

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.:618.39-021.3-008.9+577.112.386

VISTERNICEAN ELENA

**ROLUL DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI METIONINEI
LA FEMEILE CU AVORT SPONTAN RECURENT:
DIAGNOSTIC ȘI CORIJARE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată la Catedra de Obstetrică și ginecologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Moșin Veaceslav doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți științifici oficiali:

Friptu Valentin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Potapov Valentin doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Academia Medicală de Stat din Dnepropetrovsk, Ucraina

Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 7 din 11.05.2018, în următoarea componență:

Paladi Gheorghe, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Marian-Pavlenco Angela, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Cernețchi Olga, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Rotaru Marin, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tagadiuc Olga, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Sprincean Mariana, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Strătilă Mihail, membru, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 3 iulie 2018, ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.15-04 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a CNAA/ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 2 iunie 2018.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat:

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Marian-Pavlenco Angela

Conducător științific:

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Moșin Veaceslav

Autor:

Visternicean Elena

© Visternicean Elena, 2018

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Avortul spontan reprezintă o problemă medicală frecventă. Pierderea spontană a sarcinii rămâne, până în prezent, una dintre cele mai complexe și actuale probleme ale medicinei moderne. Cauzele cunoscute ale avortului spontan recurent sunt multiple și complexe (cauze infecțioase, endocrine, imunologice, anatomice, genetice etc.) [1]. În pofida eforturilor cercetătorilor de a soluționa această problemă, incidența patologiei date rămâne crescută până în prezent, astfel că în 60% din cazuri etiologia pierderii spontane a sarcinii nu poate fi precizată [2; 3]. Dintre cauzele genetice asociate avorturilor spontane, trombofilia reprezintă în ultimii ani un domeniu mai nou de cercetare atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. În ultimii ani studiile genetice s-au concentrat pe identificarea genelor și a variantelor alelice care ar putea conferi susceptibilitate pentru avortul spontan recurent, precum și asocierea lor cu factorii de risc, ce pot avea un efect potențator în fenotipul acestei patologii [4; 5; 6; 7]. Homocisteina și expresia genelor metionin-sintetaza (MTR), metilentetrahidrofolat-reductaza (MTHFR) și metionin-sintetaza-reductaza (MTRR) ce codifică proteinele implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei reprezintă căi de abordare în etiologia avortului spontan recurent.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare. Tulburările din metabolismul homocisteinei și metioninei, în relație cu polimorfismul MTHFR, ambele asociate bolilor cardiovasculare, sunt implicate în apariția complicațiilor sarcinii, legate de tulburarea microcirculației și hipercoagulare [6; 8; 9]. Există un număr relativ mare de complicații obstetricale considerate astăzi ca fiind cauzate de creșterea nivelului plasmatic de homocisteină: anomalii cromozomiale, defecte de tub neural, hipertensiunea arterială indusă de sarcină, decolarea prematură a placentei normal inserată, restricția de creștere intrauterină a fătului, moartea intrauterină a fătului și pierderea recurentă de sarcină [9; 10; 11; 12].

Hiperhomocistinemia este considerată, în prezent, un factor de risc protrombotic [13]. Studiile demonstrează rolul protrombogen al homocisteinei prin mai multe mecanisme, cum ar fi expresia crescută a factorului tisular, atenuarea proceselor anticoagulante, favorizarea agregării plachetare, generarea crescută de trombină, activitatea factorului V Leiden, potențial fibrinolitic deficitar și dezvoltarea leziunilor endoteliale, inclusiv disfuncția endotelială [14; 15; 16; 17]. Cele expuse mai sus argumentează actualitatea studiului de față.

Scopul cercetării constă în diagnosticul dereglărilor metabolismului metioninei la femeile cu avort spontan recurent pentru optimizarea managementului terapeutic.

Obiectivele cercetării

1. Evaluarea particularităților medico-sociale a femeilor cu avort spontan recurent.

2. Aprecierea nivelului seric al homocisteinei, vitaminei B₁₂, acidului folic și frecvenței polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G, și impactul lor asupra avortului spontan recurent.
3. Identificarea relațiilor dintre nivelul seric al homocisteinei, vitaminei B₁₂, acidului folic și polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G la femeile cu avort spontan recurent.
4. Evaluarea eficacității terapeutice, monitorizarea parametrilor hemostazei și biochimici la gravidele cu dereglări ale metabolismului metioninei.
5. Elaborarea recomandărilor privind managementul clinic al pacientelor cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei.

Metodologia cercetării științifice. Pentru a realiza scopul cercetării și obiectivele înaintate, a fost proiectat și realizat un studiu de cohortă. Datele colectate și rezultatele obținute în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2010 și au fost prelucrate cu ajutorul programelor EXCEL, OpenEpi și MedCalc, prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Rezultatele studiului oferă date cu privire la identificarea și interpretarea prevalenței, precum și stabilirea corelațiilor dintre parametrii biochimici (homocisteina, acidul folic, vitamina B₁₂) și polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G la pacientele cu avort spontan recurent. Prin rezultatele obținute a fost elucidat rolul lor în veriga etiopatogenetică a declanșării avortului spontan și a fost argumentată importanța terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei și trombopofilaxiei prin diminuarea riscului de recurență a bolii, iar răspunsul terapeutic fiind cuantificat prin survenirea și evoluția normală a sarcinii cu depășirea termenului de 22 săptămâni de gestație la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei și homocisteinei.

Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea rolului factorilor genetici și biochimici în dezvoltarea avortului spontan recurent, identificarea cărora contribuie la evaluarea riscului pentru apariția complicațiilor obstetricale și optimizarea managementului terapeutic, printr-o abordare individualizată, la pacientele cu mutații genetice a enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Semnificația teoretică a lucrării rezidă în faptul că rezultatele cercetării oferă perspective în cunoașterea rolului homocisteinei și polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G în fiziopatogenia avortului spontan recurent. Valoarea aplicativă a lucrării constă în evaluarea dereglărilor metabolismului metioninei și homocisteinei, determinarea cărora este necesară

pentru stratificarea riscului obstetrical și individualizarea conduitei obstetricale ulterioare la pacientele cu avort recurent. A fost argumentat potențialul terapeutic al trombotprofilaxiei și terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei prin survenirea și evoluția sarcinii, și depășirea termenului de 22 săptămâni de gestație.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

1. Studiul actual demonstrează că genotipurile mutante: heterozigot și homozigot mutant pentru polimorfismele MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G, precum și frecvența asocierii dintre polimorfisme, este semnificativ statistic mai mare în lotul pacientelor cu avort spontan recurent decât în lotul martor.
2. La pacientele cu avort spontan recurent și prezența polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G, concentrația homocisteinei serice totale este semnificativ statistic mai mare comparativ cu lotul martor.
3. Rezultatele cercetării confirmă importanța stratificării riscului obstetrical la pacientele cu hiperhomocisteinemie și mutații genetice a enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei pentru individualizarea conduitei obstetricale ulterioare.
4. A fost apreciată eficacitatea administrării terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei și terapiei anticoagulante cu viză profilactică la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei prin menținerea sarcinii și depășirea termenului de 22 săptămâni de gestație în 75,43±5,70% cazuri.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a Centrului medical „Repromed” și IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova, fiind reflectate în 3 acte de implementare.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la diferite foruri științifice: Conferința Științifică a Tinerilor Cercetători și Studenți (cu participare internațională) „Modern Solutionsof Current Scientific Issuesin Medicine”, ediția a III-a (Niznij Novgorod, Rusia, 2017); Conferința Științifică a Doctoranzilor „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători” (cu participare internațională), ediția a VI-a (Chișinău, 2017); Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2017).

Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la ședința catedrei de Obstetrică și ginecologie nr. 2 (proces-verbal nr. 2 din 2 octombrie 2017) și la ședința Seminarului Științific de Profil Obstetrică și ginecologie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 6 din 21 noiembrie 2017).

Publicații la tema tezei. Materialele tezei au fost reflectate în 10 publicații, inclusiv 4 lucrări fără coautori, 7 articole în reviste naționale și 3 teze ale comunicărilor internaționale.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 128 de pagini tehnoredactate și include: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări, bibliografie din 200 de surse, 9 anexe, 25 de figuri și 35 de tabele.

Cuvinte-cheie: avort spontan recurent, homocisteină, polimorfism, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, trombofilie

CONȚINUTUL TEZEI

În compartimentul *Introducere* este reflectată actualitatea și importanța problemei abordate. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și aprobarea rezultatelor.

1. DEREGLĂRILE METABOLISMULUI METIONINEI, VITAMINELE GRUPULUI B ȘI ROLUL LOR ÎN AVORTUL SPONTAN

Acest compartiment conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind metabolismul și rolul metioninei, homocisteinei, acidului folic și vitaminei B₁₂, precum și variantele alelice ale genelor MTHFR, MTR și MTRR ce codifică compuși implicați în metabolismul foliaților și homocisteinei. Am evidențiat mecanismele prin care homocisteina generează disfuncția endotelială și exercită acțiuni protrombogene, detaliind acele mecanisme care sunt cel mai bine evaluate și susținute experimental, până în acest moment.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

În prezenta cercetare a fost proiectat un studiu de cohortă, realizat pe un lot de cercetare, care a cuprins 57 de femei cu avorturi spontane în antecedente. Criteriile de includere în cercetare au fost: vârsta femeilor – 20-45 ani; paciente cu cel puțin 2 avorturi spontane consecutive de cauză neprecizată în antecedente; lipsa administrării suplimentelor cu vitamine. Criteriile de excludere din cercetare au fost: femei cu vârsta sub 20 ani; femei cu avorturi de alte cauze cunoscute (morfologice, endocrine, infecțioase etc.); femei cu sarcină stagnată sau FIV eșuat în anamneză; femei cu antecedente personale de disfuncție renală severă și boli sistemice autoimune. Rezultatele obținute au fost raportate la cele din lotul de control, format din 57 de femei fără avorturi spontane în antecedente. În cadrul studiului au fost utilizate metode de investigații clinice, instrumentale și statistice. La analiza datelor științifice acumulate au fost utilizate programele de statistică Excel 2010, MedCalc și online, cu aplicația OpenEpi v.2.3.1.

3. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICE OBSTETRICAL-GINECOLOGICE ȘI ANALIZELE DE LABORATOR LA PACIENTELE CU AVORT SPONTAN RECURENT

În acest capitol este reflectată analiza loturilor de studiu din punct de vedere demografic, clinic și rezultatele investigațiilor biochimice, unde se elucidează nivelul seric al homocisteinei,

folatului seric și vitaminei B₁₂. Tot în acest capitol, se încearcă realizarea unor corelații statistice între o serie de parametri de explorare biochimică și clinică legate de metabolismul homocisteinei, precum și de a preciza implicațiile și importanța lor ca factori de risc pentru producerea avortului spontan recurent.

3.1. Caracteristicile socio-demografice și particularitățile anamnezei obstetrical-ginecologice ale pacientelor incluse în studiu

Datele despre structura vârstei pacientelor incluse în studiu au scos în evidență că, în lotul de bază, cele mai multe paciente au vârsta cuprinsă între 30 și 39 ani, cu o rată de 49,12±6,62%. În lotul martor, numărul cel mai mare de femei a fost înregistrat în grupa de vârstă cuprinsă între 25-29 ani, cu o rată de 57,90±6,53%. De asemenea, dorim să precizăm că în lotul pacientelor diagnosticate cu avort spontan recurent, grupa de vârstă 34-39 ani a constituit 28,07±5,95%, iar 40-45 ani – 3,50±2,43%, astfel putem presupune că incapacitatea de a menține o sarcină determină vârsta maternă avansată la momentul concepției. Repartizarea cazurilor incluse în studiu pe grupele de vârstă diferă semnificativ statistic pentru grupa de vârstă 34-39 ani ($p < 0.001$).

Datele din literatură de specialitate relatează despre rolul fumatului, consumului de cafea, consumului de alcool și sedentarismului în dezvoltarea hiperhomocisteiniei [18; 19]. Din analiza rezultatelor obținute privind IMC s-a apreciat că nu există diferențe statistice semnificative între ponderea acestor categorii între loturile de cercetare ($p > 0.05$). A fost efectuată analiza factorilor de risc comportamentali și am apreciat că în lotul de bază 4 paciente (7,02±3,38%) erau fumatoare active, iar în lotul martor, 6 respondente (10,53±4,06%) erau fumătoare active. Consumul de cafea în lotul de bază este frecvent întâlnit, fiind constatat la 42 respondente (73,68±5,84%), iar în lotul martor la 40 respondente (70,17±6,05%). În ceea ce privește consumul de alcool, în lotul de bază 26 paciente (45,61±6,59%) răspund afirmativ la această întrebare, iar în lotul martor - 24 paciente (42,11±6,53%). Toate pacientele au raportat consum de alcool cu ocazia unor petreceri sau evenimente. Nu există diferențe semnificative statistice ($p > 0.05$).

Un aport alimentar redus de acid folic și vitamina B₁₂ este asociat cu creșterea nivelului plasmatic al homocisteinei [7; 20; 21]. Un regim alimentar care să includă fructe, legume, cereale integrale, pește și carne slabă este cea mai bună alegere. A fost analizat regimul alimentar al pacientelor din studiu, evaluând factorii de risc alimentari, în conformitate cu ancheta nutrițională întocmită. Analizând datele referitor la regimul alimentar (Tabelul 3.1), per ansamblu, în ambele loturi de cercetare s-a constatat că ponderea cea mai mare o are regimul omnivor, fiind întâlnit la 51 respondente (89,47±4,06%) în lotul de bază și la 50 respondente (87,72±4,34%) în lotul martor. Orarul meselor a fost nesistematizat în rândul pacientelor cu

avort spontan recurent, astfel că 33 paciente (57,89±6,53%) declară un ritm alimentar inadecvat, nerespectând cele trei mese principale ale zilei (mic dejun, prânz și cina). În lotul martor doar 18 paciente (31,58±6,15%) au raportat 1-2 prize alimentare pe zi. S-a constatat diferență semnificativă statistică între loturile de cercetare în raport cu ritmul alimentar ($p<0.01$). Consumul de salată sau legume proaspete la prânz sau cină a fost prezent zilnic la 15 paciente (26,32±5,85%) în lotul de cercetare, iar în lotul martor consumul zilnic de salată sau legume proaspete a fost apreciat la 24 paciente (42,10±6,53%), fără diferențe semnificative între loturi ($p>0.05$). Consumul de fructe proaspete a fost prezent zilnic la 25 respondente (43,86±6,57%) în lotul de bază, iar în lotul martor consumul de fructe proaspete a fost declarat zilnic de 36 respondente (63,15±6,38%), diferența fiind statistic semnificativă ($p<0.01$). Astfel, în rândul pacientelor cu avort spontan recurent s-a constatat prezența unui regim alimentar omnivor, dar neechilibrat, cu un ritm alimentar inadecvat și consum redus de fructe și legume proaspete.

Tabelul 3.1. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de preferințele alimentare

Preferințe alimentare		Lotul de bază, n=57		Lotul martor, n=57		t	p
		Abs.	P±ES	Abs.	P±ES		
Regimul alimentar	Omnivoră	51	89,47±4,06	50	87,72±4,34	0,29	>0.05
	Carnată	5	8,78±3,74	6	10,53±4,06	0,31	>0.05
	Ovolactovegetariană	0	0	1	1,75±0,98	1,78	>0.05
	Lactovegetariană	1	1,75±0,98	0	0	1,78	>0.05
Ritmul alimentar	Ritm alimentar adecvat	24	42,11±6,53	39	68,42±6,15	2,93	<0.01
	Ritm alimentar inadecvat	33	57,89±6,53	18	31,38±6,14	2,95	<0.01
Consumul de salată sau legume proaspete la prânz/cină	Zilnic	15	26,32±5,84	24	42,10±6,53	1,80	>0.05
	De 2-4 ori pe săptămână	41	71,93±5,95	32	56,15±6,57	1,78	>0.05
	Cel puțin 1 dată pe săptămână	1	1,75±0,98	1	1,75±0,98	0	>0.05
Consumul de fructe proaspete	Zilnic	25	43,86±6,57	36	63,15±6,38	2,10	<0.05
	De 2-4 ori pe săptămână	31	54,39±6,59	21	36,85±6,38	1,91	>0.05
	Cel puțin 1 dată pe săptămână	1	1,75±0,98	0	0	1,78	>0.05

3.2. Evaluarea nivelului seric al homocisteinei, folatului seric, vitaminei B₁₂ și corelarea lor la pacientele incluse în cercetare

Un alt aspect, pe care l-am studiat, a fost determinarea nivelului seric al homocisteinei, folatului seric și vitaminei B₁₂ și aprecierea modificărilor de concentrație ale acestora. În lotul de bază 30 paciente (52,64±6,61%) au avut nivelul plasmatic crescut al homocisteinei comparativ cu 3 paciente (5,26±2,95%) din lotul de control, diferența dintre cele două loturi de paciente fiind statistică înalt semnificativă (p<0.001). În acest context a fost apreciat riscul relativ (RR) și s-a constatat că RR de avort spontan recurent în cazul pacientelor cu hiperhomocisteinemie are valoare de 10,4 cu Î₉₅ 6,76-14,04. Astfel, pacientele cu hiperhomocisteinemie prezintă riscul de a dezvolta avort spontan recurent de 10,4 mai mare decât femeile din lotul de control (RR = 10,4).

Valorile individuale ale folatului seric apreciat s-au încadrat în limitele 2,27-37,4 nmol/L. Concentrația serică a folatului încadrată în limitele valorilor de referință a fost înregistrată la 16 paciente (28,07% Î₉₅: 16,41-39,73). La 41 paciente (71,93% Î₉₅: 60,27-83,59) s-au găsit valori semnificativ mai mici decât domeniul de normalitate pentru folatul seric. Dintre acestea, 32 paciente (56,14% Î₉₅: 43,26-69,02) au avut concentrația folatului seric cuprinsă între 6,8-13,5 nmol/L, ceea ce se consideră deficiență posibilă, iar 9 paciente (15,79% Î₉₅: 6,32-25,24) au avut concentrația < 6,8 nmol/L, ceea ce semnifică deficit de folat.

Valorile individuale a concentrației serice a vitaminei B₁₂ apreciate s-au încadrat în limitele 111-499 pmol/L. Concentrația serică a vitaminei B₁₂ încadrată în limitele de referință ale acestui parametru a fost apreciată la 14 paciente (24,56% Î₉₅: 13,39-35,73). Valori mai mici de limitele de referință pentru vitamina B₁₂ au fost înregistrate la 43 paciente (75,44% Î₉₅: 64,27-86,61). În continuare, interacțiunea dintre valoarea serică a homocisteinei cu nivelul seric al acidului folic și vitaminei B₁₂ în grupul de femei cu pierderea recurentă a sarcinii este expusă în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Concentrațiile homocisteinei serice totale, folatului seric și vitaminei B₁₂ în raport cu valoarea serică a homocisteinei la pacientele cu avort spontan recurent

Parametrii	Valoarea serică a homocisteinei totale		t	p
	< 12 μmol/l	> 12 μmol/l		
Homocisteina, μmol/l	8,37±0,53	17,75±1,07	7.066	<0.001
Folat seric, nmol/L	14,62±1,37	9,88±1,02	2.7752	<0.01
Vitamina B ₁₂ , pmol/L	279,36±27,35	196,54±14,01	2.6951	<0.01

Concentrația serică crescută a homocisteinei la pacientele cu avort spontan recurent din studiu se corelează semnificativ cu valoarea plasmatică scăzută a folatului și vitaminei B₁₂. Astfel,

valoarea medie a homocisteinei a constituit $17,75 \pm 1,07$ $\mu\text{mol/l}$ pe fon de concentrație joasă a folatului seric ($9,88 \pm 1,02$ nmol/L) și vitaminei B₁₂ ($196,54 \pm 14,01$ pmol/L) ($p < 0.001$). În schimb, atunci când valoarea serică a folatului și vitaminei B₁₂ au depășit limita inferioară de referință ($14,62 \pm 1,37$ nmol/L și $279,36 \pm 27,35$ pmol/L) nivelul homocisteinei serice totale a fost de $8,37 \pm 0,53$ $\mu\text{mol/l}$. În acest context, este necesar de remarcat că hiperhomocisteinemia se asociază deficitului de folat și vitamina B₁₂. Rezultatele studiului nostru sunt similare și cu datele prezentate de mai mulți autori [4; 7; 20].

Pentru pacientele incluse în studiu s-au determinat corelațiile următorilor parametri: fumat, consum de alcool, consum de cafea, IMC, nivelul seric al acidului folic și vitaminei B₁₂ cu valorile homocisteinei serice totale. În acest mod poate fi apreciată influența pe care o au parametrii analizați asupra homocisteinei serice la femeile cu avort spontan recurent.

Nivelul de homocisteină plasmatică crește cu vârsta, datorită declinului metabolic al homocisteinei în rinichi [20]. În continuare, am încercat să vedem dacă vârsta pacientelor are influență și se corelează cu nivelul plasmatic al homocisteinei și s-a observat prezența unei corelații de sens negativ, de intensitate slabă ($r = -0,07$) atât în lotul de bază, cât și în cel de control ($r = -0,02$).

În lotul de bază s-a constatat prezența corelației de intensitate slabă, dar de sens pozitiv între nivelul homocisteinei și IMC ($r = 0,05$), pe când în lotul de control corelația între nivelul homocisteinei și IMC este, de asemenea, pozitivă, dar de intensitate medie ($r = 0,35$).

Corelație de sens negativ, de intensitate slabă a fost observată între nivelul seric al homocisteinei și activitatea fizică ($r = -0,10$) în lotul de bază, dar în lotul de control s-a determinat o corelație de sens pozitiv, de intensitate slabă ($r = 0,23$).

Evaluarea relației dintre consumul de țigări la respondentele din cadrul cercetării și nivelul seric al homocisteinei a evidențiat prezența unei corelații de intensitate puternică, directă ($r = 0,98$) în lotul pacientelor cu avort spontan recurent, iar în lotul de control s-a determinat prezența unei corelații directe, dar de intensitate medie ($r = 0,62$).

Luând în considerație lipsa consumului frecvent de alcool în rândul pacientelor cu avort spontan recurent, s-a estimat o corelație de intensitate slabă, dar de sens pozitiv între nivelul homocisteinei și consumul de alcool ($r = 0,21$), și în lotul de control, de asemenea s-a determinat o corelație de intensitate slabă, pozitivă ($r = 0,26$).

În cadrul cercetării, s-a determinat prezența corelației de intensitate slabă, dar de sens pozitiv între nivelul homocisteinei și consumul de cafea atât în lotul de bază ($r = 0,17$), cât și în lotul de control ($r = 0,19$). Prezența corelațiilor de sens pozitiv susțin rolul fumatului, consumului de cafea și alcool în elevarea concentrației de homocisteină în cadrul cercetării.

Corelând valorile folatului seric și vitaminei B₁₂ cu cele ale homocisteinei la pacientele cu avort spontan recurent (Figura 3.1), se remarcă faptul că corelația acestor parametri a fost indirectă, însă de intensitate medie cu folatul seric ($r = -0,40$) și de intensitate slabă cu vitamina B₁₂ ($r = -0,28$). Prezența corelațiilor de sens negativ indică faptul că acești parametri se găsesc într-un raport invers proporțional, dar intensitatea acestor corelații a reușit să identifice o asociere mai puternică între folatul seric și homocisteină.

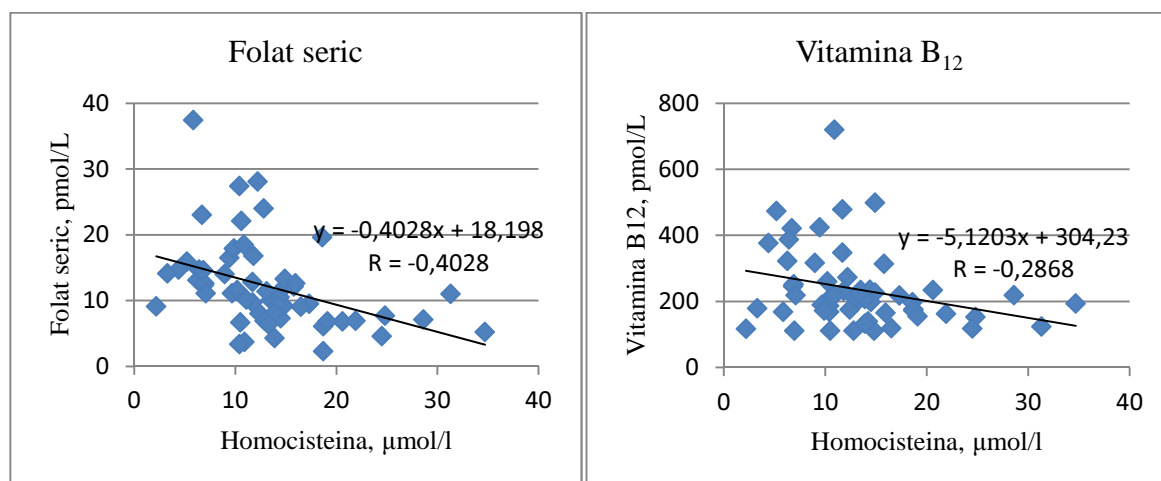


Fig. 3.1. Aspecte corelaționale între homocisteină, folat seric și vitamina B₁₂ la pacientele cu avort spontan recurent din studiu

4. FRECVENȚA POLIMORFISMELOR GENELOR MTHFR, MTR, MTRR ȘI IMPLICAȚIILE LOR ÎN AVORTUL SPONTAN RECURENT

Acest capitol prezintă variantele mutaționale observate la nivelul polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G, și analiza asocierii polimorfismelor genetice investigate în loturile de cercetare, precum și corelații privind frecvența genotipurilor polimorfismelor identificate și concentrația serică a homocisteinei cu avortul spontan. De asemenea, s-a efectuat stratificarea riscului obstetrical la pacientele cu avort spontan recurent, stabilirea strategiei terapeutice în scopul evoluției sarcinii peste termenul de 22 săptămâni de gestație, cu evaluarea în dinamică a parametrilor clinici și biochimici: homocisteina serică totală, parametrii hemostazei.

4.1. Identificarea și asocierea polimorfismelor genetice MTHFR, MTR, MTRR la pacientele incluse în studiu

Rezultatele testărilor în cele două loturi în ceea ce privește polimorfismul MTHFR C677T (Tabelul 4.1) relevă faptul că genotipurile modificate (CT + TT) au fost prezente la 37 paciente ($64,92 \pm 6,32\%$) din lotul de bază și la 15 paciente ($26,32 \pm 5,83\%$) din lotul de control,

diferența dintre cele două categorii de pacienți fiind semnificativă statistic ($\chi^2 = 17,11$; $p = 0,0004$; OR – 5,18 cu \hat{I}_{95} 2,32-11,55).

Tabelul 4.1. Comparația între genotipurile CT+TT versus CC în cele două loturi (modelul dominant) pentru polimorfismul MTHFR C677T

MTHFR 677	Lot de bază, n = 57		Lot martor, n = 57		χ^2	p	OR	
	Abs.	%	Abs.	%			OR	\hat{I}_{95}
CC	20	35,08	42	73,68	17,11	0,0004	0,19	0,09 – 0,43
CT+TT	37	64,92	15	26,32			5,18	2,32 – 11,55

Cercetarea prezenței mutației A>C (Tabelul 4.2) în poziția 1298 a genei MTHFR a arătat că genotipurile modificate au fost prezente la 33 pacienți ($57,89 \pm 6,53\%$) din lotul de bază, comparativ cu 11 pacienți ($19,30 \pm 5,22\%$) din lotul de control, diferența dintre loturi fiind semnificativă statistic ($\chi^2 = 17,91$; $p = 0,0001$; OR – 5,75 cu \hat{I}_{95} 2,48 – 13,35).

Tabelul 4.2. Comparația între genotipurile AC+CC versus AA în cele două loturi (modelul dominant) pentru polimorfismul MTHFR A1298C

MTHFR 1298	Lot de bază, n = 57		Lot martor, n = 57		χ^2	p	OR	
	Abs.	%	Abs.	%			OR	\hat{I}_{95}
AA	24	42,11	46	80,70	17,91	0,0001	0,19	0,07 – 0,40
AC+CC	33	57,98	11	19,30			5,75	2,48 – 13,35

Cercetarea polimorfismului MTR A2756G (Tabelul 4.3) a arătat că în lotul de bază 19 pacienți ($33,33 \pm 6,24\%$) au avut genotip modificat (AG + GG), comparativ cu 4 pacienți ($7,02 \pm 3,38\%$) din lotul de control, diferența dintre cele două categorii de pacienți fiind semnificativă statistic ($\chi^2 = 12,26$; $p = 0,0005$; OR – 6,63 cu \hat{I}_{95} 2,09 – 21,05).

Tabelul 4.3. Comparația între genotipurile AG+GG versus AA în cele două loturi (modelul dominant) pentru polimorfismul MTR A2756G

MTR 2756	Lot de bază, n = 57		Lot martor, n = 57		χ^2	p	OR	
	Abs.	%	Abs.	%			OR	\hat{I}_{95}
AA	38	66,67	53	92,98	12,26	0,0005	0,15	0,05 – 0,48
AG+GG	19	33,33	4	7,02			6,63	2,09 – 21,05

Genotiparea polimorfismului MTRR A66G (Tabelul 4.4) arată că în lotul de bază 38 paciente (66,67±6,24%) au avut genotip modificat (AG+GG), comparativ cu 8 paciente (14,04±4,60%) în lotul de control, diferența dintre cele două categorii de paciente fiind semnificativă statistic ($\chi^2 = 32,80$; $p = 0,0000001$; OR – 12,25 cu \hat{I}_{95} 4,84 – 31,00).

Tabelul 4.4. Comparația între genotipul AG+GG versus AA în cele două loturi (modelul dominant) pentru polimorfismul MTRR A66G

MTRR 66	Lot de bază, n = 57		Lot martor, n = 57		χ^2	p	OR	
	Abs.	%	Abs.	%			OR	\hat{I}_{95}
AA	19	33,33	49	85,97	32,80	0,0000001	0,08	0,03 – 0,21
AG+GG	38	66,67	8	14,04			12,25	4,84 – 31,00

Așadar, genotipurile homozigot mutante pentru cele patru polimorfisme: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G au fost mai frecvent întâlnite în grupul pacientelor cu avort spontan recurent decât în lotul de control, excepție fiind genotipurile MTHFR 677TT și MTRR 66GG întâlnite exclusiv în grupul pacientelor cu avort spontan recurent primar. Echilibrul Hardy-Weinberg a fost testat pentru fiecare polimorfism și am determinat că nu a fost elucidată deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg nici pentru un polimorfism studiat.

În continuare, am analizat RR pentru fiecare polimorfism genetic în parte, presupus a influența dezvoltarea avortului spontan recurent. Astfel, RR prezintă de câte ori este mai mare probabilitatea de a face avort spontan la pacientele cu mutația prezentă, decât la cele cu mutația absentă. În cazul genotipurilor mutante heterozigot CT și homozigot mutant TT pentru polimorfismul genetic MTHFR C677T, RR are valoarea de 2,46 cu \hat{I}_{95} 1.30 – 3,61, deci riscul este apreciat ca fiind dublu în prezența mutației. Pentru genotipurile mutante heterozigot AC și homozigot mutant CC pentru polimorfismul genetic MTHFR A1298C RR are valoarea de 3,0 cu \hat{I}_{95} 1.62 – 4,38, riscul este apreciat ca fiind triplu în prezența mutației respective.

RR de avort spontan recurent în cazul pacientelor pentru mutația heterozigotă AG și homozigotă mutantă GG pentru polimorfismul MTR A2756G comparativ cu genotipul normal AA are valoare de 4,71 cu \hat{I}_{95} 2,07 – 7,34, deci riscul este apreciat ca fiind de 4 ori mai mare în prezența mutației. Pentru polimorfismul genetic MTRR A66G, genotipurile mutante heterozigot AG și homozigot mutant GG determină, de asemenea, un risc de 4 ori mai mare în prezența mutației comparativ cu genotipul normal AA, valoarea RR fiind 4,72 cu \hat{I}_{95} 3,11 – 6,32.

În continuare, am analizat dacă există polimorfisme asociate ale mutațiilor genelor MTHFR, MTR și MTRR la pacientele din cercetare. În lotul de bază am determinat că din cele 57 de cazuri studiate, 1 pacientă ($1,75 \pm 0,98\%$) nu a prezentat nici un polimorfism, 6 paciente ($10,53 \pm 4,06\%$) au prezentat polimorfism unic, iar 50 paciente ($87,72 \pm 4,34\%$) au prezentat asocieri de polimorfisme (Figura 4.1). În lotul de control au fost înregistrate 30 paciente ($52,63 \pm 6,61\%$) cu polimorfism unic și 4 paciente cu polimorfism asociat ($7,02 \pm 3,38\%$), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$).

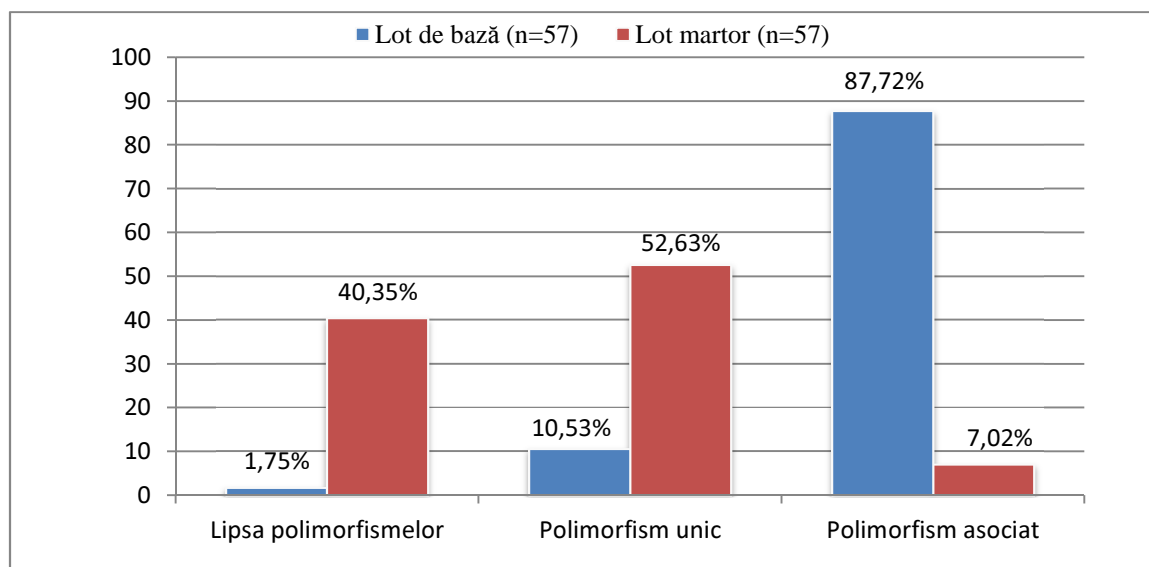


Fig. 4.1. Distribuția polimorfismelor asociate la pacientele din loturile de studiu (%)

Analiza genotipurilor polimorfismelor testate a permis identificarea mutațiilor în genele MTHFR, MTR și MTRR. În lotul de bază am identificat cel puțin una din mutațiile studiate la 56 pacientele ($98,25 \pm 1,73\%$). Comparând cele două loturi de cercetare, se poate observa că în lotul de bază s-a găsit doar 1 pacientă ($1,75 \pm 0,98\%$) fără nici un polimorfism, comparativ cu 23 femei ($40,35 \pm 6,49\%$) din lotul martor. Analiza statistică ne-a arătat semnificație statistică înalt semnificativă ($p < 0,001$) și acest lucru este un indiciu că polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G la pacientele din lotul de bază pot fi implicate ca și factor de risc în avortul spontan recurent. Se poate admite deci că absența mutațiilor ar putea avea un rol protectiv în producerea tulburărilor de circulație placentară.

4.2. Aprecierea corelațiilor genetice și fenotipice ai parametrilor studiați și implicațiile lor la pacientele cu avort spontan recurent

În prezența mutațiilor genetice, este posibil ca nivelul de homocisteină să nu poată fi reglementat în mod corespunzător. În acest context, scopul a fost determinarea și compararea

modificărilor concentrației de homocisteină în raport cu genotipurile genelor MTHFR, MTR și MTRR(Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Homocisteina serică în raport cu genotipurile polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A66G și MTRR A2756G

	Genotip	Lot de bază, n = 57	Lot martor, n = 57	t	p
Nivelul homocisteinei serice totale, (μmol/l)	MTHFR C677T				
	CC	11,94±1,36	6,68±0,47	3,678	<0.001
	CT	11,75±0,91	7,52±0,83	3,439	<0.001
	TT	22,35±2,59	0	8,629	<0.001
	MTHFR A1298C				
	AA	13,96±1,56	6,71±0,44	4,503	<0.001
	AC	13,02±1,23	7,85±1,15	3,077	<0.01
	CC	12,12±1,69	6,3	3,443	<0.001
	MTR A2756G				
	AA	12,36±0,98	6,90±0,42	5,150	<0.001
	AG	14,01±1,62	6,97±1,80	2,909	<0.001
	GG	21,63±8,01	0	2,700	<0.001
	MTRR A66G				
	AA	12,21±1,38	6,79±0,70	3,519	<0.001
	AG	13,63±1,34	7,11±0,70	4,346	<0.001
	GG	14,30±2,24	8,95±4,59	1,049	>0.05

La pacientele cu avort spontan recurent cu prezența genotipurilor homozigot mutante, se observă creșteri variind între ușoare și moderate ale nivelului plasmatic al homocisteinei. Incidența hiperhomocisteinемiei ($\geq 12 \mu\text{mol/l}$) a fost mai mare la pacientele cu genotipul 677TT MTHFR ($22,35 \pm 2,59 \mu\text{mol/l}$), urmată de genotipul 2756GG MTR ($21,63 \pm 8,01 \mu\text{mol/l}$), genotipul 66GG MTRR ($14,30 \pm 2,24 \mu\text{mol/l}$) și genotipul 1298CC MTHFR ($12,12 \pm 1,69 \mu\text{mol/l}$). În lotul martor valorile homocisteinei serice totale s-au încadrat în limitele normei, indiferent de genotipul polimorfismului analizat, dar se determină o ușoară creștere a nivelului de homocisteină la pacientele cu genotipuri mutante pentru polimorfismele testate.

Pacientele cu avort spontan recurent care au fost heterozigote sau homozigote pentru alela mutantă pentru polimorfismele MTHFR C677T, MTR A66G și MTRR A2756G au prezentat valorile homocisteinei semnificativ mai mari decât cele înregistrate comparativ cu

genotipul sălbatic al acestor polimorfisme. Prezența alelelor mutante au avut o influență asupra nivelului seric al homocisteinei. Astfel, s-a constatat că pacientele cu avort spontan recurent din lotul de studiu cu genotip mutant pentru polimorfismele MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G dezvoltă hiperhomocisteinemie, ceea ce este în concordanță cu datele publicate în literatura de specialitate. Aceste combinații genotipice nu exclud participarea lor în patogenia avortului spontan recurent.

În continuare, am analizat dacă există vreo relație între prezența polimorfismelor genelor MTHFR, MTR și MTRR și numărul de avorturi spontane la pacientele din lotul de bază (Tabelul 4.6). Putem remarca că 5 paciente (8,78%) cu polimorfism unic și 31 paciente (54,39%) cu polimorfism asociat au prezentat 2 avorturi spontane în anamneză ($p < 0.001$), 1 pacientă (1,75%) cu polimorfism unic și 13 paciente (22,81%) cu polimorfism asociat au prezentat 3 avorturi în anamneză ($p < 0.001$), 3 paciene (5,26%) cu polimorfism asociat au prezentat 4 avorturi în anamneză și 3 paciene (5,26%) cu polimorfism asociat au prezentat 5 avorturi în anamneză. Se atestă că pacientele care au declarat în anamneză ≥ 3 avorturi spontane au prezentat polimorfisme asociate ale genelor MTHFR, MTR și MTRR.

Tabelul 4.6. Corelarea polimorfismelor MTHFR, MTR și MTRR cu numărul de avorturi spontane la pacientele din lotul de bază

Polimorfismele MTHFR, MTR și MTRR	Polimorfism unic		Polimorfism asociat		t	p
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES		
2 avorturi spontane	5	8,78±3,74	31	54,39±6,59	6.0111	<0.001
3 avorturi spontane	1	1,75±0,98	13	22,81±5,55	3.6168	<0.001
4 avorturi spontane	0	-	3	5,26±2,95	1.7789	>0.05
5 avorturi spontane	0	-	3	5,26±2,95	1.7789	>0.05

Am studiat relația dintre genotipurile polimorfismelor MTHFR, MTR și MTRR cu termenul la care s-a produs întreruperea spontană a sarcinii la pacientele cu avort spontan recurent. La evaluarea pacientelor cu avort spontan recurent pe două categorii: cu genotip normal și modificat, se observă că pacientele cu genotip modificat hetrozigot pentru toate cele patru polimorfisme MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G s-au întâlnit mai frecvent în grupul pacientelor cu avort spontan precoce decât în grupul pacientelor cu avort spontan tardiv ($p < 0.001$), excepție fiind genotipurile homozigot mutante pentru toate cele patru polimorfisme MTHFR 677TT, MTHFR 1298CC, MTRR 66GG și MTR 2756GG, care s-au întâlnit exclusiv în grupul pacientelor cu avort spontan precoce ($p < 0.001$).

În ceea ce privește nivelul plasmatic al homocisteinei în raport cu termenul sarcinii la care s-a produs întreruperea spontană la pacientele cu avort spontan recurent, se observă că

pacientele cu avort spontan precoce prezintă hiperhomocisteinemie intermediară ($13,61 \pm 0,87$ $\mu\text{mol/l}$), în timp ce pacientele cu avort spontan tardiv au avut nivelul seric normal de homocisteină ($9,14 \pm 1,62$ $\mu\text{mol/l}$) ($p < 0,05$). Nivelul plasmatic al homocisteinei serice totale a fost evaluat și în raport cu frecvența avorturilor spontane în antecedente la pacientele din lotul de bază, și s-a constatat că concentrația serică a homocisteinei a fost mai mare în grupul pacientelor cu ≥ 3 avorturi spontane consecutive în anamneză ($15,38 \pm 1,13$ $\mu\text{mol/l}$) comparativ cu pacientele cu 2 avorturi spontane în anamneză ($12,19 \pm 1,18$ $\mu\text{mol/l}$) ($p < 0,05$). Astfel putem constata, că prezența valorilor elevate ale homocisteinemiei la pacientele cu avort spontan recurent primar și precoce ar sugera ideea că există o corelație evidentă între hiperhomocisteinemie și avort.

4.3. Stratificarea riscului obstetrical și managementul clinic al pacientelor cu avort spontan recurent

Evaluarea riscului de complicații obstetricale în prezența mutațiilor trombofilice se va face prin acordarea unui punctaj fiecărui polimorfism identificat. Scorul de risc determină predicția riscului leziunilor trombotice în patul placentar și managementul gravidelor cu trombofilie [33]. În lotul de bază, scorul de risc pentru fiecare pacientă s-a determinat prin acordarea și adunarea punctajului fiecărui polimorfism identificat (Figura 4.2).

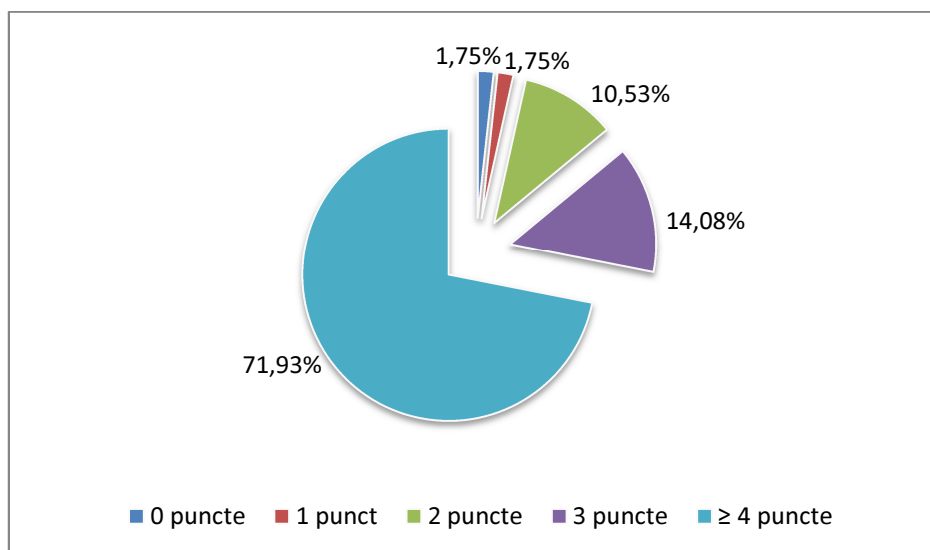


Fig. 4.2. Scorul de risc al pacientelor cu avort spontan în raport cu polimorfisme genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRR A66G (%)

Se observă că un scor ≥ 4 puncte a fost identificat la 41 paciente ($71,93 \pm 5,95\%$), un scor de 2-3 puncte a fost înregistrat la 14 paciente ($24,57 \pm 5,70\%$), iar un scor 0-1 puncte – la 2 paciente ($3,50 \pm 2,43\%$).

Deficiența enzimatică ca rezultat al mutațiilor genetice determină acumularea de homocisteină în circulație cu efect toxic vascular, cu risc crescut trombotic, inclusiv de tromboze

placentare [11; 12; 21]. În acest context, valoarea scorului de risc și prezența hiperhomocisteinemiei ($52,64 \pm 6,61\%$) în rândul pacientelor cu avort spontan recurent determină atitudinea terapeutică la o sarcină ulterioară. Astfel, un scor de risc reprezintă un mijloc de ajutor al clinicianului pentru a alege un management terapeutic adecvat și devine cu adevărat util dacă este aplicat concomitent și în acord cu observațiile clinice.

Tromboprofilaxia a fost realizată prin terapie anticoagulantă cu heparină cu fracție moleculară mică, cu efect anticoagulant de tip fiziologic, care se exercită direct asupra factorilor plasmatici, cu biodisponibilitate superioară, cu efect antiplachetar mic și profil de siguranță ridicat la gravide, precum și prin medicația antitrombotică de tip antiplachetar (acid acetilsalicilic). La momentul actual, se utilizează heparină cu greutate moleculară mică în doze profilactice și doze terapeutice, în tratamentul accidentelor tromboembolice. În timpul sarcinii, eficacitatea heparinei cu masă moleculară mică, în doză profilactică - 40mg/zi (4000-5000 UI/zi), este dovedită în practica clinică și a fost demonstrată de multiple studii clinice controlate multicentrice. Dozele mici de acid acetilsalicilic (75 mg/zi) pot fi administrate în asociere cu heparina cu masă moleculară mică, dacă efectul anticoagulant se monitorizează atent.

În cadrul cercetării, toate pacientele în perioada preconcepțională au primit suplimente de acid folic și vitamina B₁₂, indiferent de scorul de risc identificat. Pacientele cu avort spontan recurent care au avut un scor de risc ≥ 4 puncte au beneficiat de acid folic în doza de 5 mg/zi și vitamina B₁₂ (500μg), și de un tratament specific anticoagulant și antiagregant, menit să combată hipercoagulabilitatea. Tratamentul a durat cel puțin 2 luni înainte de concepție și a continuat pe parcursul sarcinii. Vitamina B₁₂ a fost administrată doar la etapa preconcepțională.

S-a efectuat evaluarea clinică în dinamică ale pacientelor cu avort spontan recurent, în conformitate cu tratamentul administrat, și în raport cu scorul de risc identificat. Statusul hipercoagulant produs de homocisteină și ulterior, terapia anticoagulantă, creează o circumstanță unică care trebuie să fie gestionată cu atenție. Determinarea și compararea modificărilor concentrației de homocisteină se observă în figura 4.3.

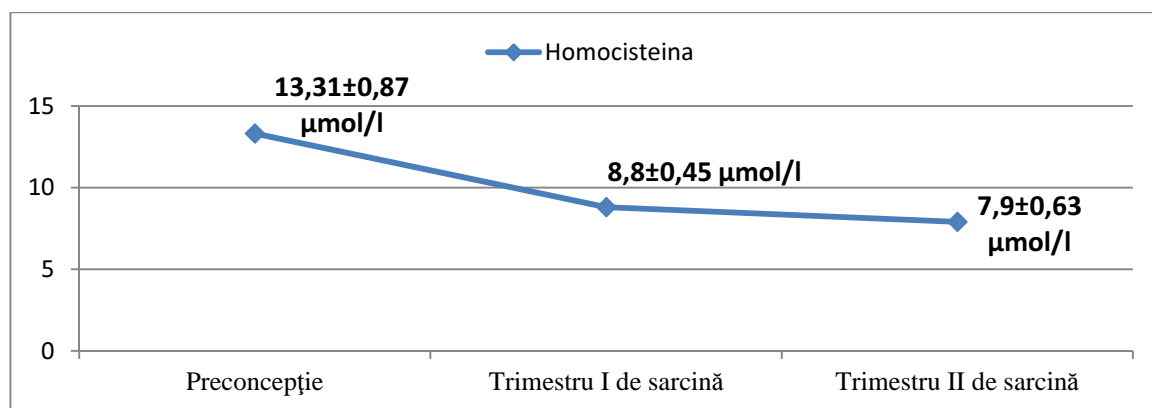


Fig. 4.3. Dinamica valorilor medii ale homocisteinei serice totale

Valorile medii ale homocisteinei serice totale au fost de 13,31 $\mu\text{mol/l}$ înainte de tratament și au scăzut la 8,8 \pm 0,45 $\mu\text{mol/l}$ în primul trimestru de sarcină, și la 7,9 \pm 0,63 $\mu\text{mol/l}$ în al doilea trimestru de sarcină, diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0.001$).

Evaluarea coagulostatului la femeia gravidă este extrem de importantă, cu atât mai mult la gravida care are și trombofilie asociată, pentru că sarcina în sine este un factor de risc suplimentar pentru accidentul trombotic. Toate gravidele din studiul au fost monitorizate din punct de vedere al statusului coagulant. Valorile medii ale parametrilor analizați: numărul de trombocite, fibrinogen, timpul de protrombină și APTT sunt expuse în tabelul 4.7. Se atestă, că pe parcursul trimestrului I și II de sarcină valorile parametrilor hemostazei în urma tratamentului anticoagulant sunt normale față de limitele de referință. Însă, se observă o creștere a numărului de trombocite și nivelului plasmatic al fibrinogenului, deviația fiind semnificativă statistic ($p < 0.001$). Aceste constatări corespund modificărilor adaptive ale hemostazei în timpul sarcinii. În cursul tratamentului nu au fost înregistrate accidente hemoragice, trombotice sau trombopenie.

Tabelul 4.7. Valorile medii ale parametrilor hemostazei în urma administrării tratamentului anticoagulant

Parametrul	Preconcepțional	Trimestru I de sarcină	Trimestru II de sarcină	t	p
Numărul de trombocite ($\times 10^9/\text{g/l}$)	281,4 \pm 4,59	336,3 \pm 4,27	331,2 \pm 3,9	8,272	<0.001
Fibrinogen (g/l)	3,13 \pm 0,09	3,4 \pm 0,13	3,6 \pm 0,18	11,750	<0.001
Timpul de protrombină (%)	84,21 \pm 0,99	82,32 \pm 0,97	85,29 \pm 0,78	0,857	>0.05
APTT (secunde)	33,87 \pm 0,29	33,94 \pm 0,21	34,21 \pm 0,19	1,0	>0.05

Studiind evoluția sarcinii actuale la pacientele cu avort spontan recurent în anamneză până la termenul sarcinii de 22 săptămâni de gestație, am constatat: iminența de avort spontan precoce – 19 paciente (41,30 \pm 7,25%), iminența de avort spontan tardiv – 5 paciente (10,86 \pm 4,58%), avort spontan precoce – 1 pacientă (2,17 \pm 2,14%), avort spontan tardiv – 2 paciente (4,34 \pm 3,0%), disgravidie precoce – 29 paciente (63,04 \pm 7,11%).

S-au înregistrat următoarele rezultate obstetricale:

- Grupul pacientelor cu scor de risc ≥ 4 puncte: sarcina a survenit la 34 paciente (59,65 \pm 6,49%). 32 paciente (56,15 \pm 6,57%) au depășit termenul de gestație de 22 săptămâni de sarcină, iar la 2 paciente (3,50 \pm 2,43%) sarcina s-a soldat cu avort spontan precoce (10-11 săptămâni de sarcină) și tardiv (13-14 săptămâni de sarcină).

- Grupul pacientelor cu scor de risc 2-3: sarcina a survenit la 10 paciente (17,54±5,03%), toate depășind termenul de gestație de 22 săptămâni de sarcină. Într-un caz (1,75±0,98%) s-a inițiat terapia anticoagulantă și antiagregantă.
- Grupul pacientelor cu scor de risc 0-1: sarcina a survenit în ambele cazuri (3,50±2,43%), dar într-un caz cursul sarcinii s-a soldat cu avort spontan tardiv (12-13 săptămâni de sarcină).
- Sarcina nu a survenit la 11 paciente (19,30±5,22%).

Aplicarea eficientă a stratificării riscului orientează decizia terapeutică, și pledează în favoarea unui abord profilactic și a unei conduite terapeutice adecvată preconcepțional și în timpul sarcinii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. În baza rezultatelor obținute am apreciat că femeile de vârstă reproductivă diagnosticate cu avort spontan recurent sunt consumatoare de cafea ($73,68 \pm 5,84\%$), fumătoare ($7,02 \pm 3,38\%$), prezintă regim alimentar tip omnivor, dar neechilibrat, cu un ritm alimentar inadecvat ($57,89 \pm 6,53\%$) și consum redus de fructe și legume proaspete.
2. Rezultatele cercetării efectuate elucidează prezența valorilor patologice ale homocisteinei ($52,64 \pm 6,61\%$) și polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G MTRR ($98,25 \pm 0,98\%$) semnificativ statistic la pacientele cu avort spontan recurent față de lotul martor ($p > 0.001$), și arată tendința de asociere a valorilor crescute ale homocisteinei ($RR = 10,4$), genotipurilor mutante pentru polimorfismele MTHFR C677T ($RR = 2,47$), MTHFR A1298C ($RR = 3,0$), MTR A2756G ($RR = 4,71$) și MTRR A66G ($RR = 4,72$) cu pierderea recurentă spontană a sarcinii [22; 23].
3. În urma studiului realizat s-a constatat că prezența hiperhomocisteinемiei la pacientele cu avort spontan recurent este influențată atât de factorul genetic, incidența fiind mai mare la pacientele cu genotipul 677TT MTHFR ($22,35 \pm 2,59 \mu\text{mol/L}$), urmată de 2756GG MTR ($21,63 \pm 8,01 \mu\text{mol/L}$), 66GG MTRR ($14,30 \pm 2,21 \mu\text{mol/L}$) și 1298CC MTHFR ($12,12 \pm 1,69 \mu\text{mol/L}$), cât și de concentrația folatului seric ($r = -0,40$) și vitaminei B₁₂ ($r = -0,28$) [24].
4. Stratificarea riscului obstetrical la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei a pus în evidență că hiperhomocisteinemia, polimorfismele asociate și unice determină individualizarea conduitei obstetricale ulterioare.
5. În cercetarea actuală a fost argumentat rolul terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei și terapiei anticoagulante cu viză profilactică la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei prin menținerea sarcinii și depășirea termenului de 22 săptămâni de gestație în $75,43 \pm 5,70\%$ cazuri [25].
6. Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea rolului factorilor genetici și biochimici în dezvoltarea avortului spontan recurent, identificarea cărora contribuie la aprecierea riscului pentru apariția complicațiilor obstetricale și optimizarea managementului terapeutic, printr-o abordare individualizată, la pacientele cu mutații genetice a enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei.

Recomandări practice

Pentru valorificarea unui management rațional și eficient de conduită al pacientelor cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei este necesar:

1. Implementarea în practica medicală a determinării valorii homocisteinei serice totale, ca analiză de uz curent pentru pacientele care prezintă cel puțin 2 avorturi spontane consecutive în antecedente.
2. Se recomandă testarea polimorfismelor MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G la pacientele cu avort spontan recurent primar și precoce.
3. Se recomandă aprecierea scorului de risc obstetrical la pacientele cu mutații genetice a enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei în vederea alegerii unui management profilactic și terapeutic adecvat în perioada preconcepțională și în timpul sarcinii ulterioare.
4. Se recomandă administrarea acidului folic și terapiei anticoagulante cu viză profilactică la etapa preconcepțională și în sarcină la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei pentru evoluția ulterioară a sarcinii.

Bibliografie:

1. Moşin V. Ginecologie Reproductivă. Chişinău, 2010, 618p.
2. Stephenson M. Management of recurrent early pregnancy loss. În: The Journal of reproductive medicine, 2006, nr. 51, p. 303 – 310.
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. În: Fertility and Sterility 2012, vol. 5, p. 1103 – 1111.
4. Puri M. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. În: Journal of Perinatal Medicine, 2013, vol. 41, nr. 5, p 549 – 554.
5. Pihusch R. et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. În: American journal of reproductive immunology, 2001, vol 46, nr. 2, p. 124 – 131.
6. Altomare I. et al. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. În: Thrombosis Journal, 2007, vol. 5:17. <http://www.thrombosisjournal.com/content/5/1/17>
7. Stover P. Discussion: Folate and vitamin B₁₂ metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. În: Food and Nutrition Bulletin, 2008, nr. 2 (supplement), p. S17 – S19.
8. Gerdes V. et al. Homocysteine and markers of coagulation and endothelial cell activation. În: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, vol. 2, p. 445 – 451.
9. McCully K. The Biomedical Significance of Homocysteine. În: Journal of Scientific Exploration, 2001, vol. 15, nr. 1, p. 5 – 20.
10. Forges T. et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. În: Human Reproduction, 2007, vol. 13, nr. 3, p. 225 – 238.
11. Hague W. Homocysteine and pregnancy. În: Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2003, vol. 17, nr. 3, p. 459 – 469.
12. Di Simone. et al. Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis. În: Molecular Human Reproduction, 2004, vol. 10, nr. 9, p. 665 – 669.
13. Undas A. et al. Plasma Homocysteine Affects Fibrin Clot Permeability and Resistance to Lysis in Human Subjects. În: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2006, vol. 26, p. 1397 – 1404.
14. Malinowska J. et al. Comparison of the effect of homocysteine in the reduced form, its thiolactone and protein homocysteinylaton on hemostatic properties of plasma. În: Thrombosis Research, 2011, vol. 127, p. 214 – 219.
15. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. În: Current Drug Metabolism, 2005, nr. 6, p. 27 – 36.
16. Djuric D. et al. Homocysteine, Folic Acid and Coronary Artery Disease: Possible Impact on Prognosis and Therapy. În: The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences, 2008, vol. 50, p. 39 – 48.
17. Steed M., Tyagi S. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. În: Antioxidants & Redox Signaling, 2011, vol. 15, nr. 7, p. 1927 – 1943.
18. Bergen N. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. În: BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2012, vol. 119, nr. 6, p. 739 – 751.
19. Guilliams T. Homocysteine – A Risk Factor for Vascular Diseases: Guidelines for the Clinical Practice. În: The Journal of the American Nutraceutical Association, 2004, vol. 7, 10 – 24.
20. Refsum H. ş. a. The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease. În: JN The Journal of Nutrition, 2006, Supplement, p. 1731S – 1740S.

21. Ubeda N. et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: A longitudinal study in Spain. În: Nutrition, 2011, vol. 27, p. 925–930.
22. Visternicean E., Moșin V. ș. a. Implicațiile homocisteinei, vitaminelor grupului B și polimorfismul MTHFR C677T în avortul spontan recurent. În: Buletin de Perinatologie. 2017, 2 (74), p. 53 - 59.
23. Visternicean E., Moșin V. ș. a. Polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G și MTR A2756G la femeile cu avort spontan recurent. În: Buletin de Perinatologie. 2017, 2 (74), p. 36 - 42.
24. Visternicean E., Moshin V. Implications of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G and MTR A2756G polymorphisms, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in recurrent pregnancy losses. În: Medial, 2017, vol. 19, nr. 1 în care au fost publicate rezumatele Conferinței Internaționale «Современное Решение Актуальных Научных Проблем Медицины», ediția a 14-a, Niznij Novgorod, 15 – 16 martie, 2017, p. 50 – 51. ISSN 2225-0026.
25. Visternicean E. Homocysteine and recurrent miscarriage. În: The Moldovan Medical Journal. 2017, 1 (60), p. 15 - 19.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

- **Articole publicate în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

- **categoria B**

1. **Visternicean E.**, Moșin V., Hotineanu A. ș. a. Implicațiile homocisteinei, vitaminelor grupului B și polimorfismul MTHFR C677T în avortul spontan recurent. În: Buletin de Perinatologie. 2017, 2 (74), p. 53 - 59. ISSN 1810-5289.
2. **Visternicean E.**, Moșin V., Hotineanu A. ș. a. Polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G și MTRRR A66G la femeile cu avort spontan recurent. În: Buletin de Perinatologie. 2017, 2 (74), p. 36 - 42. ISSN 1810-5289.
3. **Visternicean E.** Homocysteine and recurrent miscarriage. În: The Moldovan Medical Journal. 2017, 1 (60), p. 15 - 19. ISSN 2537-6373.
4. **Visternicean E.** The role of homocysteine in endothelial dysfunction. În: The Moldovan Medical Journal. 2017, 2 (60), p. 35 - 40. ISSN 2537-6373.

- **categoria C**

5. Moșin V., **Visternicean E.**, Hotineanu A. ș. a. Homocisteina și polimorfismele genei MTHFR la femeile cu avort spontan recurent. În: Arta Medica. 2017, 1 (62), p. 24 - 27. ISSN 1810-1852.
6. **Visternicean E.**, Moșin V. Hiperhomocisteinemia ca factor potential de risc pentru patologia obstetricală: sinteză de literatură. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2017, 12 (2), p. 81 - 91. ISSN 2345-1467.
7. **Visternicean E.** Rolul polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G și homocisteinei în pierderea recurentă a sarcinii. În: Materialele conferinței științifice a doctoranzilor „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni aletinerilor cercetători” (cu participare internațională), ediția a VI-a, volumul 1, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2017, p. 268 - 273. ISBN 978-9975-108-16-4.

- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simponzioanelor științifice internaționale (peste hotare)**

8. **Visternicean E.**, Moshin V. Implications of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G and MTR A2756G polymorphisms, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in recurrent pregnancy loss. III All Russia 14 Interregional Scientific Conference of Young Scientists and Students with International Participation "Modern Solutions of Current Scientific Issues in Medicine". In: Medial. Niznij Novgorod, Russia, 2017, 1 (19), p. 50 - 51. ISSN 2225-0026.
9. **Visternicean E.**, Moshin V. Prevalence of hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G polymorphisms and their relation with recurrent pregnancy loss. VI Annual International Scientific-Practical Conference "Medicine Pressing Questions". In: Conference Abstractbook. Azerbaijan, Baku, 2017, p. 57 - 58.
10. **Visternicean E.** The role of folic acid and vitamin B₁₂ in genetic disorders of homocysteine metabolism in women with recurrent pregnancy loss. VI Annual International Scientific-Practical Conference "Medicine Pressing Questions". In: Conference Abstractbook. Azerbaijan, Baku, 2017, p. 55 - 56.

• **Indicații /îndrumări metodice**

11. Moșin V., **Visternicean E.**, Crețu A. Hiperhomocisteinemia și patologia reproductivă. Chișinău, 2017. 28 p. ISBN 978-9975-139-10-6.

LISTA ABREVIERILOR

A	Adenina
APTT	Timpu de tromboplastină parțial activată
C	Citozina
G	Guanina
Î	Interval de încredere
IMC	Indicele de masă corporală
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
MTHFR	Metilentetrahidrofolat reductaza
MTR	Metionin-sintetaza
MTRR	Metionin-sintetaza-reductaza
OR	Raportul șanselor
RR	Riscu relativ
T	Timina

ADNOTARE

Visternicean Elena

„Rolul dereglărilor metabolismului metioninei la femeile cu avort spontan recurent: diagnostic și corijare”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018.

Teza este constituită din introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 200 de surse, 9 anexe, 128 pagini de bază, 35 tabele și 25 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice, inclusiv 4 articole fără co-autor, 3 teze în materialele comunicărilor științifice internaționale, 1 îndrumare metodică.

Cuvinte-cheie: avort spontan recurent, homocisteină, polimorfism, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, trombofilie

Domeniul de studiu: Obstetrică și ginecologie.

Scopul cercetării: Diagnosticul dereglărilor metabolismului metioninei la femeile cu avort spontan recurent pentru optimizarea managementului terapeutic.

Obiectivele cercetării: (1) evaluarea particularităților medico-sociale a femeilor cu avort spontan recurent; (2) aprecierea nivelului seric al homocisteinei, vitaminei B₁₂, acidului folic, frecvenței polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G, și impactul lor asupra avortului spontan recurent; (3) identificarea relațiilor dintre nivelul seric al homocisteinei, vitaminei B₁₂, acidului folic și polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G la femeile cu avort spontan recurent; (4) evaluarea eficacității terapeutice, monitorizarea parametrilor hemostazei și homocisteinei la gravidele cu dereglările metabolismului metioninei; (5) elaborarea recomandărilor privind managementul clinic al pacientelor cu dereglări ale metabolismului metioninei.

Noutatea și originalitatea științifică. Lucrarea oferă date cu privire la identificarea și interpretarea prevalenței, precum și stabilirea corelațiilor dintre parametrii biochimici (homocisteina, acidul folic, vitamina B₁₂) și polimorfismele genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G cu avortul spontan recurent și determinarea eficienței terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei și tromboprofilaxiei la pacientele cu avort spontan recurent și dereglări ale metabolismului metioninei și homocisteinei.

Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea rolului factorilor genetici și biochimici în dezvoltarea avortului spontan recurent, identificarea cărora contribuie la evaluarea riscului pentru apariția complicațiilor obstetricale și optimizarea managementului terapeutic, printr-o abordare individualizată, la pacientele cu mutații genetice a enzimelor implicate în metabolismul homocisteinei și metioninei.

Semnificația teoretică a lucrării rezidă în faptul că rezultatele cercetării oferă perspective în cunoașterea rolului parametrilor biochimici (homocisteina, acidul folic, vitamina B₁₂) și polimorfismelor genetice MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G în fiziopatologia avortului spontan recurent.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în evaluarea dereglărilor metabolismului metioninei și homocisteinei, determinarea cărora este necesară pentru stratificarea riscului obstetrical și individualizarea conduitei obstetricale ulterioare la pacientele cu avort recurent. În baza cercetării efectuate a fost argumentat potențialul terapeutic al tromboprofilaxiei și terapiei de corecție a metabolismului homocisteinei prin survenirea și evoluția sarcinii, și depășirea termenului de 22 săptămâni de gestație.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a Centrului medical „Repromed” și IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Вистерничан Елена

«Роль нарушений метаболизма метионина у женщин с привычным невынашиванием беременности: диагностика и коррекция», на соискание научной степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2018.

Диссертация состоит из введения, 4-ех глав, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии включающей 200 источников, 9 приложений, 128-ух страниц основного текста, 35-и рисунков и 25-и таблиц. На основе диссертации было опубликовано 10 научных работ.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, гомоцистеин, полиморфизм, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, тромбофилия

Область исследования: Акушерство и гинекология.

Цель исследования: диагноз нарушений метаболизма метионина у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) для оптимизации терапевтического лечения.

Задачи исследования: (1) Оценка медико-социальных характеристик женщин с ПНБ; (2) Оценка уровня гомоцистеина в сыворотке крови, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и определение генетических полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G и MTRR A66G у женщин с ПНБ; (3) Определение корреляции между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и генетических полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G и их влияние у пациенток с ПНБ; (4) Оценка терапевтической эффективности, мониторинг состояния системы гемостаза и гомоцистеина у беременных с нарушениями метаболизма метионина; (5) Разработки рекомендаций и менеджмента женщин с ПНБ и нарушений метаболизма метионина.

Научная новизна и оригинальность исследования. Работа содержит информацию о идентификации и интерпретации, а также, о корреляций между биохимическими параметрами (гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин В₁₂) и генетическими полиморфизмами MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G с ПНБ. Эти результаты дают ценную информацию с практическими последствиями, которая может быть использована клиницистами в связи с ПНБ, для определения причин и создания соответствующих терапевтических стратегий.

Решенная научная проблема свидетельствует о роли генетических и биохимических факторов в патогенезе ПНБ. Это поможет оптимизировать и установить оценку степени риска акушерских осложнений у пациентов с генетическими мутациями ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и метионина, и определить терапевтические подходы во время последующей беременности.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что результаты исследований дают представление о роли знания биохимических параметров (гомоцистеин, витамин В₁₂, фолиевая кислота) и генетических полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G и MTRR A66G в патофизиологии ПНБ.

Практическая значимость работы заключается в оценке метаболических нарушений метионина и гомоцистеина, определение которых необходимо для оценки степени риска осложнений беременности и проведения лечебных мероприятий у пациентов с ПНБ. Основываясь на результатах исследования, анализ эффективности применения комплексной профилактики коагулопатий и лечение гипергомоцистеинемии коррелировал с развитием и достижением 22-недельного срока беременности.

Внедрение результатов исследования. Результаты данного исследования были внедрены в практическую деятельность медицинского центра «Репромед» и Научно-Исследовательского Института Охраны Здоровья Матери и Ребенка, Кишинев, Республика Молдова.

SUMMARY

Visternicean Elena

“Role of methionine metabolism disorders in women with recurrent spontaneous abortion: diagnostic and correction”,

PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2018.

The thesis consists of introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, 200 bibliographical sources, 9 annexes, 128 basic pages, 35 tables and 25 figures. Obtained results were published in 10 scientific publications, including 4 articles without co-authors, 3 article in international scientific publications, 1 method guidance.

Keywords: recurrent pregnancy loss, homocysteine, polymorphism, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, thrombophilia.

The research area: Obstetrics and gynecology

Study aim: diagnosis of methionine metabolism disorders in women with idiopathic recurrent pregnancy loss for optimizing therapeutic management.

Study objectives: (1) evaluation of medico-social particularities of women with recurrent pregnancy loss; (2) assessment of serum homocysteine levels, vitamin B₁₂, folic acid and the frequency of the MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss; (3) identification of relations between serum homocysteine levels, vitamin B₁₂, folic acid and MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and their implications in women with recurrent pregnancy loss; (4) evaluation of therapeutic efficacy, monitoring of hemostasis parameters and homocysteine in pregnant women with methionine metabolic disorders; (5) developing recommendations for clinical management of these patients.

The novelty and the scientific originality. The study provides information on prevalence and incidence, as well as correlations between biochemical parameters (homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid) and MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms with recurrent pregnancy loss. These findings provide valuable information with practical implications for health care providers, that can be linked to recurrent pregnancy loss in order to identify the etiology and to establish a proper therapeutic strategy.

The scientific solved problem evidence the role of genetic and biochemical factors in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss. This will help to optimize and identify the risk of obstetric complications in patients with genetic mutations of enzymes involved in homocysteine and methionine metabolism and will determine therapeutic approaches during the next pregnancy.

The theoretical significance of the study is that the research results provide insights into the role of knowledge of biochemical parameters (homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid) and MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G genetic polymorphisms in the pathophysiology of recurrent pregnancy loss.

The applicable value of the study is to evaluate the metabolic disturbances of methionine and homocysteine metabolism, the determination of which is necessary for the risk stratification and individualized approach to prophylaxis and therapy in patients with recurrent pregnancy loss. Based on the research, the efficacy of thromboprophylaxis and correction of hyperhomocysteinemia was argued by the evolution of pregnancy and exceeding 22 weeks gestation.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in clinical work of Medical center “Repromed” and Scientific Research Institute of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova.

VISTERNICEAN ELENA

**ROLUL DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI METIONINEI
LA FEMEILE CU AVORT SPONTAN RECURENT:
DIAGNOSTIC ȘI CORIJARE**

321.15 - Obstetrică și ginecologie

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 30.05.2018
Hârtie ofset. Tipar digital
Coli de tipar.: 1,6

Formatul hârtiei 60x80 1/16
Tiraj 100 ex.
Comanda nr.25

Tipografia "Artpoligraf" SRL
mun. Chișinău, str. Banulescu Bodoni 59
e-mail: office@copycenter.md
www. copycenter.md
tel: 022 22 11 90