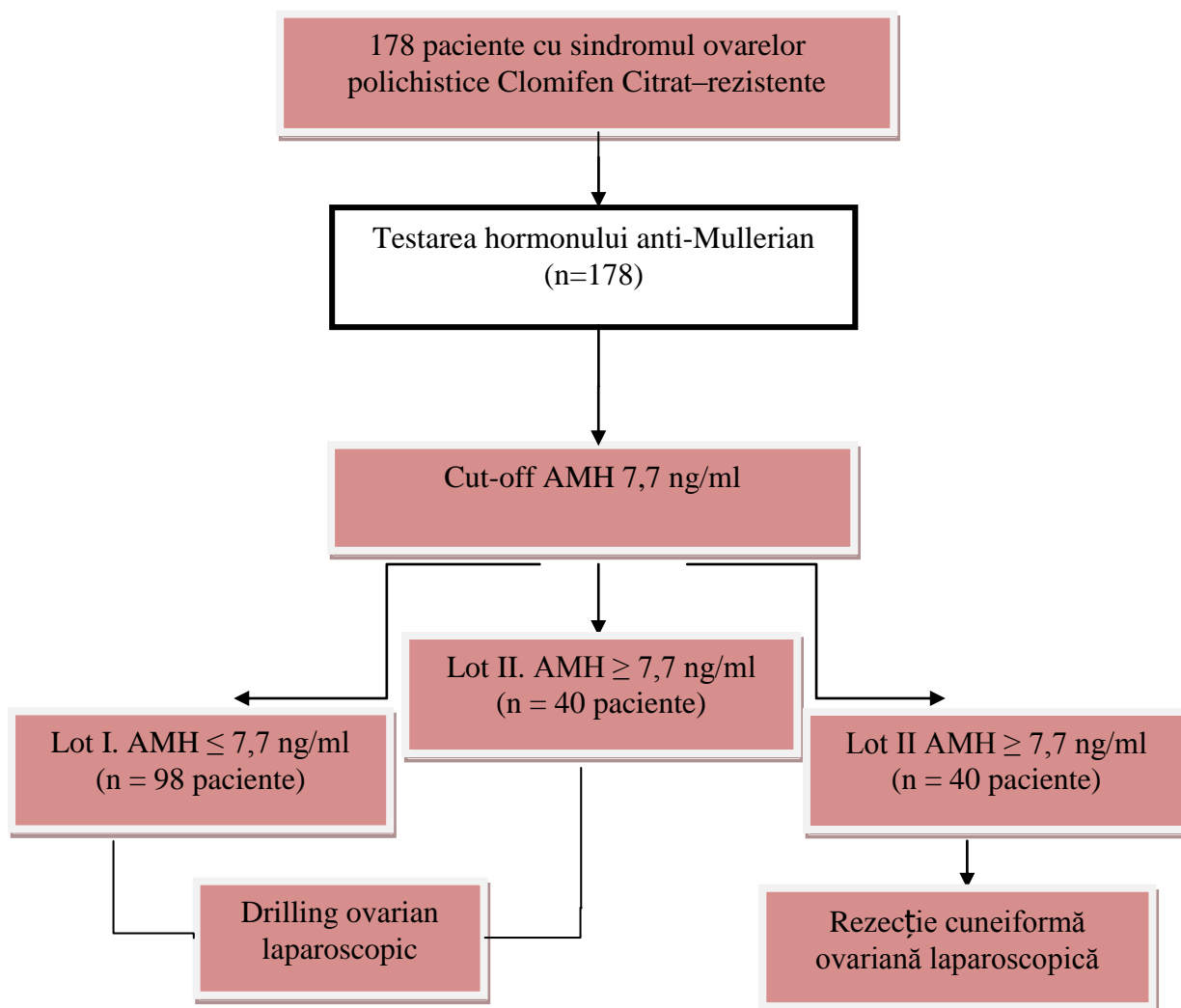
1. Diagnosticarea pacientelor cu SOP în baza datelor anamnestice, parametrilor clinici și markerilor paraclinici (biochimici și ecografici).
2. Compararea eficacității/ineficacității a două metode de tratament chirurgical laparoscopic al pacientelor cu SOP în baza valorii AMH (marker al rezervei ovariene).

Cercetarea în cauză este randomizată și bidirecționată, în cadrul acesteia utilizându-se următoarele metode de cercetare: anchetarea, interviul standard, cercetarea integrală și selectivă, analiza datelor din actele medicale, investigații clinice și paraclinice (de laborator și instrumentale), analiza matematică și statistică a rezultatelor obținute.

În urma efectuării studiului prospectiv a 178 de paciente cu SOP supuse tratamentului chirurgical laparoscopic în Secția ginecologie aseptică nr.1 a IMSP SCM nr. 1, am constatat că

valorile AMH au fost mai ridicate decât cele de referință la toate pacientele cu SOP incluse în studiu 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 valorilor AMH la toate pacientele supuse studiului și care reprezintă valoarea medie statistică a AMH la toate pacientele cu SOP incluse în studiu.

În raport cu valoarea de discriminare de 7,7 ng/ml, cele 178 de paciente supuse tratamentului chirurgical laparoscopic au fost divizate în 2 loturi: lotul I, AMH  $\leq$  7,7 ng/ml, a inclus 98 (55,05%) paciente, lotul II, AMH  $\geq$  7,7 ng/ml, 80 (44,95%) paciente (Figura 2.1).



Notă: AMH- hormon anti-Mullerian

Fig. 2.1. Designul studiului în funcție de valoarea hormonului anti-Mullerian (criteriul de referință cercetat).

În lotul I s-au delimitat două subloturi: sublotul Ia constituit din 21 de paciente cu o rezervă ovariană ușor mai înaltă decât 4,0 ng/ml, valorile AMH fiind cuprinse în intervalul 5,4-5,8 ng/ml, și sublotul Ib din 77 de paciente cu valori ale AMH cuprinse în intervalul 5,9-7,8 ng/ml.

Cercetarea clinică a pacientelor incluse în studiu s-a axat pe analiza următorilor parametri: vârsta, funcția menstruală, paritatea, anamneza obstetricală și ginecologică, anamneza somatică, IMC, durata infertilității, tipul fenotipului SOP, tratamentul administrat, durata tratamentului, rezultatul laparoscopiei propriu-zise, la cât timp după tratament a survenit ovulația/sarcina, evoluția sarcinii prezente.

*Criteriile de includere a ginecopatelor în studiu:*

1. Date personale: numele, vârsta, sexul, adresa, locul de lucru, telefonul;

I. Clinice:

◆Culegerea datelor clinico-anamnestice:anamneza familială, debutul menarhei, caracteristica ciclului menstrual, anamneza ginecologică, durata infertilității, metodele de inducere a ovulației, durata tratamentului de inducere a ovulației;

◆Examenul obiectiv: IMC și gradul de manifestare a hiperandrogeniei (gradul de manifestare a pilozității după scorul Ferriman - Gallwey și gradul de manifestare a acneei);

◆Examenul ginecologic.

II. Examenul de laborator:

2. Examinări specifice pentru diagnosticul SOP: testările hormonalepreoperatorii, în ziua a 3-a a ciclului menstrual (fiziologic sau indus medicamentos) și în a 3-a post-operatorie:

◆LH;

◆FSH;

◆T;

◆E;

◆DHEAS;

◆Prolactina.

3. Aprecierea serologică a rezervei ovariene (AMH) – pre-operator, indiferent de ziua ciclului menstrual, și la a 3-a zi post-operator.

III. Examinări instrumentale: examen ultrasonografic pre-operator și post-operator pentru determinarea numărului foliculilor și volumului ovarian la pacientele cu SOP supuse drillingului ovarian laparoscopic.

#### IV. Statistici de programare și prelucrare a datelor obținute.

##### *Criteriile de excludere:*

- ✓ Tumorile ovariene androgensecretoare;
- ✓ Hipotireoza primară;
- ✓ Patologia ficatului cu dereglarea sintezei de proteine;
- ✓ Hirsutism idiopatic;
- ✓ Hiperprolactinemia;
- ✓ Boala Itenco-Cushing;
- ✓ Infertilitatea peritoneal-tubară, uterină, endometrioza.

#### **2.2. Metodologia de calculare a numărului necesar de paciente pentru includerea în studiu**

Studiul realizat, după caracterul său, este descriptiv și analitic (integral și selectiv reprezentativ), iar după secvența de timp s-a divizat în două etape: studiu descriptiv retrospectiv și studiu analitic prospectiv.

##### **Studiul descriptiv retrospectiv**

Cercetarea retrospectivă a fost de tip caz-martor și s-a efectuat în perioada 2008–2012. Cercetarea integrală s-a realizat în funcție de persoană, loc și timp. Pentru cercetarea retrospectivă a fost creat un singur lot: care a reunit pacientele diagnosticate cu SOP CC-resistente și supuse tratamentului prin drilling ovarian laparoscopic.

Selectarea eșantionului studiului descriptiv retrospectiv reprezentativ a fost realizată în baza următoarelor principii:

- Unitățile care se extrag din totalitatea de origine nu se mai repetă;
- Selecția este potențială randomizată elementelor din populație;
- Rezultatele obținute vor fi descrise pentru întreaga colectivitate statistică.

Alegerea volumului eșantionului studiului descriptiv retrospectiv a implicat echilibrarea necesității analizei cu capacitatea de culegere a datelor din statistica oficială a Direcției „Sănătatea femeii și copilului” a Ministerului Sănătății și a „Biroului național de statistică”. Conform datelor de la 1 ianuarie 2012, în Republica Moldova au fost înregistrate 978130 de femei de vârstă fertilă (15–49 de ani). Din sursele internaționale, polichistoza ovariană constituie 5 -15% din patologiiile femeilor de vârstă fertilă [15].

Pentru calcularea eșantionului de femei cu polichistoza ovariană pentru Republica Moldova a fost stabilită media de 10%. Conform calculelor, fiecare a 8-a femeie din republică

suferă de polichistoză ovariană.

În calcularea volumului eșantionului a fost utilizată formula din manualul „Metode matematice în analiza stării de sănătate”, autor Petru Mureșanu, Editura Medicală: București, 1989, p. 574.

La calcularea volumului eșantionului a fost utilizată formula:

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot P \cdot q}{N \cdot \Delta_x^2 + t^2 \cdot P \cdot q} \quad (2.1)$$

unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ;

N – volumul totalității generale.

P – probabilitatea de apariție a fenomenului;

q – contraprobabilitatea de apariție a fenomenului.

Ținând cont de faptul că probabilitatea de apariție a fenomenului (p) este egală cu 10%, adică  $p = q$ , deci  $p = 0,1\%$ ;  $q = 1 - 0,1 = 0,9\%$ .

T –  $1,96^2$  criteriu Student pentru atingerea nivelului de confidențialitate de 95%.

Criteriul Student determină gradul de corespundere a rezultatelor reale cu cele obținute urma studiului.

Data fiind obiectivitatea și specificitatea problemei, este necesar un factor de probabilitate de 99%, unde  $t = 3$  și o eroare limită admisă  $\Delta x = 0,1$

$\Delta x^2$  - eroarea limită admisă  $0,05^2$  a indicelui „p”, unde  $x = 0,1$

Luând în considerare faptul că „n” este maxim când produsul „Pq” este maxim și ținând cont de faptul că  $0 \leq P \leq 1$  și  $q = 1 - P$ , produsul este maxim atunci când  $P = q = 0,9$ , introducând cifrele în formulă obținem:

$$n = \frac{978130 \cdot 1,96^2 \cdot 0,1 \cdot 0,9}{978130 \cdot 0,05^2 + 1,96^2 \cdot 0,1 \cdot 0,9} = 138$$

Astfel, eșantionul descriptiv retrospectiv trebuie să includă **138** defemei cu polichistoză ovariană.

### Studiul analitic clinic prospectiv

Studiul clinic analitic prospectiv a fost efectuat în perioada octombrie 2012 - mai 2014. Pentru calcularea volumului eșantionului studiului analitic clinic prospectiv a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2, \quad (2.2)$$



unde:

d – distanța sau toleranță cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată (d=0,05)

(1 -  $\alpha$ ) – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute,  $Z\alpha=1,96$

P – conform datelor bibliografice (NIH, 1990; AES, ESHRE 2012) pacientele cu SOP (6,1%, 15,5%, 19,9%), media aproximativ 10,0% (P=0,10).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = 0,10 \times 0,90 (1,96/0,05)^2 = 138$$

Așadar, lotul de cercetare pentru studiului analitic clinic prospectiv trebuie să includă cel puțin 138 de paciente cu SOP.

Cercetarea a fost desfășurată în câteva etape.

La etapa I s-a prezentat o analiză generală a pacientelor în baza datelor obținute din chestionarul elaborat pentru cercetare. După aplicarea testului pentru testarea AMH, în funcție de rezultatele obținute, s-a efectuat autodivizarea lotului de cercetare.

La etapa a II-a pacientele au fost supuse tratamentului chirurgical conform protocolului clinic.

La etapa a III-a au fost analizate rezultatele tratamentului în funcție de valoarea AMH post-operator.

Metodele de acumulare a datelor au fost:

- Istorică;
- Clinică;
- Paraclinică;
- Epidemiologică analitică;
- Epidemiologică descriptivă;
- Matematică.

### **2.3. Protocolul investigațional**

Investigațiile clinice au fost efectuate la 178 de paciente cu SOP supuse tratamentului laparoscopic ovarian, toate întrunind cerința de bază: Clomifen Citrat-rezistența.

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a fost de 18-42 de ani.

Examenul general al ginecopatelor a început cu interviul standard, conform metodei de anchetare, fiind obținute date referitor la vârsta pacientelor, antecedentele personale (afecțiuni extragenitale și ginecologice), acuzele pacientelor și istoricul bolii.

Anamneza antecedentelor obstetrical-ginecologice a inclus vârsta menarhei, durata stabilirii funcției menstruale, caracterul ciclului menstrual (durata, intervalul, cantitatea), debutul vieții sexuale, operații ginecologice suportate, timpul apariției SOP, durata și tipul sterilității, tratamentul administrat în vederea obținerii unei sarcini.

Analizând anamneza privind sănătatea generală, ne-am referit la colectarea informației despre maladiile aparatelor cardiovascular, respirator, gastrointestinal, maladii neurologice ca traumatisme cranio-cerebrale în anamneză, endocrinopatii.

*Examenul obiectiv* general a inclus aprecierea stării generale, tipului constituțional, IMC, semnelor de hiperandrogenie (Figura 2.2) (scorul Ferriman-Gallwey), gradului de dezvoltare a glandelor mamare, circumferinței șoldurilor și taliei, și raportului dintre acestea.

*Examenul ginecologic* constat în aprecierea dezvoltării organelor genitale, uterului și anexelor. Prezența ovarelor mărite în dimensiuni la palpare, indolore, ovoidale, bine determinate. Studiarea restabilirii funcției reproductive a demonstrat eficacitatea/ ineficacitatea DOL și a cuprins reglarea ciclului menstrual, survenirea ovulației și a sarcinii, evoluția sarcinii și nașterii.



Fig. 2.2. Semne de hiperandrogenie în sindromul ovarelor polichistice.

#### **2.4. Diagnosticul de laborator al sindromului ovarelor polichistice**

La toate pacientele incluse în studiu, diagnosticul SOP a fost confirmat prin testarea în sânge a hormonilor cercetați (FSH, LH, T, DHEAS, estradiol, prolactină), aplicând metoda de ECLIA. Statusul hormonal al pacientelor a fost apreciat pre-operator, în ziua a 2-3-a a ciclului

menstrual prezent sau indus cu gestageni și în dinamică, repetat, la a 2- 3-a zi post-intervenție laparoscopică.

Metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA) este o metodă directă de determinare a hormonilor LH, FSH, T, DHEAS, E, progesteronului, prolactinei etc., cu o specificitate de 98% și o sensibilitate de 99%. Această metodă de testare a fost efectuată în cadrul Centrului Republican de Diagnostic și în laboratoarele medicale Synevo și SANTE.

Procedeu de apreciere a nivelului hormonilor LH, FSH, T, DHEAS, E, progesteronului, prolactinei constă în colectarea sângelui venos, în volum de 5 ml, fără anticoagulant, separarea prin centrifugare a serului și determinarea concentrației hormonilor.

Nivelul hormonului AMH a fost determinat serologic folosind tehnica imunoenzimatică cu truse de tip ELISA care constă în utilizarea testului Wellcozyme recombinant, ce se bazează pe dozarea imunoenzimatică competitivă.

Toate pacientele au fost supuse testărilor hormonale și examinării USG până la momentul spitalizării, confirmându-se astfel diagnosticul de SOP CC-rezistent și având indicații de aplicare a tratamentului chirurgical laparoscopic, tratament de a doua linie al acestei patologii.

#### **Aprecierea rezervei ovariene**

Probele de sânge colectate de la pacientele cu SOP incluse în studiul au fost supuse centrifugării, iar serul obținut a fost păstrat la temperatura de -20°C până la momentul investigației.

Starea rezervei ovariene a fost apreciată prin testarea valorii AMH în serul sanguin indiferent de ziua ciclului menstrual.

AMH reprezintă un marker ideal pentru estimarea rezervei ovariene. El exercită un efect inhibitor atât asupra recrutării foliculilor primordiali, cât și asupra răspunsului foliculilor la hormonul FSH. Modul în care se exercită controlul hormonal al secreției AMH este diferit. Studiile efectuate pe modele de animale și umane au arătat că în absența de AMH, foliculii primordiali sunt recrutați cu o rată mai mare, rezerva lor se epuizează prematur, iar ciclul menstrual se întrerupe la o vârstă mai tânără. AMH atenuază creșterea aromatazei FSH-dependente și exprimarea receptorului LH.

Rolul AMH ca semnal periferic al mărimii rezervei de foliculi în creștere poate avea avantaje importante din punct de vedere clinic. La pacientele care urmează tratamente pentru infertilitate îmbătrânirea ovariană se caracterizează printr-un răspuns scăzut la administrarea exogenă de gonadotropine și o șansă redusă de a obține sarcina. Identificarea corectă a pacientelor cu o rezervă ovariană redusă sau una extrem de mărită, care determină fie un răspuns slab la tratamentele de stimulare, fie o hiperstimulare ovariană, este importantă pentru a

evita includerea lor inutilă în programele de fertilizare *in vitro*.

Pe lângă rolul de marker al rezervei ovariene, nivelurile serice ale AMH pot fi importante și în patologia ovariană, respectiv în sindromul ovarelor polichistice. Deși acest sindrom cuprinde un spectru larg de manifestări clinice și caracteristici biochimice, o anomalie comună este perturbarea selecției foliculului dominant cu anovulație consecutivă. Acest mecanism de selecție deficitară duce la acumularea de foliculi antrali mici, care contribuie semnificativ la creșterea producției de AMH.

S-a înaintat ipoteza că la pacientele cu SOP activitatea aromatazei ar putea fi scăzută, deoarece foliculii nu produc suficient estradiol. AMH inhibă, de asemenea, activitatea aromatazei, sugerând că aceasta contribuie la severitatea acestui sindrom. Un procent semnificativ de paciente cu SOP prezintă obezitate, rezistență la insulină și hiperinsulinemie compensatorie. Nivelurile crescute de insulină sunt, în parte, responsabile de hiperandrogenismul asociat acestui sindrom (Figura 2.3).

Evaluarea rezervei ovariene prezintă importanță atât pentru clinicile de fertilizare *in vitro*, cât și pentru orice pacientă care se adresează specialistului în vederea evaluării potențialului de fertilitate.

Examenul de laborator pentru aprecierea rezervei ovariene a fost efectuat la internarea pacientelor cu SOP pentru tratament chirurgical laparoscopic și după intervenție, la un interval de 3 zile.

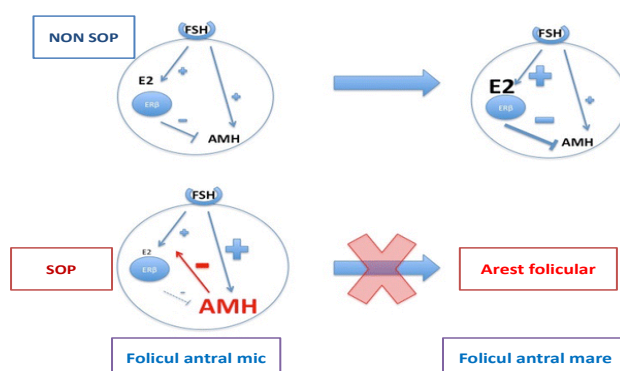


Fig. 2.3. Diagrama influenței reglării valorii AMH de către FSH și E în lipsa unei patologii și în caz de SOP asupra foliculilor antrali mici și mari (adaptată după Grynberg M. et al., JCEM, 2012).

## 2.5. Investigațiile paraclinice instrumentale

Pentru stabilirea diagnosticului de SOP a fost utilizată metoda de examinare instrumentală ultrasonografică.

Examenul USG la pacientele incluse în studiu a fost efectuat pre-operator, în ziua a 2 sau 3-a a ciclului menstrual, identificându-se 12 sau mai mulți foliculi măsurând 2-9 mm în diametru sau creșterea volumului ovarian ( $> 10 \text{ cm}^3$ ). Distribuția foliculilor pe aria ovarului și o descriere a stromei nu au fost necesare pentru stabilirea diagnosticului de SOP.

USG a fost repetată după intervenția chirurgicală laparoscopică, în vederea aprecierii restabilirii ovulației, în ziua a 10-a, a 14-a și a 16-a a ciclului menstrual. Criterii de apreciere a instalării ovulației au servit prezența unui folicul dominant ovarian, cu diametrul de cel puțin 18 mm, și a lichidului liber în spațiul Douglas.

Rezultatele examenului ultrasonografic s-au dovedit a fi neomogene din cauza calității echipamentului ultrasonografic utilizat și calificării specialistului care a realizat examinarea, fapt demonstrat și de Dewailly și al.

Ținem să menționăm că diagnosticul de SOP este o combinație dintre acuze, manifestări clinice și datele examenului instrumental.

În timpul ecografiei endovaginale a pacientelor incluse în studiu s-a acordat atenție semnelor care ar putea sugera sau confirma diagnosticul de SOP (Figura 2.4):

- Creșterea bilaterală a volumului ovarelor;
- Foliculi antrali localizați periferic cu diametrul de până la 10 mm;
- Creșterea ecogenității stromei ovarelor.

Examinării ultrasonografice au fost supuse toate pacientele spitalizate pentru a preciza cu certitudine diagnosticul.

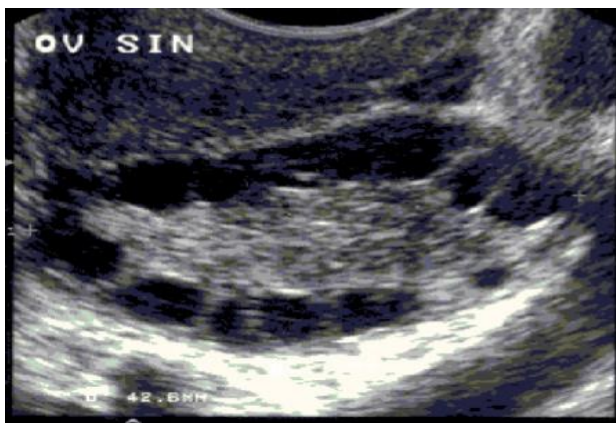


Fig. 2.4. Semne ecografice tipice în sindromul ovarelor polichistice.

## 2.6. Metode de tratament aplicate în studiu

La momentul actual, laparoscopia are o valoare diagnostică mare, fiind acceptată în unanimitate de întreaga comunitate medicală, datorită prețului relativ accesibil și rapidității obținerii rezultatului. Implementarea pe larg în tratamentul SOP a DOL, aplicarea cromosalpingoscopiei în procesul laparoscopiei a dus la excluderea altor cauze de infertilitate care ar târăgăna procesul de survenire a sarcinii. Totodată am avut drept obiectiv și combaterea mitului conform căruia rezerva ovariană post-DOL se diminuează considerabil la pacientele cu SOP.

Laparoscopia diagnostică a fost efectuată în faza luteinizantă (a 14-16-a zi) prin intermediul sistemului optic *Olympus* și a utilajului endoscopic *Karl Storz*. Locul introducerii primului trocar a fost ales punctul care unește linia albă a peretelui abdominal anterior cu regiunea inferioară a ombilicului. După executarea unei incizii de 2 cm, trocarul s-a introdus perpendicular pe peretele abdominal anterior. După pătrunderea în cavitatea abdominală, din trocar s-a scos mandrenul și s-a verificat, dacă acesta este într-adevăr în cavitatea abdominală.

Apoi s-a introdus laparoscopul conectat la camera video, iar pe trocar s-a aplicat abducția de gaz, prin intermediul căreia s-a creat o presiune intraabdominală de 15 mmHg.

În cadrul laparoscopiei chirurgicale s-a efectuat:

- examinarea cavității abdominale și a organelor intraabdominale cu ajutorul palpatorului bont, dinspre medial spre lateral;
- aprecierea prezenței sau lipsei patologiei organelor genitale;
- executarea:

1. *Cromosalpingoscopiei* - pentru aprecierea permeabilității tubare și excluderea sterilității tubare.

Procedeul acestei metode constă în: vizualizarea colului uterin în valve, fixarea buzei anterioare cu pensa tirre-balle, sondarea cavității uterine cu histerometrul și introducerea intrauterină a unei canule cu soluție de Albastru de metilen 1% - 5 ml dizolvat în soluție de NaCl 0,9% - 20 ml.

2. *Diatermopuncturii* ovarelor.

Tehnica diatermopuncturii ovarelor a fost similară la toate pacientele incluse în studiul clinic cu respectarea protocolului clinic instituțional (Figura 2.5):

1. Aplicarea a 40 W pentru o punctură timp de 2–3 secunde;
2. Evitarea hilului ovarian pentru a limita sângerarea;
3. Executarea a 5–6 puncturi ovariene la o profunzime de 1 cm;
4. Punctura bilaterală a ovarelor.



Fig. 2.5. Drilling ovarian laparoscopic.

### 3. *Rezecției cuneiforme laparoscopice a ovarelor.*

Tehnica rezecției cuneiforme laparoscopice ovariene a fost similară la toate pacientele incluse în studiul clinic cu respectarea protocolului clinic instituțional (Figura 2.6):

1. Utilizarea foarfecelor atraumatice;
2. Evitarea hilului ovarian pentru a limita sângerarea;
3. Incizia unui sector ovarian de 2 x 1,5 cm;

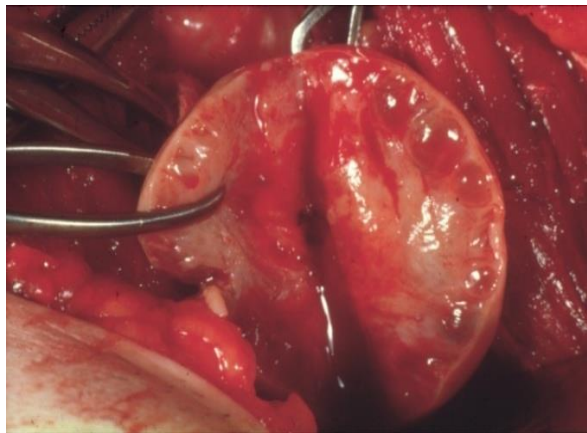


Fig. 2.6. Rezecție cuneiformă laparoscopică a ovarelor.

Tratamentul chirurgical laparoscopic a presupus confirmarea diagnosticului de polichistoză ovariană sau de polichistoză ovariană în asociere cu o serie de patologii ale micului bazin:

- Proces aderențial în bazinul mic;
- Miom uterin nodular;
- Anomalii de dezvoltare a uterului;
- Endometrioză.

## 2.7. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute

Estimarea rezultatelor cercetării s-a efectuat în baza datelor generale obținute de la ginecopatele incluse în studiul referitor la antecedente personale (afecțiuni extragenitale și ginecologice), acuze și istoricul bolii.

Anamneza antecedentelor obstetrical-ginecologice a inclus vârsta menarhei, durata stabilirii funcției menstruale, caracterul ciclului menstrual (durata, intervalul, cantitatea), debutul vieții sexuale, operații ginecologice suportate, timpul apariției SOP, durata și tipul sterilității, (primară, secundară).

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișe speciale ce conțineau criteriile de apreciere a sindroamelor clinice și de laborator în caz de SOP. Probele de sânge colectate de la pacientele cu SOP incluse în studiul nostru au fost supuse centrifugării și prelucrării.

Starea rezervei ovariene a fost apreciată prin dozarea AMH în serul sanguin, iar pentru stabilirea diagnosticului de SOP au fost utilizate metodele de evaluare instrumentală (ultrasonografică) și cea hormonală.

În baza datelor primare au fost calculate: ratele, proporțiile și valorile medii. Pentru calcularea acestor indicatori s-a utilizat metoda epidemiologiei analitice.

Veridicitatea rezultatelor obținute a fost apreciată prin calcularea testului de semnificație (t-Student) și a pragului de semnificație (p).

Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

*Rata*

$$P = \frac{X * 10^n}{Y} ; \quad (2.3)$$

unde:

X – eveniment;

Y – mediu care a produs acest eveniment;

$10^n$  – multiplicator.

*Media ponderată*

$$X_{ap} = \frac{\sum xf}{\sum f (n)} ; \quad (2.4)$$



unde :

$\Sigma xf$  – suma produselor variantelor și frecvențelor;

$\Sigma f(n)$  – numărul de observații.

*Proporția*

$$\text{Pr} = \frac{Xx \ 100}{Y + X} ; \quad (2.5)$$

*Eroarea standard pentru valorile relative*

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \quad \text{sau} \quad ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 ; \quad (2.6)$$

unde:

ES – eroarea standard;

$P_e$  – probabilitatea evenimentului;

$q_e$  – contraprobabilitatea evenimentului,  $q = 100 - P$ ;

$n$  – numărul de observații.

*Eroarea standard pentru valorile medii*

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} ; \quad (2.7)$$

unde:

$ES_M$  – eroarea standard;

$\Sigma$  – abaterea standard;

$n$  – numărul de observații.

*Compararea statistică*

Testarea diferenței semnificative dintre două sau mai multe valori (medii sau relative) este o parte componentă a ultimei etape de cercetare – sinteza și analiza rezultatelor obținute.

Pentru testarea diferenței semnificative între valorile relative sau mediile obținute în loturile experimentale și martor se utilizează testul *t-Student*.

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{ep_1^2 + ep_2^2}} \quad \text{sau} \quad t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{em_1^2 + em_2^2}} \quad (2.8)$$

unde:

$P_1$  și  $P_2$  – indicatorii relativi din lotul experimental și lotul martor;

$e_{p1}$  și  $e_{p2}$  – erorile medii ale indicatorilor supuși comparației;

și, respectiv,  $M_1$  și  $M_2$  – mediile aritmetice din lotul experimental și lotul martor;

$e_{m1}$  și  $e_m$  – erorile medii ale mediilor aritmetice supuse comparației.

Dacă numărul de observații depășește 120 și valoarea testului „ $t \geq 1,96$ ”, atunci între valorile comparate există o diferență semnificativă care se apreciază cu o probabilitate de 95% ( $p < 0,05$ ).

Dacă „ $t \geq 3$ ”, atunci între valorile comparate, de asemenea, există o diferență semnificativă care se apreciază cu o probabilitate de 99% ( $p < 0,01$ ).

Dacă „ $t < 1,96$ ” între valorile comparate nu există diferență semnificativă, atunci această diferență poate fi estimată ca întâmplătoare.

Pentru un număr mai mic de observații, folosite pentru a testa diferența semnificativă după valoarea testului „ $t$ ” este nevoie să calculăm gradul de libertate după formula:

$$\gamma = n_1 + n_2 - 2 \quad (2.9)$$

unde:  $n_1$  și  $n_2$  – numerele de observații în loturile care se compară.

Utilizând tabelul valorilor lui „ $t$ ” în funcție de numărul gradelor de libertate și valoarea reală a testului „ $t$ ” obținem gradul de probabilitate a diferenței dintre două sau mai multe valori.

Deci, dacă  $n_1 + n_2 \leq 120$ , atunci, în funcție de gradul de libertate „ $\gamma$ ”, se compară valorile lui  $t_{\text{calculat}}$  și  $t_{\text{tabelar}}$ :

$t_{\text{calculat}} \geq t_{\text{tabelar}}$  – diferență statistică semnificativă;

$t_{\text{calculat}} < t_{\text{tabelar}}$  – diferență statistică ne semnificativă.

Metodele de testare a certitudinii valorilor relative și medii sunt utile atât pentru o analiză corectă a rezultatelor științifice, cât și în activitatea practică a ocrotirii sănătății.

Pentru determinarea legăturii dintre factorii medico-sociali de influență și accesibilitatea, și calitatea serviciilor medicale a fost utilizat indicatorul de corelație care ne-a permis stabilirea diferitor grade de corelație.

Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine).

$$r_{xy} = \frac{\Sigma d_x d_y}{\sqrt{\Sigma d_x^2 \Sigma d_y^2}}; \quad (2.10)$$

unde:

$r_x$  – coeficientul de corelație;

$\Sigma d_x d_y$  – suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene ( $x$  și  $y$ ) ce se corelează;

$\Sigma d_x^2$  – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului  $x$ ;

$\Sigma d_y^2$  – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului  $y$ .

Coeficientul de corelație este o măsură a asocierii între două variabile (variabila independentă și cea dependentă), ce poate lua valori cuprinse între  $-1 \dots 0 \dots +1$ .

În medicină întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor  $-1$  și  $+1$ . Sunt posibile următoarele situații:

1. Dacă coeficientul de corelație este  $r = 0$ , atunci înseamnă că nu avem nici o corelație între cele două variabile. De exemplu, nu există nici o legătură între presiunea sanguină și numărul de fire de păr din cap. Dacă coeficientul de corelație este  $r = +1$ , înseamnă că avem o corelație pozitivă perfectă, adică există o dependență directă între cele două variabile.

2. O persoană, care are o valoare mare la prima variabilă, va avea o valoare mare și la cea de a doua. De asemenea, valoarea unei variabile poate fi prevăzută exact pe baza valorii celei de a doua variabile. Un exemplu de acest tip este corelația dintre vârsta unui copac și numărul de inele anuale. Dacă coeficientul de corelație este  $r = -1$ , atunci avem o dependență inversă perfectă. O valoare mare a unei variabile înseamnă o valoare mică a celeilalte.

3. Dacă coeficientul de corelație este între  $0$  și  $+1$  sau între  $-1$  și  $0$ , atunci valoarea lui  $r$  reflectă intensitatea dependenței celor două variabile. În cercetările medicale întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor  $-1$  și  $+1$ . Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene se utilizează următoarele intervale:

- $|0 < r < 0,19|$  – asociere foarte slabă;
- $|0,20 < r < 0,39|$  – asociere slabă;
- $|0,40 < r < 0,59|$  – asociere moderată;
- $|0,60 < r < 0,79|$  – asociere puternică;
- $|0,80 < r < 1|$  – asociere foarte puternică.

Întrucât aceste limite, sunt oarecum arbitrare, trebuie să ținem cont și de contextul în care s-au desfășurat experimentele, respectiv, în care s-au făcut măsurătorile.

Prelucrarea datelor a fost realizată cu programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc), utilizând funcțiilor și modulelor acestor programe.

Pentru prezentarea datelor obținute au fost utilizate diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Rezultatele obținute în urma studiului complex, finisat în cadrul tuturor compartimentelor programului de cercetare, ne-a permis să argumentăm științific noi metode de investigații și tratament al pacientelor cu *sindromul ovarelor polichistice (SOP)* în scopul depistării, tratării și aprobării unei conduite corecte.

## **2.8. Concluzii la capitolul 2**

1. Studiul din cadrul tezei s-a efectuat în două etape: retrospectiv și prospectiv. În studiul retrospectiv s-a stabilit ca obiectiv studierea incidenței SOP, datelor despre anamneza obstetricală, ginecologică și somatică, durata infertilității, tratamentul administrat pre-operator drillingului ovarian, evoluția post-operatorie, survenirea sarcinii, evoluția sarcinii.

2. Studiul prospectiv a avut drept obiectiv testarea AMH pre- și postoperator drillingului ovarian laparoscopic, compararea eficacității metodei de tratament prin drilling ovarian laparoscopic raportat la valorile AMH.

3. Complexul diagnostic a inclus metode: clinice (culegerea datelor anamnestice, examenul obiectiv general și ginecologic), de laborator (analizele hormonale uzuale și AMH) și paraclinice instrumentale (examenul USG).

4. Pacientele incluse în studiu au fost selectate aleatoriu, după criterii bine definite. Culegerea datelor de tip-cuib, iar durata culegerii longitudinal-prospectivă. Toate pacientele au fost supravegheate în același mod, la aceleași intervale de timp până la încheierea studiului.

5. Criteriile de evaluare a datelor nu au fost schimbate pe durata studiului. Pentru parametrii cantitativi cercetați au fost calculate mediile aritmetice (M) și erorile medii (m). Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice (P) a fost comparată cu ajutorul criteriului Student (t).

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

#### **3.1. Particularitățile anamnestic-clinice ale pacientelor incluse în studiu**

Incidența sindromului polichistozei ovariene variază în dependență de criteriile de includere utilizate și constituie, în medie de 8–15%, în SUA – 12%, în Rusia se menține în limita valorilor de 9–12%, iar după cum se afirmă în sursele contemporane este în continuă creștere, fiind cauzat de o serie de factori determinanți [60, 61, 62, 143].

Sursele științifice medicale contemporane ale Republicii Moldova confirmă lipsa unui studiu care să reflecte incidența, factorii de risc ai SOP, particularitățile evoluției clinice și a tratamentului aplicat, dar și impactul pe care l-au avut acestea asupra sistemului reproductiv, evoluția sarcinii și modalitatea finisării acesteia.

Totodată, la momentul actual există tot mai multe controverse, la nivel mondial, asupra metodei optime de tratament în vederea inducerii ciclurilor ovulatorii, stabilindu-se 2 curente: cei care optează pentru drillingul ovarian laparoscopic ca metodă de inducere a ovulației la pacientele cu SOP și cea de-a doua care tot mai mult insistă pe metode conservative în vederea păstrării și nedeteriorării rezervei ovariene.

Pornind de la scopul și obiectivele enunțate, studiul retrospectiv a cuprins 138 de paciente care au fost diagnosticate cu infertilitate cauzată de sindromul ovarelor polichistice. Toate pacientele au întrunit criteriul de bază: CC-rezistența (eșecul de a induce o creștere a unui folicul dominant și obținerea ovulației urmând 150 mg de CC, timp de 3 cicluri).

Inițial, dorim să relatăm datele obținute în vederea stabilirii incidenței sindromului ovarelor polichistice la pacientele incluse în studiu.

În perioada anilor 2008-2012, în Spitalul Municipal Clinic nr. 1, Secția ginecologie aseptice nr. 1 au fost tratate laparoscopic 2747 ginecopate, dintre care 153 au fost diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice. Analizând datele obținute constatăm creșterea numărului de intervenții chirurgicale aplicate pacientelor cu SOP fiind apreciată o incidență a sindromului ovarelor polichistice de - 6% printre pacientele ginecopate, iar SOP printre cauzele infertilității în 30% cazuri [221].

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a constituit  $26,7 \pm 2,1$  ani, cu deviația statistică de 2,1. Vârsta minimală a ginecopatelor incluse în studiu a fost de 18 ani, vârsta maximală de 42

ani. Analiza datelor ce țin de repartizarea pacientelor conform grupelor de vârstă, s-a constatat că vârsta cea mai frecventă este de 23-30 ani (Figura 3.1), estimată în 89 (64,50±4,10%) cazuri, perioada propice de realizare a funcției reproductive, ceea ce corespunde și datelor din literatura de specialitate [28, 29, 38].

Este necesar de subliniat că în ultimii ani sunt supuse tratamentului chirurgical pînă la 6 (4,35±1,74%) paciente în vârstă mai mare de 37 ani (Figura 3.1) ceea ce se explică prin durata îndelungată a tratamentului conservativ, dar și prin decizia din ce în ce mai tardivă a ginecopatelor de a-și realiza funcția reproductivă.

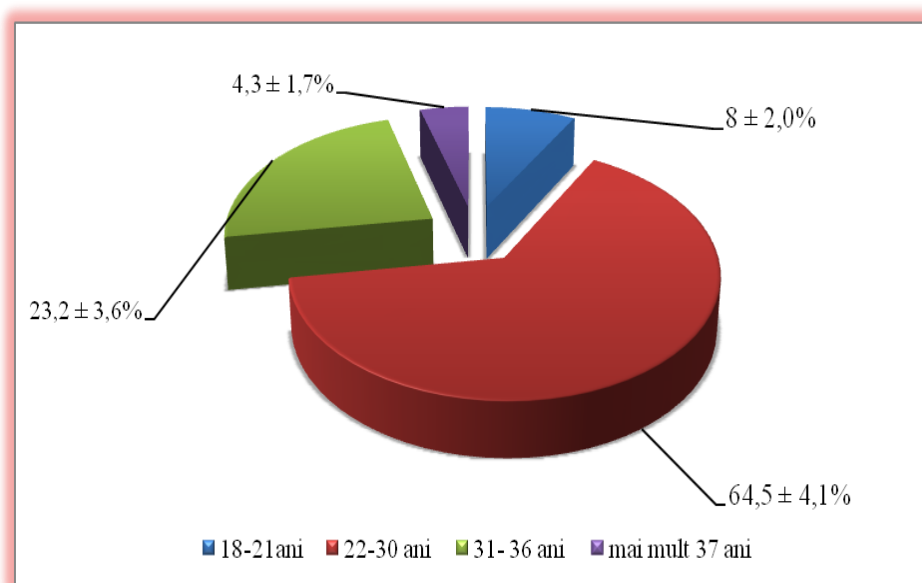


Fig. 3.1. Structura ginecopatelor în funcție de grupurile de vârstă, (%).

Comparând datele obținute în cadrul studiului în funcție de locul de reședință, s-a determinat predominarea ratei pacientelor cu polichistoză ovariană din mediul urban, comparativ cu cel rural. Lotul are următoarea structură: în mediul urban – 79 (57,25±4,21%) cazuri, cel rural – 59 (42,75±4,21%) cazuri, datele fiind în concordanță cu studiile străine [176], care atribuie mediului urban un rol important printre factorii de risc ai SOP, dat fiind faptul că acest contingent de paciente sunt mai frecvent supuse factorilor de stres și unei alimentații dezechilibrate.

Examinând datele referitor la statutul social al pacientelor cu sindrom al ovarelor polichistice, s-a constatat că ponderea maximă a venit funcționarelor – 87 (63,04±4,11%) cazuri, urmată de casnice – 29 (21,01±3,46%) cazuri, muncitoare – 14 (10,14±2,57%) cazuri și cota minimă de studențe – 8 (5,81±1,99%) cazuri (Figura 3.2).

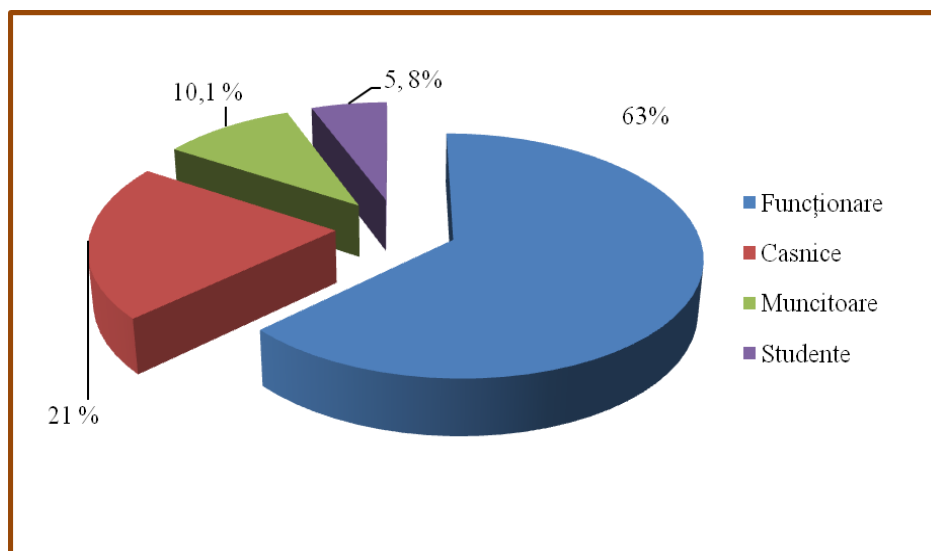


Fig. 3.2. Frecvența pacienților în funcție de nivelul de școlarizare, (%).

Este de remarcat faptul că în perioada examinată 2008-2012, frecvența pacienților cu SOP în funcție de nivelul de școlarizare s-a modificat în favoarea funcționarilor de la 25% în anul 2008 la 33% în anul 2012, fapt care vine să confirme factorul stresant în declanșarea mecanismelor etiopatogenetice ale SOP [71, 86].

Analiza datelor ce țin de prezența condițiilor nefavorabile de lucru constată faptul că pe I loc sunt pacientele care fac efort fizic și cele care au poziția forțată la muncă - 33(23,90±3,63%) cazuri, pe locul II se plasează pacientele supuse surmenaj psihic - 63 (45,60±4,24%) cazuri, urmate de pacientele care muncesc în condiții de iradiere - 27 (19,60±3,38%) cazuri și cele supuse unor condiții de stres - 5 (3,60±1,59%) cazuri, temperaturi scăzute - 3 (2,20±1,24%) cazuri (Figura 3.3).

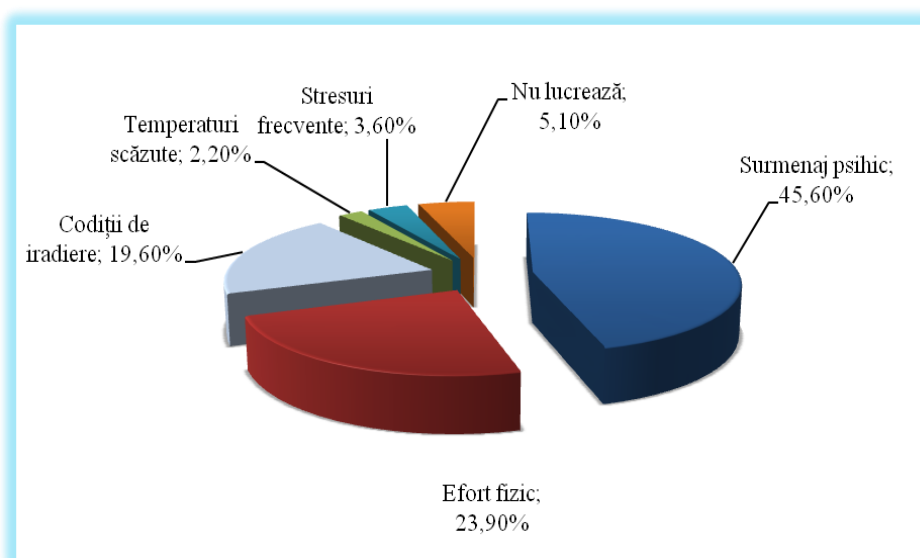


Fig. 3.3. Ponderea condițiilor nefavorabile de lucru la pacientele din studiu, (%).

Astfel, atat datele studiului nostru cât și cele din literatura de specialitate demonstrează faptul că statutul social este un factor semnificativ de risc pentru pacientele cu infertilitate și SOP, fiind inclus în grupul factorilor socio-economici de risc.

Analiza datelor despre statutul familial, a constatat că în prima căsătorie (înregistrată/neînregistrată) erau 130 (94,20±1,99%) paciente, în a II-a căsnicie – 8(5,80 ±1,99%) paciente. Totodată, în timpul anchetării s-a determinat că drept cauză principală a divorțurilor a fost lipsa survenirii sarcinii.

Evaluarea datelor despre antecedentele personale a pacientelor cu infertilitate determinată de sindromul ovarelor polichistice, a relevat prezența următoarelor patologii extragenitale: din partea sistemului urinar – 56 (40,60±4,18%) cazuri, din partea sistemului cardiovascular: boala hipertonică –11(8,00±2,31%) cazuri, din partea altor patologii – 38 (27,70±3,80%) cazuri (Figura 3.4).

Astfel, pacientele cu infertilitate și SOP au o pondere scăzută a patologiei extragenitale, ceea ce se poate explica cel mai probabil prin vârsta tânără a pacientelor incluse în studiu.

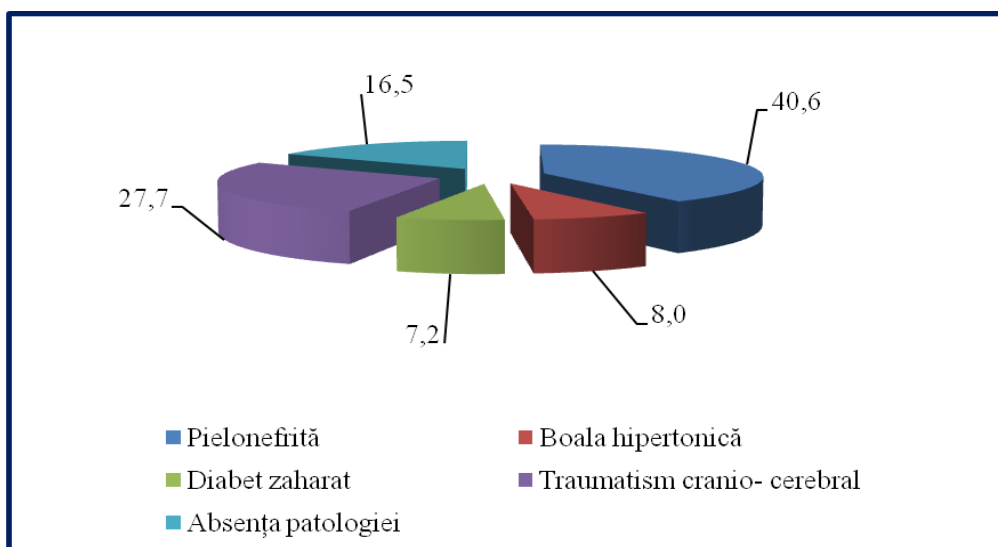


Fig. 3.4. Frecvența patologiilor extragenitale depistate la pacientele din studiu, (%).

Analiza rezultatelor studiului ce țin de anamneza ginecologică a pacientelor cu infertilitate și SOP a determinat predominarea următoarelor patologii: hiperplazie a endometriului – 27 (19,57±3,38%) cazuri, miom uterin nodular – 2 (1,45±1,02%) cazuri, boala inflamatorie pelvină – 7 (5,07±1,87%) cazuri, neagravată – 102 (73,91±3,74%) cazuri (Figura 3.5).

Astfel, rezultatele studiului dat ce țin de prezența patologiei benigne a uterului (procese hiperplastice, miom uterin) vine să confirme datele din literatură de specialitate, fapt explicabil



prin prezența unei hiperestrogenemii relative îndelungate determinată de patologia de bază și anume SOP [38].

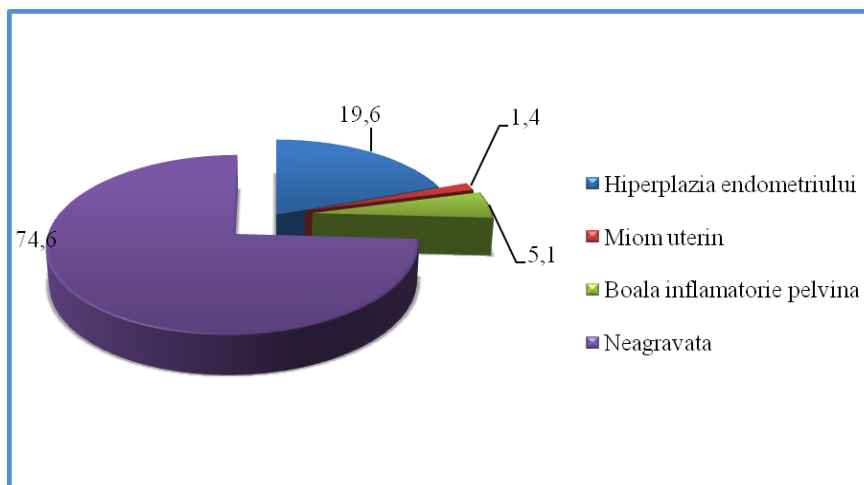


Fig. 3.5. Frecvența patologiilor ginecologice depistate la pacientele din studiu,(%).

Evaluarea datelor ce țin de intervențiile ginecologice suportate de către pacientele cu infertilitate și SOP constată că cea mai frecventă intervenție a fost *abrasio cavi uteri* în 12 ( $8,70 \pm 2,40\%$ ) cazuri, urmată de drilingul ovarian laparoscopic prezent în 8 ( $5,80 \pm 1,99\%$ ) cazuri și miomectomii conservative/ alte operații plastice pe uter 4 ( $2,90 \pm 1,43\%$ ) cazuri (Figura 3.6). La fel pacientele supuse studiului au suportat următoarele proceduri diagnostico-curative: metrosalpingografii – 92 ( $66,67 \pm 4,01\%$ ) cazuri și hidrotubații – 1 ( $0,72 \pm 0,72\%$ ) cazuri (Figura 3.5).

Astfel, pacientele incluse în studiu au prezentat o pondere ridicată a intervențiilor chirurgicale ginecologice argumentată de prezența proceselor hiperplastice ale uterului, dar și de dorința soluționării infertilității în cuplu și excluderii factorului peritoneal – tubar.

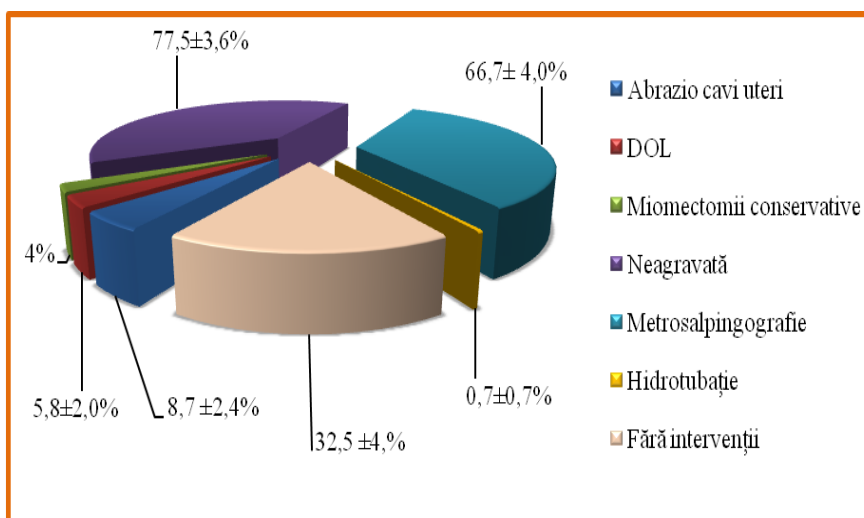


Fig. 3.6. Frecvența intervențiilor ginecologice depistate la pacientele din studiu, (%).

Analiza rezultatelor studiului ce țin de anamneza familială a constatat: paciente a căror mame sufereau de SOP în 65 (47,10±4,25%) cazuri, urmată de prezența în familie a rudelor de linia I și II cu diabet zaharat în 26 (18,84±3,33%) cazuri, mai rar s-a constatat în antecedente hipertensiune arterială - 10 (7,25±2,21%) cazuri și obezitate în 8 (5,80±1,99%) cazuri. Anamneză familială neagravată s-a apreciat doar la 29 (21,01±3,47%) paciente (Figura 3.7).

Datele obținute sunt în concordanță cu datele de literatură, care vin să confirme și prezența factorului ereditar, drept cauză de declanșare și evoluție a SOP [163].

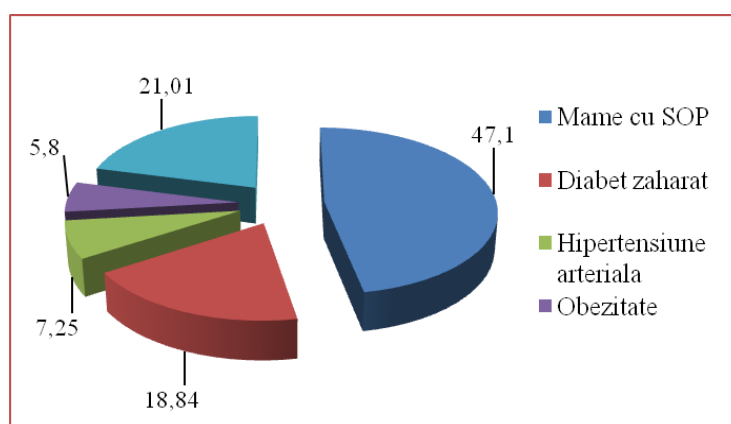


Fig. 3.7. Ponderea pacientelor din studiu în dependență de anamneza eredocolaterală, (%).

Analiza rezultatelor studiului ce țin de ponderalitatea pacientelor cu SOP în dependență de IMCa constatat prezența pacientelor cu IMC mai mic de 25 în 76 (55,10±4,23%) cazuri, IMC între 26-30 ce denotă supraponderalitate în 32(23,20±3,59%) cazuri și IMC în limita 31-35 ce exprimă obezitate în 30(21,70±3,51%) cazuri (Figura 3.8).

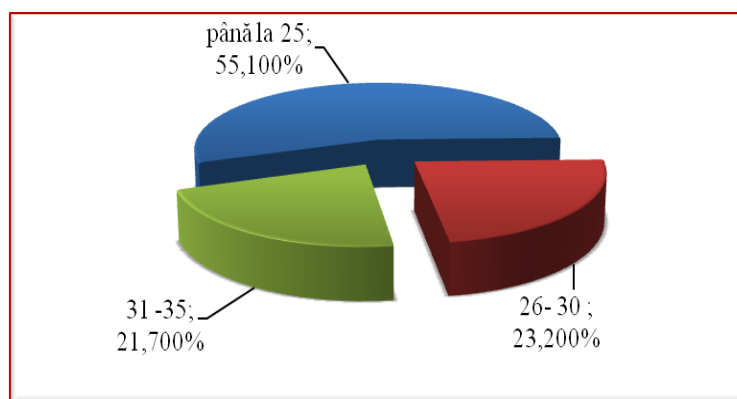


Fig. 3.8. Ponderea pacientelor în dependență de indicele de masă corporală, (%).

Astfel, rezultatele studiului sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, în confirmarea ipotezei că în SOP este supraponderalitate care poate fi cauzată atât de nivelul înalt de testosteron cât și de rezistență insulinică [183], care sunt unele din verigile cunoscute astăzi despre patogenia SOP. Deaceia, se recomandă pacienților cu IMC mai mare de 25, drept I linie de tratament micșorarea masei corporale având drept consecință diminuarea nivelului de testosteron, și micșorarea insulinoresistenței [150].

Dat fiind un studiu retrospectiv, iar datele anchetate fiind colectate din fișa de observație, lipsesc date privind descrierea gradului de manifestare a hirsutismului și a acneei, cât și rezultatelor investigațiilor hormonale.

Totodată analizând rezultatele studiului ce țin de datele despre instalarea funcției menstruale, s-a constatat că menarha s-a instalat la vârsta de 9,5 ani în 1(0,72± 0,72%) caz, 11-13 ani în 3 (2,17±1,24%) cazuri, 14-16 ani – 64 (63,37±4,79%) cazuri, iar după 17 ani în 33 (32,67±4,67%) cazuri (Figura 3.9).

Astfel, la majoritatea pacienților din studiu a fost constatată o menarhe după 14 ani, întârziată, ceea ce este în concordanță cu datele literaturii de specialitate [147-148].

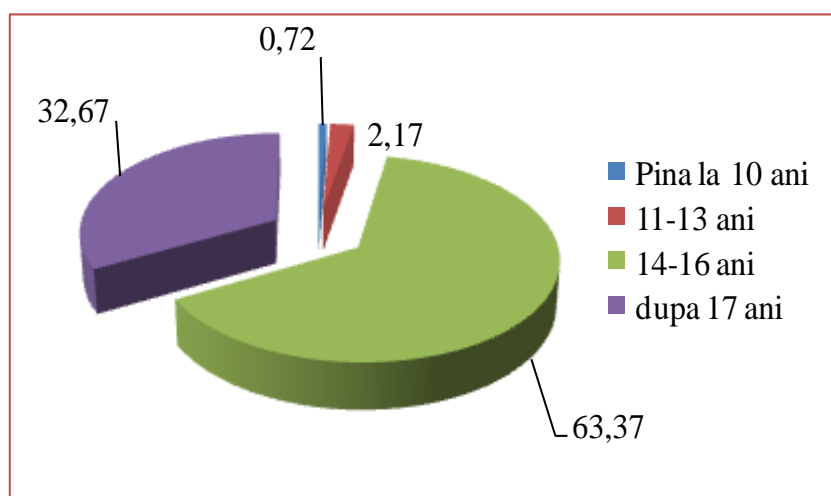


Fig. 3.9. Ponderea debutului funcției menstruale la pacientele din studiu, (%).

Studierea datelor ce țin de particularităților ciclului menstrual a evidențiat faptul că 129 (57,25±4,21%) paciente au manifestat dereglări de ciclu menstrual care au următoarea structură: I loc fiind cazurile cu oligomenoree – 79 (57,25±4,21%) cazuri, locul II – cele cu amenoree în 50 (36,23±4,09%) cazuri. Este de menționat că au existat paciente diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice, dar cu ciclu menstrual regulat apreciat în 9 (6,52±2,10%) cazuri (Figura 3.10).

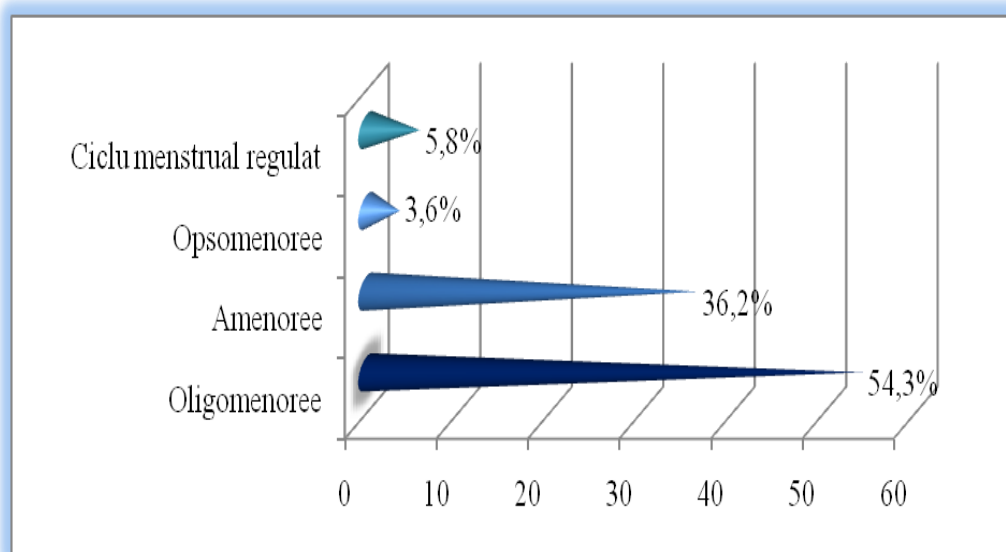


Fig. 3.10.Particularitățile ciclului menstrual la pacientele din studiu, (%).

Analizând datele la care am avut acces din fișele de observație, expuse în tabela de mai jos (Tabelul 3.1), conturăm profilul pacientelor cu SOP incluse în studiu: normoponderale - 55% cazuri, cu dereglări de ciclu menstrual de tipul oligo-/ amenoree în cca 94% cazuri, fapt care corespunde în totalitate datelor literaturii de specialitate contemporane [210].

Tabelul 3.1. Caracteristica clinică de bază a ginecopatelor din studiu

Parametrii clinic	Ginecopate cu sindromul ovarelor polichistice (n=138)	
Vârsta pacientelor, ani	27,4±3,1	
Indicele de masă corporală (kg/m <sup>2</sup> ) mai mare de 25 mai mic 30	27,6±2,4	
Indicele de masă corporală (kg/m <sup>2</sup> ) mai mic de 25	55,10±4,23%	
Vârsta menarhăi	14,7±2,5	
Caracteristica ciclului menstrual	N	%±Δ%
- Oligomenoree	79	
- Amenoree	50	57,25 ± 4,21%
- Regulat	9	36,23 ± 4,09%
		6,52 ± 2,10%

Studierea rezultatelor ce țin de durata menstruației la pacientele incluse în studiu a constatat că menstruații cu durată de 3-7 zile au fost prezente în 88 (63,77±4,09%)

cazuri,menstruații cu o durată mai mult de 7 zile s-au apreciat în 45 (32,61±3,99%) cazuri, iar menstruații mai puțin de 3 zile – 5 (3,62±1,59%) cazuri.

Studierea datelor despre cantitatea sângelui menstrual pierdut pe parcursul unei menstrue la pacientele incluse în studiu au avut următoarea structură:mai mult de 150 ml în 50 (36,23±4,09%) cazuri, mai mult de 101-150 ml în 41 (29,71±3,89%) cazuri și între 30-100 ml în 40 (28,99±3,86%) cazuri, iar mai puțin de 30 ml – 7 (5,07±1,87%) cazuri.

Astfel, rezultatele obținute ne permit să constatăm că durata menstruației și a volumului de sânge pierdut în timpul ei corespund limitelor de normă.

Totodată analizând datele studiului despre timpul apariției SOP s-a constatat că patologia s-a instalat imediat după menarhă în – 127(92,03±2,31%) cazuri, imediat după începerea vieții sexuale – 8 (5,80±1,99%) cazuri,după traumatism cranio-cerebral – 3 (2,17±1,24 %) cazuri.

Așadar, rezultatele obținute ce țin momentul apariției SOP, și anume apariția SOP odată cu menarha corespund cu datele literaturii de specialitate [38, 41].

Analiza rezultatelor despre funcția sexuală a relevat debutul funcției sexuale la vârsta de 16-18 ani – 21 (15,22±3,06%) cazuri. La vârsta de 19-22 ani – 99(71,74±3,83%) cazuri (Figura 3.11). Debutul tardiv al vieții sexuale la vârsta de 23-33 ani s-a înregistrat – 18(13,04±2,87%) cazuri.Majoritatea pacientelor nu au prezentat vreo particularitate a vieții sexuale (Figura 3.11).

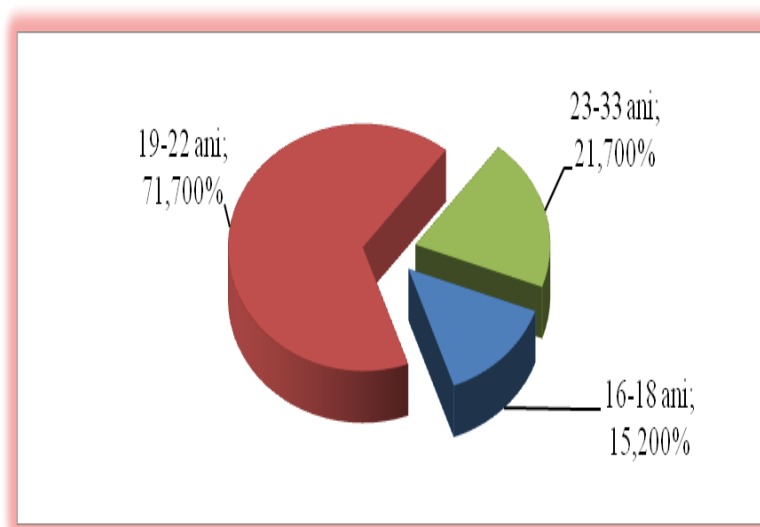


Fig. 3.11. Vârsta de debut al vieții sexuale la pacientele din studiu, (%).

Una dintre acuzele principale ale pacientelor incluse în studiu a constituit infertilitatea. Din analiza datelor studiului retrospectiv am constatat că infertilitate primară s-a atestat în 88 (63,77±4,09 %) cazuri,infertilitate secundară - 50 (36,23±4,09%) cazuri (Figura 3.12).

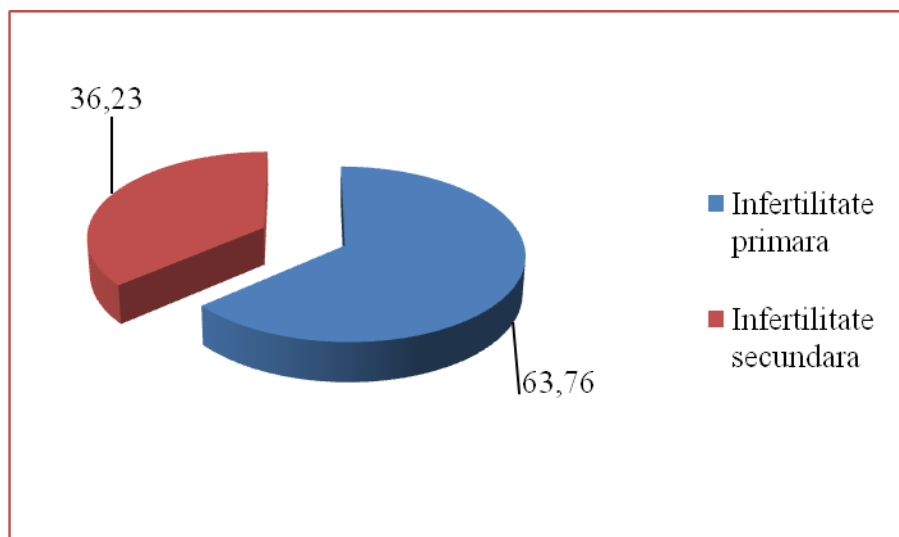


Fig. 3.12. Tipul infertilității la pacientele SOP, (%).

Durata infertilității în căsnicie la pacientele incluse în studiu a variat între 1-1,5 ani la 8 (5,80±2,0%) paciente și mai mult de 10 ani la 23 (16,67 ± 3,2%) paciente, iar ponderea cea mai mare a revenit perioadei de infertilitate de 1,6-3 ani la 42 (30,43±3,9%) paciente (Figura 3.13).

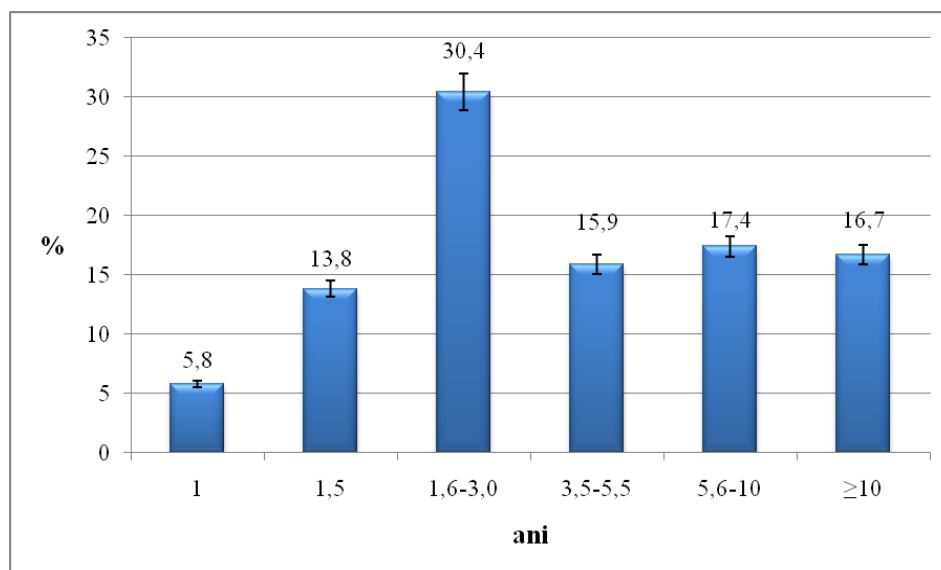


Fig. 3.13. Repartizarea pacientelor din studiu în funcție de durata sterilității în căsnicie.

Analizând datele obținute în rezultatul anchetării am determinat și modificarea masei ponderale a pacientelor pe fondul tratamentului de inducere a ovulației și survenirii sarcinii. Astfel, la 63 (45,70±4,20%) paciente IMC s-a menținut la un nivel stabil, iar la 50 (38,20±3,31%) paciente s-a manifestat prin adaos ponderal patologic până 9 kg, la 13 (9,41±2,50%) paciente adaos ponderal de 10-15 kg, la 4 (2,90 ±1,42%) paciente au adăugat în greutate 16-20 kg –

cazuri, iar 8 ( $5,80 \pm 2,0\%$ ) paciente au adăugat în greutate mai mult de 20 kg (Figura 3.14).

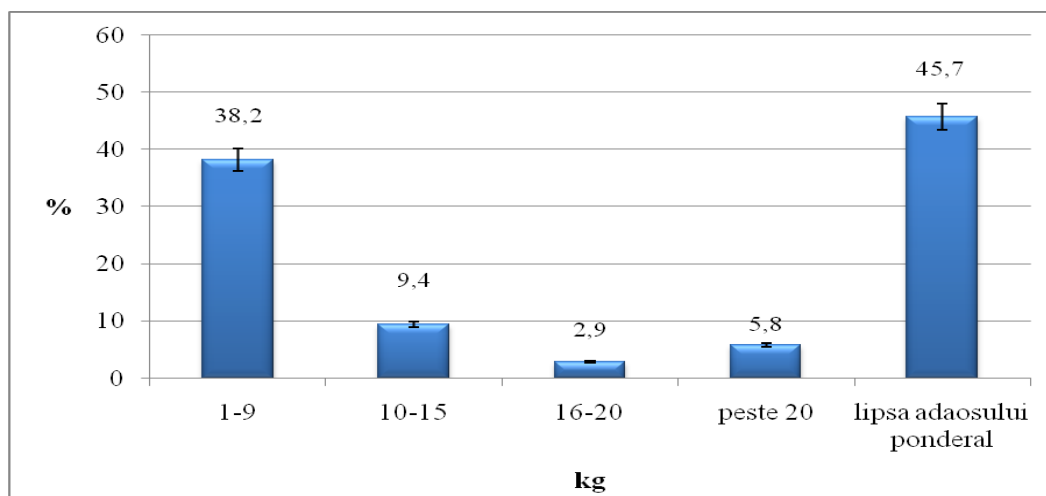


Fig. 3.14. Modificarea masei corporale în timpul tratamentului hormonal de obținerea sarcinii.

Important aspect reprezintă și durata tratamentului de inducere a ovulației cu Clomifen Citrat care afișează mai mult de 1 an – 82 ( $59,42 \pm 4,18\%$ ) cazuri, 6 luni – 28 ( $20,29 \pm 3,42\%$ ), mai mult de 3 luni – 17 ( $12,32 \pm 2,80\%$ ) cazuri, 3 luni - 11 cazuri ( $7,97 \pm 2,31\%$ ) cazuri (Figura 3.15).

Astfel, rezultatele obținute ne permite să concluzionăm că la administrarea Clomifen Citratului fără control timp îndelungat, apar noi dereglări metabolice, așa ca obezitatea care îngreuează și mai mult restabilirea ovulației și a sarcinii. Totodată rezultatele obținute permit să stabilim maximul de stimulari a ovulației cu Clomifen Citrat, acestea fiind nu mai mult de 6 luni, în lipsa efectului, trecera la altă metodă de tratament, fie ea medicamentoasă sau chirurgicală este obligatorie [24].

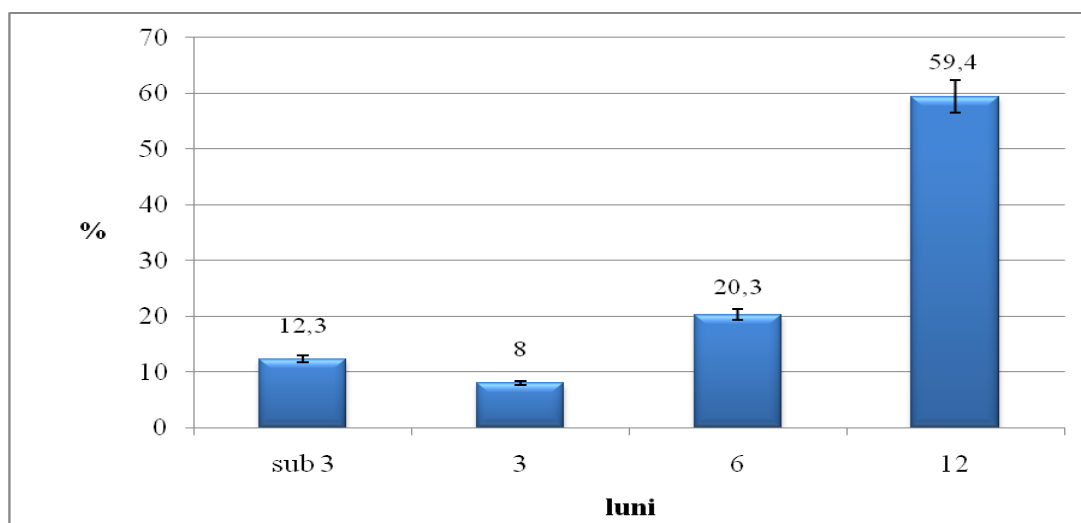


Fig. 3.15. Durata tratamentului de inducere a ovulației la pacientele din studiu.

### 3.2. Rezultatele tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice

Menționăm că toate pacientele care au fost supuse intervențiilor chirurgicale laparoscopice au fost CC – rezistente.

În cadrul laparoscopiei chirurgicale s-au efectuat următoarele operații: diatermopunctura ovarelor bilateral, cromosalpingoscopia care a demonstrat trompe permeabile.

Complicații intraoperatorii și postoperatorii nu s-au înregistrat. Toate pacientele au urmat tratament antibacterian în doze profilactice și antiinflamatorii nesteroidiene, fiind externate în stare satisfăcătoare la a 3-a zi post-intervenție.

Analizând rezultatele obținute în studiul dat s-a constatat că ciclul menstrual a rămas neregulat în 45 (32,61±3,99%) cazuri, s-a reglat ciclul menstrual după 3 luni – 45 (32,61±3,99%) cazuri, s-a reglat ciclul menstrual după 2 luni în 25 (18,12±3,28%) cazuri și doar în 23 (16,66±3,17%) cazuri ciclul menstrual s-a reglat imediat post-laparoscopic și s-a menținut inclusiv până la momentul anchetării (Figura 3.16).

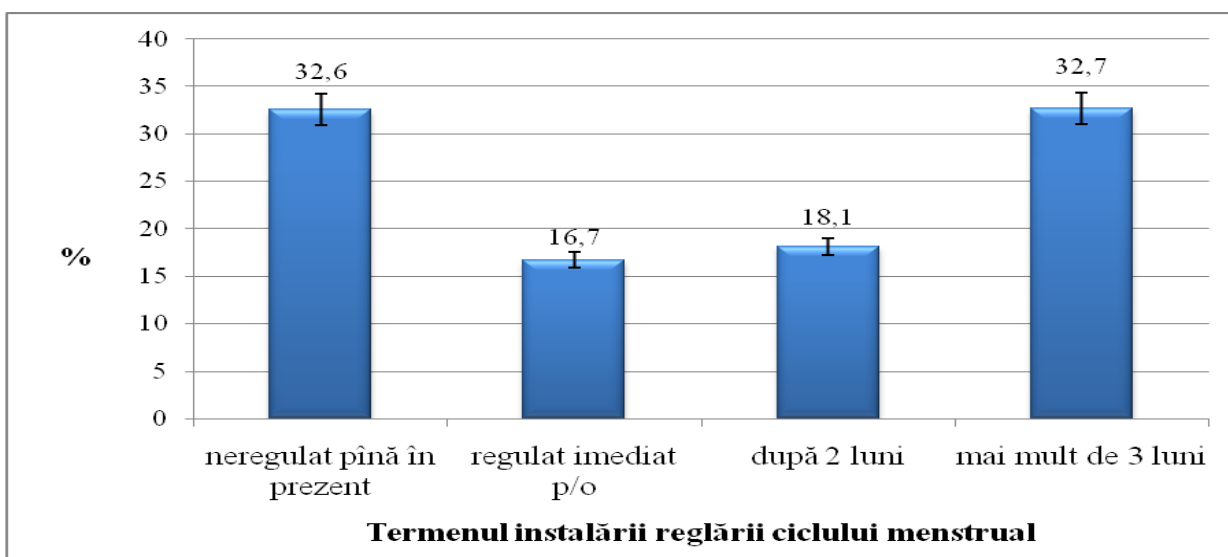


Fig. 3.16. Reglării ciclului menstrual la pacientele incluse în studiu.

Evaluând rezultatele obținute în studiu ce țin de apariția ovulației am constatat că ovulația a lipsit la cca 40 (28,99±3,86%) paciente, s-a instalat ovulație spontană numai la 13 (9,42±2,49%) paciente, a apărut ovulația după 2 luni post-intervenție la 34 (24,64±3,67%) paciente, a apărut ovulația după 3 luni la 26 (18,84±3,33%) paciente, după 4-5 luni la 19 (13,77±2,93%) paciente, după 6 luni și mai mult post-intervenție la 6 (4,35±1,73%) paciente.

Astfel, rezultatele obținute permit să concluzionăm că efectul de restabilire a ovulației post-laparoscopic apare imediat după intervenție și se menține maximum 12 luni. Dacă nu a



survenit ovulația în acest răstimp suntem obligați să recomandăm pacienței alt tip de tratament.

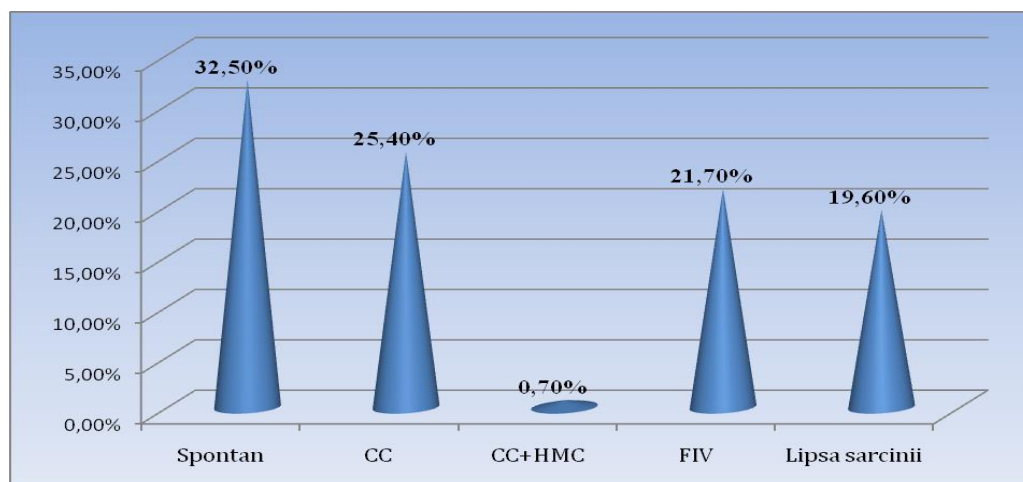


Fig. 3.17. Ponderea efectului gravidar post-laparoscopic la pacientele din studiu.

Analiza rezultatelor studiului dat ce țin de survenirea sarcinii post-DOL a constatat că sarcina a fost spontană în 45 (32,51±3,99%) cazuri, sarcină survenită după stimulare cu CC – 35 (25,36±3,70%) cazuri, și lipsa survenirii sarcinii în 27 (19,57±3,38%) cazuri, iar sarcina survenită prin FIV a fost în 30 (21,74±3,51%) cazuri (Figura 3.17).

### 3.3. Particularitățile evolutiv-clinice ale sindromului ovarelor polichistice la gestanate

Menționăm că în timpul sarcinii la gravidele incluse în studiu, sarcina a evoluat diferit: simptomatic la cca 127 (92,02±9,11%) paciente, asimptomatic la 11 (7,97±2,31%).

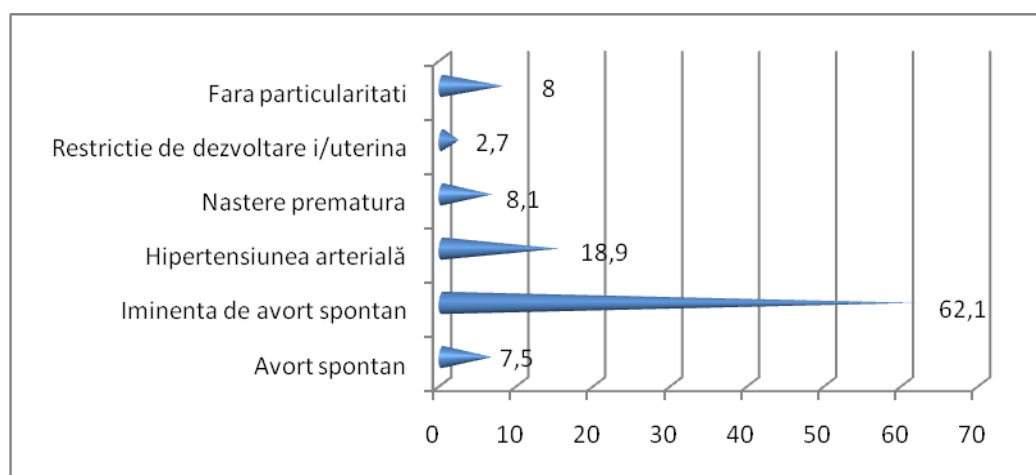


Fig. 3.18. Evoluția sarcinii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice, (%).

Astfel, sarcina s-a complicat la pacientele cu SOP preponderent prin iminență de avort spontan în cca 96 (69,57±3,92%) cazuri, urmată de hipertensiune indusă de sarcină – 21 (15,22±

3,06%) cazuri,naștere prematură – 9 (6,52±2,10%) cazuri,restricție de creștere intrauterină în 3 (2,17±1,24%) cazuri. Regretabil este faptul că sarcina s-a finisat prin avort spontan în 9 (6,52±2,10%) cazuri (Figura 3.18).

Modalitatea finisării sarcinii a meritat de asemenea interes. Pe cale naturală au născut 93 (67,39% ± 3,99) paciente,prin cezariană – 33 (23,91±3,63%) paciente,lipsește date despre modul cum s-a finalizat sarcina la 12 (8,70±2,40%) paciente, (Figura 3.19).

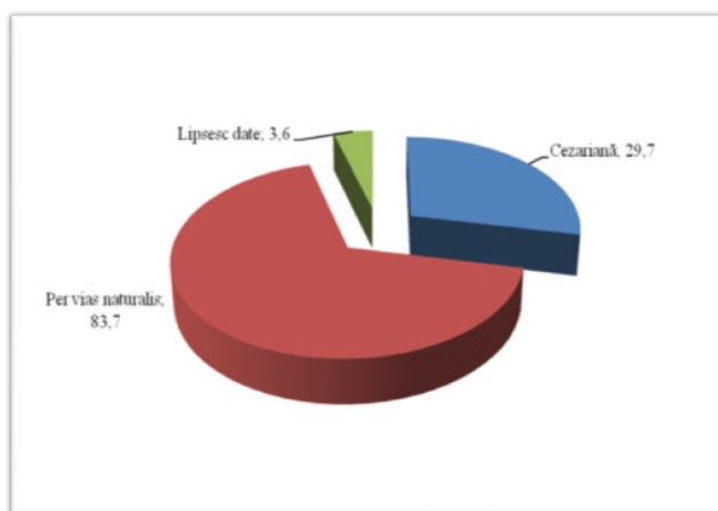


Fig. 3.19. Modalitatea finisării sarcinii la pacientele incluse în studiu, (%).

Analizând datele despre masa nou-născuților la naștere am constatat că: normoponderali în 91 (81,25±3,67%) cazuri, macrosomi – 5 (4,46±1,95%) cazuri, hipotrofi – 16 (14,29±3,31%) cazuri (Fig.3.20).

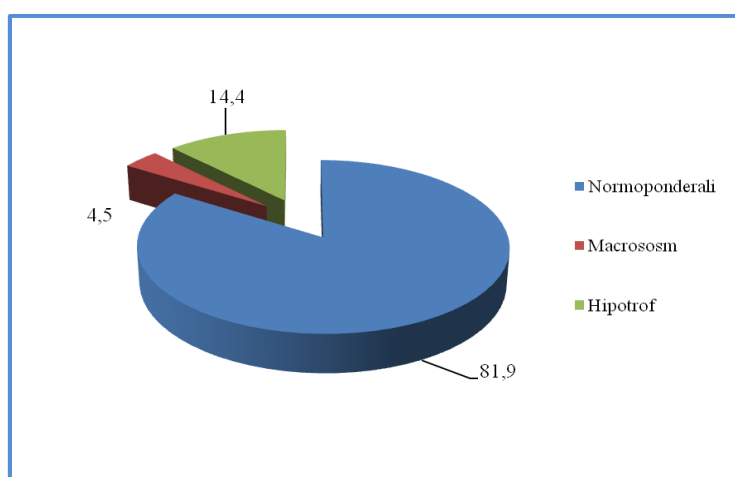


Fig. 3.20. Masa feților la naștere de la pacientele incluse în studiu, (%).

Astfel, analiza datelor prezentate mai sus permit să concluzionăm că pacientele cu infertilitate și SOP din studiul retrospectiv au fost supuse drilingului ovarian peste 12 luni după

stimularea ovulației, DOL a avut o eficacitate scăzută în restabilirea ciclurilor ovulatorii și a fertilității, iar drept rezultat mai mult de 1/5 din paciente au fost supuse FIV (Figura 3.21).

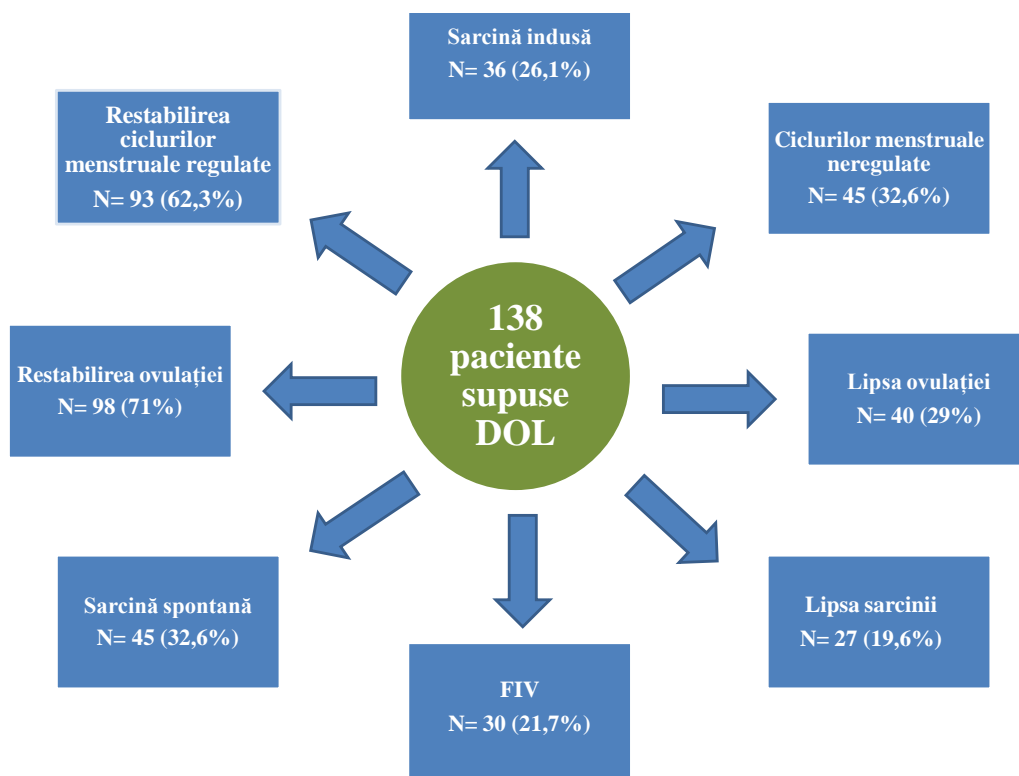


Fig. 3.21. Distribuția ginecopatelor cu sindromul ovarelor polichistice în dependență de rezultatul laparoscopiei.

### 3.4. Concluzii capitolul 3

1. Studiul retrospectiv a arătat că SOP a fost motivul a 6% din numărul total al intervențiilor chirurgicale laparoscopice efectuate și a 30% din cazurile de infertilitate.

2. Analiza datelor obținute a relevat faptul că SOP este atestat în perioada juvenilă după menarhă, este responsabil de infertilitatea primară în peste 2/3 din cazuri, iar la 1/2 dintre paciente poartă un caracter ereditar ceea ce are importanță prognostică strategică [221].

3. Conform rezultatelor studiului, la mai mult de 1/2 dintre pacientele cu SOP, perioada de inducere a ovulației cu CC a fost destul de îndelungată (mai mult de 12 luni) fapt care confirmă lipsa unor criterii certe cu privire la perioada de timp necesară pentru inducerea ovulației și la momentul oportun de efectuare a DOL.

4. Normalizarea funcției menstruale la 64,4% dintre paciente în primele 3 luni post-intervenție demonstrează eficacitatea DOL, iar apariția spontană a sarcinii doar în 32,51±3,99% cazuri indică la necesitatea cercetării altor parametri ce ar putea prognoza și optimiza tratamentul SOP [221].

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

##### 4.1. Descrierea generală a ginecopatelor incluse în studiu

Analiza datelor ce țin de vârsta celor 178 de paciente incluse în studiu a arătat prezența vârstei cuprinsă între 18-42 ani, în medie  $27 \pm 1,2$  ani, cu următoarea structură în funcție de vârstă: până la 22 ani s-a apreciat  $15(8,43 \pm 2,08\%)$  cazuri, 23-30 ani –  $114(64,04 \pm 3,60\%)$  cazuri, 31-36 ani –  $39(21,90 \pm 3,10\%)$  cazuri, iar după 37 ani –  $10(5,63 \pm 1,73\%)$  cazuri (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Repartizarea pacientelor în loturile studiate în dependență de criteriul de vârstă

Vârsta pacientelor	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml)	t, p
	Sublotul Ia n = 21	Sublotul Ib n=77	Total		
18-22 ani	0	7	7 (7,14 $\pm$ 2,69)	8 (10,00 $\pm$ 3,35)	0,67 p<0,5
23-30 ani	15	50	65 (66,32 $\pm$ 4,77)	49 (61,25 $\pm$ 5,45)	0,70 p<0,5
31-36 ani	4	16	20 (20,40 $\pm$ 4,07)	19 (23,75 $\pm$ 4,76)	0,53 p<0,5
După 37 ani	2	4	6 (6,12 $\pm$ 2,42)	4 (5,00 $\pm$ 2,44)	0,32 p>0,5

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

În cadrul lotului II, majoritatea pacientelor aparțineau de asemenea intervalului de vârstă 21-30 de ani –  $49 (61,25 \pm 5,45\%)$  cazuri, urmate, în descresștere, de paciente de 31-36 de ani –  $19 (23,75 \pm 4,76\%)$  cazuri, intervalului 18-22 de ani –  $8 (10,00 \pm 3,35\%)$  paciente și, în final, celor cu o vârstă mai mare de 37 de ani –  $4 (5,00 \pm 2,44\%)$  cazuri.

Astfel, analiza rezultatelor obținute constată că în grupul cuprins în vârsta de 23-30 de anisunt pacientele cu cea mai mare pondere supuse tratamentului chirurgical laparoscopic,fiind perioada favorabilă pentru realizarea funcției reproductive.

Prin urmare,majoritatea ginecopatelor pe parcursul studiului dat se aflau într-o vârstă reproductivă, optimă, pentru sarcină și naștere. Au existat și un grup de paciente de vârstă mai mare de 37 de ani, care nu au pus problema de sarcină decât după 35 de ani, invocând motive profesionale - ascensiunea în carieră.

Criteriul de vârstă în ambele loturi au prezentat diferențe ne semnificative cu un coeficient  $p < 0,01$  - în I lot ( $AMH \leq 7,7$  ng/ml) a fost în limita  $29,5 \pm 2,6$  ani, în lotul II ( $AMH \geq 7,7$  ng/ml) -  $26,4 \pm 7,5$  ani. Valorile minime ale vârstei au fost cuprinse între 18 ani, iar cele maxime de 42 de ani.

Astfel, analiza datelor obținute a evidențiat faptul că vârsta pacientelor din cele 2 loturi examinate a fost statistic diferită ne semnificativ în intervalul 23-30 de ani și 18-22 de ani și a diferit semnificativ statistic între loturi în limita de vârstă mai mult de 37 de ani ( $p > 0,5$ ).

Examinând datele referitor la statutul social al pacientelor cu SOP CC-rezistente, s-a constatat că în lotul I cota maximă a revenit funcționarelor - 58 ( $59,18 \pm 4,96\%$ ) cazuri ( $p < 0,001$  versus lotul II), urmată de casnice - 18 ( $18,36 \pm 3,91\%$ ) cazuri ( $p < 0,05$  versus lotul II) și studente – 15 ( $15,30 \pm 3,63\%$ ) cazuri, ( $p > 0,05$  versus lotul II). Cota minimă a revenit muncitoarelor -constituind 7 ( $7,14 \pm 2,60\%$ ) cazuri, ( $p < 0,01$  versus lotul II) (Tabelul 4.2).

Rezultatele obținute reflectă faptul că, în mare parte, loturile de paciente incluse în studiu au fost comparabile din punctul de vedere al vârstei și al statutului social.

Tabelul 4.2. Statutul social al pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice în loturile studiate

Statut social	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)	Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml)	t	P
Casnice	8 ( $18,36 \pm 3,91$ )	14 ( $17,50 \pm 4,25$ )	0,14	$p > 0,05$
Studente	15 ( $15,30 \pm 3,63$ )	4 ( $5,00 \pm 2,44$ )	2,35	$p > 0,01$
Muncitoare	7 ( $7,14 \pm 2,60$ )	10 ( $12,50 \pm 3,70$ )	1,18	$p < 0,5$
Funcționare	58 ( $59,18 \pm 4,96$ )	52 ( $65,00 \pm 5,33$ )	0,79	$p < 0,5$

Evaluarea datelor anamnestice ce țin de funcția menstruală a constatat că debutul menarhei a variat în limitele de vârstă de la 10 ani și 17 ani. Astfel, până la 10 ani – 5 ( $2,81 \pm 1,24\%$ ) cazuri, în limita vârstei 10-13 ani – 43 ( $24,16 \pm 3,21\%$ ) cazuri, 14-16 ani – 114

(64,04±3,60%) cazuri, iar după 17 ani – 16 (8,99±2,14%) cazuri (Figura 4.1).

Așadar, se mențin și în cadrul studiului prospectiv date care confirmă menarha tardivă practic la mai mult de jumătate din pacientele supuse studiului, fapt care vine să confirme unul dintre factorii determinanți în diagnosticul de SOP [34].

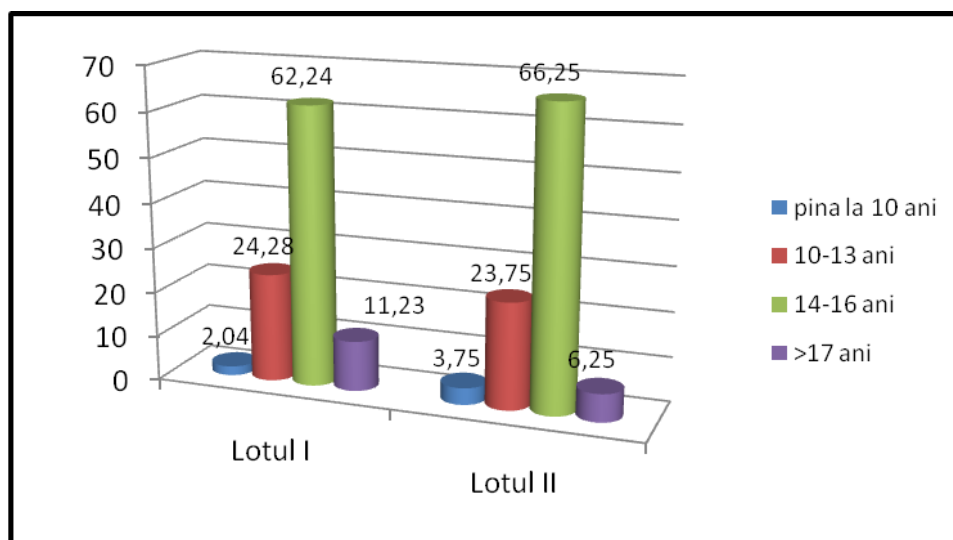


Fig. 4.1. Repartizarea pacientelor incluse în studiu conform debutului menarhăi,(%).

Repartizarea datelor despre instalarea funcției menstruale între loturi are următoarea structură: menarha s-a instalat până la 10 ani în lotul I la 2(2,04±1,42%) paciente și la 3 (3,75±2,12%) paciente din lotul II la această categorie de vârstă. La vârsta de 10-13 ani, menarha s-a instalat la 24 (24,48±4,34%) paciente din lotul I versus 19 (23,75±4,76%) paciente din lotul II,  $p < 0,01$ . Ponderea cea mai mare a debutului menarhei în lotul I a reprezentat-o intervalul de vârstă 14-16 ani – 61 (62,24±4,89%) paciente versus 53 (66,25±5,29%) paciente din lotul II,  $p < 0,001$ , iar în limita de vârstă mai mult de 17 ani – 11 (11,23±3,18%) cazuri versus 5(6,25±2,71%) cazuri,  $p < 0,001$  (Figura 4.1).

Analizând datele referitoare la caracteristica ciclului menstrual se constată (Tabelul. 4.3): 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* – 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%) cazuri. Toate pacientele din sublotul Ia (100%) au avut semne clinice de oligo-/amenoree, manifestate prin oligomenoree – 14 (66,67±3,4%) paciente, iar amenoree – 7 (33,33±2,1%) paciente.

Astfel, rezultatele noastre reflectă faptul că majoritatea pacientelor incluse în studiu au

avut dereglări de ciclu menstrual de tip oligo/amenoree, caracteristice pentru diagnosticul de SOP stabilit de către consensul de la Rotterdam [210], fără ca să stabilim o diferență semnificativă între loturile suspuse examinării  $p < 0,5$ .

Tabelul 4.3. Caracteristica ciclului menstrual al pacientelor din loturile studiate

Ciclul menstrual	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml)	t, p
	Sublotul Ia	Sublotul Ib	Total		
Amenoree	7	7	7 (7,14 $\pm$ 2,60)	10 (12,50 $\pm$ 3,70)	1,18 $p < 0,5$
Oligomenoree	14	62	76 (77,55 $\pm$ 4,21)	58 (72,50 $\pm$ 4,99)	0,77 $p < 0,5$
Regulat	0	15	15 (15,30 $\pm$ 3,63)	12 (15,00 $\pm$ 3,99)	0,05 $p > 0,05$

Analiza datelor ce țin de durata menstrei la pacientele incluse în studiu din lotul I și lotul II (Tabelul 4.4) nu au constatat divergențe deosebite apreciind menstruații normale în (44,89 $\pm$ 5,02) cazuri la pacientele din lotul I și în (60,00 $\pm$ 5,48) cazuri la cele din lotul II ( $p < 0,05$ ). Menstruații mai puțin de 3 zile s-a constatat numai în (7,14 $\pm$ 2,60) cazuri la pacientele din lotul I și în (12,50 $\pm$ 3,70) cazuri la cele din lotul II ( $p < 0,05$ ).

Menometroragii s-a constatat tocmai în 47 (47,95 $\pm$ 5,05%) cazuri și în 27 (27,50 $\pm$ 4,99%) cazuri la cele din lotul II ( $p < 0,05$ ). Acest fenomen se datorează hiperandrogeniei relative îndelungate caracteristice pentru SOP [43].

Tabelul 4.4. Durata menstrei la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice în loturile studiate

Durata menstrei	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml)	t, p
	Sublotul Ia	Sublotul Ib	Total		
<3 zile	7	0	7 (7,14 $\pm$ 2,60)	10 (12,50 $\pm$ 3,70)	1,18 $p < 0,5$
3-7 zile	24	20	44 (44,89 $\pm$ 5,02)	48 (60,00 $\pm$ 5,48)	2,03 $p < 0,05$
>7 zile	29	18	47 (47,95 $\pm$ 5,05)	22 (27,50 $\pm$ 4,99)	2,88 $p < 0,01$

Studiind anamneza familială a ginecopatelor cu SOP incluse în studiu, se constată o

pondere detașată a transmiterii genetice a patologiei de la mame: lotul I - 45 (45,91±5,02%) cazuri, urmată de diabetului zaharat - 17 (17,34±3,82%) cazuri, neagravată - 36 (36,73±4,87%) cazuri. În lotul II: patologia SOP transmisă de la mame – 33(41,25±5,50%) cazuri, diabet zaharat – 15(18,75±4,36%) cazuri, neagravată – 32 (40,00±5,48%)cazuri. Acestea sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care confirmă unii din factorii de risc ai SOP (Figura 4.2),iar diferență semnificativă între loturi nu se constată  $p>0,05$ .

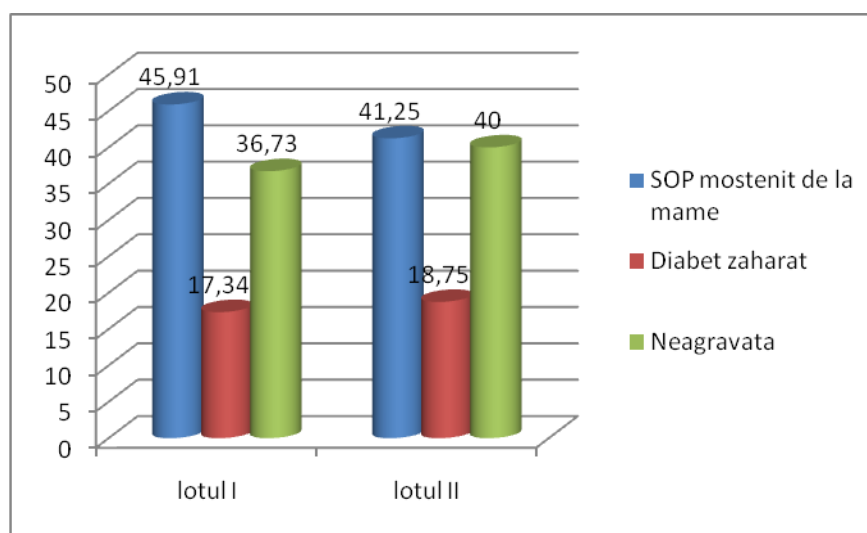


Fig. 4.2. Repartizarea ginecopatelor din studiu în raport cu anamneza eredocolaterală, (%).

Analiza rezultatelor datelor antropometrice au permis aprecierea indexului de masă corporală (IMC) a pacientelor incluse în studiu. Astfel, s-a constatat IMC între 18-25 în 140 (78,65±3,07%) cazuri, indice 26-30 s-a apreciat în 34 (19,10±2,95%) cazuri, indice în limita 31-35 în 24 (13,48±2,56%) cazuri.

Valoarea medie a indexului de masă corporală, în loturile studiate, nu a constatat devieri semnificative: I lot - a fost de 26,0±0,9, iar în lotul II acesta a atins valoarea de 28,2±1,6,  $p<0,01$ .

Studierea indexului de masă corporală a pacientelor incluse în studiu constată predominarea pacientelor cu un index de obezitate, preponderent în lotul al II-lea și, anume, în rândul celor care au avut o rezervă ovariană în exces. Rezultatele studiului confirmă prezența pacientelor cu SOP cu un IMC normal  $<25$  în rândul pacientelor preponderent cu un AMH mai jos decât valorile de referință (lotul I), dar nu se stabilește o diferență semnificativă între loturile supuse examinării,  $p<0,5$ .

În lotul II doar 52 (65,00±5,33%) cazuri au avut un IMC normal,  $\frac{1}{4}$  din paciente având un IMC între 26-30 – 20(25,00±4,84%) cazuri, înregistrând, de asemenea, o diferență nesemnificativă între loturi după acest criteriu,  $p<0,5$ . Repartizarea acestora este sugestivă în Tabelul 4.5 ce urmează.



Tabelul 4.5. Rata indecelui de masă corporală al pacientelor din loturile studiate

Indice de masă corporală	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml)	t, P
	Sublotul Ia	Sublotul Ib	Total		
<25	17	51	68 (69,38 $\pm$ 4,65)	52 (65,00 $\pm$ 5,33)	0,61 p<0,5
26-30	4	10	14 (14,28 $\pm$ 3,55)	20 (25,00 $\pm$ 4,84)	1,78 p<0,5
>30	0	16	16 (16,32 $\pm$ 3,73)	8 (10,00 $\pm$ 3,35)	1,26 p<0,5

Analiza datelor ce țin de gradul de pilozitate a pielii și gradul de repartizare a acestuia conform scorului Ferriman - Gallwey a constatat următoarele: scor Ferriman – Gallwey  $\geq 8$  puncte a înregistrat 88 (49,44 $\pm$ 3,75%) paciente; scor Ferriman - Gallwey  $\leq 8$  puncte s-a apreciat în 90 (50,56 $\pm$ 3,75%) cazuri. Prezența unui scor Ferriman – Gallwey  $\geq 8$  puncte implică manifestarea hiperandrogeniei moderate sau severe și reprezintă un criteriu de diagnostic al SOP, prezent la cca  $\frac{1}{2}$  din pacientele supuse examinării. Ținem să menționăm că ponderea cea mai mare a pacientelor cu un scor  $\geq 8$  puncte s-a constatat în lotul II, cel cu o rezervă ovariană extrem de înaltă (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Repartizarea pacientelor în funcție de scorul Ferriman-Gallwey

Scor Ferriman Gallwey	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml)	t, P
	Sublotul Ia	Sublotul Ib	Total	Total	
<8	23	65	88(89,80 $\pm$ 3,06)	2 (2,50 $\pm$ 1,75)	24,76 p<0,001
>8	7	3	10(10,20 $\pm$ 3,05)	78 (97,50 $\pm$ 1,75)	24,82 p<0,001

Constatăm, așadar, că pacientele incluse în studiu sunt în perioada reproductivă precoce, cu o vârstă în medie de 27,0 $\pm$ 1,2 ani, normoponderale/supraponderale și cu dereglări de ciclu

menstrual de tipul oligo-/amenoree, încadrându-se totalmente în profilul pacientelor cu SOP.

Menționăm că una dintre acuzele principale ale pacientelor incluse în studiu este infertilitatea. Așadar, am constatat infertilitate primară la – 107(60,11±3,67%) cazuri, infertilitate secundară – 71 (39,89±3,67%) cazuri.

Durata infertilității a constituit, în medie, 6,5±0,9 ani și a fost repartizată în felul următor: mai frecvent s-a determinat infertilitate în 2 extreme, în loturile studiate: de până la 3 ani în I lot de examinare – 63 (64,28±4,84%) paciente versus 43(53,75±5,57%) paciente din lotul II, p<0,5 și infertilitate mai mare de 6 ani, în I lot - 6 (6,12±2,42%) paciente versus 15(18,75±4,36%) paciente în lotul II, p<0,01. O diferență nesemnificativă între loturi se stabilește la intervalul de infertilitate 3-6 ani p>0,5 (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Caracteristica pacientelor în dependență de durata infertilității

Durata infertilității	Lot I (n=98) (Hormonul anti-Mullerian ≤ 7,7 ng/ml)			Lot II (n=80) (Hormonul anti-Mullerian ≥ 7,7 ng/ml)	t, p
	Sublotul Ia	Sublotul Ib	Total		
< 3 ani	4	59	63 (64,28±4,84)	43 (53,75±5,57)	1,42 p<0,5
3-6 ani	12	17	29 (29,59±4,61)	22 (27,50±4,99)	0,38 p>0,5
> 6 ani	5	1	6 (6,12±2,42)	15 (18,75±4,36)	2,53 p<0,01

Toate pacientele incluse în studiu au urmat tratament de stimulare a ovulației fie doar cu Clomifen Citrat până la 150 mg, fie în asociere dintre CC și gonadotropină corionică, fie CC +gonadotropină corionică + FIV, astfel, respectându-se criteriile de includere în studiu și, anume CC-rezistența.

Am stabilit o pondere de 88 (63,8±4,1%) de cazuri care au administrat doar CC, în asociere CC cu gonadotropină – 37 (26,8±3,8%) de cazuri și CC+gonadotropină + FIV – 13 (9,2±2,4%) cazuri.

Durata tratamentului cu CC este destul de semnificativă: mai puțin de 3 luni – 8 (5,8±1,4%) cazuri, 3-6 luni – 18 (13±3,8%) cazuri, 6 luni-1an – 32 (23,2±3,6%) cazuri, 1 an – 38 (27,5±3,8%) cazuri, mai mult de 1,5 ani – 42 (30,4±3,9%) de cazuri.

Astfel, rezultatele obținute demonstrează durata îndelungată a tratamentului cu CC și lipsa eficacității de la inducerea ovulației prin această metodă, necesită un algoritm care ar limita

Și indica perioada optimă în obținerea unui rezultat pozitiv, concluzie care ne determină să confirmăm necesitatea unei metode alternative de inducere a ovulației. Ținem să menționăm că, pacientele au administrat CC în condiții de ambulatoriu o perioadă îndelungată, fapt care vine să sublinieze lacunele existente în sistem la capitolul informare asupra noțiunii de CC – rezistență.

#### 4.2. Rezultatele examinărilor paraclinice a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate

Diagnosticul de laborator și cel ecografic este utilizat pentru confirmarea și evaluarea gradului de severitate a SOP, dar și pentru a efectua diagnosticul diferențiat cu alte patologii.

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

Așadar, apreciem o diferență semnificativă statistică între mediile loturilor suspuse cercetării în evaluarea raportului LH/FSH (Tabelul 4.8): în lotul I -  $2,32 \pm 2,60$  comparativ cu lotul II -  $3,00 \pm 1,91$ ,  $p > 0,5$  și a nivelului plasmatic al testosteronului, în lotul I -  $2,60 \pm 2,01$  versus lotul II -  $3,51 \pm 2,20$ ,  $p > 0,5$ .

Astfel, datele studiului prezent demonstrează faptul că pentru SOP este caracteristic nivel scăzut de FSH, nivel mărit de AMH, LH și T (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Criteriile biochimice atestate la ginecopatele în loturile studiate

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

Totodată, rezultatele studiului au demonstrat faptul că hormonii prolactina, estradiol, DHEAS sunt neconcludenți în plan de diagnostic al SOP, ci servesc doar criteriilor în situații de diagnostic diferențial.

Concluzionând, studiul ne-a permis să facem un tablou clinic și paraclinic clar al

pacientelor care sunt Clomifen Citrat – rezistente care necesită să fie supuse tratamentului chirurgical laparoscopic.

Astfel, ca rezultat al datelor obținute în studiu a fost atins unul din obiectivele cercetării și anume de a contura un profil clar al pacientelor cu SOP, care necesită a fi supuse, din start, tratamentului chirurgical laparoscopic: paciente CC–rezistente (durata de inducere a ovulației nu mai mult de 3 luni),cu dereglări de ciclu menstrual de tip oligo-/amenoree,cu valori hormonale ale LH mai mici decât 10 IU/L și AMH mai înalt decât nivelul de discriminare 7,7 ng/ml.

Toate cele 178 de paciente au fost supuse și examinării USG (respectând criteriile de diagnostic de la Rotterdam) în care am evaluat 2 criterii: volumul ovarian și numărul foliculilor la pacientele cu SOP (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Aprecierea criteriilor ecografice la pacientele din loturile studiate

Parametrii	Lotul I (n=98) Hormonul anti-Mullerian $\leq 7,7$ ng/ml	Lotul II (n=80) Hormonul anti-Mullerian $\geq 7,7$ ng/ml	t, p
Numărul foliculilor	17,75 $\pm$ 2,20	18,15 $\pm$ 4,35	0,20 p>0,5
Volumul ovarian	12,92 $\pm$ 1,70	13,13 $\pm$ 3,85	0,19 p>0,5

Așadar, constatăm faptul că în ambele loturi numărul foliculilor și volumul ovarian este extrem de mare, fapt care este firesc având în vedere existența unei corelații statistice semnificative între AMH și criteriile USG sus numite.

Deci, SOP se confirmă USG printr-un volum ovarian mai mare decât 10 cm<sup>3</sup> și un număr al foliculilor care depășește 10 la număr (Figura 4.3).

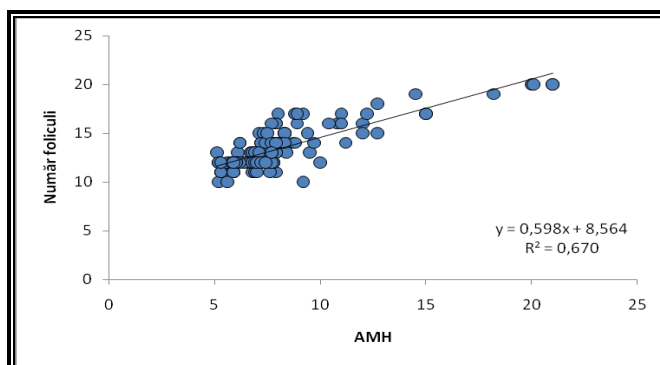


Fig. 4.3. Corelația dintre valorile hormonului anti-Mullerian și cele ecografice.

Se atestă, de asemenea, o diferență nesemnificativă între loturi în compararea celor 2 criterii: I lot - numărul foliculilor a reprezentat  $17,75 \pm 2,20$  comparativ cu lotul II -  $18,15 \pm 1,3$ ,  $p > 0,5$  (Tabelul 4.9).

Astfel, datele examenului USG la cele 178 de pacient nu a depistat alte patologii, dat fiind criteriile de includere a pacientelor în studiu și anume: paciente cu SOP CC – rezistente, fără altă cauză a infertilității (peritoneal – tubară, uterină, endometrioză).

Tabelul 4.10. Parametrii statistici ai corelației dintre valorile hormonului anti-Mullerian și cele ecografice

Hormonul anti-Mullerian	Nr. foliculilor
Coeficientul de corelație lineară Pearson	0,8187
Intervalul de încredere 95%	0.7549 ÷ 0.8672
P	>0,5
Este legătura de corelație semnificativă? ( $\alpha=0.05$ )	Da
Coeficientul de determinare	67,0%

Analiza datelor obținute în cadrul laparoscopiei diagnostice la cele 178 de paciente a constatat: dimensiunile ovarelor mărite în ambele loturi cu o medie de: lotul I -  $12,92 \pm 1,70$ , în lotul II -  $13,13 \pm 3,85$ ,  $p < 0,5$ . Toate cele 178 de paciente incluse în studiu au avut o tunică albugineea îngroșată, pe ovare lipsa stigmatelor de ovulație. La cromosalpingoscopie s-a depistat trompe permeabile în 100%.

#### **4.3. Factorii care influențează rata fertilității postoperatorii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice post drilling ovarian laparoscopic**

Cunoașterea factorilor care cauzează incapacitatea de procreare a cuplurilor de vârstă fertilă reprezintă o problemă de mare actualitate socială, mai ales în condițiile unei creșteri excesive a mortalității și reducerii indicelui de natalitate.

În continuare sunt reprezentați factorii de risc, care influențează rata fertilității postoperatorii după efectuarea drillingului ovarian (Tabelul 4.11).

Obezitatea influențează răspunsul la tratamentul de inducție ovariană. Rezultatele au arătat că

femeile cu obezitate pronunțată  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  prezentau rate de sarcină cu mult mai reduse  $p < 0,01$  comparativ cu cele ale pacientelor cu supraponderabilitate ( $IMC$  între 26-29), iar rata sarcinii la femeile cu masa ponderală normală a constituit 72,5%.

Vârsta reprezintă un criteriu semnificativ de important în vederea obținerii unei rate cât mai înalte de succes a ovulației cât și a sarcinii. Așadar, rata de succes este semnificativ mai înaltă în rândul pacientelor cu vârsta de până la 35 ani, ( $p = 0,79$ ,  $\chi^2 = 11,738$ ,  $p < 0,01$ ).

Durata infertilității și rata survenirii ovulației a deviat statistic semnificativ. Rata cea mai înaltă de obținere a ovulației post DOL s-a înregistrat printre pacientele cu infertilitate până la 3 ani ( $p = 0,58$ ,  $\chi^2 = 21,716$ ), diferind semnificativ statistic în loturile cu infertilitate mai mare de 3 ani,  $p < 0,001$  (Tab.4.11).

Concentrația serică a testosteronului s-a dovedit a fi un criteriu de impact. Ratele de ovulație s-au dovedit a fi mai reduse la pacientele cu niveluri de T crescute.

La pacientele cu niveluri de  $T > 4,5 \text{ nmol/l}$ , rata de ovulație a constituit - 13% ceea ce înseamnă că erau mai scăzute ( $p < 0,05$ ) decât rata de ovulație de 20,2% ale femeilor cu T ușor ridicat  $2,6-4,4 \text{ nmol/l}$ . Pacientele cu niveluri de T normale  $< 2,6$  au prezentat o rată de succes ușor mai ridicată de ovulație - 42,3% față de celelalte grupuri ( $p < 0,01$ ).

Analiză datelor obținute în studiul dat a demonstrat că, odată ce s-a instalat ovulația, nivelurile serice de LH până la intervenție au influențat semnificativ asupra ratei ovulației: pacientele care au fost supuse DOL și au demonstrat concentrații serice de LH în pretratament  $\geq 10 \text{ UI/l}$  și au atins o rată a ovulației mai ridicată decât pacientele care nu au răspuns la tratament și care prezentau concentrații serice de LH  $< 10 \text{ UI/l}$ , stabilind și o diferență statistică semnificativă ( $p = 0,29$ ,  $\chi^2 = 20,862$ ,  $p < 0,001$ ).

Pe de altă parte caracteristica ciclului menstrual nu au avut impact semnificativ asupra ratelor de ovulație după DOL. Pacientele cu ciclul menstrual regulat au fost 17, dar după intervenție ciclul ovulator s-a constatat la 14 ( $77,7 \pm 0,68\%$ ) paciente ( $p < 0,01$ ). Din 94 paciente cu oligoamenoree până la intervenție, s-a constatat ciclul ovulator după intervenție la 77 ( $56,4 \pm 0,43\%$ ) paciente ( $p < 0,01$ ). Din 27 paciente cu amenoree până la intervenție s-a constatat ciclul ovulator după intervenție la 21 ( $37,03 \pm 0,27\%$ ) paciente ( $p < 0,01$ ).

Astfel, rezultatele obținute ne permit să concluzionăm că atât în ciclul menstrual regulat cât și cu oligoamenoree și amenoree ovulația survine la jumătate din pacientele cu infertilitate și SOP post-DOL. De aceea este greșită părerea ca în ciclurile menstruale regulate este prezentă ovulația, nemaivorbind de ciclurile oligoamenoreice și amenoreice (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Rata ovulației la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice

Factorul	Caracteristica factorială	Indicatori				
		N	Rata ovulației		Pearsson	Chi <sup>2</sup> $\chi^2$ P
			N	%		
Vârsta, ani	<35	118	98	53,4	0,79	$\chi^2=11,738$ p<0,01
	>35	20	14	25,0	0,28	
Indeele de masă corporală	<25	80	79	62,5	0,91	$\chi^2=11,838$ p<0,01
	26-29	34	25	44,1	0,53	
	>30	24	14	16,7	0,32	
Ciclul menstrual	Regulat	17	14	77,7	0,68	$\chi^2=11,838$ p<0,01
	Oligoamenoree	94	77	56,4	0,43	
	Amenoree	27	21	37,03	0,28	
Hormonul luteinizant	<10	53	40	49,41	0,76	$\chi^2=20,862$ p<0,001
	>10	86	72	28,3	0,29	
Infertilitate	<3 ani	76	63	69,7	0,58	$\chi^2=21,716$ p<0,001
	3-6 ani	51	39	52,9	0,35	
	>6 ani	21	10	19,0	0,21	

Pe de altă parte ciclurile menstruale oligoamenoreice și amenoreice nu au avut impact semnificativ asupra ratelor de survenire a sarcinii după DOL (Tabelul 4.12). Este foarte important să menționăm faptul că chiar dacă ovulația s-a instalat la 98 pacientele cu vârsta până la 35 ani estimate din 118, sarcina a survenit numai la 74 dn ele, iar la pacientele cu vârsta după 35 ani estimate din 20, ovulația s-a instalat la 14, iar sarcina a survenit la 14 paciente ( $\chi^2=11,84$  p<0,01).

Analiza datelor obtinute in studiul dat a constatat că nivelurile serice de LH până la intervenție au influențat semnificativ asupra ratei sarcinii. Astfel, pacientele care au fost supuse DOL și au demonstrat concentrații serice de LH în pretratament  $\geq 10$ UI/l și au atins o rată a de

survenire a sarcinii de 65% în comparație cu pacientele care prezentau concentrații serice de LH < 10UI/l unde sarcina a survenit numai în 41% cazuri, stabilind și o diferență statistică semnificativă ( $p=0,29$ ,  $\chi^2=20,86$ ,  $p<0,001$ ).

Tabelul 4.12. Rata sarcinii la pacientele din studiu supuse drillingului ovarian laparoscopic

Factorul	Caracteristica factorială	Indicatori				
		N	Rata sarcinii		Pearsson	Chi <sup>2</sup> $\chi^2$ p
			N	%		
Vârsta, ani	<35	118	74	62,7	0,81	$\chi^2=11,74$ $p<0,01$
	>35	20	14	20,0	0,28	
Indeele de masă corporală	<25	80	58	72,5	0,82	$\chi^2=11,89$ $p<0,01$
	26-29	34	18	52,9	0,54	
	>30	24	2	8,3	0,12	
Ciclul menstrual	Regulat	17	12	66,7	0,71	$\chi^2=11,84$ $p<0,01$
	Oligoamenoree	94	56	59,6	0,58	
	Amenoree	27	10	37,0	0,28	
Hormonul luteinizant	<10	53	22	41,0	0,29	$\chi^2=20,86$ $p<0,001$
	>10	86	56	65,2	0,73	
Infertilitate	<3 ani	76	59	64,5	0,61	$\chi^2=21,74$ $p<0,001$
	3-6 ani	51	27	52,9	0,35	
	>6 ani	21	2	9,5	0,19	

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



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

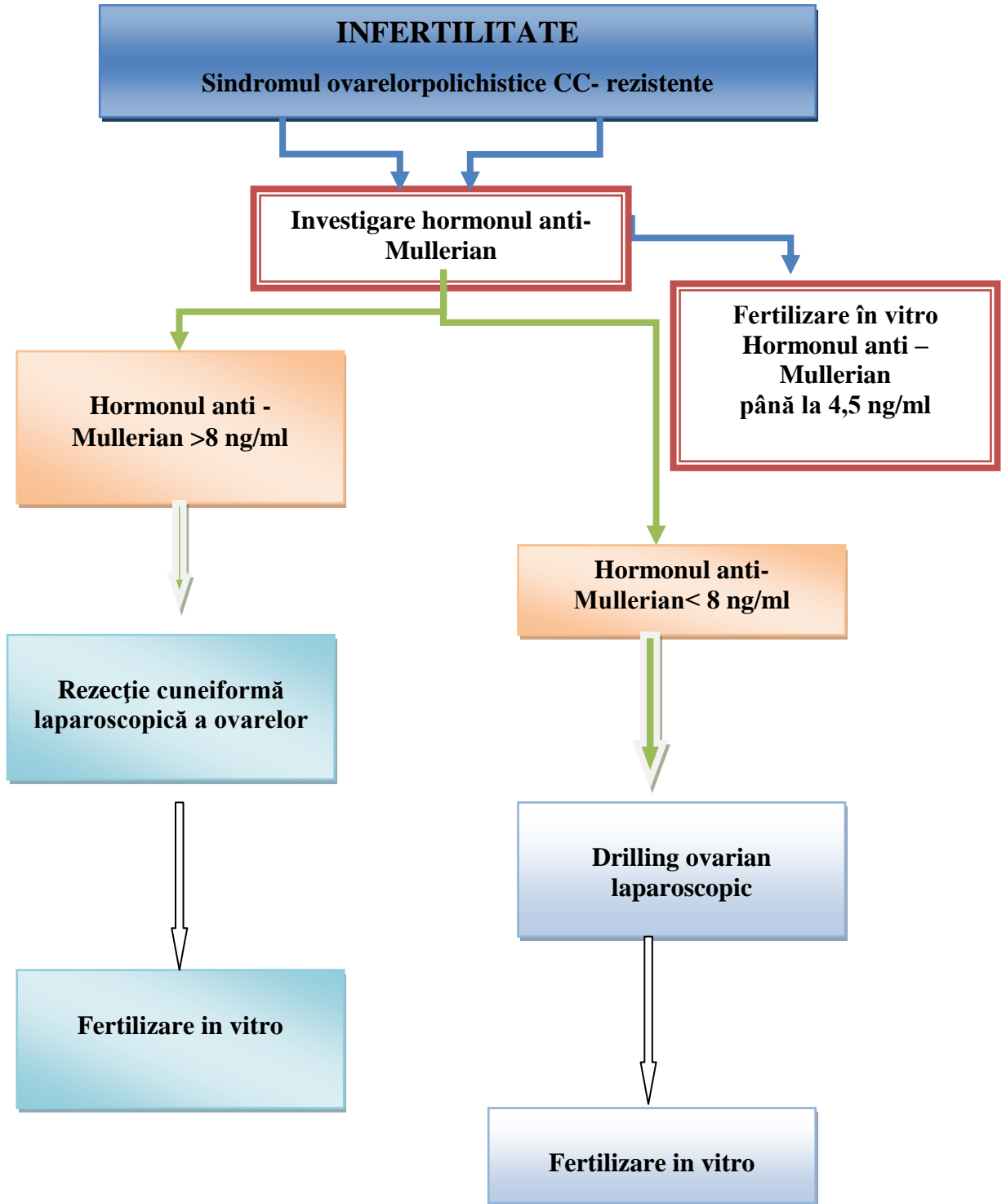


Fig. 4.4. Algoritm de conduită a pacienților cu sindromul ovarelor polichistice CC – rezistente și infertilitate în dependență de valoarea hormonului anti-Mullerian.

#### Concluzii capitoul 4:

1. Studiul a permis conturarea unui profilul contemporan al pacientelor cu SOP incluse în studiu: ginecopate de vârstă reproductivă, 1/5 normoponderale, 1/4 supraponderale, cu dereglări de ciclu menstrual de tipul oligo-/amenoree și cu o durată a infertilității mai mult de 3 ani [221].
2. Analiza rezultatelor investigațiilor de laborator au determinat importanța testării următorilor hormoni serici: LH a cărei valoare medie este de 11,4 (4,6-18,2) UI/l, FSH cu media de 5,1 (2,8-6,2) UI/l, nivelul plasmatic al T cu media de 2,6 (1,5-4,2) nmol/l, AMH 6,1(5,4-21,0) ng/ml, iar hormonii prolactina, estradiolul și DHEAS servesc doar drept criterii în situații de diagnostic diferențial [222].
3. Studiul a demonstrat că în evaluarea ultrasonografică a SOP (respectând criteriile Rotterdam de diagnostic a SOP) cele mai importante sunt: volumul ovarian și numărul foliculilor.
4. Rata succesului DOL corelează statistic cu valoarea AMH, vârsta ( $p=0,81$ ,  $\chi^2=11,74$ ), durata infertilității ( $p=0,61$ ,  $\chi^2=21,74$ ), nivelul seric al LH ( $p=0,29$ ,  $\chi^2=20,862$ ), IMC ( $p=0,82$ ,  $\chi^2=11,89$ ), deci este multifactorial dificil de prognozat și necesită un criteriu mai relevant [17, 222].

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

Literatura de specialitate ne recomandă utilizarea a două metode de tratament chirurgical în cazul pacientelor SOP CC – rezistente: drillingul ovarian laparoscopic sau rezecția cuneiformă ovariană laparoscopică [4, 5].

Rezecția cuneiformă este metoda care a fost implementată de către Stein și Leventhal în anul 1930, drept tratament de „aur” în obținerea ciclurilor ovulatorii, instalarea ovulației și survenirea sarcinii. Literatura de specialitate ne recomandă această metodă fie pe cale clasică, fie laparoscopic sau 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 hormonale.**

În studiu 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.

Analiza rezultatelor obținute în capitolul 4 a constatat faptul că există o serie de hormoni a căror investigație nu este argumentată și elocventă, atât pentru aprecierea diagnosticului SOP, dar și în plan de conduită curativă [16].

Totodată, rezultatele studiului dat au demonstrat, că nivelul de AMH corelează semnificativ statistic cu cel al LH, astfel încât cu cât valorile AMH sunt mai severe, cu atât cele ale LH sunt mai mici decât 10 UI/l ( $r=0,6922$ ), fapt care ilustrează lotul de paciente, care cedează cel mai greu la tratament, inclusiv, chirurgical (Tabelul 5.1).

Astfel, în rezultatul datelor obținute în urma studiului nostru 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 are impact în rezultatul cu succes al intervenției chirurgicale laparoscopice în sine.

Tabelul 5.1. Parametrii statistici ai corelației dintre valorile hormonului anti-Mullerian și al hormonului luteinizant

Hormonul anti-Mullerian	Hormonul luteinizant
Coeficientul de corelație lineară Pearson	0,6922
Intervalul de încredere 95%	-0.5937 ÷ -0.7702
P	<0.001
Este legătura de corelație semnificativă? ( $\alpha=0.05$ )	Da
Coeficientul de determinare	47,9%

Astfel, în lotul I - s-a apreciat un nivel seric al LH - 4,5 (5,5-8,2) UI/l comparativ cu lotul II în care LH a reprezentat 3,9 (3,5-6,9) UI/l. Diferența semnificativă statistică între loturi  $p < 0,001$ , este determinată de gradul de manifestare a hiperandrogeniei, preponderent moderată și severă în lotul II. Post-operator în lotul I - s-a apreciat un nivel seric al LH - 5,8 (6,5-7,2) UI/l comparativ cu lotul II în care LH a reprezentat 4,2 (4,5-5,3) UI/l. Rezultatele obținute argumentează severitatea SOP manifestată printr-un hiperandrogenism biochimic sever (Figura 5.1).

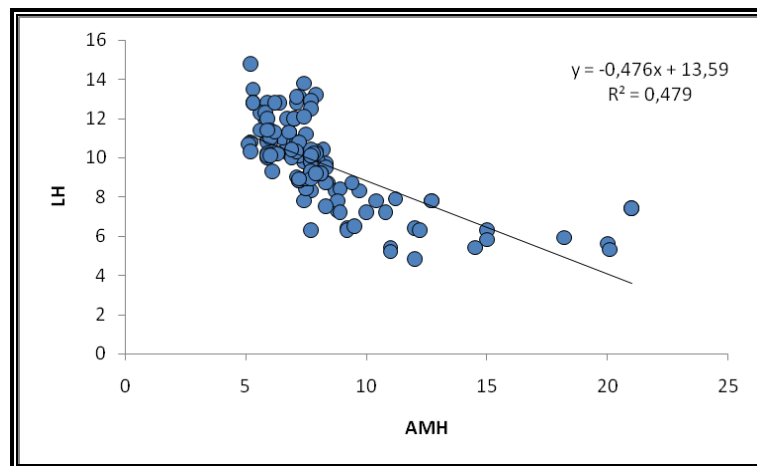


Fig.5.1. Corelația dintre valorile hormonului anti-Mullerian și luteinizant.

Valoarea AMH-lui seric este însă invers proporțională cu valoarea serică a FSH (Tabelul 5.2). Acest fapt este de la sine argumentat, dat fiind faptul că hormonul anti-Mullerian este responsabil de inhibiția 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 propri-zise post-tratament chirurgical și impun o nouă abordare chirurgicală.

Examinând nivelul seric al FSH la pacientele incluse în studiu am constatat că valoarea serică a acestuia se modifică în ambele loturi care au fost supuse intervenției, dar, totuși, nesemnificativ de mult post DOL și semnificativ post rezecție cuneiformă.

Tabelul 5.2. Corelația dintre valorile hormonului anti-Mullerian și al hormonului foliculostimulant

Hormonul anti-Mullerian	Hormonul foliculostimulant
Coeficientul de corelație lineară Pearson	0,5454
Intervalul de încredere 95%	-0.4162 ÷ -0.6530
P	<0.001
Este legătura de corelație semnificativă? ( $\alpha=0.05$ )	Da
Coeficientul de determinare	29,7%

Interesant este faptul că, în lotul I - preoperator FSH a fost mai mic 4,5 (2,9-6,3) UI/l, post-operator am obținut o medie de 5,0 (3,5-7,3) UI/l; în lotul II- preoperator- FSH 5,1 (4,8-5,9) UI/l, post-operator un FSH 5,5 (5,1-6,8) UI/l.

S-a stabilit, așadar, o corelație însă nu semnificativă ( $r=0,545$ ) între nivelul AMH și FSH și obținerea efectului ovulator post-laparoscopic, indiferent de metoda chirurgicală aplicată (Figura 5.2).

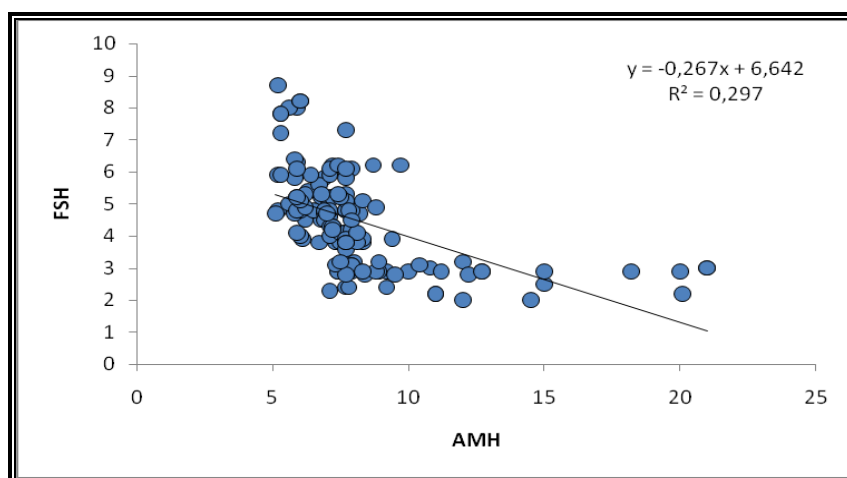


Fig.5.2. Corelația dintre valorile hormonului anti-Mullerian și foliculostimulant.

Valorile AMH-lui seric sunt în corelație strânsă și direct proporționale cu valoarea serică a hormonului testosteron (Tabelul 5.3). De fapt, am constatat că, cu cât valoarea testosteronului este

mai mare, cu atât și nivelul AMH din sânge este mai ridicat, iar rata succesului ca și în cazul LH – ului scade invers proporțional cu aceste 2 valori hormonale, indiferent de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată.

Tabelul 5.3. Corelației dintre valorile hormonului anti-Mullerian și al testosteronului

Hormonul anti-Mullerian	Testosteron
Coeficientul de corelație lineară Pearson	0,7354
Intervalul de încredere 95%	0.6479 ÷ 0.8037
P	<0.001
Este legătura de corelație semnificativă? ( $\alpha=0.05$ )	Da
Coeficientul de determinare	54,0%

Astfel, în lotul I – T a reprezentat 3,8 (2,5-4,0) UI/l pre-operator, în lotul II - T a reprezentat 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 ne confirmă probabilitatea survenirii ovulației post-rezecție cuneiformă laparoscopică preponderent în lotul II comparativ cu lotul I, corelația AMH /T cu coeficientul  $p < 0,001$  (Figura 5.3).

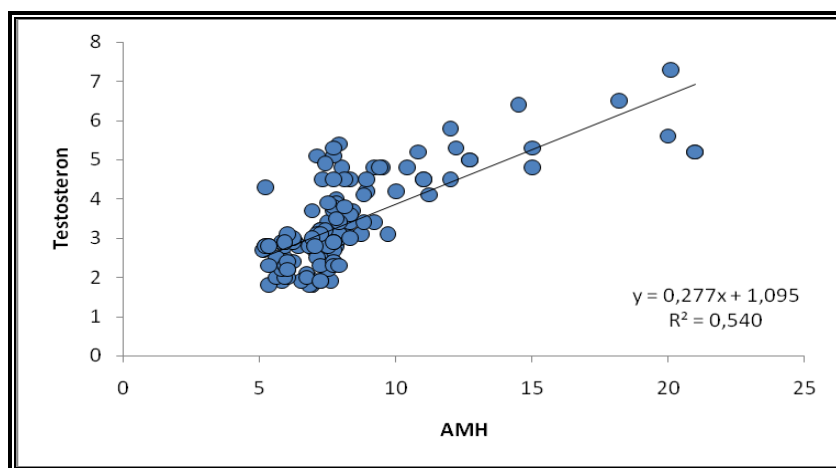


Fig. 5.3. Corelația dintre valorile hormonului anti-Mullerian și testosteron.

Deci, rezultatele obținute în cadrul cercetării, constată că prezența valorilor ridicate ale AMH sunt într-o legătură strânsă cu gradul de manifestare al hiperandrogeniei, cu nivelul seric al LH, T preoperator și prezintă criterii de prognostic al eficacității tratamentului chirurgical

laparoscopic (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Corelația dintre AMH, LH, FSH, T, IMC, și nr. foliculilor în loturile studiate

Parametrii	LH	FSH	T	IMC	Nr. foliculilor
AMH	0,6921	0,5454	0,7354	0,6945	0,8187
LH		0,7658	-0,6013	-0,6581	-0,6798
FSH			-0,4800	-0,4287	-0,5956
T				0,6330	0,6574
P	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Notă: LH - hormonul luteinizant; FSH - hormonul foliculostimulant, T - testosteron, IMC - indicele de masă corporală.

Datele statistice obținute atestă o corelație semnificativă între valorile AMH și hormonii serici LH, T, dar și o corelație între criteriile examenului obiectiv și cel instrumental, fiind, astfel, ușor de elucidat lotul de paciente cu o rezervă ovariană în exces, dar și posibilitatea de a alege o metodă optimă de apreciere a tipului intervenției chirurgicale laparoscopice în vederea realizării funcției reproductive (P=0,01).

## 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 post-tratament chirurgical laparoscopic în dependență de metoda aplicată.

Analizând datele evoluției post-operatorie a pacientelor cu infertilitate și 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: ovulație de sine stătătoare a survenit în 62 cazuri ceea ce reprezintă 63,27±4,87%, ovulație 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 post tratament 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(12,39±1,76%) cazuri au fost ovulatorii în primele 2 luni iar pînă la 6 luni și mai mult au fost - 24 (24,58±2,85%) cazuri [18].

În lotul II-ovulație spontană post tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 7 (17,50±6,01%) cazuri, ovulație cu CC post DOL pînă la 2 luni în 2 (5,00±3,44%) cazuri, pînă la

6 luni - 5 (12,50±5,22%)cazuri, dar cel mai important fapt că lipsa ovulației în acest lot de paciente s-a apreciat în 26 (65,00±7,54%) cazuri (Tabelul 5.5).

Acestea fiind expuse, constatăm așadar o ineficiență a tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian cu scop de a induce ovulația la pacientele cu valori ale AMH mai mari decât media stabilită.

Tabelul 5.5. Instalarea ovulației la pacientele estimate

Nr. ord	Ovulația	Lot I (n=98)		Lot II (n=40)		t, P
		n	%±Δ%	n	%±Δ%	
1	Spontană	62	63,27±4,87	7	17,50±6,01	5,93 p<0,05
1.1	după 2 luni	15	15,31 ± 3,64			
1.2	după 3 luni	20	20,41±4,07			
1.3	după 6 luni	27	27,55±4,51	7	17,50 ±6,00	
2	Cu Clomifen Citrat					1,516 p<0,5
2.1		12	12,39±1,76	2	5,00±3,44	
2.2	după 2 luni după 6 luni	24	24,58±2,85	5	12,50±5,22	
3	Lipsa ovulației	-	-	26	65,00±7,54	

Astfel rezultatele obținute au constatat că la pacientele cu rezervă ovariană mai joasă decât valoarea cut-off nominalizată 7,7 ng/ml ovulație de sine stătătoare a survenit în 62 (63,27±4,86%) cazuri, iar la pacientele cu AMH ≥ 7,7 ng/ml la care ovulație spontană post-tratament chirurgical laparoscopic DOL s-a atestat în 7 (17,50±6,01%) cazuri, ce demonstrează lipsa eficacității DOL în caz de AMH ≥ 7,7 ng/ml.

Eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian în dependență de AMH a fost confirmată nu numai prin prezența ovulației dar și prin survenirea sarcinii.

Analizând datele referitoare la survenirea sarcinii și evoluției acesteia, constatăm următoarele: chiar dacă la pacientele cu rezervă ovariană mai joasă decât valoarea medie 7,7 ng/ml ovulație de sine stătătoare a survenit în 62 (63,27±4,86%) cazuri, sarcină spontană a fost înregistrată în 40 (48,8±4,60%) cazuri, cu CC – 10 (10,50±2,82%) cazuri, cu gonadotropină corionică + CC - 26 (26,50±4,06%) cazuri, iar lipsa acesteia în 22 (22,40±3,83%) cazuri.

Astfel, rezultatele obținute în studiul dat denotă că chiar dacă la pacientelor s-a obținut



ovulația după Clomifen Citratului în 36 (36,73± 4,47%) cazuri, sarcina a survenit numai în 10 (10,50±2,82%) cazuri. Survenirea sarcinii ca durată în timp post DOL este de asemenea semnificativă: după 2 luni – 5 (12,2±3,02%) cazuri, după 3 luni – 11 (27,5±4,11%) cazuri, după 6 luni – 26 (60,0±4,51%) cazuri (Tabelul 5.6).

Așadar, putem concluziona că eficacitatea maximă a tratamentului chirurgical laparoscopic atinge punctul maxim la 1 an post-intervenție și scade vădit după această perioadă. La fel rezultatele obținute în studiul dat ne permit să recomandăm abținerea de la tratamentul chirurgical laparoscopic, în cazul pacientelor SOP CC – rezistente a cărui AMH se încadrează în limitele 5,1-5,8 ng/ml și orientarea lor către fertilizare in vitro.

Această concluzie este confirmată și prin valorile comparative ale AMH preoperator și postoperator care constată că în urma drillingului ovarian laparoscopic rezerva ovariană se modifică, cu 1,6 ng/ml în caz de aplicarea DOL comparativ cu 3,7 unități (ng/ml) în rezecția cuneiformă fapt care 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 dependență de valoarea acestuia (care oricum este 100% mai mare decât norma) se decide metoda optimă de tratament.

Tabelul 5.6. Survenirea sarcinii la pacientele estimate în dependență de hormonul anti-Mullerian post- drilling ovarian laparoscopic

Nr. ord	Sarcina	Lot I (n=98)		Lot II (n=40)		P
		n	%±Δ%	n	%±Δ%	
1	Spontană	40	48,8 ± 4,60	2	5,0 ± 2,60	p<0,05
1.1	cu CC	10	10,5 ± 2,82			
1.2	cu HMG+CC	26	26,5 ± 4,06			
1.3	lipsă	22	22,4 ± 3,83	38	95,0 ± 9,18	p<0,05
2	Survenirea sarcinii					
2.1	după 2 luni	5	12,2 ± 3,02			
2.2	după 3 luni	11	27,5 ± 4,11			
	după 6 luni	24	60,0±4,51	2	5,0 ± 2,60	p<0,05

Totodată, rezultatele obținute în studiul dat a demonstrat că dacă AMH se încadrează în limitele 5,1-5,8 ng/ml, este contraindicat atât drillingului ovarian laparoscopic deoarece după el rezerva ovariană se modifică, cu 1,6 ng/ml, cât și rezecția cuneiformă deoarece după el rezerva ovariană se modifică, cu 3,7 unități (ng/ml), fapt care nu pune în pericol funcția ulterioară

reproductivă a pacientei (Tabelul 5.7).

Astfel, pentru a nu pune în pericol funcția reproductivă a pacientelor cu infertilitate, se recomandă ca toate pacientele cu infertilitate să fie testate preoperator la AMH, iar în dependență de valoarea acestuia (care oricum este 100% mai mare decât norma) se decide metoda optimă de tratament.

Tabelul 5.7. Valorile hormonului anti-Mullerian preoperator și postoperator tratamentului prin drilling ovarian laparoscopic versus rezecție cuneiformă laparoscopică

Parametrii	Lot IIa (n=40)	Lot IIb (n=40)	P
Numărul total pacientelor	40 paciente	40 paciente	
AMH preoperator	10,4 ± 1,9	10,2 ± 1,9	p<0,5
AMH postoperator	8,0 ± 0,6	6,5 ± 0,6	p<0,5

La fel rezultatele obținute în studiul dat demonstrează lipsa eficacității DOL la pacientele cu SOP, infertilitate și  $AMH \geq 7,7$  ng/ml.

Analizând datele evoluției post-operatorie a pacientelor cu SOP cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml în dependență de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată, am avut drept obiectiv să stabilim apariția ovulației, survenirea sarcinii și aprecierea celei mai efective metode de tratament.

Astfel, am format II subploturi de examinare: IIa - 40 paciente cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml care au fost supuse DOL, versus subplotul IIb - 40 paciente care au avut un  $AMH \geq 7,7$  ng/ml, dar care au fost supuse rezecției cuneiformă laparoscopice (datele generale și cele paraclinice sunt descrise în cap. 4).

Astfel, la pacientele din subplotul IIa am constatat: ovulație spontană post tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 7 (17,50±6,00%) cazuri, ovulație cu CC post-DOL până la 3 luni în 2 (5,00±3,44%) cazuri, până la 6 luni - 5 (12,50±5,22%) paciente, dar cel mai important fapt că lipsa ovulației în acest lot de paciente în 26 (65,00±7,54%) cazuri.

Lotul IIb (n=40) care au fost supuse rezecției clinoidale a constatat: ovulație spontană post tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 15 (37,50±7,65%) cazuri, dar cel mai important fapt că lipsa ovulației în acest lot de paciente s-a apreciat în 25 (62,5±7,65%) cazuri (Figura 5.4).

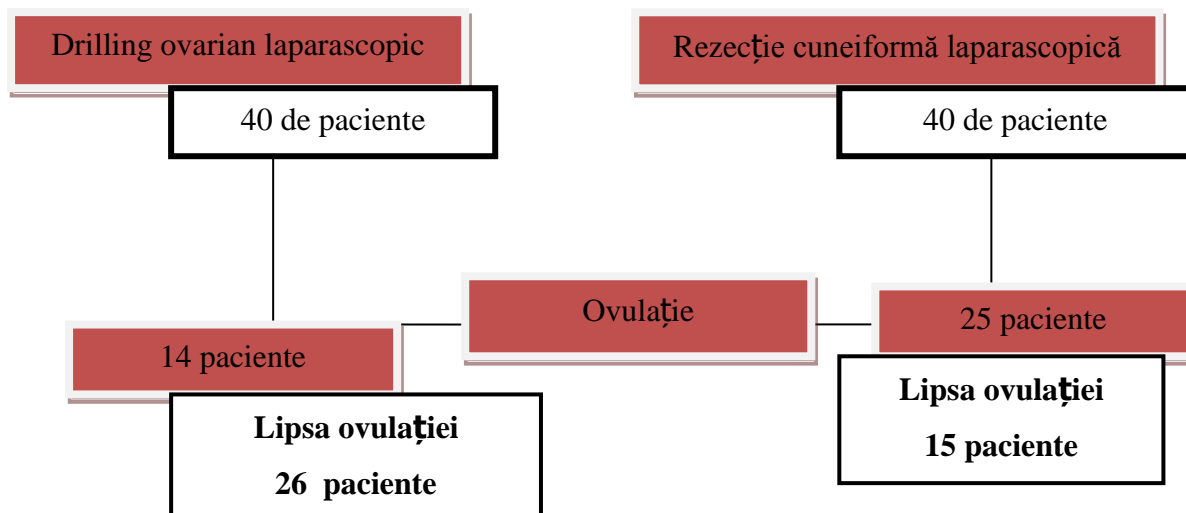


Fig. 5.4. Designul ratei ovulației în dependență de metoda chirurgicală abordată.

Coeficientul p apreciat între loturi este unul credibil, atestînd diferențe semnificative  $p < 0,01$ . Lipsa totală a ovulației se prezintă într-o rată mai mică 25 ( $62,50 \pm 7,65\%$ ) cazuri post-rezeecție clinoidală laparoscopică comparativ cu DOL 26 ( $65,00 \pm 7,54$ ) cazuri,  $p < 0,01$ .

Tabelul 5.8. Instalarea ovulației prin drilling ovarian laparoscopic versus rezeecție cuneiformă în loturile studiate

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

Analiza rezultatelor obținute la pacientele cu SOP infertilitate tratate prin metoda DOL versus RCOL a constatat că lotul IIa (n=40) se remarcă prin o ineficiență, avînd doar 2 ( $5,0 \pm 3,44\%$ ) cazuri de succes în survenirea sarcinii.

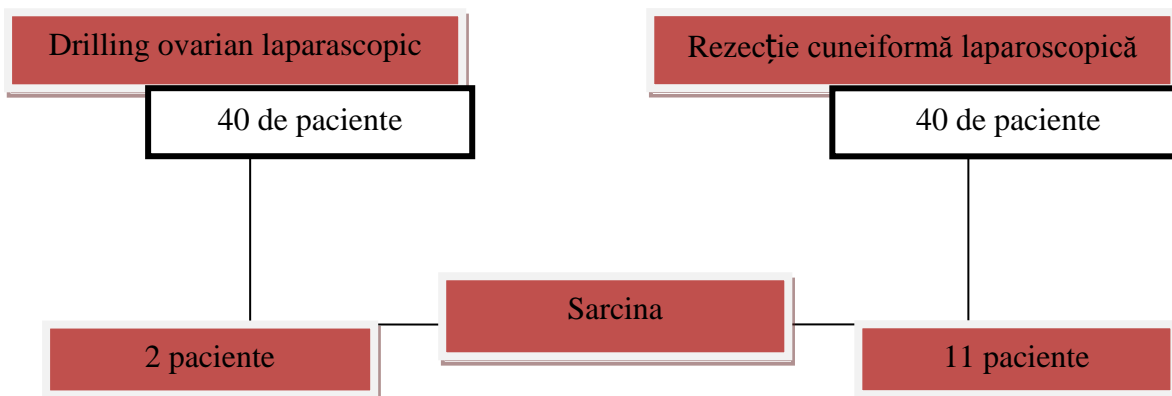


Fig. 5.5. Designul ratei sarcinii în dependență de metoda chirurgicală abordată.

Tabelul 5.9. Survenirea sarcinii prin drilling ovarian laparoscopic versus rezecție cuneiformă în loturile studiate

Nr. ord	Sarcina	Lot Ila n=40		Lot Iib n=40		T P
		n	%±Δ%	n	%±Δ%	
1.	Spontană	2	5,00±2,60	11	27,50±7,55	2,68 p<0,01
2.	Lipsă	38	95,00±9,18	29	72,50±7,65	3,87 p<0,01
2	Survenirea sarcinii					
2.1	după 3 luni			5	12,50±7,65	
2.2	pina la 6 luni	2	5,00±2,60	10	25,00±6,84	2,61 p<0,05

Este de asemenea de subliniat și lipsa eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic în ambele subploturi supuse cercetării. Astfel subplotul Ila post-DOL se remarcă prin 38 (95,00±9,18%) cazuri fără de efect, comparativ cu subplotul Iib unde ineficiența survenirii sarcinii este de 29 (72,50±7,65%) cazuridin totalul de 40 paciente,  $p \leq 0,001$  (Tabelul 5.9).

Este de remarcat și perioada post-operatorie în care se constată cea mai mare rată de survenire a sarcinii. Studiul a demonstrat cea mai mare cotă de survenire a sarcinii în perioada mai tardivă post-intervenție aproximativ la 6 luni – 2(5,00±3,44%) cazuri în subplotul Ila versus 10 (25,00±6,84%) cazuri în subplotul Iib,  $p < 0,01$ ; după 3 luni – în subplotul Ila lipsa survenirii sarcinii, iar în subplotul Iib – 5 (12,50±7,65%) cazuri.

Ca urmare se poate concluziona că pacientele cu cu SOP infertilitate și AMH  $\geq 7,7$  ng/ml vor fi tratate prin rezecției cuneiformă laparoscopică, iar cele cu SOP infertilitate și cu o rezervă ovariană mai joasă decât valoarea medie 7,7 ng/ml prin DOL.

### 5.3. Evoluția sarcinii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice supuse tratamentului chirurgical laparoscopic în dependență de valoarea hormonului anti-Mullerian

Analiza datelor obținute au permis analiza evoluției sarcinii propriu-zise în dependențe valoarea AMH.

Tabelul 5.10. Evoluția sarcinii la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice post drilling ovarian laparoscopic în loturile studiate

Parametrii	Lot I (n=98)	Lot II (n=40)	T P
Sarcină stagnată	4 (6,06±2,93%)	1 (6,66±6,44%)	0,084 p>0,5
Avort spontan	8 (12,12±4,02%)	2 (13,33±8,77%)	0,125 p>0,5
Sarcină ectopică	2 (3,03±2,11%)	-----	
Sarcină în curs	22 (33,33±5,80%)	5 (15,15±3,64%)	2,65 p<0,01
Au născut	30 (45,54±6,12%)	7 (18,67±4,17%)	3,628 p<0,01

Studiul a constatat că sarcina în lotul I practic în 80% evoluiază fără particularități, numai în 4 (6,06±2,93%) cazuri se finisează la termeni mici cu avort spontan cu sarcină stagnată în 8 (12,12±4,02%) cazuri și sarcină extrauterină în 2 (3,03±2,11,%) cazuri (Tabelul 5.10).

În lotul II au fost înregistrate sarcinicare au survenit prin FIV în număr total de 13 (32,50±7,41%) cazuri, restul pacientelor din spusele lor au abandonat ideea de a se face gravide. Din numărul total de sarcini induse prin metoda de fertilizare in vitro în 5 (15,15±3,64%) cazurisunt în curs,iar în 7 (18,67±4,17%) cazuri au născut deja. La fel în acest lot au existat 2 cazuri de hiperstimulare ovariană și 4 cazuri de sarcină multiplă.

Acestea fiind confirmate propunem un algoritm de conduită a pacientelor cu SOP și infertilitate. (Figura 5.6).

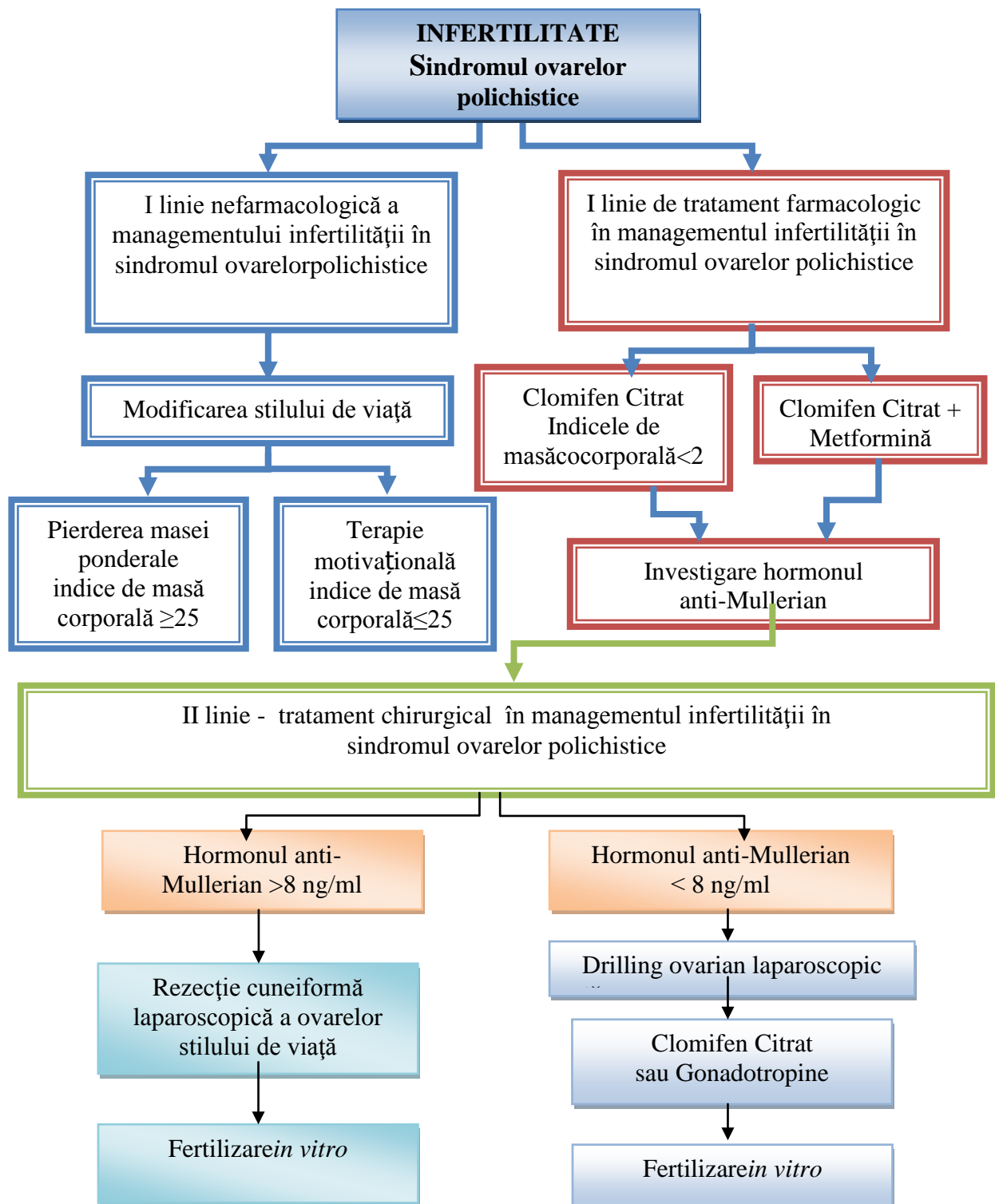


Fig. 5.1. Algoritm de conduită a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate.

## Concluzii la capitolul 5

1. Cercetarea a stabilit că la pacientele supuse DOL, post-operator are loc o scădere doar cu 1,6 ng/ml a valorii AMH, comparativ cu 3,7 ng/ml în rezecția cuneiformă laparoscopică, ceea ce nu diminuează semnificativ rezerva ovariană printre pacientele cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml.

2. Studiul a stabilit o corelație direct proporțională dintre valorile AMH, LH și T,  $p < 0,001$ , și invers proporțională cu valorile FSH,  $p < 0,001$ , demonstrând o modificare substanțială a acestora post-rezecție cuneiformă laparoscopică comparativ cu DOL [16, 17].

3. Studiul a demonstrat că în cazul pacientelor cu valori de referință ale  $AMH \geq 7,7$  ng/ml, DOL este ineficient comparativ cu rezecția cuneiformă, fapt confirmat printr-o rată de 2 ori mai înaltă de instalare a ovulației spontane (15 (37,50±7,65%) cazuri în rezecția cuneiformă comparativ cu 7 (17,50±6,00%) în DOL) și o rată de 2 ori mai mare de survenire a sarcinii.

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Studiul efectuat a permis atingerea scopului de optimizare a tratamentului chirurgical al SOP în funcție de valoarea AMH. În baza cercetărilor clinico-paraclinice și biochimice au fost apreciate criteriile de selecție a pacienților cărora le este indicat tratamentul chirurgical prin DOL și care ar trebui să beneficieze, din start, de o metodă alternativă de obținere a sarcinii.

SOP reprezintă o problemă de importanță majoră pentru ginecologia endocrină nu doar prin procesul etiopatogenetic și consecințele sale, dar și prin acțiunile ce trebuie întreprinse pentru a o trata.

Diagnosticarea unei paciente cu SOP este dificilă în ultimul timp, ca urmare a modificării continue a criteriilor care încadrează o ginecopată în patologia respectivă. Pornind de la criteriile stabilite de Stein-Leventhal și terminând cu criteriile Rotterdam, SOP demonstrează complexitatea definirii sale ca patologie și în plan de tratament. Prevalența SOP, definită de către criteriile NIH, la femeile de vârstă reproductivă, indică că această patologie endocrină este foarte comună și afectează cca 4-8% dintre femeile de vârstă reproductivă [146-148]. Recent, câteva societăți medicale (ESHRE, ASRM) au demonstrat că prevalența SOP variază în funcție de criteriile de diagnostic utilizate [1, 210].

În urma examinării mai detaliate a pacienților care prezentau semne ultrasonografice de SOP s-a constatat că la 80% era prezent cel puțin unul dintre simptomele clinice caracteristice acestei patologii: dereglări de ciclu menstrual, hirsutism, acnee. Așadar, conform criteriilor europene Rotterdam [210], prevalența SOP este de 15%, de 2-3 ori mai mare decât după criteriile NIH.

Criteriile de diagnostic al SOP, datorită varietății, au suferit o multitudine de schimbări în ultimii ani, începând cu conferința NIH, Bethesda și terminând cu consensul de la Rotterdam, care indică drept semne cardinale hiperandrogenia și ovarele polichistice morfologic.

Una dintre manifestările clinice ale SOP este dereglarea ciclului menstrual prezentă, cel mai frecvent, încă de la menarhă. Astfel, Balen și coaut., în baza propriilor studii, au stabilit că la 47-66% dintre paciente cu SOP se atestă dereglarea ciclului menstrual de tip oligo- sau amenoree [76]. Menometroragie, menoragie și metroragii disfuncționale sunt manifestări care se atestă la 4-14% dintre pacientele cu SOP [115, 116].

Examenul obiectiv suspectă hiperandrogenia la pacientele cu exces de pilozitate, stabilită în urma unui examen clinic sau/și prin determinarea hormonilor sexuali masculini în serul sanguin. Este binecunoscut că pilozitatea este într-o conexiune strânsă și cu criteriile de personalitate, particularitățile etnice, dar și cu sensibilitatea țesuturilor-țintă. După Balen și coaut., hirsutism



acuză cca 70% dintre pacientele cu SOP [75]. Manifestările clinice ale hiperandrogeniei pot fi slabe sau moderate.

Pe lângă pacientele cu obezitate, hirsutism, dereglări de ciclu menstrual (de tip oligo-/amenoree), conferința de la Rotterdam, în 2003, a inclus în acest grup și femeile cu un IMC normal, fără dereglări de ciclu menstrual, fără modificări ale tabloului ultrasonografic al ovarelor. Totuși, deși morfologic patologia se modifică semnificativ, problema infertilității, tratamentul ideal în vederea obținerii unei sarcini rămâne până în prezent nesoluționată.

Un parametru pe larg utilizat în diagnosticul SOP este testarea statusului hormonal, îndeosebi a valorii ridicate a raportului LH/FSH. Aceasta se explică prin dereglarea formării neurotransmițătorilor în regiunea hipotalamică, cu scăderea ulterioară a influenței dopaminei endogene și  $\beta$ -endorfinei asupra sistemului inhibitor al gonadotropin-releasing hormonului [92]. Modificarea ritmului circadian al Gn-RH este însoțită de creșterea nivelului LH și de nivelul scăzut, fie concentrația normală a FSH, ca rezultat se apreciază raportul specific pentru SOP a LH/FSH. Creșterea raportului LH/FSH de 2,5 și mai mult este considerată specifică pentru SOP [166].

În ultimii ani au fost obținute date care explică neconcordanța dintre secreția LH și FSH la pacientele cu SOP printr-o serie de factori: prezența efectului latent al estradiolului și estronei asupra secreției FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilității FSH la acțiunea stimulatorie a Gn-RH; nivelul ridicat al inhibinei capabilă selectiv să micșoreze secreția FSH [166].

La pacientele cu SOP și obezitate, IMC are o dependență indirectă cu amplituda secreției LH și nivelul său bazal care, de asemenea, complică folosirea acestui indice cu scop de diagnostic la aceste paciente. Având în vedere caracterul pulsatil de secreție a LH, pentru obținerea informației veridice a screeningului hormonal este necesară evaluarea repetată a celui din urmă, prin folosirea diverselor metode de apreciere a acestuia. În parte, după părerea lui Fauser și coaut., prin folosirea metodei radioimune pentru aprecierea nivelului LH în mai multe cazuri se poate produce un hiperdiagnostic [126].

Tratamentul de durată al SOP determină, de cele mai multe ori, o rezistență rebelă în timp. De aceea este necesară o conduită a pacientelor care să urmărească trei obiective majore: reglarea ciclului menstrual (în cazul în care acesta nu este prezent), inducerea ovulației și survenirea sarcinii.

Conform datelor din literatura de specialitate și a studiului retrospectiv din lucrarea dată, SOP este patologia în care, în pofida tuturor schemelor de tratament elaborate, restabilirea

ciclorilor ovulatorii are loc în 69% din cazuri, survenirea sarcinii doar în 58%, iar lipsa eficacității tratamentului administrat este în strictă corelație și cu tratamentele medicamentoase de lungă durată.

Datele obținute arată că utilizarea îndelungată a preparatelor hormonale de inducere a ovulației în vederea obținerii sarcinii au și o serie de efecte adverse (sindromul de hiperstimulare ovariană, sarcină multiplă, nașteri premature, cancer ovarian) și costuri extrem de ridicate. În caz de ineficacitate se impune tratament chirurgical care este mai disponibil și mai puțin costisitor decât cel medicamentos.

Așadar, apare necesitatea de a extinde conduita de tratament a acestei patologii în vederea tratării infertilității și micșorării efectelor adverse.

Datele din literatura de specialitate, dar și din practica cotidiană a clinicii noastre, relevă că la moment nu există un protocol clar despre conduita curativă a acestor paciente. De aceea, ne-am propus să elaborăm un algoritm complex de diagnostic de laborator și de conduită terapeutică a pacientelor cu SOP, ceea ce va permite o abordare complexă a acestei patologii.

Pentru obținerea unei sarcini în SOP, la fel ca și în celelalte cazuri de sterilitate endocrină, se recurge la stimularea ovulației cu CC sau cu gonadotropine. Conform datelor din literatura de specialitate, ovulația prin administrarea de CC se obține în 40-80% din cazuri, iar sarcina în 20-40% [38]. Factorii, care duc la rezistența tratamentului medicamentos de prima linie (Clomifen Citrat), sunt valorile LH sub 10 UI/l, valorile ridicate ale T, obezitatea, durata infertilității, vârsta, volumul ovarian. Inducerea ovulației cu gonadotropine implică costuri mari, pe care nu și le pot permite oricine, dar și apariția unei complicații severe precum sindromul de hiperstimulare ovariană.

Totuși, terapia cu CC are și anumite rezerve: sarcina survine de 2 ori mai rar decât ovulația; 20-40% dintre paciente sunt CC-rezistente; se înregistrează efect antiestrogenic periferic – endometru subțire și insuficiența glerei cervicale în perioada preovulatorie [38].

Terapia cu CC poate fi suplimentată cu steroizi care contribuie la reducerea nivelului hormonilor sexuali masculini la femei. La pacientele cu SOP și insulinorezistență, ovulația poate surveni după administrarea de Metformină care mărește sensibilitatea organismului la insulină [142].

Astfel, clinicienii tot mai des se confruntă cu paciente rezistente la inducerea ovulației cu Clomifen Citrat, iar terapia cu gonadotropine este însoțită de un risc înalt de dezvoltare a sindromului de hiperstimulare ovariană. Drept urmare, în ultimii ani se discută pe larg aplicarea tratamentului chirurgical pentru inducerea ovulației în SOP.

Deși terapia cu CC este utilizată clinic timp de 40 de ani, mecanismul său de acțiune este încă neclar. Se cunoaște că acesta are un efect mixt asupra hipotalamusului, hipofizei și ovarelor. Conform datelor din literatura de specialitate, majoritatea sarcinilor survenite prin terapia cu CC apar în primele 6 cicluri ovulatorii, odată atinsă doza de 100 mg/zi (de obicei), în cazuri mai rare de 150 mg/zi.

Tratamentul chirurgical laparoscopic poate evita sau reduce necesitatea utilizării gonadotropinelor, dar poate fi traumatică pentru ovare, cauzând adeziuni post-operatorii și diminuând rezerva ovariană. Datele din literatura de specialitate nu prezintă dovezi concrete despre epuizarea rezervei ovariene post-DOL la pacientele cu SOP.

S. Campo (1998) a efectuat un studiu pe un lot semnificativ de paciente cu SOP tratate cu diferite metode chirurgicale. Rezultatele tratamentului chirurgical, indiferent de metoda și energia utilizată, au fost similare și au constituit 79% în restabilirea ovulației și 76% în instalarea sarcinii [102].

Așadar, impactul tratamentului chirurgical prin drilling ovarian este incontestabil [24, 26, 30, 54, 57]. Deoarece DOL este mai puțin invaziv și cauzează mai puține adeziuni pelvine decât rezecția cuneiformă ovariană, rezultatele sunt mai bune decât cele așteptate. Pacientele cu IMC normal și cu un nivel LH ridicat, par să răspundă cel mai bine la acest tip de tratament. Cu toate acestea, mecanismul implicat în restabilirea ovulației este încă necunoscut, chiar dacă modificările principale endocrine au drept obiectiv scăderea dramatică a concentrațiilor LH la cca 2 zile după intervenție [15,78].

Tratamentul chirurgical laparoscopic reprezintă o terapie utilă pentru pacientele cu SOP anovulator care nu au răspuns tratamentului de prima linie cu CC, cu hipersecreție de LH, care nu-și permit o monitorizare strictă și nu sunt disponibile financiar pentru utilizarea gonadotropinelor [24, 30].

Laparoscopia chirurgicală reprezintă și standardul de aur în diagnosticul și tratamentul sterilității, iar în SOP este una dintre metodele cele mai accesibile care asigură reducerea riscurilor de sarcină multiplă și hiperstimulare ovariană.

În timpul tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian are loc perforarea tunicii albuginea, fapt care permite foliculilor antrali să crească până la dimensiunile unui folicul dominant și, respectiv, să-și găsească poarta de deschidere pentru a ieși în afară, fiind apt pentru ovulație. Imposibilitatea instalării ovulației și survenirii sarcinii doar prin drillingul ovarian și, din această cauză, necesitatea asocierii acestuia cu preparatele medicamentoase chiar și cu FIV, ne-au mobilizat să căutăm factorii determinanți și noi metode eficiente de tratament în caz de SOP.

În ultimii ani în literatura de specialitate SOP tot mai frecvent este asociat cu valoarea extrem de ridicată a AMH, unele surse abordând AMH drept criteriu cert de diagnostic al acestei patologii endocrine. Este demonstrat că AMH este asociat cu noțiunea de rezervă ovariană, fapt care ne poate indica potențialul reproductiv al oricărei femei.

Multe studii confirmă că în SOP nivelul AMH este mai ridicat de 2-3 ori [154] și că nivelul acestuia în sânge corelează cu unii hormoni (testosteron, androstendion) și numărul foliculilor antrali [155]. A fost demonstrat că la pacientele cu SOP testarea AMH poate înlocui numărarea ultrasonografică a foliculilor. Acest lucru este important la pacientele, la care este dificil de a efectua ultrasonografia ovarelor, de exemplu în caz de obezitate [103]. Nivelul ridicat al AMH în SOP este condiționat nu doar de numărul crescut al foliculilor care secretă AMH, dar și de excesul de secreție al AMH de către granuloza acestora [84]. Nivelul ridicat al AMH în SOP depășește valorile normale încă înainte de menarhă și se constată și la fiicele pacientelor cu această patologie. Determinarea nivelului AMH a permis stabilirea unui fenomen - instalarea tardivă a menopauzei la pacientele cu SOP. Toate aceste date indică la rolul incontestabil al AMH în patogeneza acestui sindrom [122].

Studiile au arătat că în celulele granuloase ale foliculilor obținuți de la pacientele cu SOP există un număr mare de receptori FSH pentru androgeni, AMH, dar și o expresie crescută a nivelului ARNm care, corespunzător, contribuie la creșterea producerii acestui hormon. Se constată și fenomenul scăderii producerii de AMH ca rezultat al creșterii nivelului FSH și, dimpotrivă, creșterea conținutului acestui hormon ca răspuns la administrarea de LH. Nivelul AMH în celulele granulozei, obținute de la pacientele sănătoase, nu se modifică ca răspuns la administrarea în cultură a FSH și LH [99]. Toate aceste date confirmă afectarea secreției AMH la pacientele cu SOP. Probabil, nivelul ridicat al AMH în foliculii pacientelor cu SOP stabilește rezistența la FSH.

Amer și al., au studiat impactul COC asupra AMH la pacientele cu SOP și la femeile sănătoase. S-a stabilit că după 6 luni de administrare a COC, nivelul AMH nu s-a modificat, pe când volumul ovarelor, numărul total al foliculilor, nivelul FSH, LH, estradiolului și testosteronului se micșorează, fapt confirmat statistic.

Cercetătorii australieni au demonstrat că la pacientele cu nivel scăzut al AMH (mai puțin de 2 ng/ml) nu a survenit sarcina, aceasta fiind posibilă doar la cele cu nivel înalt al acestui hormon. La pacientele cu AMH jos s-a constatat un număr mai scăzut de oocite, de embrioni obținuți și o frecvență mai înaltă a avorturilor spontane până la 12 săptămâni.

Din aceste considerente am încercat să determinăm care sunt parametrii AMH în cazul

pacientelor cu SOP din Republica Moldova, dacă aceștia se modifică sau nu post-drilling ovarian și care este impactul acestui tip de tratament asupra rezervei ovariene a acestor ginecopate. Am încercat să elucidăm dacă valoarea pre-operatorie a acestui hormon ar putea fi un predictor al eficacității tratamentului prin DOL și care ar putea fi soluția unui caz clinic cu o valoare extrem de ridicată a AMH și post-operator.

Reieșind din cele menționate, scopul lucrării constat în identificarea lotului de paciente care ar trebui supuse DOL sau altei conduite curative în funcție de valorile pre-operatorii ale hormonului AMH.

Studiul dat a demonstrat atât eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic prin drillingul ovarian în cazul pacientelor cu SOP, cât și impactul nesemnificativ al acestei metode chirurgicale în scăderea rezervei ovariene cu cca 1,6 ng/ml. Acest fapt vine să combată mitul epuizării rezervei ovariene post-drilling la pacientele cu SOP (ținând cont de faptul că toate pacientele cu SOP au o rezervă ovariană de 2-3 ori mai mare decât celelalte ginecopate). Reducerea nivelului AMH post-intervenție a avut drept urmare survenirea ovulației spontane și instalarea sarcinii în primul an post-laparoscopic, dar, din păcate, nu în toate cazurile pe care le-am monitorizat. Acest fenomen s-a constatat la pacientele cu SOP cu valoarea AMH pre-operatorie din start mult mai mare (peste valoarea de referință 7,7 ng/ml) și cu un LH mai mic de 10 U/I, considerate paciente rezistente nu doar la Clomifen Citrat, dar și la tratamentul chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian.

Sumând cele expuse anterior putem concluziona că tratamentul oricărei paciente cu SOP ar trebui început cu testarea valorii serice a AMH.

În vederea realizării scopurilor propuse am efectuat lucrarea bazându-ne pe 2 studii: retrospectiv și prospectiv.

Studiul retrospectiv a fost efectuat în incinta IMSP SCM nr. 1, în perioada 2008-2012 pe un eșantion din 138 de ginecopate. În studiul dat au fost utilizate următoarele metode medico-statistice: prelucrarea datelor din documentația medicală, examenul general și special, aprecierea rezultatelor diagnosticului de laborator și funcțional precum și metode sociologice precum anchetarea și convorbirea. Pentru colectarea datelor a fost întocmită o anchetă specială care a inclus informații privind vârsta, starea sănătății generale și ginecologice a pacientelor, rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale, protocolul intervenției chirurgicale, perioada post-operatorie, reluarea ciclului menstrual, instalarea ovulației, survenirea/ sau nu a sarcinii (la cât timp post-intervenție), evoluția sarcinii și nașterii, starea nou-născuților.

În perioada 2008-2012, în IMSP SCM nr. 1 s-au realizat 2747 de intervenții laparoscopice,

dintre care 153, sau 6% din toate laparoscopiile, au fost drillinguri ovariene laparoscopice determinate de SOP, ponderea pacientelor cu SOP supuse laparoscopiei pe motiv de infertilitate a constituit 30%.

Analizând structura de vârstă a lotului de studiu am stabilit prevalența grupei de vârstă de 22-30 de ani, care includea paciente primipare, căsătorite, din mediul urban. Acest fapt se explică prin debutul precoce al manifestărilor patologiei, dar și prin dorința de a avea o sarcină până la vârsta de 30 de ani.

Identificarea SOP ca patologie cu transmitere genetică este confirmată de anamneza familială a pacientelor din studiul retrospectiv. Astfel, în 65 (47,10±4,25%) de paciente au moștenit SOP de la mame, diabet zaharat a fost înregistrat în 26 (18,84±3,33%) cazuri, hipertensiune arterială în 10 (7,25±2,21%) cazuri, obezitatea în 8 (5,80±1,99%) cazuri și doar în 29 (21,01±3,47%) cazuri SOP nu a fost agravat de alte afecțiuni. Datele obținute sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate care susțin predispoziția genetică ca posibilă cauză a SOP [38].

În urma analizei rezultatelor antecedentelor ginecologice suportate s-a constatat o frecvență înaltă a hiperplaziei și polipozei endometrului, miomului uterin, bolii inflamatorii pelvine. Astfel, hiperplazia endometrului a fost diagnosticată în 27 (19,57±3,38%) cazuri, miomul uterin nodular în 2 (1,45±1,02%) cazuri, boala inflamatorie pelvină în 7 (5,07±1,87%) cazuri, SOP neagravată în 102 (73,91±3,74%) cazuri. Prezența patologiei benigne a uterului (procese hiperplastice, miom uterin), confirmată și de datele din literatură, se explică, probabil, prin prezența unei hiperestrogenemii locale determinată de patologia de bază - SOP [38, 39].

Criteriul, care identifică caracteristica ciclului menstrual la ginecopatele cu SOP din Republica Moldova, a evidențiat faptul că 129 de paciente au manifestat dereglări de ciclu menstrual, pe primul loc fiind cazurile cu oligomenoree – 79 (57,25±4,21%), pe locul II cele cu amenoree 50 (36,23±4,09%). La 9 (6,52±2,10%) paciente diagnosticate cu SOP, ciclul menstrual era regulat.

Variatatea manifestărilor ciclului menstrual regulat vine să ne confirme existența celor 4 fenotipuri ale SOP stabilite la Rotterdam în 2003 [210].

La capitolul tip constituțional se constată predominarea tipului normostenic – 76 (55,07±4,23%) cazuri, obezitate prezentând 62 (44,93±4,23%) paciente. Fiind un studiu retrospectiv, în fișa de observație clinică lipsesc date despre gradul de manifestare a hirsutismului, acneei, dereglărilor metabolice și testările hormonale care ne-ar fi permis să conturăm un profil fenotipic clar al pacientelor cu SOP.

La analiza pacientelor cu SOP în funcție de IMC am constatat prevalența pacientelor cu IMC < 25 în 76 (55,07±4,23%) cazuri, IMC= 26-30 s-a apreciat în 32 (23,19±3,59%) cazuri, iar IMC în limita 31-35 în 30 (21,74±3,51%) cazuri.

Severitatea patologiei este determinată și de durata sterilității în cuplu. La 8 (5,80±2,00%) dintre pacientele incluse în studiu aceasta a constituit 1 an, la 23 (16,67±3,17%) – 10 ani, iar la 42 (30,43±3,92%) 1,6-3 ani.

Referitor la momentul intervenției chirurgicale s-a constatat aplicarea acestuia după tratamentul medicamentos cu CC mai mult de 1 an și apariția rezistenței la acest medicament, în studiu fiind incluse doar pacientele CC-rezistente. După tratamentul chirurgical laparoscopic, ciclul menstrual s-a restabilit doar în 45 (32,61±3,99%) cazuri, lipsa ovulației post-DOL s-a înregistrat la 40 (28,99±3,86%) paciente, sarcina spontană a survenit la 45 (32,61±3,99%). Aceste rezultate corespund cu cele din literatura de specialitate.

Rezultatele studiului retrospectiv au arătat că eficacitatea tratamentului chirurgical laparoscopic doar la un anumit grup de paciente, cuprinse în intervalul de vârstă 21-30 de ani, preponderent cu IMC ≤ 25, cu ciclul menstrual regulat - 9 (6,52±2,10%) cazuri sau cu dereglări de ciclul menstrual de tip oligomenoree – 79 (57,25±4,21%) cazuri, cu o durată a sterilității de 1,6-3 ani și cu o durată a tratamentului medicamentos al sterilității de până la 1 an. Rezultatele studiului retrospectiv au corespuns datelor din literatura de specialitate, înregistrându-se aceeași rată de succes în inducerea ciclului ovulatoriu, proporției pacientelor care au răspuns pozitiv la DOL și la care a survenit sarcina.

În baza studiului retrospectiv am constatat că survenirea sarcinii doar în urma DOL a fost înregistrată la 32,51% dintre paciente, ca urmare a DOL+CC – la 25,36%; a DOL+CC+gonadotropină menopauzală – la 0,7%, la FIV din cauza ineficienței tratamentelor aplicate au recurs 21,74% dintre paciente. La capitolul evoluția sarcinii la pacientele cu SOP s-a constatat: la pacientele cu SOP sarcina s-a complicat preponderent prin iminență de avort spontan în 96 (69,57±3,92%) cazuri, cu hipertensiune indusă de sarcină – 21 (15,22±3,06%) cazuri, naștere prematură - 9 (6,52±2,10%) cazuri, restricție de creștere intrauterină – 3 (2,17±1,24%) cazuri. Regretabil este faptul că în 9 (6,52±2,10%) cazuri sarcina s-a finisat prin avort spontan.

Normalizarea funcției reproductive la 67,4% dintre paciente, începând cu primele 3 luni post-intervenție, demonstrează eficacitatea DOL, iar apariția spontană a sarcinii doar în 32,5% din cazuri indică la necesitatea cercetării altor parametri care ar putea prognoza și optimiza tratamentul SOP.

Astfel, rezultatele obținute în studiul retrospectiv ne-au permis să elaborăm un tablou al

studiului prospectiv și să motivăm necesitatea investigării hormonului AMH drept criteriu de bază în tratamentul SOP.

Studiul prospectiv a fost unul e de tip cuib, realizat în cadrul IMSP SCM nr. 1, Secția ginecologie aseptică nr. 1, în perioada 2012-2014. Drept criteriu de includere în studiu a servit CC-rezistența. Pacientele selectate au fost spitalizate pentru aplicarea tratamentului de a doua linie și anume drillingul ovarian laparoscopic, cu determinarea pre- și post-operatorie a valorii AMH în serul sanguin.

În urma examinării pacientelor și prelucrării statistice a datelor am obținut o valoare de referință pentru AMH de 7,7 ng/ml, care a reprezentat criteriul de divizare a pacientelor incluse în studiu în 2 loturi. Lotul I a cuprins pacientele care, pre-operator, au avut o valoare a AMH de până la 7,7 ng/ml, iar lotul II pacientele care, preoperator, au avut o valoare a AMH semnificativ mai înaltă de 7,7 ng/ml. În timpul intervenției laparoscopice au fost supuse drillingului ovarian ambele ovare, efectuându-se 5 punctii *per ovar* la toate pacientele din lotul cercetat conform protocolului instituțional.

În studiul dat, pentru stabilirea diagnosticului de SOP, s-au abordat acuzele, examenul obiectiv și testele de laborator.

Astfel, pacientele din cele două loturi de studiu s-au deosebit semnificativ statistic după media de vârstă (în lotul I –  $26,4 \pm 7,5\%$  ani și în lotul II –  $29,5 \pm 2,6\%$  ani,  $p < 0,01$ ) și după debutul menarhei (în lotul I –  $14,2 \pm 2,3\%$  și în lotul II –  $16,3 \pm 3,4\%$  ani,  $p < 0,01$ ).

Așadar, studiul a demonstrat că, concentrațiile serice ale AMH corelează cu severitatea simptomelor; pacientele cu SOP care ovulează au avut niveluri ale AMH seric mai scăzute, decât cele care nu ovulează.

Această concluzie a motivat necesitatea tratamentului DOL la un anumit grup de paciente și a permis elaborarea obiectivului de bază al studiului: aprecierea eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian. Clinic și paraclinic, eficacitatea tratamentului aplicat s-a estimat prin micșorarea valorii AMH și excluderea la examenul USG a formațiunilor chistice ovariene și aprecierea semnelor ultrasonografice de ovulație.

Evoluția postoperatorie a pacientelor cu SOP a stabilit apariția ovulației și survenirea sarcinii la pacientele cu rezervă ovariană mai joasă decât valoarea medie 7,7 ng/ml (Lotul I), ovulație de sine stătătoare a survenit în 62 de cazuri ( $63,27 \pm 4,86\%$ ), ovulație prin stimulare cu CC post-DOL s-a înregistrat în 36 ( $36,73 \pm 4,87\%$ ) cazuri.

După timpul instalării ovulației, ovulația spontană s-a înregistrat la 2 luni post-tratament chirurgical în 15 ( $15,31 \pm 3,64\%$ ) cazuri, la 3 luni în 20 ( $20,41 \pm 4,07\%$ ) cazuri, iar cele mai bune



rezultate, 27 (27,55±4,51%) cazuri, s-au obținut la 6 luni de la intervenție.

Cu ajutorul Clomifen Citratului au ovulat 36 (36,73± 4,87%) paciente, dintre care 12 au fost ovulatorii în primele 2 luni (12,39±1,76%), iar 24 (24,58±2,85%) după 6 luni și mai mult.

În lotul II, ovulație spontană post-tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 7 (17,50±6,01%) cazuri, ovulație cu CC post-DOL până la 2 luni în 2 (5,00±3,44%) cazuri, până la 6 luni în 5 (12,50±5,22%) cazuri, iar lipsa ovulației în 26 (65,00±7,54%) cazuri.

Așadar, tratamentul chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian cu scop de a induce ovulația s-a dovedit a fi ineficient la pacientele cu valori ale AMH≥7,7 ng/ml.

Criteriul de survenire a sarcinii apreciază o diferență vădită între cele 2 loturi supuse cercetării. Astfel, lotul II, în care AMH ≥7,7 ng/ml, se remarcă printr-o ineficiență vădită a tratamentului chirurgical laparoscopic, doar în 2 (5,00±2,60%) cazuri înregistrându-se succes în survenirea sarcinii. În lotul I, unde AMH ≤7,7 ng/ml, sarcina spontană a survenit în 40 de cazuri (48,8±4,60%). Coeficientul p apreciat între loturi este unul credibil, p<0,01.

Trebuie menționată și ponderea lipsei eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic în ambele loturi de paciente. Astfel, în lotul I cu 98 de paciente s-au înregistrat 22 de cazuri (22,4±3,83%) fără de efect, iar în lotul II -38 de cazuri (95,0±9,18%) din totalul de 40 paciente, p≤0,001. Studiind datele obținute constatăm faptul că în lotul I sarcina odată survenită în 4 (6,06±2,93%) cazuri s-a finisat la termeni mic cu sarcină stagnată în 8 (12,12±4,02%) cazuri cu avort spontan, iar în 2 (3,03±2,11%) cazuri cu sarcină extrauterină. În lotul II au fost înregistrate 13 sarcini (32,50±7,41%) care au survenit prin FIV, restul pacientelor, din spusele lor, au abandonat ideea de a rămâne însărcinate.

Din numărul total de sarcini induse prin metoda de fertilizare *in vitro* 5 (15,15±3,64%) sunt în curs, iar 7 (18,67±4,17%) paciente au născut deja, în 2 cazuri s-a înregistrat hiperstimulare ovariană, forma ușoară, iar în 4 cazuri sarcină multiplă.

Rezultatele obținute în urma studiului propriu-zis ne-au permis identificarea lotului de paciente SOP CC-rezistente la care am aplicat o metodă alternativă DOL și anume rezecția cuneiformă laparoscopică. Aceste paciente aveau un IMC în medie de 28,2±1,61%, hiperandrogenie severă manifestată prin hirsutism, LH< 10 UI/l, T > 4,5 nmol/l și AMH ≥ 7,7 ng/ml.

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. Astfel, am format două subploturi de studiu: Ila - 40 de paciente cu AMH ≥ 7,7 ng/ml și care nu au răspuns la DOL, și Iib - 40 de paciente cu AMH ≥ 7,7 ng/ml,

supuse rezecției cuneiforme laparoscopice.

Analizând datele obținute în urma studiului nostru am constatat că valoarea AMH are importanță în investigarea pre-operatorie a pacientelor cu SOP, fiind determinantă și în alegerea metodei chirurgicale de tratament. Mai mult de atât, valoarea acestui hormon are impact și asupra succesului intervenției chirurgicale laparoscopice. Astfel, în subplotul IIa s-a apreciat un nivel seric al LH de 4,5 (5,5-8,2) UI/l, iar în subplotul II 3,9 (3,5-6,9) UI/l. Aceste date confirmă corelația AMH/ LH cu coeficientul  $p < 0,001$  și, totodată, severitatea SOP manifestată printr-un hiperandrogenism biochimic sever.

Valoarea AMH-lui seric este invers proporțională cu valoarea serică a FSH ca urmare a faptului. AMH este responsabil de inhibiția creșterii foliculilor dominanți la nivel de ovar. Așadar, putem afirma că valorile AMH mai mari decât media stabilită de 7,7 ng/ml sunt determinante în obținerea ovulației și a sarcinii propriu-zise post-tratament chirurgical și impun o nouă abordare chirurgicală.

Valorile AMH seric sunt în corelație strânsă și cu valoarea serică a T. S-a constatat că cu cât valoarea T este mai mare, cu atât și nivelul AMH din sânge este mai ridicat, iar rata succesului în obținerea ovulației, ca și în cazul LH, scade invers proporțional cu aceste două valori hormonale.

Analizând datele evoluției post-operatorie a pacientelor cu SOP cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml în dependență de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată, am avut drept obiectiv să stabilim apariția ovulației, survenirea sarcinii și aprecierea celei mai efective metode de tratament.

Astfel, am format II subploturi de examinare: IIa - 40 paciente cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml care au fost supuse DOL, versus subplotul IIb- 40 paciente care au avut un  $AMH \geq 7,7$  ng/ml, dar care au fost supuse rezecției cuneiformă laparoscopice (datele generale și cele paraclinice sunt descrise în cap. 4).

Analizând datele evoluției post-operatorie a pacientelor cu SOP cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml în dependență de metoda chirurgicală laparoscopică aplicată, am avut drept obiectiv să stabilim apariția ovulației, survenirea sarcinii și aprecierea celei mai efective metode de tratament.

Astfel, am format II subploturi de examinare: IIa - 40 paciente cu  $AMH \geq 7,7$  ng/ml care au fost supuse DOL, versus subplotul IIb- 40 paciente care au avut un  $AMH \geq 7,7$  ng/ml, dar care au fost supuse rezecției cuneiformă laparoscopice (datele generale și cele paraclinice sunt descrise în cap. 4).

Astfel, la pacientele din subplotul IIa am constatat: ovulație spontană post tratament 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 - 5 (12,50±5,22%) paciente, dar cel mai important fapt că lipsa ovulației în acest lot de paciente în 26 (65,00±7,54%) cazuri.

Lotul IIB (n=40) care au fost supuse rezecției clinoidale a constatat: ovulație spontană post tratament chirurgical laparoscopic s-a atestat în 15 (37,50±7,65%) cazuri, dar cel mai important fapt că lipsa ovulației în acest lot de paciente s-a apreciat în 25 (62,50±7,65%) cazuri

Trebuie menționată și ponderea lipsei eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic în survenirea sarcinii în ambele loturi supuse cercetării.

Astfel, subplotul IIA, post-DOL se remarcă prin 38 cazuri (95,00±9,18%) fără de efect, comparativ cu 25 (62,50±7,65%) cazuri în subplotul IIB,  $p \leq 0,001$ .

Este de asemenea de subliniat și lipsa eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic în ambele subploturi supuse cercetării. Astfel subplotul IIA post-DOL se remarcă prin 38 (95,00±9,18%) cazuri fără de efect, comparativ cu subplotul IIB unde ineficiența survenirii sarcinii este de 29 (72,50±7,65%) cazuri din totalul de 40 paciente,  $p \leq 0,001$  (Tabelul 5.9).

Este de remarcat și perioada post-operatorie în care se constată cea mai mare rată de survenire a sarcinii. Studiul a demonstrat cea mai mare cotă de survenire a sarcinii în perioada mai tardivă post-intervenție aproximativ la 6 luni – 2(5,00±2,60%) cazuri în subplotul IIA versus 10 (25,00±6,84%) cazuri în subplotul IIB,  $p < 0,01$ ; după 3 luni – în subplotul IIA lipsa survenirii sarcinii, iar în subplotul IIB – 5 (12,50±7,65%) cazuri.

Ca urmare se poate concluziona că pacientele cu cu SOP infertilitate și  $AMH \geq 7,7$  ng/ml vor fi tratate prin rezecției cuneiformă laparoscopică, iar cele cu SOP infertilitate și cu o rezervă ovariană mai joasă decât valoarea medie 7,7 ng/ml prin DOL.

Rezultatele studiului dat au confirmat faptul că ginecopatele cu SOP sever au un AMH de trei și chiar de patru ori mai mare, niveluri foarte mari ale LH și T seric, sunt rezistente la tratamentul chirurgical laparoscopic, fără devieri esențiale în nivelurile testelor serice post-operator. Întru eficientizarea metodei chirurgicale de tratament laparoscopic la pacientele cu o rezervă ovariană mai înaltă decât valoarea limită stabilită de 8,0 ng /ml, propunem rezecția cuneiformă laparoscopică care ar avea drept rezultat micșorarea nivelului LH și T, creșterea celui al FSH, diminuarea volumului ovarian și a numărului foliculilor, creșterea foliculului dominant unic, survenirea ovulației și a sarcinii, evitarea riscului de hiperstimulare ovariană și sarcină multiplă.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### Concluzii generale:

1. Conform datelor studiului retrospectiv, sindromul ovarelor polichistice este diagnosticat la 6% dintre pacientele ginecopate, este cauză a infertilității în 30% din cazurile înregistrate și a infertilității primare în peste 2/3 din cazuri ( $63,75 \pm 2,6\%$ ), poartă un caracter ereditar la  $\frac{1}{2}$  dintre paciente și are importanță prognostică strategică [221].
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 pentru 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,  $p < 0,001$  [17, 221, 222].
3. Studiul a stabilit o corelație invers proporțională dintre valorile AMH și FSH,  $p < 0,001$ , și direct proporțională dintre AMH, LH și T, iar rata succesului tratamentului chirurgical laparoscopic, ca și în cazul LH, scade invers proporțional cu aceste 2 valori hormonale,  $p < 0,001$  [16].
4. Restabilirea fertilității după tratamentul chirurgical laparoscopic este direct proporțională cu: durata infertilității, vârsta pacientei, rezerva ovariană, și invers proporțională cu tipul intervenției chirurgicale, constatând restabilirea ovulației la 64,4% dintre paciente, iar apariția spontană a sarcinii doar la 35,5%, în primele 3-6 luni post-drilling ovarian laparoscopic [17, 222].
5. Rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmului de diagnostic și conduită a ginecopatelor cu sindromul ovarelor polichistice din 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 [222].
6. Problema științifică soluționată în teză constă în faptul că a fost demonstrat rolul AMH în stabilirea diagnosticului de SOP, elucidarea corelației atât dintre nivelul AMH și tipul intervenției laparoscopice (drilling ovarian sau rezecție cuneiformă a ovarelor), cât și dintre AMH și nivelul seric al LH, FSH și T, 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 /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 până la 35 ani, cu durata infertilității până la 3 ani, cu semne clinice și biochimice de hiperandrogenie CC- rezistente, în vederea stabilirii unei conduite ideale în realizarea funcției reproductive.

## BIBLIOGRAFIE

### În limba română:

1. Gladun S., Stavinscaia L., Gladun E. Sindromul ovarelor polichistice. Recomandările consensului diagnostic internațional din Rotterdam și de restabilire a infertilității din Salonic. În: Revista științifico-practică. Buletin de perinatologie. Chișinău, 2015, nr. 4 (68), p. 61-66. ISSN 1810-5289.
2. Friptu V., Gaidău E., Roșca P. Pierderile reproductive în Republica Moldova. În: Revista științifico-practică. Buletin de perinatologie. Chișinău, 2004, nr.1, p. 28-30. ISSN 1810-5289.
3. Moșin V. Cuplul infertil. Bazele științifice și aspectele clinice. Chișinău: Medicina, 2001. p. 230-238.
4. Moșin V. Ginecologie reproductivă. Chișinău: Medicina, 2010, p. 459-465.
5. Moșin V. Dereglările ciclului menstrual. Chișinău: Lexon, 2015, p. 124-130.
6. Paladi Gh., Penina O., Dondiuc Iu. Situația demografică în Republica Moldova: trecut, prezent, viitor. În: Revista de știință, inovare, cultură și artă. Akademos. Chișinău, 2015, nr. 4 (39), p. 59-66. ISSN 1857-0461.
7. Paladi Gh. Realizări în domeniul sănătății reproductive: eficiență, riscuri, aspecte etico-morale. În: Revista științifico-practică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2005, nr. 2, p. 20-25. ISSN 1857-0011.
8. **Paladi Gh. Ginecologie. Chișinău: ARC, 1997, 39 p.**
9. Sârbu Z. Reabilitarea pacientelor după corecția endoscopică a sterilității tubar-peritoneale. Autoref. tezei de dr. șt. medicale. Chișinău, 2001. 26 p.
10. Șmugurova V. Aspecte clinico-epidemiologice și prognosticul individual al cuplului steril în R. Moldova. Autoref. tezei de dr. șt. medicale. Chișinău, 2007, p. 16-17.
11. Voloceai V. Unele particularități în tratamentul pacientelor cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: Revista științifico-practică. Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2013, nr. 3(48), p. 199-201. ISSN 1729-8687.
12. Voloceai V. Impactul AMH la pacientele cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: Analele Științifice, Ediția a XIV-a. Chișinău, 2014, vol. V, p. 204-207. ISBN 978-9975-918-81-7.
13. Voloceai V., Friptu V. Particularitățile clinice și paraclinice în conduita gravidelor cu sindrom ovarian polichistic. În: Revista științifico-practică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2016, nr. 1(50), p. 322-325. ISSN 1857 – 0011.
14. Voloceai V., Friptu V. Impactul tratamentului chirurgical laparoscopic asupra rezervei ovariene în sindromul ovarelor polichistice. În: Analele Științifice, Ediția a XIII-a.

Chișinău, 2012, vol. V, p.159-163. ISBN 978-9975-918-81-7.

15. Voloceai V. Particularități metodologice în cercetarea rezervei ovariene a pacientelor cu sindromul ovarului polichistic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2016, nr.1 (50), p. 262-267. ISSN 1857 – 0011.
16. 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.
17. 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. 257-260. ISSN 1857 – 0011.
18. Voloceai V., Friptu V. Drillingul ovarian laparoscopic util sau nu, în sindromul ovarelor polichistice. În: Acta Medica Transilvanica, Sibiu, nr.2 (22), 2017, p. 6-8.
19. Voloceai V. Impactul hormonului anti – Mullerian la pacientele cu polichistoză ovariană supuse drillingului ovarian laparoscopic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Zilele Universității, 16-18 octombrie, ediția XIV - a, Chișinău, 2013, p. 204-207. ISBN 978-9975-918-81-7.

#### **În limba rusă:**

20. Андреева Е. Н., Болдакова И. А., Пономарева Т. А. Хирургические методы лечения синдрома поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2005, №6, Т. 11, с. 21-25.
21. Андреева Е.Н., Семичева Т. В., Веснина А. Ф. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2007, №6, с. 29-35.
22. Гаспаров А. С., Кулаков В. И. Роль лапароскопии в диагностике болезни поликистозных яичников (БПКЯ) и сопутствующей патологии органов малого таза. В: Проблемы репродукции, 1995, №2, с. 34-50.
23. Геворкян М. А., Манухин И. Б., Царькова М. А. Восстановление фертильности после оперативной лапароскопии у женщин с синдромом поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2002, №2, Т. 6, с. 19-22.
24. Добротина А. Ф., Качалина Т. С., Влияние хирургического метода лечения синдрома склерокистозных яичников на гонадотропную функцию яичников. В: Акушерство и гинекология, 1982, №11, с. 18-20.
25. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. Москва: ООО „Медицинское информационное агентство”, 2007, 335 с.
26. Деркач Д. А. Хирургическое лечение ановуляции. В: Проблемы репродукции, 2009, №2, Т. 10, с. 67-72.

27. Дубницкая Л. В. Диагностическая ценность трансвагинальной гидролапароскопии при обследовании пациенток с бесплодием. В: Проблемы репродукции, 2006, №1, Т. 12, с. 11-14.
28. Джабраилова Д. М. Оптимизация оперативного лечения бесплодия у женщин с яичниковой формой СПКЯ. Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2002.
29. Демин Ю. М. и др. Уровень стресс-реакций при лапароскопическом и лапаратомическом вмешательстве при СПКЯ. В: Медвестник Армении, 1999; №3, с. 142-146
30. Краснопольская К. В., Горский С. Л., Булычева Е. С. Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения. В: Акушерство и гинекология, 2009, №1, с. 49-52.
31. Кулаков В. И., Адамян Л. В. Эндоскопия в гинекологии. Москва, 2000, 23 с.
32. Казаков Б. И., Пономарев В. В. Применение видеолазероскопии в оперативной лапароскопической гинекологии. Краснодар, 2000, с.12-13.
33. Манухин И. Б. Дифференцированный подход к выбору методики хирургического лечения больных с поликистозными яичниками I и II типов. В: Проблемы репродукции, 2004, №2, Т. 10, с. 20-25.
34. Манушарова Р. А., Черкизова Э. И. Синдром поликистозных яичников: клиника, диагностика, лечение. В: Лечащий врач, 2005, №10, с. 36-41.
35. Маринкин И. О. и др. Место лапароскопии в лечении больных с поликистозом яичников. В: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, 2001, №1, с.23-26.
36. Магеламов О. А. Методы видеолапароскопической хирургии в восстановлении менструальной и репродуктивной функции у пациенток с болезнью поликистозных яичников. Дисс. канд. мед. наук. Москва: РГМУ, 2000, 13 с.
37. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е. Синдром поликистозных яичников. Москва: ООО „Медицинское информационное агентство”, 2004, 192 с.
38. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Москва: Медпресс-информ, 2005, 208 с.
39. Назаренко Т. А. и др. Обоснование дифференцированного подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2002, №3, с. 52-56.
40. Назаренко Т. А., Лысая Т. Н., Дуринян Э. Р. Анализ течения первого триместра индуцированных беременностей. В: Проблемы репродукции, 2002, №3, с. 92-94.
41. Овсянникова Т. В. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушения репродуктивной функции. В: Русский медицинский журнал, 2008, №18, с. 755-758.
42. Пересада О. А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогениз,



диагностика, профилактика и лечение: информ.-метод. В: Пособие. Минск.: Доктор Дизайн, 2006. 39 с.

43. Подзолкова, В. Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины. Учебное пособие. Москва: РГМУ, 2006. 30 с.
44. Прилепская В. Н. Проблема ожирения и здоровье женщины. В: Гинекология, 2005, №4, с. 3-6.
45. Пищулин А. А., Шаргородская А. В., Яровая. И. С. Результаты лечения синдрома поликистозных яичников методом лапароскопической электрокаутеризации. В: Проблемы репродукции, 1999, №5, Т. 5, с. 49-52.
46. Приезжев А. В., Турчин В. В., Шубочкин Л. Г. Лазерная диагностика в биологии и медицине. Москва: Наука, 1989, 238 с.
47. Семендяев А. А. Диагностика и новый метод хирургического лечения СПКЯ. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1988.
48. Савельева Л. В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей. В: Фарматека, 2007, №12, с. 41-46.
49. Хомасуридзе А. Г., Манушарова Р. А. Результаты лапароскопического лечения при синдроме поликистозных яичников. Проблемы репродукции, 1998; № 4-5, с. 20-22.
50. Сметник В. П. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. В: Медицинские новости, 2001, №9, с. 42-43.
51. Тихомиров А. Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы. В: Фарматека, 2003, №11, с. 8-19.
52. Чернуха Г. Е., Валуева Л. Г., Сметник В. П. В Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников. В: Проблемы репродукции, 2003, №1, с. 34-39.
53. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. В: Фарматека, 2004, №12, с. 12-19.

#### **În limba engleză:**

54. 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.
55. Adashi E. Y., Rock J. A., Guzick D. et al. Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. In: Fertil. Steril., 1981, vol. 35, p. 320-325.
56. Alien W. M., Woolf R. B. Medullary resection of the ovaries in the Stein – Leventhal syndrome. In: Obstet. Gynecol., 1959, vol. 77, p. 826-860.
57. Armar N. A., Lachelin G. C. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome. Br. J.

In: *Obstet. Gynecol.*, 1993, vol. 100, p. 161-164.

58. Asada H., Kishi I., Kaseda S. et al. Laparoscopic treatment of women polycystic ovary syndrome with the holmium: YAG laser. In: *Fertil. Steril.*, 2002, vol. 77, p. 852-855.
59. Amer S. A., Li T. C., Cook I. D. Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.*, 2003, vol. 79, p. 1211-1216.
60. Ada H. Polycystic ovarian syndrome 1; PCOS1. In: *OMIM.*, 2011, p. 21-23.
61. Amer S. A., Li T.C., Metwally M. et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2009, nr.1(24), p. 219-225.
62. Amer S. A., Li T. C., Cooke I. D. Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome. In: *Human Reproduction*, 2002, nr.4 (17), p.1046-1051.
63. Apridonidze T., Essah P. A., Iuorno M. J., Nestler J. E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. In: *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2005, vol. 90, p. 1929-1935.
64. Armar N. A., Lachelin G. C. Laparoscopic ovarian diathermy. An effective treatment for anti estrogen resistant anovulatory infertility in women with polycystic ovaries. In: *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, vol. 100, p. 161-165.
65. Azziz R., Woods K. S., Reyna R. et al. Risk of cardiovascular and all cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 2007, vol. 116, p. 151-157.
66. Azziz R., Woods K. S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, vol. 89, p. 2745-2749.
67. Adams J., Polson D. W., Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. In: *Brit. Med. J.*, 1986, nr.3 (292), p. 355-359.
68. Alebic M. S., Stojanovic N., Duhamel A. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2015. doi:10.1093/humrep/dev131.
69. Asuncion M., Calvo R. M., San Millan J. L. et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 85, p. 2435-2438.
70. 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
71. Bishop S. C., Basch S., Futterweit W. Polycystic ovary syndrome, depression, and affective

- disorders. In: *Endocr. Pract.*, 2009, vol. 15, p. 475-557.
72. Boomsma C. M., Eijkemans M. J., Hughes E. G. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction Update*, 2006, vol. 12, p. 673-683.
  73. Brassard M., AinMelk Y., Baillargeon J. P. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. In: *Med. Clin. North Am.*, 2008, vol. 92, p. 1163-1192.
  74. Biderg D. et al. Aromatase activity of human granulosa cells in patients with polycystic ovaries treated with dexamethasone. In: *Fertil. Steril.*, 1990, nr. 4 (54), p. 597-600.
  75. Balen A. H., Mac Dougall, Jacobs H. S. Polycystic ovaries and their relevans to assisted conception. In: *A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction*, 1999, p. 109-130.
  76. Battaglia C., Artini P. G., D'Ambrogio G. et. al. The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, vol. 172, p.108-113.
  77. Battaglia C., Artini P. G., Genazzani A. D. et al. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. In: *Ultrasaund. Obstet. Gynecol.*, 1996, vol. 7, p. 342-346.
  78. Battaglia C., Artini P., Salvatori M. et.al. Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries: color Doppler and hormonal correlations. In: *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 1998, nr. 5 (11), p. 332-337.
  79. Bhide P., Gudi A., Shah A. et al. Serum anti-mullerian hormone levels across different ethnic groups: across-sectional study. In: *BJOG.*, 2015, nr. 12 (122), p. 1625-1634.
  80. Buckett W. M., Bouzayen R., Watkin K. L. et al. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. In: *Human Reproduction*, 1999, nr. 3 (14), p. 618-639.
  81. 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.
  82. Broekmans F. J., Visser J. A., Laven J. S. et al. Anti Mullerian hormon and ovarian dysfunction. In: *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2008, nr. 5 (89), p. 1039-1087.
  83. Broer S. L., Dolleman M., Van Disseldorp J. et al. Prediction of an excessive response in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. In: *Fertil. Steril.*, 2013, nr.2 (100), p. 420-429.
  84. Bentzen J. G., Forman J. L., Pinborg A. et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. In: *Reprod. Biomed. Online*, 2012, nr. 6 (25), p. 612-621.
  85. 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.
  86. Coffey S., Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health related quality of life.

In: *Gynecol. Endocrinol.*, 2003, vol. 17, p. 379-386.

87. Crosignani P. G., Nicolosi A. E. „Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity”. In: *Hum. Reprod. Update*, 2001, nr. 1( 7), p. 3-7.
88. Couzinet B., Thomas G., Thalabard C. et al. Effect of a pure antiandrogen on gonadotropin secretion in normal women and polycystic ovarian disease. In: *Fertil. Steril.*, 1989, nr.1(52), p. 42-50.
89. Coney P. J. Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology and therapy. In: *Fertil. Steril.*, 1984, nr. 4 (42), p. 667- 682.
90. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome. In: *Hum. Repr. Update*, 1996, vol. 2, p. 337-344.
91. Cohen S. Laparoscopic surgical treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome in polycystic ovary syndrome. Ed. G. Kovacs, 2000, p. 144 -157.
92. Carmina E., Dimitroff E., Malizia G. et al. Increased circulating levels of Immunoreactive b-endorphin in polycystic ovary syndrome is not caused by Pituitary secretion. In: *Am. J. Obst. Gyn.*, 1992, nr. 12, p.1819-1824.
93. Catteau-Jonard S., Bancquart J., Poncelet E. et al. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? In: *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014, nr. 1(41), p. 173-175.
94. Cohen P. N., Givens J. R., Wisner W. L. et al. Polycystic ovarian disease, maturation arrest of spermatogenesis and Klinefelters syndrome in siblings of a family with familial hirsutism. In: *Fertil. Steril.*, 1975, nr.4 (26), p. 1228 -1238.
95. Coney P. J. Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology and therapy. In: *Fertil. Steril.*, 1984, nr.4 (42), p. 667- 682.
96. Couzinet B., Thomas G., Thalabard C. et al. Effect of pure antiandrogen on Gonadotropin secretion in normal women and in Polycystic ovarian disease. In: *Fertil. Steril.*, 1989, nr.1(52), p. 42-50.
97. Cook C. L., Seow Y., Brenner A.G. et al. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. In: *Fertil. Steril.*, 2002, nr.1 (77), p. 141-146.
98. Cristoso N., Codner E., Maliqueo M. et al. Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, nr. 7 (92), p. 2739-2802.
99. Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R. Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen – suppressed women with polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2009, vol. 24, p. 1732-1738.
100. Cook C. L., Seow Y., Taylor S. et al. Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. In: *Fertil. Steril.*, 2000, vol. 73, p. 859-861.
101. Chang H., Brown C., Matzuk M. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor

–  $\beta$  superfamily. In: *Endocrine reviews*, 2002, vol.23, p. 787- 823.

102. Campo S. Ovulatory Cycles, Pregnancy Outcome and Complications after surgical treatment of Polycystic Ovary Syndrome. In: *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1998, nr. 5 (53), p. 297-308.
103. Dolz M., Osborne N. G., Blanes J. et al. Polycystic ovarian syndrome: assessment with color Doppler angiography and three-dimensional ultrasonography. In: *J. Ultrasound. Med.*, 1999, nr. 4 (18), p. 303-316.
104. Daniel J. F., Milter N. Polycystic ovaries treated by laser vaporization. In: *Fertil Steril.*, 1989, vol. 51, p. 232-238.
105. Durlinger A. L., Visser J. A., Themmen A. P. et al. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. In: *Human Reproduction*, 2002, nr. 5 (124), p. 601-610.
106. Dewailly D., Anderson C. Y., Balen A. et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. In: *Human Reproduction Update.*, 2014, nr.3 (20), p.321-324.
107. Dewailly D., Alebic M. S., Duhamel A. et al. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. In: *Human Reproduction*, 2014, nr. 11 (29), p. 2536-2579.
108. Dewailly D., Lujan M. E., Carmina E. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. In: *Human Reproduction Update*, 2014, nr.3 (20), p. 334-386.
109. Deeks A., Gibson-Helm M., Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome (PCOS): a comprehensive investigation. In: *Fertil. Steril.*, 2010, vol. 93, p. 2421-2423.
110. Diamanti-Kandarakis E., Kandarakis H., Legro R. S. „The role of genes and environment in the etiology of PCOS”. In: *J. Endocrine*, 2006, nr.1 (30), p. 19-45.
111. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C. R., Bergiele A.T et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, vol. 84, p. 4006-4011.
112. Donesky B. W., Adashi E.Y. Surgically induced ovulation in polycystic ovarian syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. In: *Fertil. Steril.*, 1995, nr.3 (63), p. 439-502.
113. Dale P., Tanbo T., Vaaler S. et al. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. In: *Fertil. Steril.*, 1991, nr.3 (58), p. 487- 491.
114. Deffieux X., Antoine J. M. Inhibins, activins and anti-Mullerian hormone: structure, signaling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine. In: *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2003, nr. 11 (31), p. 900-911.
115. Erikson G. H, Hsueh A.G.W., Wuigley M. E et. al. Functional studies of Aromatase activity in granulosa cells. In: *J. Steroid.*, 1978, vol. 32, p. 639-648.

116. Ebner T., Sommergruber M., Moser M. et al. Basal level anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. In: *Human Reproduction*, 2006, nr. 8 (21), p. 2022-2028.
117. Ehrmann D. A., Liljenquist D. R., Kasza K. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 91, p. 48-53.
118. Essah P. A., Wickham E. P., Nunley J. R. et al. Dermatology of androgen-related disorders. In: *Clin. Dermatol.*, 2006, vol. 24, p. 289-387.
119. El Kind-Hirshe K. E., Valdest T., McConnell G. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. In: *Fertil. Steril.*, 1991, nr.3 (55), p.486-491.
120. El Tabbakh G. H., Azab I., Lotfy I. et al. Corelation of the ultrasonic appearance of the ovaries in the polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal and laparoscopic findings. In: *Amer. J. Obst. Gynecol.*, 1986, nr.4 (154), p.892-895.
121. Engmann L., Maconochie N., Sladkevicius P. et al. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. In: *Human Reproduction*, 1999, nr. 1(14), p. 167-174.
122. Eilertsen T. B., Vanky E., Carlsen S. M. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? In: *Human Reproduction*, 2012, nr. 8 (27), p. 2494-2996.
123. Elmashad A. I. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.*, 2011, nr.7 (95), p. 2342-2348.
124. Fanchin R., Schonauer L. M., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. In: *Human Reproduction*, 2003, nr. 2(18), p. 323-330.
125. Farquhar C., Lilford R. J., Marjoribanks J. et al. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, nr.3, p. 231-245.
126. Fauser B., Diedrich K., Bouchard P. et al. „Contemporary genetic technologies and female reproduction”. In: *Human Reproduction Update*, 2011, nr.6 (17), p. 829-847.
127. Franks J., Adams H., and Mason D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. In: *Clinic Obstet. Gynecol.*, 1995, nr. 1 (12), p. 603-633.
128. Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. In: *Cambridge University Press*, 2007, p. 4-24.
129. Franks S., Gharani N., Waterwoth D. et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 1997, vol.12, p. 2641-2648.
130. Falcone T., Billiar R., Morris D. Serum inhibin levels in policystyc ovarian sindrom: effect of

- insulin resistance and insulin secretion. In: *Obstet. Gynecol.*, 1992, nr.3 (12), p. 605-632.
131. Fritz M. A., Speroff L. Current concepts of the endocrine characteristics of normal menstrual function: the key to diagnosis and management of menstrual disorders. In: *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1983, nr.2 (78), p. 647-689.
  132. Fanchin R., Schonauer L. M., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone, inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. In: *Human Reproduction*, 2009, nr. 2 (18), p. 213-220.
  133. Freeman E.W., Gracia C. R., Sammel M. D. et al. Association of anti-Mullerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. In: *Fertil. Steril.*, 2007, nr.1 (87), p. 101-107.
  134. Gogzieher J. R., Axelrud L. R. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. In: *Fertil. Steril.*, 1963, nr.3 (14), p. 631- 653.
  135. Gjonaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. In: *Fertil. Steril.*, 1984, vol. 41, p. 20-25.
  136. Gjonaess H. Ovarian electrautery in the treatment of women with PCOS. In: *Obstet. Gynecol.*, 1994, vol. 73, p.407- 412.
  137. Garruti G., Depalo R., Vita M. G. et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. In: *Reprod. Biomed. Online*, 2009, nr. 4 (19), p. 552-563.
  138. Godinjak Z. Should diagnostic hysteroscopy be a routine procedure during diagnostic laparoscopy in infertile women. In: *Bosn. J. Basic. Med. Sci.*, 2008, nr.1 (8), p. 44-47.
  139. Grace W.S. Kong, Cheung L. P., Lok I. H. Effects of laparoscopic ovarian drilling in treating infertile anovulatory polycystic ovarian syndrome patients with and without metabolic syndrome. In: *Hong Kong Med J.*, 2011, nr.1, vol 17, February 2011 H.F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, nr.1 (85), p. 2434-2438.
  140. Givens J. R. Familial polycystic ovarian disease. In: *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1988, nr.1(17), p. 1-17.
  141. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review. Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. In: Part 1. *Endocrin. Pract.*, 2015, nr. 11 (21), p. 1291-1591.
  142. Grigoryan O., Absatarova J., Andreeva E. et al. Effect of metformin on the level of anti-Mullerian hormone in therapy of polycystic ovary syndrome in obese women. In: *Minerva Gynecol.*, 2014, nr. 1(66), p. 85-94.
  143. Han X., McShane M., Sahertian R. et al. Pre-mixing serum samples with assay buffer is a prerequisite for reproducible anti-Mullerian hormone measurement using the Bekman Coulter Gen II assay. In: *Human Reproduction*, 2014, nr. 5 (29), p. 1042-1050.

144. Hazout A., Bouchard P., Seifer D. B. et al. Serum anti-Mullerian appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. In: *Fertil. Steril.*, 2004, nr.5 (82), p. 1323-1326.
145. Hughedson P. Morfology and morfogenesis of the Stein - Levental ovary and so called Hypertecosis. In: *Rev. Obstet. Gynecol. Surv.*, 1982, vol. 37, p. 59-77.
146. Homburg R. Polycystic ovary syndrome from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. In: *Human Reproduction*, 1996, vol. 11, p. 29-39.
147. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy in polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2001, vol. 12, p.1-9.
148. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy in polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2001, vol. 12, p. 1-11.
149. Homburg R., Arman N.A., Eshee A. et al. Influence of serum LH concentrations on ovulation conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. In: *Br. Med.*, 1989, vol. 297, p. 1024 -1026.
150. Hamilton-Fairley D., Taylor A. Anovulation. In: *BMJ.*, 2003, vol. 327, p.546-554.
151. Himelein M. J, Thatche S. S. Polycystic ovary syndrome and mental health. In: *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2006, vol. 61, p. 723-732.
152. Harrison K. Induction of ovulation with clomiphene citrate. *The American Fertility Society Guideline for practice*, 1991.
153. Hassan S. J. Bilateral or unilateral KTP ovarian drilling in PCOS. In: *Annals of Saudi Medecine*, 2000, nr. 2 (20), p. 165-232.
154. Iliodromiti S., Kelsey T. V., Anderson R. A. Nelson S. M. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnostic of polycystic ovarian syndrom? A systematic review and meta-analysis of extracted data. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, nr. 8(98), p. 3332-3372.
155. Jacobs H. S. Laparoscopic ovarian puncture in polycystic ovary syndrome. Ed. R. Homburg, M. Dunitz, 2001, p.163 -169.
156. Jeppesen J. V., Anderson R. A., Kelsey T. V. et al. Which follicules make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupte decline in AMH production at the time of follicle selection. In: *Mol. Human Reproduction*, 2013, nr. 8(19), p. 519-546.
157. Jakimiuk A. J., Weitsman S. R., Navab A. et al. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogen enzyme messenger ribonucleic acids are over expressed in thecal andgranulosa cells from polycystic ovaries. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, nr.3(86), p. 1318-1331.
158. Khader A., Lloyd S.M., McConnaichie A. et al. External validation of anti-Mullerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. In: *J. Ovarian. Res.*, 2013, nr. 6, p. 3.
159. Kupesic S., Marton U., Kurjak A. Polycystic ovary syndrome - Doppler parametres. In: *Lijec. Vjesn.*, 1996, vol. 118, p. 42-44.
160. Kuri-Hanninen T., Kallio S., Seuri R. et al. Postnatal developmental changes in the pituitary-



- ovarian axis in preterm and term infant girls. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, nr. 11 (96), p. 3432-3441.
161. Kurjak A., Kupesic S., (Ed.) An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition. In: The Parthenon publishing group. New York. London, 2000, p.110-111.
  162. Knez J., Kovacic B., Medved M. et al. What is the value of anti-Mullerian hormone in predicting the response to ovarian stimulation with Gn-RH agonist and antagonist protocols? In: *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2015, nr. 1(13), p. 58.
  163. Kosova G., Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. In: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, nr. 1 (373), p. 29 -38.
  164. Lam P. M., Johnson I. R., Fenning N. J. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. In: *Hum. Reprod.*, 2006, nr. 9 (21), p. 2209-2215.
  165. Leeman L., Acharya U. The use of Metformin in the management of PCOS and associated anovulatory infertility: the current evidence. In: *J. Obstet. Gynaecol.*, 2009, nr.6 (29), p. 467-472.
  166. Lenton E. A., Sexton L., Lee S. et al. Progressive changes in LH and: FSH ration in women throughout reproductive live. In: *Maturitas.*, 1988, nr. 1(10), p. 35.
  167. Louvet J. P., Harman S., Schreiber J. et al. Evidence for a role of androgens in follicular maturation. In: *J. Obstet. Gynaecol.*, 1975, nr.6 (97), p. 366-372.
  168. Lujan M. E., Jarrett B. Y., Brooks E. D. et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. In: *Hum. Reprod.*, 2013, nr. 5 (28), p. 1361-1369.
  169. Leelaphiwat S., Jongwutiwes T., Lertvikool S. et al. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. In: *J. Obstet. Gynecol Res.*, 2014, nr. 3 (41), p. 402-412.
  170. Legro R. S., Brzyski R. G., Diamond M. P. et al. Letrozole versus CC for infertility in PCOS. In: *N Engl J. Med.*, 2014, nr. 2 (371), p. 119-129.
  171. Mahran A., Abdelmeged A., El-Adawy A. R. et al. The predictive value of circulating anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, nr. 10 (98), p. 4170-4175.
  172. Madsen H. N., Lauszus F. F., Trolle B. et al. Impact of metformin on anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis of a randomized controlled trial. In: *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 2015, nr. 5 (94), p. 547-590.
  173. Mes-Krowinkel M. G., Louwers Y. V., Mulders A. G. et al. Influence of oral contraceptives on anthropo morphometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. In: *Fertil. Steril.*, 2014, nr. 6 (101), p. 1757-1822.
  174. McAllister J. M., Mason J. I., Byrd W. et al. Proliferating human granulosa-lutein cells in long

- term monolayer culture: expression of aromatase, cholesterol side chain cleavage and 3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase. In: *F. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, vol. 71, p. 26-33.
175. McKenna T. J. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. In: *N. Engl. J. Med.*, 1988, vol. 318, p. 35-39.
  176. March W. A., Moore V. M., Willson K. J. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. In: *Human Reproduction*, 2010, nr. 2 (25), p. 544-551.
  177. Michelmore K. F., Balen A. H., Dunger D. B. et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. In: *Clin. Endocrin.*, 1999, vol. 51, p. 779-786.
  178. Moran L.J., Pasquali k., Tende H.J. et al. Treatment of obesity in PCOS: a position statement of the Androgen Excess and polycystic Ovarian Society. In: *Fertil. Steril.* 2009, nr. 6 (92), p. 1966-1982.
  179. Nestler J., Clore N., Strauss F. et al. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels in normal women and in women with hyperandrogenism, insulinresistence and acanthosis nigricans. In: *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1987, nr.1 (64), p.180-184.
  180. Nestler J., Jakubowitz D. J., Evans W. S. et al. Decreases in ovarian cytochrome P450c17? Activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. In: *N. Engl. J. Med.*, 1996, nr. 9, p. 617-623.
  181. Nestler J. E. Polycystic ovary syndrome: A disorder for the generalist. In: *Fertil. Steril*, 1998, p. 811-817.
  182. Nestler J., Jakubowicz D. J. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450 alpha activity and serum androgens. In: *J. Clin. Endocrin. and Metabol.*, 1997, vol. 82, p. 4075-4079.
  183. Nestler J., Jakubowicz D. J., Vergas A. F. et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol glycan mediators as the signal transduction system. In: *J. Clinic. Endocrin. and Metabol.*, 1998, vol. 83, 1998, p. 2001-2005.
  184. Nascimento A. D., Silva Lara L. A., Japur de Sa Rosa-e-Silva A. C. et al. Effects of metformin on serum insulin and anti-Mullerian hormone levels and on hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome. In: *Gynecol. Endocrin.*, 2013, nr. 3 (29), p. 246-255.
  185. Nelson S. M. Anti-Mullerian hormone: is the writing on the wall for antral follicle count? In: *Fertil. Steril.*, 2013, nr. 5 (99), p. 1563-1564.
  186. Nybacka A., Carlstrom K., Fabri F. et al. Serum anti-Mullerian hormone in response to dietary management and/ or physical exercise in overweight/ obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. In: *Fertil. Steril.*, 2013, nr. 4 (100), p. 1096-1190.
  187. Oreasy G.W., Jaffe M. E. Pulsatile delivery systems. In: *Ann. N. Y. Acad. Science*, 1991, nr. 618, p. 548-557.

188. Ostrenski A. E. Endoscopic carbon dioxide laser ovarian wedge resection in resistant polycystic ovarian disease. In: *Int. L. Fertil.*, 1992, nr. 5 (37), p. 295-299.
189. Owen E., Holownia P., Conway G. et al. 11-beta-hydroxyandrostendione in plasma, follicular fluid and granulosa cells of women with normal and polycystic ovaries. In: *Fertil. Steril.*, 1992, nr. 4 (58), p. 713-718.
190. Pigny P., Jonard S., Robert Y. et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, nr. 12 (88), p. 5957- 6019.
191. Pigny P. Anti-Mullerian hormon assay: what's up in 2013? In: *Médecine de la reproduction. Gynécologie Endocrinologie*, 2014, nr.1 (16), p. 16-20.
192. Pankhurst M. W., McLennan I. S. Human blood contains both the unclaved precursor of anti-Mullerian hormone and a complex of the NH<sub>2</sub> – and COOH terminal peptides. In: *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.*, 2013, nr.10 (305), p. 1241-1248.
193. Panidis D., Katsikis I., Karkanaki A. et al. Serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels are differentially modulated byboth serum gonadotropins and not only by serum follicle stimulating hormone (FSH) levels. In: *Med. Hypotheses.*, 2011, nr. 4 (77), p. 649-702.
194. Panidis D., Georgopoulos N. A., Piouka A. et al. The impact of oral contraceptives and metformin on anti-Mullerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia. In: *Gynecol. Endocrinol.*, 2011, nr. 8 (27), p. 587-676.
195. Piltonen T., Morin-Papunen L., Koivunen R. et al. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decreases during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2005, nr.7(20), p. 1820-1826.
196. Pierre A., Peigne M., Grynberg M. et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Mullerian hormone receptor expression maycontribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. In: *Human Reproduction*, 2013, nr.3 (28), p. 762-771.
197. Pinola P., Morin-Papunen L. C., Bloigu A. et al. Anti-Mullerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study. In: *Human Reproduction*, 2014, nr. 10 (29), p. 2317-2342.
198. Renato F., Taieb J., Mendez Lozano D., et al. High reproductibility of serum anti-Mullerian hormone measurments suggests a multi-staged follicular secretion and strenghtens it's role in the assessment of ovarian follicular status. In: *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, p. 923-927.
199. Richards J., Bodovich K. Effects of human chorionic gonadotropin progesterone on follicular development in the immature rat. In: *Endocrinology*, 1982, nr. 10 (111), p. 1429-1438.
200. Remorgida V., Ventrini P. L., Anseriner P. et al. Use of combined exogenous gonadotropin and pulastile gonadotropin - releasing hormone in patients with polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.*, 1991, nr.1 (55), p. 61- 65.
201. Roberts S. J. Clinical observations on cystic ovaries in diary cattle. In: *Cornell Vet. J.*, 1955, nr.5 ( 45), p. 497-513.

202. Roth L. W., Huang H., Legro R. S. et al. Altering hirsutism through ovulation induction in women with PCOS. In: *Obstet. Gynecol.* nr. 6 (119), p. 1151-1156.
203. Rustamov O., Smith A., Roberts S. A. et al. anti-Mullerian hormone: poor assay reproductibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. In: *Human Reproduction*, 2012, nr.10 (27), p. 3085-3176.
204. Simpson J. L., Rebar R. W. Normal and abnormal sexual differentiation and development. In: Philadelphia: JB Lippincott Co., 1990, p. 710-739.
205. Simpson J. L. The de Watterwille Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology. In: *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1992, nr. 2 (38), p. 261-280.
206. Stein J., Leventhal J. M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. In: *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1935, vol. 29, p. 181-191.
207. Steiner A. Z., Stanczyk F. Z., Patel S. et al. anti-Mullerian hormone and obesity: insights in oral contraception users. In: *Contraception*, 2010, nr. 3 (81), p. 245-253.
208. Seow Y., Kives S., Hertweck P., et al. Serum anti-Mullerian inhibiting substance levels in adolescent girl with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.*, 2005, nr. 4 (84), p. 938-982.
209. Sopher A. B., Grigoriev G., Laura D. et al. anti-Mullerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents. In: *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.*, 2014, nr. 11-12 (27), p. 1175-1184.
210. The Rotterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored PSOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril.*, 2004, nr. 81, p. 19-25.
211. Tran N. D., Cedar M. I., Rosen M. P. The role of anti-Mullerian hormone in assesing ovarian reserve. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, nr.12, vol. 96, p. 3609-3623.
212. Tremellan K., Kolo M. Serum anti-Mullerian hormon is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live birth pregnancy. In: *Aust. N. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, nr. 50, p. 568-572.
213. Took S., Watkin K., Tulandi T. et al. Ovarian stromal echogenicity in women with clomiphene citrate-sensitive and clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. In: *Fertil. Steril*, 1999, nr.5, vol. 71, p. 952-956.
214. UstaT., Oral I. Is the measurement of anti-Mullerian hormone essential? In: *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2012, nr. 24, p. 151-157.
215. Zaidi J., Campbell S., Pittrof R., et. al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries - a possible new marker for diagnosis? In: *Human Reproduction*, 1995, nr. 8 (10), p. 1992-1996.
216. Van Rooij I. A., Broekmans F. J., Te velde E. R. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. In: *Human Reproduction*, 2002, nr. 12 (17), p. 3065-3136.
217. Van Houten E. L., Themmen A. P., Visser J. A. Anti-Mullerian hormone (AMH): regulator

- and marker of ovarian function. In: *Annales d'endocrinologie*, 2010, nr. 3 (71), p. 191-198.
218. Van Disseldorp J., Lambalk C. V., Kwee J. et al. Comparison of inter- and intra- cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. In: *Human Reproduction*, 2010, nr. 1 (25), p. 221-228.
  219. Vause T. D., Cheung A.P., Siera S. et al. Ovulation induction in PCOS. In: *J Obstet Gynecol.*, 2010, nr. 5 (32), p. 495-502.
  220. Villarroel C., Merino P. M., Lopez P. et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. In: *Human Reproduction*, 2011, nr. 10 (26), p. 2861-28608.
  221. 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.
  222. 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.
  223. Willis D. S., Watson H., Mason H. D., et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, nr. 11 (83), p. 3984-4166.
  224. Zuber M. X., Simpson E. R., Waterman M. R. Expression of bovine 14- $\alpha$ -hydroxylase cytochrome P450 cDNA in nonsteroidogenic cells. In: *Science*, 1986, nr.6, p. 1258-1261.

**Anchetă de examinare a pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice și infertilitate  
incluse în studiu**

1.	Vârsta pacientei:			
	18-22 ani	23-30 ani	31-36 ani	≥37 ani
2.	Starea socială:			
	Casnică	Studentă	Muncitoare	Funcționară
3.	Căsătoria:			
	I-a	a II-a	a III-a	Necăsătorită
4.	Anamneza somatică:			
	4a. Patologia urologică			
	Cistită	Uretrită	Pielonefrită	Glomerulonefrită
	4b. Patologia cardiovasculară			
	Endocardită	Boala hipertonică	Vicii reumatismale	Reumatism
	4c. Patologie endocrină			
	Patologie a glandei tiroide	Diabet zaharat	Alte endocrinopatii	
	4d. Alte patologii:			
	Meningită	Encefalită	Traumatism cranio-cerebral	
	5.	Anamneza ginecologică:		
Boala inflamatorie pelvină				
Tumori tubovariene				
Piosalpinx bilateral, unilateral				
Hidrosalpinx unilateral, bilateral				

	Piovar bilateral, unilateral			
	Chisturi ovariene – specificați			
	Hiperplazia endometriului (polipoza a endometriului)			
	Miom uterin			
6.	Dereglări de ciclu menstrual:			
	Algodismenoree	Meno - metroragii	Sindrom premenstrual	Amenoree
	Opsomenoree	Oligomenoree	Hemoragii disfuncționale – specificați	
7.	Frecvența apariției dereglărilor de ciclu menstrual:			
	1 dată în lună	2 ori în lună	3 ori și mai frecvent	
	Mai rar de 3 luni	O dată în jumătate de an		
8.	Timpul apariției SOP:			
	Imediat după menarhă	Imediat după începerea vieții sexuale	După un traumatism cranio-cerebral	
9.	Durata prezenței patologiei:			
	Până la 5 ani	5,1- 7,5 ani	7,6 - 9,5 ani	≥10 ani
10.	Operații extragenitale suportate:			
	Apendectomie	Splenectomii	Operații la vezica urinară	
	Operații la nivelul tractului gastrointestinal	Alte intervenții – specificați		
11.	Operații ginecologice suportate:			
	Tubectomii	Drilling ovarian	Rezecție de ovare	Miomectomie conservativă
	Operații plastice peuter	Abrazio cavi uteri	Chistectomii	Operații plastice pe uter
12.	Proceduri diagnostic – curative:			

	Metrosalpingografii	Hidrotubații	Colposcopii	
13.	Deprinderi nocive:			
	Consum de alcool	Consum de stupefiante	Fumătoare	
14.	Condiții nefavorabile de serviciu:			
	Temperaturi scăzute	Temperaturi ridicate	Substanțe chimice	Efort fizic și poziție forțată
	Condiții de iradiere	Surmenaj psihic	Stresuri frecvente/ rare	Nu lucrează
15.	Anamneza familială:			
	Mamele cu SOP	Diabet zaharat	Patologia gl. endocrine	Alte patologii – specificați
16.	Tipul constituțional:			
	Normostenic	Astenic	Hipostenic	Obezitate
17.	Pilozitate generală:			
	De tip feminin	De tip masculin	Hipertricoză	Virilism
18.	Hirsutism după scala <i>Ferriman-Galway</i> : 6 puncte și mai mult			
19.	Glandele mamare:			
	Norma	Hipoplastice	Cu procese hiperplastice	După intervenții chirurgicale
20.	Tegumentele:			
	Cu strii		Fără strii	
21.	Debutul funcției menstruale:			
	Până la 10 ani	La 10-13 ani	La 14-16 ani	După 17 ani
22.	Durata stabilirii funcției menstruale:			
	0,6 ani	1 an	1,5 ani	2 ani
	Neregulate până în prezent			



23.	Durata ciclului menstrual:			
	Până la 21 de zile	22-27 zile	29-35 zile	Mai mult de 36 zile
	3 luni	4 luni	6 luni	
24.	Durata menstruației:			
	Mai puțin de 3 zile	3-7 zile	Mai mult de 7 zile	
25.	Cantitatea sângelui menstrual:			
	Până la 30 ml	30-100ml	101-150 ml	Mai mult de 150 ml
26.	Debutul vieții sexuale:			
	Până la 15 ani	La 16-18 ani	La 19-22 ani	La 23-33 ani
27.	Aspectele vieții sexuale:			
	Dispareunie	Lipsa orgasmului	Lipsa libidoului	
28.	Funcția reproductivă:			
	Numai o naștere	I-a sarcină extrauterină	I-a sarcină avort	Nici o sarcină
	II sarcini	III sarcini	IV sarcini	V sarcini
29.	Avort medical:			
	Până la prima naștere	Dupa 12 săptămâni	Complicat	Dupa sarcina extrauterină
	După prima naștere	I avort	II avorturi	III avorturi
	Nu a avut avorturi			
30.	Funcția secretorie:			
	Leucoree patologică	Eliminări sangvinolente	Eliminări purulente	Fiziologică
31.	Sterilitatea:			
	Primară		Secundară	


32.	Durata sterilității:		
	1 an	1,5 ani	1,6 - 3 ani
	3,5 - 5,5 ani	5,6 - 10 ani	Mai mult de 10 ani
33.	Adaos ponderal patologic pe durata tratamentului:		
	5 kg	6 - 9 kg	10 - 15 kg
	16 - 20 kg	Mai mult de 20 kg	Lipsa adaosului ponderal
34.	Indicele de masă corporală:		
	<30	30-34	>35
35.	Circumferința abdominală:		
	Mai puțin de 80	Mai mult de 80	
36.	Raportul circumferință abdominală/circumferință șolduri:		
37.	Rezultatele examenului bacterioscopic al frotiului:		
	Gradul I	Gradul II	Gradul III
			Gradul IV
38.	Rezultatul investigațiilor hormonale:		
	Nivelul seric al LH preoperator		
	Nivelul seric al LH postoperator		
	Nivelul seric FSH preoperator		
	Nivelul seric FSH postoperator		
	Raportul LH/FSH		
	Nivelul AMH preoperator		
	Nivelul AMH postoperator		
	Nivel testosteron preoperator		

	Nivel testosteron postoperator			
39.	Hemoleucograma:			
40.	Rezultatele biochimiei sângelui:			
41.	Rezultatele examenului USG:			
42.	Rezultatele testelor diagnosticului funcțional:			
43.	Tratamentul din antecedente:			
	Clomifen	Clomifen + HMG	Clomifen+HMG+IVF	
	COC	Gestagene		
44.	Durata tratamentului cu Clomifen:			
	Mai puțin de 3 luni	3 luni	6 luni	
	1 an	Mai mult de 1 an		
45.	Rezultatul laparoscopiei propriu-zise:			
	45.1 Ciclul menstrual:			
	Regulat după 2 luni mai mult de 3 luni		Neregulat până în prezent	
	45.2 Ovulație:			
	Spontană după 2 luni	Cu Clomifen Citrate, durata : 3 luni	Lipsa	
	peste 3 luni	6 luni		
	45.3 Sarcină:			
	Spontană	Cu Clomifen Citrato	Cu HMG+CC	Lipsa
	45.4 Peste cât timp de la LOD:			
	După o lună	După 2 luni	După 3 luni	După 4 luni
	După 5 luni	După 6 luni	După 12 luni	
	45.5 Survenirea sarcinii:			
	În curs	Sarcină stagnată	Avort spontan	
	Sarcină ectopică	Lipsa sarcinii	Sarcina survenită prin FIV după LOD-	

				ineficient
46.	Administrare de Metfogama post- LOD:			
	Da		Nu	
47.	Durata administrării Metfogama:			
	Continuu până la survenirea sarcinii	Până la 12 săptămâni de sarcină	Nu a fost administrat	
48.	Fumătoare:			
	Da		Nu	
49.	Profil lipidic:			
	Colesterol total < 4 mmol/l	LDL-C <3,4 mmol/l	HDL-C <1,0	Trigliceride <1,7
50.	Hipertensiune arterială:			
	Mai mult de 130 mmHg		Nu este	
51.	Test de toleranță la glucoză:			
	5,5-6,0	6,1-6,9	7,8-11	
52.	Dieta:			
	A ținut	Nu a ținut	Durata dietei	
53.	Scăderea în greutate a reprezentat:			
	5 kg	10kg	≥ 10 kg	
54.	Ecografia pentru aprecierea rezervei ovariene:			
	Numărul foliculilor antrali		Calcularea volumului	
55.	Evoluția sarcinii:			
	Avort spontan	Iminența de avort spontan	HTA	
	Naștere prematură	Retard de dezvoltare i/uterin		
56.	Nașterea pe cale:			
	Naturală		Cezariană	

57.	Fătul:		
	Normoponderal	Macrosom	Hipotrof



CERTIFICATE DE ÎNREGISTRARE

  
**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

**SERIA OȘ NR. 5616**  
**DIN 19.05.2017**

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

 **Director General**  
  
**CHIȘINĂU**

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Numărul de înregistrare:** 5616

**Data înregistrării:** 13.04.2017

**Numărul cererii:** 358

**Denumirea obiectului:** „Hormonul AMH drept criteriu de prognostic al  
pacientelor cu SOP supuse tratamentului chirurgical  
laparoscopic”

**Autori:**

Voloceai Victoria **IDNP:** 2000001057603

Friptu Valentin **IDNP:** 0951912897461

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "NICOLAE TESTEMIȚANU"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.Ș.



Șef Direcție Drept de Autor





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

# CERTIFICAT

## DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 5617

DIN 19.05.2017

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU



**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Numărul de înregistrare:** 5617

**Data înregistrării:** 13.04.2017

**Numărul cererii:** 359

**Denumirea obiectului:** „Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic în  
SOP CC - rezistente în dependență de valoarea rezervei  
ovariene (AMH)”

**Autori:**

Voloceai Victoria **IDNP:** 2000001057603

Friptu Valentin **IDNP:** 0951912897461

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "NICOLAE TESTEMIȚANU"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.Ș.



Șef Direcție Drept de Autor



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ  
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
БОЛЬНИЦА № 1

str. Melestiu, 20

ул. Мелестиу, 20

MD 2001, mun. Chișinău

МД 2001, мун. Кишинэу

Tel. +373 270479; Fax +373 270479

Тел. +373 270479; Факс +373 270479

www.scm1.ms.md, e-mail: scm1@mednet.md

www.scm1.ms.md, e-mail: scm1@mednet.md

### АСТ

#### De implementare în activitatea clinică a rezultatelor științifice

#### a Dnei Voloceai Victoria

Rezultatele investigațiilor științifice obținute în perioada pregătirii tezei de doctor în medicină intitulată *Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene* a Dnei Voloceai Victoria au fost implementate în activitatea clinică curentă a IMSP SCMnr.1

Vicedirector IMSP SCM Nr.1

Ion Arteni

**ACT  
DE IMPLIMENTARE**

Prin prezenta, se confirmă, că rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor în științe medicale

*Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene*

realizate de către Doamna Victoria Voloceai, au fost implementate în secția Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Internațional Medpark.

**Vice-Director Medical**  
**Spitalul Internațional Medpark,**  
**Doctor în Științe Medicale**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC

str. N. Testemițanu nr. 30  
MD-2025, mun. Chișinău  
Tel. +373 22 725970; Fax + 373 22 733363;  
[www.onco.md](http://www.onco.md); e-mail: anticamera@onco.md

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

ул. Н.Тестемицану №30  
MD-2025, мун. Кишинэу  
Tel. +373 22 725970; Fax + 373 22 733363;  
[www.onco.md](http://www.onco.md); e-mail: anticamera@onco.md

08.09.2017 Nr. 02-7/225  
la nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_ 2017

Către Consiliul Științific Specializat  
D 50.321.15-02 din cadrul  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu „ din Republica Moldova

Prin prezenta, IMSP Institutul Oncologic confirmă, că rezultatele investigațiilor la teza de doctor în medicină, a d-nei Victoria Voloceai, cu tema: „Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene” sunt implementate în practica medicilor ginecologi în „Departamentul Chirurgical Oncologic” în diagnosticul și tratamentul chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană.

Directorul  
IMSP Institutul Oncologic



Larisa CATRINICI



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ**  
MD - 2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorbă, nr. 1  
Tel: (022) 25 07 04

Nr. 01-7/1282 din 22.08.2017

Către Consiliul Științific Specializat  
D 50.321.15-02 din cadrul  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu „ din Republica Moldova

Prin prezenta, IMSP Institutul de Medicină Urgentă confirmă, că rezultatele investigațiilor la teza de doctor în medicină, a d-nei Victoria Voloceai, cu tema: **„Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene”** sunt implementate în perioada 2012-2016 în practica medicilor obstetricieni ginecologi în diagnosticul și tratamentul chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană.

Director IMSP Institutul de Medicină Urgentă  
prof.univ., dr.hab. în șt. med.



  
Mihail Cocanu



22. 08. 2017 nr. 03-2781

la nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

## ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezenta, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" confirmă, că rezultatele investigațiilor la teza de doctor în științe medicale a d-nei Victoria Voloceai, cu tema: „ **Optimizarea tratamentului chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană și influența lui asupra rezervei ovariene**” sunt implementate în procesul didactic cu referire la diagnosticul și tratamentul chirurgical laparoscopic la pacientele cu polichistoză ovariană, realizat în cadrul facultăților Medicină și Rezidențiat, pentru studenți, medici rezidenți și în educația medicală continuă.

Prorector pentru calitate și  
Integrare în învățământ,  
Profesor universitar, dr. hab. șt. med.



Olga Cernețchi

## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Voloceai Victoria

Semnătura

Data \_\_\_\_\_ 2017

## CV-ul AUTORULUI

**Numele și prenumele:** Voloceai Victoria

**Data nașterii:** 07.04.1983

**Locul nașterii:** Chișinău, Republica Moldova

**Cetățenia:** Republica Moldova



### **Studii:**

USMF „N. Testemițanu”, 2011-2015, Doctorat, specialitatea „Obstetrică și ginecologie”;

USMF „N. Testemițanu”, 2007-2011, Rezidențiat, specialitatea „Obstetrică și ginecologie”;

USMF „N. Testemițanu”, 2001-2007, specialitatea „Medicină generală”.

### **Stagii:**

Clinica Tubebek, Departamentul FIV. Istanbul, Turcia, noiembrie 2014;

AAF/ OMI Salzburg - Weill Cornell Seminars. Curs de instruire în obstetrică și ginecologie. Salzburg, Austria, februarie 2014;

Institutul „N. Culacov”. Curs de instruire în laparoscopie. Moscova, Rusia, aprilie 2014;

AAF/ OMI Salzburg - Weill Cornell Scholarship. Curs de instruire în reproducere umană Salzburg, Austria, mai 2013;

Institutul „N. Culacov”. Curs de instruire în histeroscopie. Moscova, Rusia, aprilie 2013.

**Domenii de interes științific:** Ginecologie endocrinologică, Reproducere umană.

**Activitatea profesională:** asistent universitar, Catedra obstetrică-ginecologie, aprilie 2016; medic obstetrician-ginecolog IMSP SCM nr.1, în perioada 2011 - 2016.

### **Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):**

1st East European Summit, Moscow, may 2017;

Conferința XII-a națională cu participare internațională a Societății obstetricienilor și ginecologilor din România, Iași, mai 2016;

Conferința XI-a națională cu participare internațională a Societății obstetricienilor și ginecologilor din România, București, Octombrie 2016;

II European Congress in Endometriosis, Barcelona, Spania, mai 2016;

XVI World Congress on Human Reproduction, Berlin, Germania, martie 2015;

Congresul XIII, XIV a Societății Ruse în Obstetrică și ginecologie, septembrie 2013, 2014;

Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și consacrată Zilelor USMF „N. Testemițanu”, 2010, 2012, 2013, 2014;



Balkan Medical Union, Chișinău, 2013;

Federal International Congress in Obstetric and Gynecology (FIGO), Roma, Italia, 2012;

Congresul V Național cu participare internațională de Obstetrică și Ginecologie

„Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie”, Chișinău, 2010;

Congresul „Medespera” 2008.

**Lucrări științifice publicate:** Pe parcursul anilor 2008-2016, au fost publicate 18 de lucrări științifice.

**Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice:** Premiul Direcției Sănătății, municipiului Chișinău "Femeia la început de carieră", 2014.

**Apartenența la societăți:** Societatea europeană de ginecologie endocrinologică

**Cunoașterea limbilor:** română, engleză, rusă, franceză, spaniolă.

Date de contact:

Adresa: Str. N. Testemițanu nr.13, ap.37

Tel mobil: + 373 -69182176

E-mail: voloceaivictoria@gmail.com