



**Protocol clinic standardizat
pentru medici obstetricieni - ginecologi**

Evaluarea endometrului în infertilitate

A.1	Diagnosticul	Infertilitate primară, infertilitate secundară
A.2	Codul bolii (CIM 10)	N97.0 - N97.9
A.3	Utilizatorii	Medicii obstetricieni - ginecologi
A.4	Scopul protocolului	Sporirea evaluării funcției endometriale la pacientele cu infertilitate primară și secundară.
A.5	Data elaborării	2020
A.6	Data revizuirii	2025
A.7	Definiția	Endometrul prezintă un țesut unic în organismul femeii, care căptușește suprafața internă a uterului și suferă modificări structurale, moleculare și funcționale lunare.

B. Partea generală

Nivelul de asistență medicală prespitalicească

Descriere	Motive	Pași
B.1		
Stabilirea diagnosticului de infertilitate primară sau secundară;	Aprecierea indicațiilor către investigarea endometrului în infertilitate; C.1, C.2	Anamneza pacientei; [1-3] Stabilirea diagnosticului de infertilitate; [1-3] Selectarea pacientelor eligibile către examinarea endometrului la nivel prespitalicesc; C.1 Selectarea pacientelor eligibile către examinarea endometrului la nivel spitalicesc, pentru a fi ulterior redirecționate; C.2 Consilierea pacientei și/sau a rudelor privind riscurile potențiale și a complicațiilor posibile; C.4 Acordul informat al pacientei; C.4
B.2		
Investigarea clinico - instrumentală și morfologică a endometrului;	Necesitatea investigării endometrului la pacientele cu infertilitate la nivel prespitalicesc;	Examenul ultrasonografic și aplicarea velocimetriei Doppler a arterelor uterine; C.3.1.1 Examenul microbiologic al fluidului endometrial; C.3.1.2 Examenul imunologic al fluidului endometrial; C.3.1.3 Examenul morfologic al endometrului: - Histologia C.3.3.1 - Imunohistochimia C.3.3.2
Nivelul de asistență medicală spitalicească		

B3

Investigarea endoscopică și morfologică a endometrului;	Necesitatea investigării endometrului la paciențele cu infertilitate la nivel spitalicesc;	Histeroscopie - diagnostic - curativă cu biopsie; C.3.2.1 Investigarea endometrului în timpul laparoscopiei C.3.2.2 Examenul morfologic al endometrului - Histologia C.3.3.1 - Imunohistochimia C.3.3.2
---	--	---

C. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor

C	Descrierea tehnicilor și procedurilor	Gradul de dovezi
C.1	Criteriile de selecție a pacienților pentru investigarea endometrului la nivel prespitalicesc	
C.1.1	Indicații <ul style="list-style-type: none"> • Infertilitatea primară de origine tubo-peritoneală; • Infertilitatea primară de origine uterină; • Infertilitatea primară de origine endocrină; • Infertilitatea primară inexplicabilă; • Paciențele cu infertilitate secundară care au în anamneză naștere pe cale naturală (anamneza complicată prin operație cezariană <i>vezi C2.1</i>), avorturi spontane, sarcini stagnate; • Paciențele care au efectuat laparoscopie diagnostic-curativă în anamneză dar sarcina nu a survenit timp de 6 – 12 luni. 	
C.1.2	Contraindicații <ul style="list-style-type: none"> • Boala inflamatorie pelvină acută; • Hemoragie activă din căile genitale; • Stenoza canalului cervical; 	
C.2	Criteriile de selecție a pacienților pentru investigarea endometrului la nivel spitalicesc	
C.2.1	Indicații <ul style="list-style-type: none"> • Paciențele cu infertilitate primară sau secundară care au indicații pentru laparoscopie diagnostic - curativă; • Paciențele cu infertilitate primară sau secundară asociată cu polipi endometriali, endometrită cronică, sinechii intrauterine care necesită histeroscopie curativ-diagnostică; • Paciențele cu infertilitate secundară care au în anamneză naștere prin operație cezariană; • Paciențele cu infertilitate primară sau secundară asociată cu miom uterin; • Paciențele cu infertilitate primară sau secundară care au stenoza canalului cervical; • Paciențele cu maladii extragenitale cronice (HTA, diabet zaharat, 	2b

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Perioada de prelevare a materialului - ziua 8-14 a CM;</i> • <i>Metoda de recoltare a fluidului endometrial, fișa de însoțire - vezi C.3.1.2.</i> • <i>Eprubeta cu fluid endometrial se congelează la -20°C imediat după prelevare.</i> 	2++
<p>C.3.2 C.3.2.1</p>	<p>II. Investigarea endoscopică a endometrului Histeroscopia diagnostico - curativă a endometrului cu biopsie. În timpul histeroscopiei se evaluează:</p> <ul style="list-style-type: none"> • arhitectonica cavității uterine; • structura endometrului; • vascularizarea endometrului; • prezența semnelor de inflamație cronică a endometrului, miomului uterin, polipi endometriali; • prezența sinechiilor endometriale; <p>Prelevarea biopsiei din sectoarele endometrului suspecte la oarecare afecțiuni.</p>	A 1+
<p>C.3.2.2</p>	<p>Investigarea endometrului în timpul laparoscopiei diagnostico - curative la pacientele cu infertilitate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • manipulațiile asupra endometrului se vor efectua înainte de introducerea contrastului pentru verificarea permeabilității trompelor uterine; • pacientelor care suferă de infertilitate primară sau secundară și polipi endometriali, miom uterin submucos, sinechii intrauterine li se va efectua histeroscopia diagnostico - curativă în timpul laparoscopiei; • pacientelor care suferă de infertilitate primară sau secundară fără suspecție la patologie organică a endometrului se efectuează investigațiile descrise la C.3.1.2, C.3.1.3, C.3.3 	3
<p>C.3.3 C.3.3.1</p>	<p>III. Investigarea morfologică a endometrului Examinarea histologică a endometrului</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziua ciclului menstrual când se recomandă datarea endometrului: faza proliferativă - 8-14 zi; <p><i>Metodele de prelevare a monstrelor endometriale:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. biopsia endometrului în timpul histeroscopiei; 2. biopsia cu chiureta de aspirație endometrială Pipelle; <p><i>Tehnica de prelevare a monstrelor endometriale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentru a efectua biopsia endometrului Pipelle, chiureta de aspirație, este introdusă în cavitatea uterină (fără dilatarea colului uterin), pistonul chiuretei se retrage brusc după care chiureta se rotește și se deplasează antero-posterior, răzuind endometrul, până se umple tubul de aspirație. • Materialul recoltat trebuie să fie în cantitate de minim 1,0 cm³, și să conțină atât stratul funcțional cât și cel bazal. • După recoltare materialul este fixat în soluție de formalină de 10%, 	2b

	<p>raportul țesut endometrial/soluție de formalină 1:10; timpul de fixare este între 24 - 48h, temperatura de fixare - temperatura camerei.</p> <p><i>Fișa de însoțire a materialului examinat trebuie să conțină următoarele date:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • date de pașaport ale pacientei; • datele anamnezei ginecologice; • data ultimei menstruații; • durata ciclului menstrual; • ziua ciclului menstrual cand s-a recoltat endometrul; • particularitățile ciclului menstrual; • date referitor la medicația hormonală administrată de către pacientă în ultimele 6 luni; • date despre infecția HPV, HSV dacă pacienta dispune de ele. <p><i>În fișa de însoțire se notează criteriile care necesită a fi examinate de către medicul morfopatolog:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • starea componentului stromal endometrial; • starea glandelor endometriale; • starea componentului vascular; • prezența/absența modificărilor inflamatorii patologice ale endometrului; • prezența substraturilor limfocitare; • corespunderea endometrului cu faza ciclului menstrual; <p>Investigarea imunohistochimică a endometrului</p> <p>Pentru aprecierea imunohistochimică a endometrului în infertilitate se aplică următorii markeri în dependență de patologii depistate în prealabil la examen histologic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • limfocitele - T citotoxice CD8+, T helper CD4+, B limfocite CD20+, plasmocite CD138 - cu scop de diagnostic a procesului inflamator în endometru; • CD34+ activarea patologică a neoangiogenezei; • markerul de proliferare Ki67 - cu scop de diagnostic a proceselor hiperplastice; • markerul VEGF A - pentru a investiga componentul vascular endometrial; • oncoproteina p16^{ink4a} - la pacientele purtătoare de HPV pentru a exclude acțiunea citopatică a acestuia asupra endometrului; 	
C4	<p>Consilierea pacientei și acordul informat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacienta necesită să fie informată referitor la diagnosticul stabilit, conduita și recomandările specifice. 2. Consilierea pacientei despre beneficiile, riscurile, particularitățile și complicațiile posibile. 3. Pacienta semnează acordul informat standard pentru investigațiile indicate. 	A

Abrevieri folosite în document	HTA	Hipertensiune Arterială
	IP	Index Pulsatil
	IR	Index de Rezistență
	S/D	Raportul Sistolă/Diastolă
	HPV	Human Papilloma Virus
	HSV	Herpes Virus
	C⁰	grade Celsius
	CM	Ciclu menstrual
	CD8+	cluster de diferențiere a limfocitelor T
	CD4+	cluster de diferențiere a limfocitelor T-helper
	CD20+	cluster de diferențiere a limfocitelor B
	CD34+	markerul celulelor stem hematopoietice umane.
	CD138	cluster de diferențiere a plasmocitelor
	Ki67	marker de proliferare
	VEGF A	factor de creștere endotelial vascular
	IL	interleukine
	TNF	factorul de necroză tumorală
	p16^{ink4a}	proteina de supresie tumorală
	h	ore
cm³	centimetru cub	

Bibliografie

1. World Health Organization (WHO). Infertility definitions and terminology, 2009.
2. National Public Health Action Plan for the Detection, Prevention, and Management of Infertility, Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; June 2014.
3. NICE. Fertility problems: assessment and treatment. February 2013.
4. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - a guide for fertility staff, 2015.
5. RCOG. Best Practice in Outpatient Hysteroscopy. Green-top Guideline No.59. March 2011.
6. RCOG. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No.17. April 2011
7. Endometrial Factors Controlling Implantation. Bhurke A.S., Bagchi I.C., Bagchi M.K. American Journal Reproduction Immunology. Vol.75, N 3, 2016 – P. 237-245.
8. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Cicinelli E., DeZiegler D., Nicoletti R., et al. Fertility Sterility, Vol.89, N 3. – P. 677–684, 2008.
9. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., et al. American Journal of Reproduction Immunology. Vol.72. – P. 386-391, 2014.
10. Doppler ultrasonography and implantation: a critical review. Carbillon L., Perrot N., Uzan M., et al. Fetal Diagnostic Ther. Vol.16, N 6. – P. 327-332, 2001.
11. Immune cells in the female reproductive tract /

Elaborat de:

Valentin Friptu, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF
"Nicolae Testemițanu".

Natalia Corolcova, dr. șt. med., conf. univ.,
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF
"Nicolae Testemițanu".

Mihaela Burac, doctorandă, Departamentul de
Obstetrică și Ginecologie, USMF "Nicolae
Testemițanu".

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 826 din 14.09.2020
Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Stardadizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi la nivelul prespitalicesc și spitalicesc de asistență medicală „Evaluarea endometrului în infertilitate“

Clasificarea nivelului de dovezi:

1++ Meta-analiza de calitate înaltă, review sistematic al studiilor clinice randomizate cu risc foarte redus de prejudiciu.

1+ Meta-analize bine efectuate, evaluări sistematice ale studiilor controlate randomizate, studii clinice randomizate sau controlate, cu un risc redus de prejudiciu.

1- Meta-analize, review-ri sistematice ale studiilor controlate randomizate, studii clinice randomizate sau controlate, cu un risc ridicat de prejudiciu.

2++ Review-uri sistematice ale studiilor caz-control sau de cohortă de înaltă calitate, cu un risc foarte scăzut de confuzie, prejudiciu și o mare probabilitate ca corelația este cauzală.

2- Studii caz-control sau de cohortă cu un risc ridicat de confuzie, prejudiciu și un risc semnificativ că corelația nu este de cauzalitate.

3 Studii ne analitice, raportări de cazuri, serii de cazuri.

4 Opinia experților.

Grade de recomandare

A. Cel puțin o meta-analiză, analiză sistematică sau studiu controlat randomizat, evaluat ca 1 ++ și direct aplicabil populației țintă; sau o revizuire sistematică a studiilor randomizate controlate, constând în principal din studii clasificate ca 1+ direct aplicabile populației țintă și care demonstrează coerența generală a rezultatelor.

B. Analiza studiilor evaluate ca 2++ direct aplicabile populației țintă, cu rezultate concludente, sau dovezi extrapolate din studiile evaluate ca 1 ++ sau 1+.

C. Dovezi, inclusiv studii clasificate ca 2+ direct aplicabile populației țintă și care demonstrează coerența generală a rezultatelor; sau dovezi extrapolate din studii evaluate ca 2 ++.

D. Nivelul de evidență 3 sau 4; sau dovezi extrapolate din studii evaluate ca 2+.