

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

Cu drept de manuscris

CZU: (618.51:618.1-007):[(618.1-089+616-089.15+616-079.89):616-007.2]

MIȘINA ANA

**ANOMALIILE DE DEZVOLTARE ALE ORGANELOR
GENITALE FEMININE: OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău 2017

Teza a fost elaborată în Laboratorul Științific Perinatologie și Secția Ginecologie Chirurgicală
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Consultant științific: **Cernețchi Olga**, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Om Emerit

Consultant științific: **Gudumac Eva**, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician
AȘM, Om Emerit

Referenți oficiali:

Paladi Gheorghe dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician AȘM

Aprodu Gabriel dr. șt. med., profesor universitar, UMF „Gr.T. Popa” (Iași, România)

Martânov Sergei dr. hab. șt. med., IFBS Centrul Științific de Obstetrică, Ginecologie
și Perinatologie „V. Kulakov”, (Moscova, Rusia)

Componența Consiliului Științific Specializat:

Ețco Ludmila *președinte*, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Petrov Victor *secretar*, dr. șt. med., conferențiar cercetător

Rotaru Marin *membru*, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Friptu Valentin *membru*, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Moșin Veaceclav *membru*, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Sofronie Dumitru *membru*, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Serbenco Anatolie *membru*, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Ceban Emil *membru*, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Boian Gavril *membru*, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Sustinerea va avea loc la 16 mai 2017, ora 14.00 în Ședința Consiliului Științific Specializat
DH53.321.15-02 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului în incinta IP Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Sala
de conferințe, bir. 205).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul
Mamei și Copilului (MD 2062, Chișinău, str. Burebista, 93). și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).
Autoreferatul a fost expediat la "____" _____ a.2017

**Secretar științific al Consiliului
Științific Specializat**, dr. șt. med.,
conferențiar cercetător

Petrov Victor

Consultant științific, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar, Om Emerit

Cernețchi Olga

Consultant științific, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar, academician, Om Emerit

Gudumac Eva

Autor, dr. șt. med., conferențiar cercetător

Mișina Ana

© Mișina Ana, 2017

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Anomaliile congenitale ale organelor genitale feminine comparativ cu alte malformații sunt relativ mai rar întâlnite și constituie o rată de 5.5% în populația generală, de 8% în grupul cu sterilitate, de 13.3% la pacientele cu avorturi spontane și de 24.5% la pacientele cu sterilitate și avort spontan [1]. Pentru abordarea diagnostică și curativă au fost elaborate și se utilizează curent o gamă largă de și tehnici subtile de corecție chirurgicală a acestor malformații (American Fertility Society, VCUAM, 2005; ESHRE/ESGE, 2013) [2, 3]. Cu toate acestea, atât în cunoașterea malformațiilor neclasificate, cât la capitulul criteriilor de diagnostic și specificare a multiplelor variante de anomalii există încă multe lacune, astfel că marea majoritate a autorilor ce se preocupă de acest domeniu optează pentru continuarea cercetărilor pe acest tronson al cunoașterii [4, 5].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) este unul dintre cele mai complexe și rare anomalii de dezvoltare a organelor genitale feminine și se întâlnește la 1 dintre 4500 fete nou-născute [6]. Actualmente în literatura anglo-saxonă există o tendință de a studia variantele radiologice ale sindromului MRKH (rudimentele uterine, ovarele etc.), în prezent publicațiile sunt unice, cu un spectru destul de larg de contraziceri, dileme, recomandări referitor la continuarea studiilor în domeniul dat [7, 8]. Și astăzi cercetările demonstrează că supravegherea pacientelor date pe parcursul anilor a demonstrat posibilitatea apariției proceselor patologice în rudimentele uterine și chiar în ovarele normal dezvoltate și trompele uterine [9, 10]. Una din obiectivele importante este elaborarea tacticii chirurgicale în rudimentele uterine, în special a celor cavitate [7, 11]. În astfel cercetări cu acumularea materialului și sistematizarea lui rămâne o direcție prioritară în domeniul dat.

Conform recomandărilor American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) în literatura de specialitate s-au publicat studii referitor la utilizarea metodei de dilatare progresivă în tratamentul aplaziei vaginului în sindromul MRKH [12,13]. Totodată criteriile de selectare a pacientelor, rezultatele anatomice funcționale la distanță sunt contraversate. În pofida spectrului destul de larg al tehnicilor de colpopezie, nici până în prezent nu este definită metoda optimă de formare a vaginului artificial [14, 15]. O preocupare mai recentă prevede ca evaluarea rezultatelor anatomice după diferite metode de colpopezie să ia în calcul indicatorii de calitate a vieții pacientelor beneficiare (rezultatul funcțional) [14, 15]. În acest context rămân insuficient studiate modificările structurale și mecanisme epitelizării neovaginului în baza rezultatelor morfologice, imunohistochimice și microscopiei electronice, iar datele publicate se referă doar la câteva metode de colpopezie [16, 17], ceea ce argumentează necesitatea unor noi sondaje în acest domeniu.

Este foarte actuală diagnosticarea oportună și tratamentul chirurgical adecvat al anomaliilor obstructive ale vaginului (atrezia himenului, septuri vaginale transversale), care se referă la anomalii destul de rare ce se manifestă la 1:30.000 până la 1:84.000 de nou-născute [18]. Un interes deosebit prezintă sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) care este descris în literatură sub formă de cazuri clinice sau serii mici de cazuri [19, 20]. Pentru diagnosticul precoce al anomaliilor vaginale obstructive și mai ales în abordarea sindromului HWW studiile de specialitate de pe mapamond optează în favoarea metodelor radioimaging (USG, TC; IRM) [21, 22], însă anatomia radiologică nu a fost punctată și descrisă detaliat. Rămâne discutabilă problema ce ține de volumul intervențiilor chirurgicale în cazul anomaliilor

obstructive ale vaginului, inclusiv și etapele operației în cazul malformațiilor uterine concomitente [22-24]. În legătură cu aceste momente continuarea studiilor în acest domeniu este necesară și de perspectivă.

Cea mai frecventă malformație a organelor genitale feminine este anomalia simetrică a uterului [25]. În literatură sunt conturate tendințele principale în acest domeniu: aprecierea conținutului informațional și comparabilitatea metodelor radiologice de examinare precum ultrasonografia tridimensională (USG 3D) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în aprecierea subcategoriilor de malformații [26, 27], elaborarea aspectelor tehnice ale metroplastiilor [28], restabilirea fertilității după operație, identificarea factorilor ce acționează negativ asupra rezultatelor la distanță [28, 29]. Așadar, studiile ulterioare în această direcție sunt de perspectivă și sunt în consonanță cu exigențele actuale.

Diagnosticul corect și oportun, corecția chirurgicală a anomaliilor ductului Müllerian reprezintă una dintre problemele importante și destul de dificile ale ginecologiei chirurgicale contemporane. Importanța științifică, practică și socială a problemei luate în cercetare rezidă din absența unui consens ubiacceptat privind principiile de bază în abordarea diagnostică și curativă a anomaliilor ductului Müllerian, ceea ce influențează semnificativ atât funcția reproductivă cât și calitatea vieții.

Scopul studiului: ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical, calității vieții și a funcției reproductive la pacientele cu anomalii de dezvoltare ale organelor genitale feminine în baza optimizării diagnosticului, sistematizării și aprecierii rezultatelor precoce și la distanță.

Obiectivele studiului:

1. Studierea particularităților imagistice ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, precum cele ale anomaliilor satelite din tractul urinar și aparatul locomotor.
2. Evaluarea rezultatelor anatomice și fiziologice ale colpopoiezei peritoneale și ale colpoelongării progresive în corecția ageneziei vaginului cu studierea particularităților morfologice și imunohistochimice ale neovaginului, sistematizarea structurii maladiilor rudimentelor uterine și ale ovarelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
3. Determinarea structurii, variantelor anatomice și particularităților diagnosticului și corecției chirurgicale a anomaliilor obstructive și neobstructive ale vaginului; relevarea variantelor satelite de anomalii uterine și ale tractului urinar.
4. Aprecierea informativității ultrasonografiei tridimensionale și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul diferitor variante de anomalii uterine simetrice.
5. Elaborarea și modificarea unor aspecte tehnice ale intervențiilor chirurgicale în anomaliile simetrice și asimetrice ale uterului.
6. Studierea rezultatelor tardive de la tratamentul chirurgical al anomaliilor simetrice și asimetrice ale uterului și vaginului.
7. Stabilirea particularităților funcției reproductive, sarcinii și declanșării nașterii după operațiile reconstructive și în anomaliile uterine chirurgicale necorijate (uter unicorn, uter dublu).

Metodologia cercetării științifice: Lucrarea este bazată pe analiza prospectivă și retrospectivă a întregului bloc de date ce țin de diagnosticul și tratamentele aplicate la 311 paciente cu anomalii congenitale ale ductului Müllerian (ADM) în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) în perioada 1990-2015. Complexul metodelor de investigare a constat din: (1) metoda de anchetare, metodele

clinice de examinare; (2) de laborator (marcherii biochimici ai sângelui, genetici și tumorali); (3) imagistici (ultrasonografia 2D și 3D, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, histerosalpingografia); (4) endoscopice (histeroscopia, laparoscopia); și (5) și cele morfopatologice (microscopia cu lumină, microscopia electronică, imunohistochimie). Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate metodele: testul Kolmogorov-Smirnov, criteriul Student, criteriul-U, Mann –Whitney, Fisher's exact test, testul ANOVA, cât și prognozarea -metoda Kaplan-Meier cu folosirea testului log-rank (Mantel-Cox).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: În baza IRM a fost confirmată prezența diferitor variante radiologice ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul MRKH: (1) agenezia uterului s-a întâlnit statistic semnificativ ($p < 0.0001$) mai rar decât aplazia, iar frecvența lor a constituit (3.6% vs. 96.4%); (2) în grupul cu aplazia uterului semnificativ mai des se vizualizează rudimente uterine bilaterale decât unilaterale (85.2% vs. 14.8%, $p < 0.0001$); (3) rudimentele uterine acavitate s-au depistat mai frecvent ($p < 0.0001$) decât cele cavitare (92.6% vs. 7.4%); (4) localizarea pelvină a ovarelor în sindromul MRKH s-a întâlnit mult mai des decât cea extrapelvină (85.7% vs. 14.3%, $p < 0.0001$); (5) porțiunea inferioară a vaginului se vizualiza în două variante: segment neobliterat ultracurt (< 1 cm) și segment neobliterat scurt (> 1 cm), iar frecvența lor a fost de 32.1% vs. 67.9%, diferența fiind statistic veridică ($p = 0.0154$); (6) în structura sindromului mult mai frecvent ($p < 0.0001$) se atestă I tip (82.1%), iar malformațiile asociate ale sistemelor și organelor (tractul urinar, aparatul locomotor) s-au întâlnit numai în 17.9% cazuri (tip II sau MURCS).

S-a demonstrat elocvent cum că colpopoieza peritoneală permite de a obține în 100% de cazuri un rezultat anatomic satisfăcător la pacientele cu sindromul MRKH, când reușește de a mări lungimea vaginului de la 10.4 ± 0.9 mm (95% CI: 8.50–12.22) până la 99.4 ± 1.1 mm (95% CI: 97.28–101.6). În plus, această metodă contribuie la ameliorarea evidentă ($p < 0.0001$) a calității vieții (testele FSFI și FSDS-R) la pacientele luate în cercetare, inclusiv în termene îndepărtate de la intervențiile reconstructive. Pentru prima dată, în baza estimărilor imunohistochimice, au fost stabilite particularitățile expresiei receptorilor de estrogen ($ER\alpha$) în țesutul neovaginului după colpopoieza peritoneală. S-a constatat că în toate cazurile majoritatea celulelor cu expresia $ER\alpha$ se cantonează în stratul bazal (SCB) și în zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al vaginului, iar în țesutul stromal se manifesta expresia $ER\alpha$ cu fibroblaști și celule endoteliale. Aprecierile cantitative au demonstrat că în această perioadă se manifestă o hipoestrogenie locală relativă, care se explică prin grosimea mai mică a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului.

S-a demonstrat posibilitatea tumorilor rare ale ovarelor în sindromul MRKH, aparente în perioada tardivă după vaginoplastie: disherminom (pentru prima dată descrisă în literatura mondială de specialitate) și tumoare din celulele Sertoli-Leydig) (al doilea caz în literatura din străinătate). S-a demonstrat în premieră că astfel de tumori ovariene au fost prezente numai la sindromul MRKH familial față de sporadic (2/2, 100% vs. zero, $p = 0.0045$). A fost prezentată o analiză sistematică a literaturii ce ține de patologia ovarelor, trompelor și rudimentelor uterine în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Studiul prezentat a constatat, că în structura anomaliilor obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos statistic mai des se întâlnește atrezia himenului (AH) (*imperforate hymen*) în comparație cu sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sau OHVIRA ($p = 0.0009$) și septurile vaginale transversale complete ($p < 0.0001$). În toate aceste cazuri, AH este o anomalie

izolată și ca regulă este însoțită de hematocolpos mediu (de la 500 până la 1500 ml) în comparație cu cel mic ($p=0.0042$) și cel masiv ($p<0.0001$). Pentru septurile vaginale transversale complete s-au delimitat ca fiind caracteristice unele particularități anatomice: statistic veridic mai des se întâlnesc septurile joase ($p=0.0291$) și cu pereții subțiri ($p<0.05$).

S-a confirmat de asemenea că în sindromul HWW (OHVIRA) obstrucția vaginului se întâlnește mai des pe partea dreaptă decât pe cea stângă: 9(69.2%) vs. 4(30.8%), însă diferența nu este statistic veridică ($p=0.2203$). Varianta clasică a sindromului HWW cu prezența uterului dublu (ESHRE/ESGE clasa U3bC2) se atestă mai des ($p<0.05$) decât uterul bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0). De altfel, a fost consemnată oportunitatea separării sindromului OHVIRA în câteva variante anatomice: (1) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstructiv; (2) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstructiv cu fistulizare (2a) în regiunea septului și (2b) în regiunea colului uterin. Am estimat informativitatea înaltă a USG 3D și IRM în diagnosticul subcategoriilor anomaliilor uterine (Se=100%, Sp=100%), iar la coroborarea rezultatelor obținute de la USG 3D, IRM și revizia intraoperatorie s-a depistat coincidența absolută a datelor (Cohen's kappa index=1), ceea ce constituie un reper sigur în aprecierea subcategoriilor uterului septat (ESHRE/ESGE clasa U2) și uterului bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0).

Am determinat că printre anomaliile uterului din clasa U2bC1/2V1 (ESHRE/ESGE, 2013) statistic veridic ($p=0.0101$) mai des se întâlnește varianta septului de col uterin (C1) în comparație cu dublarea colului uterin (C2): 7(87.5%) și, respectiv, 1(12.5%) cazuri. O analiză mai detaliată a stabilit că varianta septului în singurul canal cervical se întâlnește statistic veridic mai des ($p=0.0291$), decât septul de col cu formarea a două canale cervicale și frecvența lor a fost de 85.7 vs. 14.3%. Printre anomaliile de clasa U4 (ESHRE/ESGE, 2013) mai des ($p<0.05$) s-a atestat uterul unicorn fără corn rudimentar decât combinarea lui cu corn uterin rudimentar cavitat (U4a) și necavitat (U4b). S-a stabilit prezența anomaliilor organelor genitale feminine nedescrise în literatura de specialitate: (1) sept uterin asimetric, obstructiv (uterul Robert) în combinație cu sept vaginal longitudinal total; (2) uter unicorn (clasa U4) în combinație cu trombofilie.

Problema științifică aplicativă de importantă majoră soluționată în cadrul studiului prezentat constă în elaborarea unei metodologii pentru aprecierea variantelor de malformații genitale, pentru care au fost definite abordări optime de diagnostic diferențial și de corecție chirurgicală individualizată, direcționate spre restabilirea maximală a funcției sexuale (calitatea vieții) și a celei reproductive.

Semnificația teoretică: Au fost descrise variantele radiologice ale anatomiei organelor bazinului mic în anomaliile de dezvoltare – sindromul MRKH. Sunt prezentate particularitățile morfologice și imunohistochimice (PR și ER α) a neovaginului după colpopoieza peritoneală. În baza microscopiei electronice au fost prezentate caracteristicile morfologice specifice ale rudimentelor uterine în sindromul MRKH. Sunt descrise detaliat tumorile ovariene în sindromul MRKH: disherminom (primul caz publicat în literatura anglo-saxonă) și tumoare din celulele Sertoli-Leydig (al doilea caz în literatura din străinătate). Sunt prezentate amănunțit variantele anatomice ale sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich (OHVIRA). Au fost stabilite caracteristicile anatomice ale septurilor vaginale transversale complete. Descrie variantele anatomice ale uterului septat total în combinație cu sept vaginal longitudinal (clasa U2bC1/2V1 după ESHRE/ESGE, 2013). Prezentate particularitățile morfologice și imunohistochimice (CD 31) ale septurilor uterine (clasa U2). Descrie caracteristicile morfologice și imunohistochimice

(CD 10, desmina, CK 7, PrR, ER α , Ki-67) ale cornului uterin rudimentar în anomaliile clasei U4. Pentru prima dată în literatura mondială de specialitate sunt prezentate anomalii ale organelor genitale feminine: (1) sept uterin obstructiv asimetric (uterul Robert) cu sept vaginal longitudinal total; (2) uter unicorn (clasa U4) în combinaire cu trombofilie (heterozigotă după mutația PAI-I (plasminogen activator inhibitor-1), MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T și MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) A1298C. Prezentate două variante anatomice a relației dintre cavitatea obstructivă a uterului Robert cu trompa uterină.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sunt descrise criteriile de selectare a pacientelor cu sindromul MRKH pentru colpoelongare progresivă în corecția ageneziei vaginului. Sunt prezentate minuțios aspectele tehnice ale colpoepoiezei peritoneale, metodele aprecierii rezultatelor anatomice și funcționale în perioada postoperatorie tardivă. Este argumentată tactica supravegherii radiologice la distanță a pacientelor cu sindromul MRKH în legătură cu riscul potențial al dezvoltării tumorilor ovariene și rudimentelor uterine. Amănunțit descrise criteriile clinice și radiologice în diagnosticul diferențial al anomaliilor obstructive ale vaginului. Sunt argumentate și prezentate metodele chirurgicale optime ale corecției atreziei himenului, septurilor vaginale transversale complete în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich. Prezentate semnele radiologice specifice (USG 3D, IRM) ale subcategoriilor anomaliilor de dezvoltare a uterului. Detaliat sunt prezentate aspectele tehnice ale operațiilor reconstructive în cazul anomaliilor simetrice ale uterului (clasa U2 și U3). Detaliat descrise particularitățile radiologice (USG 3D, IRM) specifice ale anomaliilor asimetrice ale uterului (clasa U4) și prezentate aspectele tehnice ale intervențiilor chirurgicale în cazul rudimentelor uterine cavitare. Este descrisă tehnica corecției chirurgicale în cazul uterului Robert în varianta metroplastiei în operația cezariană. Au fost prezentate în detalii subtile particularitățile restabilirii funcției reproductive, evoluția sarcinii și metodele de declanșare a nașterii la pacientele după corecția chirurgicală a anomaliilor de dezvoltare a organelor genitale feminine.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. În cadrul studiului multimodal abordat în cercetare s-a dovedit că IRM este o metodă obligatorie în diagnosticul variantei anatomice a sindromului MRKH, inclusiv pentru: (1) variantele rudimentelor uterine (necavitate vs. cavitate); (2) caracterul și situarea ovarelor (pelvină vs. extrapelvină); (3) caracteristica vaginului (vizualizarea segmentului neobliterat al treimii inferioare a vaginului); (4) malformațiile asociate ale organelor și sistemelor (sistemul urinar, aparatul locomotor).
2. Colpoelongarea progresivă în agenezia vaginului cu prezența treimii inferioare neobliterate a vaginului (fosa vaginală de minim 1-2 cm) permite de a obține un rezultat anatomic și funcțional adecvat.
3. La pacientele cu prolapsul neovaginului după colpoelongarea progresivă este rațională corecția laparoscopică a acestei complicații – suspendarea (fixarea) cupolei neovaginului de cordonul fibros, ce unește rudimentele uterine.
4. Pacientele cu sindromul MRKH postoperator necesită supraveghere clinică și control radiologic de durată deoarece este posibilă dezvoltarea tumorilor ovariene și a rudimentelor uterine.
5. Corecția chirurgicală în cazul anomaliilor obstructive ale vaginului cu formarea hematocolposului s-a bazat strict pe forma anomaliilor (*imperforate hymen*, sindromul HWW, septuri vaginale transversale complete). În primul caz este necesară efectuarea inciziei

orizontale semilunare în zona membranei obliterate, iar în al doilea și al treilea – rezecția subtotală a septului vaginal.

6. Pentru sindromul HWW am găsit oportună divizarea lui în câteva variante anatomice: (1) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstruat; (2) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstruat și fistulizare (2a) în regiunea septului și (2b) în regiunea colului uterin.
7. Metodele „tradiționale” de diagnostic al anomaliilor simetrice ale uterului (USG 2D și HSG) au un caracter destul de orientativ și pot fi utilizate la etapele diagnostice inițiale în grupul pacientelor cu sterilitate, avorturi spontane sau nașteri premature (în calitate de screening). La etapele finale algoritmul diagnostic al anomaliilor de dezvoltare a uterului trebuie să prevadă ca obligativă examinarea prin USG 3D și/sau IRM.
8. În cazul efectuării operațiilor reconstructive pe uter (metroplastii) este rațional de a folosi metodele de reducere a fluxului sangvin (turnichet mecanic sau farmacologic), ceea ce asigură reducerea statistic semnificativă a hemoragiei intraoperatorii.
9. La etapa finală a metroplastiilor este indicată aplicarea pe linia de suturi a preparatelor cu acțiune hemostatică (antiaderențială), ceea ce permite o hemostază definitivă și micșorarea graduală concludentă a procesului aderențial în bazinul mic.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament al pacientelor cu ADM în secția de ginecologie chirurgicală, ginecologie endocrinologică, ginecologie pediatrică, urologie pediatrică, chirurgie pediatrică de urgență, patologia gravidelor și secția de imagistică a Institutului Mamei și Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic al catedrei de obstetrică și ginecologie nr.2, catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea lucrării: Rezultatele de etapă și cele definitive ale prezentului studiu au fost raportate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: Al IV-lea Congres al Medicilor Obstetricieni-Ginecologi, Neonatologi și Pediatri din Republica Moldova (Chișinău, 2004); Congresul III Național de Oncologie (Chișinău, 2010); Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare Internațională (Chișinău, 2010); Международный Конгресс по Репродуктивной Медицине (Москва, 2011); 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors (Chisinau, 2012); Ediția a XIX-a a Zilelor Uniunii Medicale Balcanice și Congresul al II-lea în Medicina de Urgență din Republica Moldova „Actualități și controverse în medicina de urgență” (Chișinău, 2013); A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova “Iacomi – Răzeșu” (Piatra-Neamț, 2015); Conferința anuală a tinelor specialiști IMSP Institutul de Medicină Urgentă “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2015); Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova, cu participare internațională (Chișinău, 2015); La XX-ème Session des Journées Médicales Balkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L'Académie Nationale de Médecine de France (Paris, 2015); Congresul IV Național de Oncologie «Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării Europene» cu participare internațională, (Chișinău, 2015); XII съезд хирургов России совместно с Национальной хирургической неделей «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 2015); XXIII з'їзд хірургів України (Київ, 2015); Conferința științifică anuală IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Actualități și controverse în managementul urgențelor medico-chirurgicale” (Chișinău, 2015); X Юбилейный Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва,

2016); Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii “PRO INVENT 2016”, Ediția a XIV-a, (Cluj–Napoca); A 13-a Ediție a Conferinței Naționale Zilele Medicale "Vasile Dobrovici" și al 4-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (Iași, 2016); Conferința științifică anuală al Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, 2016); 8th European Exhibition of Creativity and Innovation “EuroInvent” (Iași, 2016); Conferința anuală a tinelor specialiști IMSP Institutul de Medicină Urgentă “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2016); XXIX Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016); 18th FIGIJ World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology (Florence, 2016); XX-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer “INVENTIKA 2016” (Iași, 2016); Conferința II Națională cu participarea Internațională în Sănătatea Adolescenților (Chișinău, 2016).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la: ședința comună a catedrei obstetrică și ginecologie nr.2, catedrei chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorului științific de obstetrică și Laboratorului științific de perinatologie al Institutului Mamei și Copilului (protocolul nr. 33 din 08.12.2016), Seminar științific de profil „Chirurgie (321.13), Chirurgie pediatrică (321.14), Urologie și andrologie (321.22), Transplantologie (321.24)” (protocolul nr. 9 din 26.12.2016), Seminar științific de profil „Obstetrică și ginecologie” (321.15) (protocolul nr. 5 din 24.01.2017).

Publicațiile la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 47 lucrări științifice, dintre care monografie monoautor – 1, articole în revistele ISI și SCOPUS – 8, articole în reviste din străinătate recunoscute – 2, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 6, materiale/teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 16, materiale/teze la conferințe internaționale în republică – 3, materiale/teze la conferințe republicane cu participare internațională – 5, materiale/teze la conferințe republicane – 6. Numărul publicațiilor fără coautori – 12, inclusiv articole în reviste – 12. După bilanțul studiului efectuat au fost obținute 4 certificate a dreptului de autor. La expozițiile Internaționale de invenție au fost obținute: 4 medalii de aur, 1 de bronz și 2 diplome de excelență.

Volumul și structura tezei: este expusă pe 217 pagini, constă din introducere, 6 capitole, sinteza datelor obținute, rezultate, recomandări, 17 tabele, 170 figuri. Bibliografia include 384 surse.

Cuvintele-cheie: anomaliiile ductului Müllerian, sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, colpopoeză, anomaliiile uterine, metroplastie, imperforate hymen, septuri vaginale, sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich, corecție chirurgicală, uterul Robert.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTELE CONTEMPORANE ALE PATOGENIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ANOMALIILOR CONGENITALE ALE ORGANELOR GENITALE FEMININE

Sunt prezentate date sugestive cu referire la embriogeneza, epidemiologia și clasificările recunoscute pentru anomaliiile congenitale ale organelor genitale feminine. S-a analizat tranșant relatările literaturii de specialitate privind informativitatea diferitor metode radiologice și endoscopice în diagnosticul subcategoriilor ADM. Sunt analizate rezultatele precoce și tardive ale corecției chirurgicale a anomaliiilor de dezvoltare a uterului, anomaliiilor obstructive ale vaginului, aspectele contemporane ale tratamentului ageneziei vaginului în sindromul MRKH.

2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGAȚII

2.1. Caracteristica datelor clinice. Lucrarea este bazată pe analiza prospectivă și retrospectivă a diagnosticului și tratamentului a 311 paciente cu anomalii congenitale ale ductului Müllerian (ADM) tratate în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) din 1990 până în 2015.

Totalitatea ADM s-a distribuit precum urmează: (1) sindromul MRKH (n=50, 16.08%); (2) anomalii obstructive ale vaginului (n=49, 15.8%), care include (a) atrezia himenului (n=29, 9.3%); (b) sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich – hemivagin obstructiv în combinație cu uter bicorporal (*uterus didelphys* – 11 și uter bicorn – 2) și agenezia ipsilaterală a rinichiului (n=13, 4.2%); (c) septuri vaginale transversale totale (n=7, 2.3%) inclusiv într-un caz (0.3%) – în combinație cu *uterus didelphys*; (3) sept intrauterin longitudinal (uter septat) (n=99, 31.8%) inclusiv în 8 (2.6%) cazuri – în combinație cu sept vaginal longitudinal total; (4) uter bicorn (n=48, 15.4%) inclusiv 1(0.3%) – în combinație cu sept vaginal longitudinal total; (5) uter arcuat – 22(7.1%); (6) așa numitul ”uter hibrid” (uter bicorn cu sept intrauterin longitudinal) – 5 (1.6%); (7) uter unicorn – 11(3.5%) inclusiv în 4(1.3%) cazuri cu corn uterin rudimentar; (8) uter dublu (*uterus didelphys*) – 9(2.9%) inclusiv în 7(2.3%) cazuri – în combinație cu sept vaginal longitudinal total; (9) uterul Robert (sept intrauterin asimetric – 2(0.6%), inclusiv 1(0.3%) caz – în combinație cu sept vaginal longitudinal complet; și (10) septuri vaginale neobstructive (n=16, 5.1%), inclusiv transversale – 12(3.9%) și longitudinale – 4(1.3%).

Tabelul 2.1. Distribuția pacientelor cu ADM conform vârstei (n=311)

Intervalele de vârstă	10-20 ani (1)	20-30 ani (2)	30-40 ani (3)	40-50 ani (4)	Total
Numărul pacientelor n (%)	78 (25.1%)	185 (59.5%)	42 (13.5%)	6 (1.9%)	311 (100%)

$P_{1,2}<0.0001$, $P_{1,3}<0.0001$, $P_{1,4}<0.0001$, $P_{2,3}<0.0001$, $P_{2,4}<0.0001$

Vârsta pacientelor a variat de la 11 până la 43 de ani și a constituit în mediu 24.5 ± 0.3 ani (95% CI:23.81-25.22). Repartiția pacientelor după intervalele de vârstă este prezentată în tabelul 2.1. Analiza acestui indice a demonstrat, că statistic veridic ($p<0.0001$) au prevalat pacientele cu anomalii ale ductului Müllerian în vârstă de la 20 până la 30 de ani, iar al doilea grup după numărul pacientelor a fost cel de vârstă de la 11 până la 20 de ani. Manifestările clinice de bază ale ADM au fost în corespundere directă cu subcategoriile malformațiilor și au inclus: (1) în lotul sindromului MRKH: amenoree primară (50/50, 100%), imposibilitatea vieții sexuale (29/50, 58%); (2) în grupul anomaliilor obstructive ale vaginului: dureri ciclice pelvine (49/49, 100%), amenoree primară (36/49, 73.5%), formațiune de volum în bazinul mic palpabilă prin peretele abdominal (20/49, 40.8%), retenție acută de urină (7/49, 14.3%) și constipații (4/49, 8.2%); (3) în lotul anomaliilor uterului, alese pentru metroplastiile transabdominale: boala avortivă (96/171, 56.1%), sterilitate primară (60/171, 35.1%) și sterilitate secundară (15/171, 8.8%); (4) în grupul septurilor vaginale incomplete: dispareunie (28/32, 87.5%), algodismenoree (3/32, 9.4%) și a fost depistată ocazional o anomalie asimptomatică într-un caz (1/32, 3.1%).

În 38(12.2%) cazuri au fost stabilite malformații extragenitale, iar anomaliile tractului urinar au fost observate statistic veridic mai frecvent ($p<0.0001$) decât alte malformații și au constituit 31(81.6%) vs. 7(18.4%). În structura anomaliilor tractului urinar în majoritatea cazurilor a predominat agenezia rinichiului (n=29) și numai în două cazuri – extrofia vezicii

urinare. În grupul ageneziei rinichiului această malformație a fost înregistrată statistic veridic mai frecvent ($p=0.0348$) pe dreapta decât pe stânga și raportul lor a fost de 19(65.5%) vs. 10(34.5%) respectiv. Printre alte anomalii asociate în 4(10.5%) cazuri au fost stabilite anomalii ale aparatului locomotor (lordoză, scolioză), în 2(5.3%) - anomalii ale sistemului cardio-vascular (coarctarea aortei, defectul septului atrial) și într-un caz (2.6%) – trombofilie. Cel mai mare număr de anomalii extragenitale au fost prezente în grupul uterului unicorn (4/11, 36.4%), în sindromul MRKH (14/50, 28%) și în cazul anomaliilor obstructive ale vaginului – sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (13/49, 26.5%). Din numărul total de paciente cu anomalii congenitale de dezvoltare ale organelor genitale feminine, de intervenții reconstructive au beneficiat 285/311(91.6%) paciente, inclusiv în mod programat au fost operate 236(82.8%), urgent – 36(12.6%) și operații electiv – 13(4.6%). În două cazuri (0.7%) corecția anomaliei congenitale a fost efectuată în timpul operației cezariene. Grupul ADM necorijate chirurgical ($n=26$, 8.4%) au inclus: sindromul MRKH, în care pacientele au fost selectate pentru dilatare progresivă a vaginului ($n=14$), uterul unicorn fără corn uterin rudimentar cavităar ($n=8$), *uterus didelphys* fără anomalii asociate ale vaginului ($n=2$) și uter bicorn ($n=2$).

2.2 Caracteristica generală a studiilor instrumentale și de laborator. Complexul metodelor de investigare a constatat din: (1) metode clinice de investigare; (2) metode de laborator (examenul biochimic al sângelui; analiza genetică; aprecierea markerilor oncologici); (3) metode radiologice (ultrasonografia 2D și 3D, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, histerosalpingografia); (4) metode endoscopice (histeroscopia, laparoscopia) și (5) metode patomorfologice (microscopia cu lumină, microscopia electronică, imunohistochimie).

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. Se calculau media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). Pentru determinarea normalității distribuției datelor a fost utilizat testul Colmogorov–Smirnov. În cazul repartizării normale a eșantionului aprecierea veridicității diferenței mărimilor medii se-a efectuat cu aplicarea criteriului Student (t). În cazul abaterii semnificative de la distribuirea normală a fost folosit criteriul U – testul Mann – Whitney. Pentru compararea valorilor relative a fost utilizat testul – Fisher's exact test. Când se comparau indicatorii din trei grupuri a fost folosit testul ANOVA. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative în caz de $p<0.05$. Pronosticul restabilirii funcției reproductive după corecția chirurgicală al anomaliilor Mülleriene în perioada postoperatorie tardivă a fost calculată după metoda Kaplan–Meier, cu utilizarea testului log–rank (Mantel–Cox). Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 for Windows 10.05 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI SINDROMULUI MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

3.1. Rolul metodelor radiologice în diagnosticul sindromului MRKH și al malformațiilor asociate. Din numărul total de paciente cu sindromul MRKH ($n=50$), în 28 (56%) cazuri în protocolul de studiu au fost folosite metode imagistice (IRM și TC). Vârsta medie a pacientelor în acest grup a constituit 21.8 ± 0.6 ani (95% CI:20.59–22.99). Manifestările clinice predominante au fost dominate de: amenoree primară la 28/28 (100%) și la 15/28 (53.6%) – imposibilitatea vieții sexuale. În toate cazurile se determinau caractere sexuale secundare normale (clasa V după Tanner), iar cariotipul tuturor pacientelor a relevat sexul genetic feminin – 46,XX.

Astfel, rezultatele cercetării obținute prin IRM (categoriile U după VCUAM) relevă că agenezia uterină se întâlnește mai rar, statistic semnificativ ($p < 0.0001$), comparativ cu aplazia uterină (U4a sau U4b) și a constituit $1/28(3.6\%)$ vs. $27/28(96.4\%)$. În grupul aplaziei uterine ($n=27$) în sindromul MRKH au fost vizualizate foarte frecvent rudimente uterine bilaterale care au constituit – $23(85.2\%)$ vs. $4(14.8\%)$, diferența fiind statistic veridică ($p < 0.0001$). Analiza ulterioară a relevat că rudimentele uterine necavitate s-au întâlnit statistic veridic mai frecvent ($p < 0.0001$), comparativ cu cele cavitate și au constituit $25(92.6\%)$ vs. $2(7.4\%)$. În toate cazurile rudimentele uterine au fost localizate în bazinul mic: dimensiunile medii maxime au constituit 15.8 ± 0.9 mm (95% CI:14.03–17.54) și cele minime – 9.1 ± 0.7 mm (95% CI:7.48–10.51). În varianta clasică a sindromului MRKH se vizualizează o structură tendinoasă (cordon fibros) între rudimentele uterine. Cu toate acestea, formațiunea triunghiulară de țesut conjunctiv pe linia mediană (sau pe linia paramediană) s-a vizualizat în $25/27(92.6\%)$ și a fost absentă în $2/27(7.4\%)$, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0.0001$). Adicional, localizarea acestei formațiuni anatomice a variat, mai frecvent situându-se pe linia mediană (deasupra fundului vezicii urinare) – $19/25(76\%)$ comparativ cu localizarea paramediană – $6/25(24\%)$, diferența fiind statistic veridică ($p=0.0005$).



Fig. 3.1. IRM secțiune coronală (ponderație T2W) în sindromul MRKH: (1) ovar cu aspect normal din dreapta (2) rudiment uterin cavitat din stânga [30]



Fig.3.2. IRM proiecție sagitală (ponderație T2W): sindromul MRKH – agenezie uterină (*), agenezia vaginului (**). VU – vezica urinară, R – rectul [30]

În toate cazurile au fost identificate ovarele de dimensiuni și formă normale, situate bilateral (categoria A0 după VCUAM), iar structura normală a fost statistic veridic mai frecvent întâlnită ($p < 0.0001$) comparativ cu cele micropolichistice – $23(82.1\%)$ vs. $5(17.9\%)$ (Fig.3.1). Au fost studiate două variante de raport anatomic între ovare și rudimentele uterine. Astfel, în prima variantă ($n=20$, 74.1%) ovarele erau adiacente rudimentelor uterine, iar în cea de a doua variantă ($n=7$, 25.9%) adiacența între aceste două structuri nu a fost vizualizată ($p=0.0009$). În prima variantă, statistic mai frecvent ($p < 0.0001$), ovarele erau amplasate superior sau inferior în raport cu trompele uterine $18/20(90\%)$ și mai rar erau localizate în același plan $2/20(10\%)$ cazuri. Mai mult ca atât, analizând localizarea ovarelor în sindromul MRKH, a fost stabilit că situarea lor pelvină este statistic mai frecventă comparativ cu cea extrapelvină: $24(85.7\%)$ vs. $4(14.3\%)$

($p < 0.0001$). La investigarea vaginului (categoria V după VCUAM) în toate cazurile s-a constatat lipsa lui în două treimi superioare (Fig. 3.2), iar treimea inferioară se vizualiza în două variante: segment ultracurt neobliterat ($< 1\text{cm}$) cu lungimea medie de $7.1 \pm 0.5\text{ mm}$ (95% CI: 6.062–8.160) și segment neobliterat scurt ($> 1\text{cm}$) – $23.4 \pm 1.8\text{ mm}$ (95% CI: 19.57–27.27). Frecvența variantei întâi și doi a constituit 9(32.1%) vs. 19(67.9%) respectiv, diferența fiind statistic semnificativă ($p = 0.0154$).

Malformațiile asociate ale altor sisteme de organe s-au vizualizat în 5 (17.9%) cazuri (tip II sau MURCS) și au inclus: anomalii ale tractului urinar ($n = 5$, categoria MR după VCUAM) și asocierea acestora cu patologia aparatului locomotor ($n = 2$, categoria MS după VCUAM). Astfel, tipul I al sindromului MRKH a fost identificat în 23(82.1%) cazuri, ceea ce este statistic veridic mai frecvent comparativ cu tipul II ($p < 0.0001$). Anomaliile de tract urinar în toate cazurile au inclus agenezia rinichiului (pe stînga – $n = 4$, 80% vs. pe dreapta – $n = 1$, 20%, $p = 0.2063$) și hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral(unic). Adicional, într-un caz, a existat o malformație severă a sistemului urinar – agenezia rinichiului stîng cu ectopia rinichiului contralateral în formă de potcoavă. Din anomaliile aparatului locomotor în ambele cazuri a fost prezentă scolioza. Din numărul total de paciente cu sindromul MRKH, incluse în protocolul imagistic, la 15(53.6%) a fost efectuată corecția chirurgicală a ageneziei vaginului cu folosirea colpopoezei peritoneale cu abord combinat (transabdominal+perineal), iar în 13(46.4%) cazuri pacientele au fost incluse în protocolul dilatării progresive. La revizia intraoperatorie a organelor bazinului mic a fost stabilită o coincidență totală (Cohen's kappa index=1.0) cu datele IRM preoperator, așa dar indicii informativității pentru această metodă au constituit: Sensibilitatea (Se) = $a/(a+c) = 15/15+0 = 100\%$ (95% CI: 78.20%–100.00%) și Specificitatea (Sp) = $d/(b+d) = 15/0+15 = 100\%$ (95% CI: 78.20%–100.00%).

Rezultatele acestui studiu ne permite de a confirma că IRM trebuie considerată ori de câte ori ca o metodă obligatorie în algoritmul de diagnostic al sindromului MRKH. Lipsa uterului și treimii superioare a vaginului, prezența cordonului fibros care unește rudimentele uterine și formațiunea mediană din țesut conjunctiv deasupra fundului vezicii urinare trebuie considerate ca semne radiologice patognomonice ale sindromului MRKH. Această metodă permite de a evalua mai minuțios starea organelor bazinului mic în sindromul MRKH, dar și anomaliile satelite ale organelor, sistemelor și totodată de a vizualiza formațiunile chistice sau solide posibile în ovare și rudimentele uterine [30].

3.2. Rezultatele dilatării vaginului în sindromul MRKH. În cadrul studiului nostru, inițial, pentru protocolul dilatării progresive au fost selectate 14/50(28%) paciente cu sindrom MRKH. Criteriile de bază pentru includere în protocol au constituit: (1) vîrsta pacientei > 18 ani; (2) prezența a cel puțin 1-2 cm din 1/3 inferioară a vaginului neobliterată; (3) absența unui partener sexual permanent; (4) starea psiho-emoțională a pacientei stabilă; (5) motivația fermă pentru participarea în protocolul dilatării progresive; (6) refuzul la intervenție chirurgicală. O pacientă a fost exclusă din studiu din motivul necorespunderii criteriilor de includere (vîrsta mai mică de 18 ani). Astfel, vîrsta medie a pacientelor incluse în protocolul dilatării progresive a constituit 20.4 ± 0.5 ani (95% CI: 19.27-21.50).

Inspecția vizuală a neovaginului în toate cazurile, la diferite etape după colpoelongație, a relevat mucoasa vaginului de culoare roză, suprafața lucioasă și lubrifiere satisfăcătoare. Evaluarea rezultatului anatomic (Fig.3.3, 3.4) al dilatării progresive în sindromul MRKH, a relevat că lungimea neovaginului s-a mărit cu $39.6 \pm 1.5\text{ mm}$ (95% CI: 36.42-42.81), minimal cu

+34 mm, și maximal cu +53 mm. Lățimea neovaginului în toate cazurile a constituit $\approx 30-40$ mm, liber permeabil pentru două-trei degete. Mai mult ca atât, este important de a menționa faptul, că în 9/13(69.2%) cazuri, la momentul finisării colpoelongației, lungimea neovaginului a fost >65 mm.

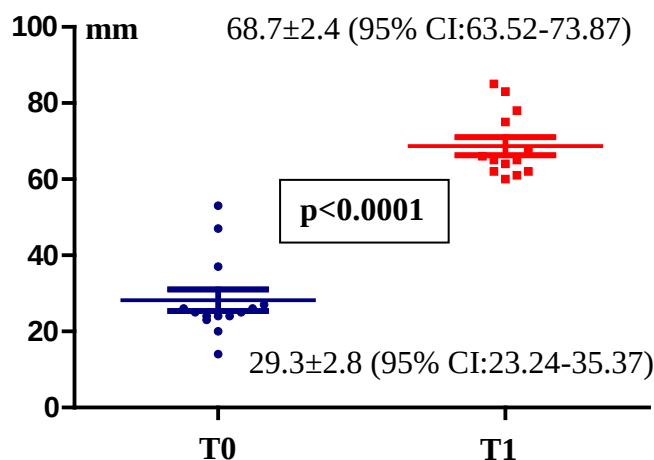


Fig. 3.3. Rezultatul anatomic al dilatării progresive în sindromul MRKH: lungimea vaginului pînă la (T0) și după (T1) colpoelongație



Fig. 3.4. IRM (proiecție frontală): sindromul MRKH - protocolul dilatării progresive (rezultatul anatomic)

Astfel, pînă la colpoelongație, indicele FSFI a variat într-un diapazon destul de mare, de la 9.8 pînă la 22.5, acești indici fiind încadrați în categoria de „nesatisfăcătoare” (din engleză – „bad”) după gradațiile convenționale. În același timp, după metoda Frank s-a stabilit îmbunătățirea statistic veridică al acestui indice (Tab. 3.1). Evaluarea biocenozei vaginului după dilatarea progresivă a stabilit că gradul II de puritate predomină în 84.6% din cazuri ($p=0.0012$), iar bacilul Doderlein a fost microflora de bază – 76.9% ($p=0.0169$). Estimarea rezultatului funcțional al metodei Frank efectuată la diferite etape clinice și fiind luate în considerație doar pacientele care au avut tentative de relații sexuale anterior procedurii de colpoelongație și prezența unui partener permanent după procedura de dilatare progresivă. Reeșind din cele relatate, pentru evaluarea calității vieții sexuale după scara Female Sexual Function Index (FSFI) au fost selectate 12/13(92.3%) paciente.

După finisarea dilatării progresive valorile indicelui FSFI au variat de la 24.7 pînă la 33 și numărul pacientelor care au evaluat rezultatul ca „foarte bun” a fost statistic veridic în – 91.7% din cazuri ($p<0.0001$). O tendință similară în aprecierea calității vieții sexuale s-a urmărit și la utilizarea chestionarelor revised Female Sexual Distress Scale (FSDS-R). Așadar, pînă la inițierea procedurii de dilatare progresivă, majoritatea pacientelor (75%) au menționat semnificația indicelui FSDS-R>11 puncte („disforia postcoitală”), iar după finisarea protocolului tratamentului nechirurgical al ageneziei vaginului în toate cazurile FSDS-R<11 puncte. În cazul comparării valorii medii a indicelui FSDS-R pînă și după colpoelongare a fost stabilită o îmbunătățire a calității vieții sexuale – 17.7 ± 2.3 (95% CI:12.78-22.60) vs. 2.5 ± 0.4 (95% CI:1.628-3.449), diferența fiind statistic semnificativă ($p<0.0001$). Evaluarea la distanță a pacientelor luate în cercetare a determinat prezența prolapsului cupolei vaginului după dilatarea progresivă în 2 cazuri, ceea ce a constituit 4.1% din numărul total de paciente cu sindromul MRKH și 15.3% în grupul tratamentului nonchirurgical (colpoelongației). Prolapsul neovaginului s-a manifestat peste 7 și 9 ani după inițierea dilatării progresive în cazul ageneziei

vaginului. În ambele cazuri a fost efectuată corecția laparoscopică – suspendarea (fixarea) cupolei neovaginului la cordonul fibros care unește rudimentele uterine cu rezultate satisfăcătoare precoce și la distanță (cu normalizarea scorului PISQ-12) – durata supravegherii a constituit 12 și 8 ani.

Tabelul 3.1. Indicii calității vieții după scala FSFI până și după dilatarea progresivă în agenezia vaginului (n=12)

Parametru	Pînă la colpoelongație	După colpoelongație	Veridicitatea
Dorința	3.1±0.2 (95% CI:2.700–3.392)	4.9±0.1 (95% CI:4.641–5.328)	p<0.0001
Excitarea	3.2±0.1 (95% CI:2.773–3.550)	5.1±0.2 (95% CI:4.769–5.431)	p<0.0001
Lubrifierea	3.5±0.1 (95% CI:2.909–4.060)	5.2±0.1 (95% CI:4.822–5.655)	p=0.0001
Orgasm	3.4±0.2 (95% CI:2.978–3.915)	5.4±0.1 (95% CI:5.126–5.767)	p<0.0001
Satisfacere	3.5±0.2 (95% CI:3.226–3.789)	5.6±0.1 (95% CI:5.279–5.891)	p<0.0001
Durere	3.5±0.2 (95% CI:2.975–4.041)	5.4±0.2 (95% CI:5.070–5.822)	p<0.0001
Total FSFI	20.1±0.9 (95% CI:18.09–22.21)	31.8±0.7 (95% CI:30.31–33.28)	p<0.0001

Astfel, putem conchide că dilatarea progresivă poate fi considerată o metodă eficientă la pacientele cu agenezia vaginului în obținerea unui rezultat anatomic și funcțional adecvat. Definind condițiile necesare în selectarea pacientelor pentru colpoelungare trebuie de luat în cercetare următoarele criterii: factorii anatomici, stabilitatea emoțională și motivația nemijlocită a pacientelor cu sindromul MRKH.

3.3. Aspectele corecției chirurgicale a ageneziei vaginului în sindromul MRKH. În cadrul acestui studiu, din 50 de cazuri a sindromului MRKH pentru corecția chirurgicală a ageneziei vaginului au fost selectate 36(72%) de paciente, iar vârsta medie a celor cu sindromul MRKH selectate pentru colpopoeza peritoneală a constituit 23.1±0.6 ani (95% CI:21.85–24.21), și marea majoritate a pacientelor (p<0.0001) la momentul operației au fost în vârstă de >20 ani (n=28, 77.8%), iar <20 ani – 8(22.2%). Este predominat manifestările clinice ca: amenoreea primară (36/36, 100%) și la 29/36(80.6%) – imposibilitatea vieții sexuale. Din 36 cazuri, colpopoeza peritoneală a fost efectuată prin abordul perineal izolat în 17(47.2%) cazuri, iar prin abord perineal+laparotomie – 12(33.3%) și perineal+laparoscopic – 7(19.5%) cazuri.

În limitele acestui studiu, la revizia intraoperatorie (n=19), rudimente uterine bilaterale (U4b) au fost statistic veridic întâlnite mai des (p=0.0086) decât unilaterale (U4a) și se întâmpinau respectiv – 14(73.7%) vs. 5(26.3%). Trompe uterine bilaterale, normal dezvoltate (categoria A0) se vizualizau în majoritatea cazurilor, comparativ cu situarea lor unilaterală (categoria A1a, n=2) sau bilateral-hipoplazice (categoria A1b, n=1) și se întâlneau respectiv în 16(84.2%) vs. 3(15.8%) cazuri (p=0.0017). O tendință similară se urmărea și în aprecierea vizuală a ovarelor. În majoritatea cazurilor se determinau ovare normale situate bilateral și foarte rar hipoplazia unilaterală (categoria A2a, n=1) sau aplazia (categoria A3a, n=1), respectiv - 17/19(89.5%) vs. 2/19(10.5%), diferența este statistic veridică (p<0.0001). Trebuie de subliniat

faptul, că anomaliile anexelor în cazul sindromului MRKH se întâlneau extrem de rar ($p=0.0103$) și în special în tipul II (MURCS) din partea ageneziei rinichiului (categoria MR).

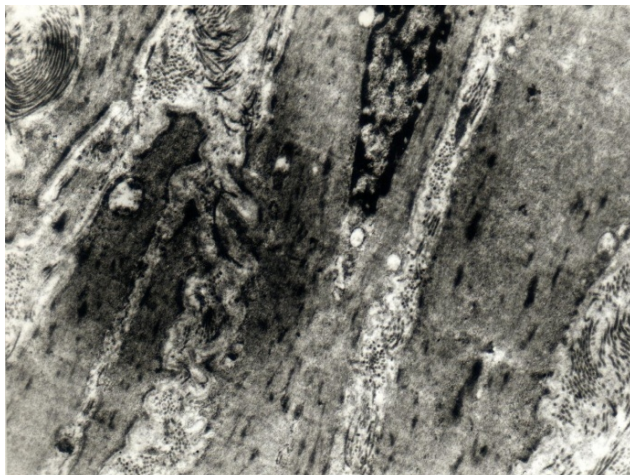


Fig. 3.5. Miocite fusiforme cu miofilamente abundente în citoplasmă și fibre de collagen intermiocitare (mărirea x9500)



Fig. 3.6. Miocite cu numeroase miofilamente în citoplasmă, înconjurate de fibre colagene (mărirea x12000)

Ținând cont de lipsa datelor în literatură despre particularitățile structurii histologice a rudimentelor uterine am efectuat biopsia lor intraoperatorie ($n=5$) și după datele microscopiei cu lumină și electronice (Fig.3.5, 3.6) a fost stabilit că miometrul rudimentelor uterine are o structură normală.

3.4. Particularitățile anatomo-funcționale ale neovaginului și calitatea vieții în perioada îndepărtată după corecția chirurgicală a sindromului MRKH. Evaluarea rezultatului anatomic al colpopoeziei peritoneale peste o perioadă de 9.3 ± 0.5 luni (95% CI:8.31–10.35) s-a stabilit că până la operație lungimea medie a vaginului a constituit – 10.4 ± 0.9 mm (95% CI:8.50–12.22), iar postoperator indicele dat a constituit – 99.4 ± 1.1 mm (95% CI:97.28–101.6), diferența este statistic veridică ($p<0.0001$). Lungirea medie a vaginului a constituit + 89.1 ± 1.3 mm (95% CI:86.45–91.66), în diapazonul de la + 74 până la + 107mm. Așa dar, în toate cazurile 36/36 (100%) a fost obținut un rezultat anatomic satisfăcător, ca lungimea neovaginului mai mare de 6-7 cm și lățimea – liber permeabil pentru două degete ($\approx 3-4$ cm). În toate cazurile la aprecierea vizuală a neovaginului a fost stabilită o culoare roză a mucoasei cu o suprafață strălucitoare și lipsa pliurilor transversale. La stabilirea gradului de lubrifiere a fost stabilit că în majoritatea cazurilor (32/36, 88.9%) această caracteristică s-a apreciat ca normal și numai în 4(11.1%) cazuri – ca nesatisfăcător (insuficient) ($p<0.0001$). După datele cromovaginoscopiei (testul Schiller) în majoritatea cazurilor ($n=25$, 69.4%) a fost stabilită colorarea întregii suprafețe a neovaginului și numai în 11(30.6%) cazuri testul a fost negativ pe suprafețe ce ocupau $\approx 10-30\%$, diferența este statistic veridică ($p=0.0020$). Totodată, în toate cazurile, spre luna a 12-a după operație s-a constatat testul Schiller pozitiv pe toată suprafața neovaginului, ceea ce demonstrează finisarea procesului de epitelizare, adică transformării peritoneului în epiteliu scuamos stratificat. În cadrul aprecierii biocenozei vaginului a fost stabilit că frotiu de gr. II de puritate s-a constatat mai fdecât cel de gr. III și a constituit respectiv – 34/36(94.4%) vs. 2/36(5.6%), diferența fiind statistic veridică ($p<0.0001$). În cadrul unei analize mai detaliate a fost stabilit: cantitatea medie de leucocite în câmpul de vedere – 8.8 ± 0.3 (95% CI:8.10–9.67), epiteliu – 6.6 ± 0.3 (95% CI:5.85–7.40). În majoritatea cazurilor s-a determinat floră microbiană vaginală normală (bastonașe) (35/36, 97.2%) și numai într-un caz (1/36), 2.8% – cociă ($p<0.0001$). La aprecierea

acidității mediului vaginului a fost stabilit că indicele mediu al pH a constituit 6.5 ± 0.02 (de la 6.2 până la 6.8).

Fiind absente comunicările ce se referă la expresia ER α în țesuturile neovaginului după colpopoeza peritoneală, în cadrul acestui studiu am ordonat o serie de examinări imunohistochimice (a receptorilor de estrogeni – ER α și progesteron – Pr) la șapte paciente în diferite perioade după intervenția chirurgicală și rezultatele au fost comparate cu biopsiile neovaginului de la pacientele de aceeași vârstă, care au suportat intervenții pe vagin (n=7). În ambele grupe biopsiile au fost luate de pe pereții laterali ai vaginului, iar în grupul colpopoezei peritoneale numai după finisarea epitelizării (după datele testului Schiller). La microscopia cu lumină, a biopsiilor neovaginului după colpopoeza peritoneală, a fost stabilit că în toate cazurile pereții sunt acoperiți cu epiteliu scuamos stratificat (Fig.3.7) care nu se deosebește după structură de epiteliul vaginului femeilor sănătoase cu o mică diferență în unele preparate unde s-a depistat subțierea lui. La evaluarea microscopică în cadrul studiilor imunohistochimice (peste 12-24 luni după colpopoeza peritoneală) a fost stabilită în toate cazurile localizarea predominantă a celulelor cu expresia ER α în stratul celulelor bazale (SCB) și zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului. Totodată, în țesutul stromal se determina expresia ER α cu fibroblaști și celule endoteliale. În cazul evaluării cantitative a expresiei ER α în epiteliul neovaginului în comparație cu norma au fost stabilite diferențe statistic veridice în dependență de zona localizării acestora.

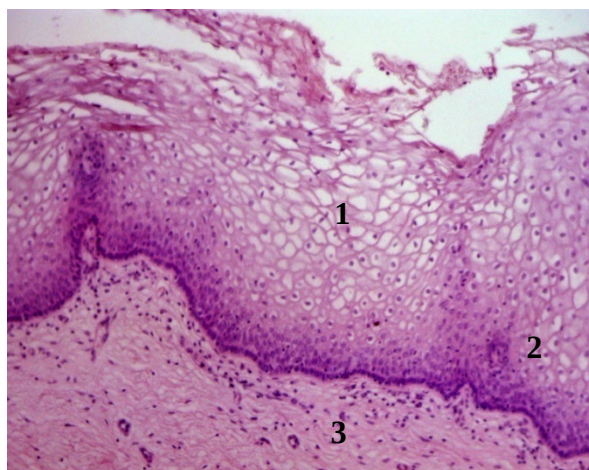


Fig. 3.7. Zona epitelial-conjunctivă a neovaginului: (1) stratul epitelial pavimentos necornificat; (2) zona corionului epitelial; (3) submucoasa cu elemente discrete limfocitare la nivelul de frontieră cu corionul (colorație H&E x75)

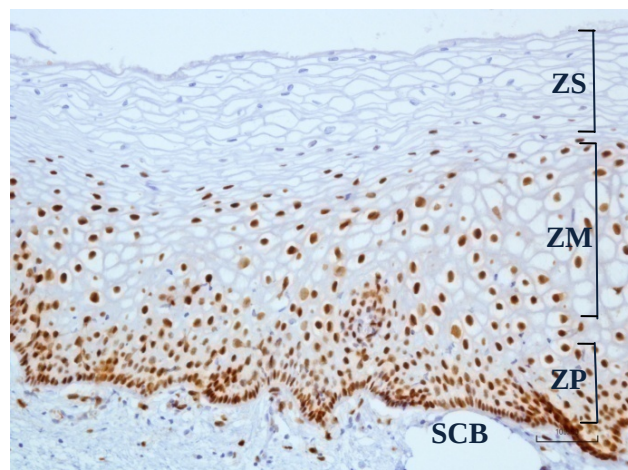


Fig. 3.8. Imunohistochimie (ER α): expresia nucleelor receptorilor de estrogeni în diferite straturi ale epiteliului neovaginului (DAB x20)

Astfel, în stratul celulelor bazale (SCB) acest indice a constituit – $36.1 \pm 3.6\%$ (95% CI:27.11–44.89) vs. $76.1 \pm 3.1\%$ (95% CI:68.35–83.65) ($p=0.0006$), în zona profundă (ZP) respectiv – $33.1 \pm 3.5\%$ (95% CI:24.48–41.81) vs. $81.1 \pm 2.4\%$ (95% CI:75.13–86.87) ($p<0.001$) iar în zona medie (ZM) – $27.4 \pm 2.8\%$ (95% CI:20.61–34.24) vs. $64.5 \pm 3.4\%$ (95% CI:55.92–72.94) ($p=0.0021$). În același timp în zona superficială (ZS) – a fost înregistrată lipsa sau nucleee unice. Astfel, trebuie de menționat, că pentru această perioadă este caracteristică o hipoestrogenie locală relativă ($\downarrow$ ER α), care coincide cu o grosime mai mică a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului. În același timp, examenul imunohistochimic al expresiei ER α în mucoasa neovaginului (>10 ani după operație) a demonstrat egalarea raportului

numărului celulelor pozitive din diferite zone ale epitelului scuamos stratificat al neovaginului (Fig.3.8) în comparație cu micropreparatele de control.

Evaluarea calității vieții (QOL) după colpopoeza peritoneală (sau rezultatul funcțional) a fost efectuată la 29(80.6%) paciente preoperator și la etapa postoperatorie tardivă în mediu peste 121.1 ± 11.3 (de la 25 până la 197) luni. Conform sistemului de evaluare FSFI a fost constatată o îmbunătățire statistic veridică ($p < 0.0001$) – 13.7 ± 0.6 (95% CI:12.43–15.05) vs. 27.9 ± 0.5 (95% CI:26.83–28.97) a QOL în perioada postoperatorie după colpopoeza peritoneală. În perioada preoperatorie în toate cazurile pacientele au evaluat QOL cu categoria „nesatisfăcătoare” (indicele FSFI – de la 7.2 până la 19.4). În perioada postoperatorie, în majoritatea cazurilor, QOL a fost statistic veridic ($p < 0.0001$) apreciată cu categoria „bună” ($n=19$, 65.5%) și „foarte bună” ($n=9$, 31.1%). Trebuie de menționat, că numai într-un caz (3.4%) calitatea vieții a fost apreciată ca „nesatisfăcătoare”, în pofida faptului că rezultatul anatomic a fost satisfăcător (lungimea neovaginului 95 mm).

În concluzie trebuie de menționat că la compararea indicelui general al FSFI după colpopoeza peritoneală cu aceiași indici la femeile sănătoase ($n=32$) s-a stabilit o valoare puțin mai mare în acest grup de paciente – 27.9 ± 0.5 (95% CI:26.83–28.97) vs. 29.2 ± 0.6 (95% CI:28.04–30.30), însă această diferență este statistic neveridică ($p=0.0618$). La o analiză mai detaliată după categoriile FSFI au fost stabilite diferențe în grupele de comparație statistic veridice, după colpopoeză la compartimentul: „lubrifiere” și „durere în timpul actului sexual” ($p < 0.001$). O tendință asemănătoare în îmbunătățirea statistic veridică a calității vieții a fost stabilită și la aplicarea sistemului de puncte FSDS-R. Mai mult ca atât, în majoritatea cazurilor în perioada postoperatorie a fost stabilit indicele FSDS-R < 11 puncte – 28/29 (96.6%) și numai într-un caz (3.4%) – > 11 puncte ($p < 0.0001$) [31].

3.5. Tumorile ovarelor în perioada tardivă după corecția chirurgicală a sindromului MRKH. În cadrul acestui studiu patologia organelor bazinului mic în sindromul MRKH a fost depistată la 2 din cele 50 de paciente: în primul caz – disherminom ovarian (pentru prima dată publicată în literatura anglo-saxonă) [9], iar în al doilea caz -tumoare din celulele Sertoli-Leydig (al doilea caz în literatura din străinătate). Mai mult ca atât, am stabilit o legitate interesantă, prin care tumorile ovariene au fost observate numai în așa numitul sindrom MRKH familial și nu au fost înregistrate la acel sporadic (2/2, 100% vs. zero, $p=0.0045$).

4. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE ALE VAGINULUI

4.1. Clinica, diagnosticul și tratamentul chirurgical al atreziei himenului. În cadrul acestui studiu AH ca una din cauze a formării hamatocolposului a fost prezentă în 29/49(59.2%) din cazuri și s-a întâlnit mai frecvent în structura anomaliilor obstruative ale vaginului decât sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sau OHVIRA ($p=0.0009$) și septurile transversale complete a vaginului ($p < 0.0001$) diferența fiind statistic veridică. În același timp atrezia himenului a constituit 9.3% în structura anomaliilor ductului Müllerian. Vârsta pacientelor a variat de la 13 până la 21 ani și indicele mediu al acestui indicator a constituit 15.3 ± 0.4 ani (95% CI: 14.49–16.27). Grupul pacientelor < 15 ani a constituit 19(65.5%) cazuri, iar a celor mai mari de 15 ani – 10(34.5%), diferența este statistic veridică ($p=0.0348$). Durata simptomelor în caz de atrezie a himenului complicat cu hematocolpos a constituit – 18.7 ± 2.8 luni (95% CI:12.99–24.46) iar principalele manifestări clinice au fost: criptomenoree (amenoree falsă) –

29/29(100%), dureri ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și regiunea perineului de diversă intensitate – 29/29(100%), retenție acută de urină – 3/29(10.3%) și constipații – 1/29(3.4%). În 28 (96.6%) cazuri pacientele s-au adresat pentru prima dată și numai într-un singur caz s-a constatat hematocolpos recidivant peste 2 luni după himenotomie. Valorile medii ale indexului masei corporale (Body Mass Index – BMI) a constituit $21.1 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$ (95% CI:20.27–21.96), iar pubertatea după scara Tanner JM. a fost apreciată la gradul IV (n=13, 44.8%) și V (n=16, 55.2%). Examenul transrectal în toate cazurile a depistat prezența unei formațiuni chistice (lichidiene), dureroasă la palpare, iar în 9(31.03%) – formațiunea voluminoasă se palpa prin peretele abdominal anterior. Aprecierea nivelului de eritrocite în sângele periferic a constituit – $3.4 \pm 0.1 \times 10^{12}/\text{L}$, iar concentrația hemoglobinei – $123.3 \pm 1.6 \text{ g/L}$. La examinarea organelor genitale externe am observat un semn caracteristic – prezența prolabării formațiunii lichidiene (culoare cianotică) până la intrarea în vagin în cazul atreziei himenului și lipsa acestui semn în caz de sept vaginal transversal complet. După datele examinărilor radiologice în caz de AH complicat cu hematocolpos se determina o formațiune lichidiană situată între vezica urinară și rect. În cazul aprecierii răspândirii hematocolposului a fost stabilit că hematocolpos+hematometra se întâlnește statistic veridic mai des ($p < 0.0001$) decât hematocolposul izolat, frecvența lor constituind – 2/29(6.9%) vs. 27/29(93.1%) cazuri.

Deschiderea hematocolposului s-a efectuat în zona membranei obliterate prin incizie orizontală semilunară – 22(75.9%) și în 7(24.1%) cazuri – prin incizie cruciformă. Unimomentan a fost evacuat de la 300 până la 2600 ml de sânge menstrual schimbat. Pe parcursul ultimilor ani în cazul hematocolposului masiv, după deschiderea colecției se plasa cateter Foley (16–18 Fr) cu prelucrarea vaginului cu ser fiziologic (sau antiseptice) pe masa de operație și menținerea lui *in situ* 2–4 zile postoperator. Trebuie menționat faptul, că hematocolposul mediu (H. med) cu volumul de la 500 până la 1500 ml a fost depistat statistic mai des decât hematocolposul mic (HM, <500 ml) și hematocolposul voluminos (HV, volumul > 1500 ml), frecvența lor constituind respectiv 18(62.1%) vs. 7(24.1%) vs. 4(13.8%) (H. med. vs. HM – $p = 0.0042$; H. med. vs. HV – $p < 0.0001$). În studiul recent, în toate cazurile a fost apreciată regresarea sindromului dolor în perioada postoperatorie cu o micșorare vădită a scorului Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) în perioada postoperatorie precoce – 7.8 ± 0.2 vs. 1.8 ± 0.1 ($p < 0.0001$). Toate pacientele au fost externate din staționar în mediu peste 3.8 ± 0.3 zile (de la 3 până la 8). În perioada precoce și la distanță, recidive de hematocolpos după corecția chirurgicală a atreziei himenului nu s-au constatat (*zero*) [32].

Din cele constatate conchidem că atrezia himenului este frecvent întâlnită printre anomaliiile congenitale obstructive ale vaginului, dar aceasta este, totuși, o malformație izolată. IRM în perioada preoperatorie permite o mai bună apreciere a caracterului anomaliei obstructive a vaginului, a gradului de răspândire a hematocolposului, prezența anomaliilor posibile ale uterului cât și a altor organe și sisteme și de a planifica abordul și volumul intervenției chirurgicale. De menționat informativitatea înaltă a IRM în diagnosticul anomaliilor congenitale obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos (Se=100, Sp=100%). Efectuarea inciziei orizontale semilunare permite o drenare adecvată a formațiunii în atrezia himenului, iar în cazul hematocolposului masiv este justificată drenarea vaginului cu cateterul Foley. Algoritmul diagnostic-curativ în caz de atrezia himenului elaborat și testat este protejat de certificatul de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (Seria OȘ Nr.5212 din 16.11.2015).

4.2. Rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical al septurilor vaginale transversale obstructive. În cadrul acestui studiu septurile vaginale transversale complete (SVTC) au fost depistate în 7(14.3%) cazuri din numărul total de anomalii obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos și 2.3% în structura anomaliilor Mülleriene. Vârsta medie a acestor paciente a constituit 17.3 ± 0.7 ani (95%CI:15.54–19.03). Durata simptomelor a fost de 23.7 ± 5.8 luni (95% CI:9.519–37.91). Manifestările clinice principale a hematocolposului cauzat de SVTC au fost: dureri ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și perineului de diversă intensitate – 7/7(100%), amenoree primară – 7/7(100%), retenție acută de urină – 1/7(14.3%) și constipații – 2/7(28.6%). Valoarea medie a indicelui masei corporale (Body Mass Index – BMI a constituit 23.8 ± 1.5 kg/m² (95% CI:20.12–27.62), iar pubertatea după scara Tanner JM corespundea stadiului V. La examenul transrectal în toate cazurile se palpa o formațiune chistică (lichidiană), dureroasă, iar în 2/7(28.6%) cazuri – formațiunea de volum se palpa prin peretele abdominal anterior. După datele examenului radiologic dimensiunile cele mai mari ale hematocolposului au constituit în mediu 142.6 ± 10.9 mm (95% CI:116.0–169.2), iar cel mai mic – 88.1 ± 3.1 mm (95% CI:80.64–95.47). În aprecierea răspândirii hematocolposului în caz de septuri vaginale transversale complete a fost stabilit că hematocolpos+hematometra au fost înregistrate statistic veridic mai des ($p < 0.05$) decât hematocolposul izolat, constituind respectiv 6/7(85.7%) vs. 1/7(14.3%) cazuri.

Poziționarea anatomică a malformației congenitale, descrise după clasificarea Williams CE. et al., (2014) a fost stabilit că septurile vaginale transversale joase se întâlnesc statistic veridic mai des ($p = 0.0291$) decât cele medii și sunt cauza hematocolposului, iar coraportul lor a constituit respectiv 6/7(85.7%) vs. 1/7(14.3%) cazuri. Distanța medie de la intrarea în vagin până la septul vaginal transversal a constituit în tot grupul de studiu – 24.9 ± 4.1 mm (95% CI:14.89–34.82), inclusiv pentru cele transversale joase – 21.1 ± 2.1 mm (95% CI:15.92–26.41). Bazându-ne pe datele radiologice (USG, IRM) și cele intraoperatorii am stabilit, că septurile transversale subțiri (< 1 cm) s-au întâlnit statistic veridic mai des ($p < 0.05$) decât cele groase (> 1 cm). Grosimea medie a septurilor vaginale transversale complete a constituit 7.1 ± 1.4 mm (95% CI:3.706–10.58) în tot grupul de studiu și pentru cele subțiri a alcătuit – 5.8 ± 0.6 mm (95% CI:4.289–7.378). Trebuie de menționat, că în majoritatea cazurilor septul vaginal transversal complet ($p < 0.05$) a reprezentat o anomalie izolată a ductului Müllerian (U0C0V3 după clasificarea ESHRE/ESGE) și numai într-un singur caz se combina cu uterus didelphys (U3bC2V3).

La prima etapă a fost efectuată puncția de probă a hematocolposului până la obținerea sângelui din cavitatea vaginului. Etapa următoare în tratamentul chirurgical al septurilor vaginale transversale totale a fost excizia acestuia în sens orizontal cu evacuarea hematocolposului. La deschiderea hematocolposului s-a evacuat $\approx 1057.1 \pm 163.1$ ml (95% CI:658.1–1456) sânge menstrual schimbat, fără chiaguri. La etapa următoare se efectua excizia subtotală a septului (până la nivelul mucoasei vaginului) cu suturarea marginilor pentru obținerea hemostazei definitive. În toate cazurile se constata regresia simptomelor în perioada postoperatorie precoce cu micșorarea considerabilă a scorului Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) – 8.7 ± 0.4 vs. 0.7 ± 0.2 ($p = 0.0019$). Tote pacientele au fost externate din staționar în mediu peste 4.1 ± 0.4 zile (de la 2 până la 6) [33]. Algoritmul diagnostic-curativ propus și aprobat al septurilor vaginale transversale totale (obstructive) este protejat de certificatul de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (Seria OȘ Nr.5213 din 16.11.2015).

4.3. Particularitățile diagnosticului și corecției chirurgicale a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. În studiul nostru sindromul HWW a fost diagnosticat la 13 paciente, ce a constituit 26.5% în grupul pacientelor cu anomalii obstructive ale vaginului (complicate cu hematocolpos) și 4.2% din lotul total de paciente cu anomalii congenitale Mülleriene cu o vârstă medie de 15.9 ± 0.8 ani (95% CI:14.16–17.53). La internare la pacientele cercetate au fost prezente: dureri în regiunea inferioară a abdomenului și vaginului de diferită intensitate, apărute odată cu debutul menstruațiilor – 13/13(100%); retenție de urină – 3(23.1%) și constipații – 1(7.7%). Totodată în 3(23.1%) cazuri - dureri acute ce simulau "abdomenul acut".

Menarha a fost prezentă în medie la 13.7 ± 0.4 ani (95% CI:12.76–14.63), durata menstruațiilor fiind în mediu de 5.6 ± 0.4 zile (95% CI:4.612–6.619), iar periodicitatea lor de 30.2 ± 0.6 zile (95% CI:28.97–31.49). La toate pacientele algodismenoreea s-a stabilit odată cu apariția menstruației având un caracter ciclic. La 8(61.5%) paciente între ciclul menstrual au fost eliminări hemoragice cu conținut purulent. Valorile medii ale indicelui masei corporale (Body Mass Index (BMI) a constituit $21.6 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ (95% CI:20.61-22.71), iar pubertatea după scara Tanner JM a corespuns: gradul III - 1(7.7%), gr.IV – 3(23.1%) și gr. V – 9(69.2%) cazuri. În toate pacientele la examenul rectal au fost prezente formațiuni chistice (lichidiene), dureroase la palpare. La 9(69.2%) din paciente – formațiunea se palpa și în cavitatea abdominală, iar la 4(30.8%) cu sediu mai sus de ombilic. Prin metode clinice și radiologice (USG, TC, IRM) a fost precizat volumul hematocolposului. Ocluzia completă a hemivaginului s-a depistat în 5(38.5%) cazuri iar în 8(61.5%) – obstrucție parțială, diferența fiind statistic neveridică ($p=0.2568$). La momentul diagnosticării sindromului HWW, vârsta medie a pacientelor cu ocluzie completă a hemivaginului a fost statistic veridic ($p<0.01$) mai mică, decât la cele cu obstrucție parțială - 12.8 ± 0.6 (95% CI:11.18–14.42) vs. 17.8 ± 0.4 (95%CI:16.68–18.82) ani.

Raportul situării hematocolposului pe dreapta se întâlnea mai frecvent decât pe stângă și a constituit respectiv 9(69.2%) vs. 4(30.8%), însă diferența este statistic neveridică ($p=0.1152$). Conform examenului radiologic dimensiunile maxime ale hematocolposului au variat de la 72 până la 176 mm și a constituit în mediu 116.1 ± 12.7 mm (95% CI:88.40–146.6), pe când cele minime – 72.5 ± 6.6 mm (95% CI:58.77–86.31). După extensia hematocolposului pacientele s-au repartizat astfel: hematocolpos + hematometra – 13/13(100%) cazuri, hematocolpos + hematometra + hematosalpinx – 4/13(30.8%) și hematocolpos + hematometra + hematosalpinx + sânge în cavitatea bazinului mic – 3/13(23.1%) cazuri. Tratamentul chirurgical a fost obligatoriu în deschiderea și drenarea hematocolposului, împreună cu excereza parțială sau subtotală a septului vaginal asimetric. Volumul de sânge evacuat a constituit $\approx 780.8 \pm 155.2$ ml (de la ≈ 150 până la ≈ 1800).

Menționăm că varianta clasică a sindromului HWW (*uterus didelphys*) s-a întâlnit statistic veridic mai frecvent ($p=0.0012$), decât cea neclasică (*uter bicorn*) constituind respectiv 11/13(84.6%) vs. 2/13(15.4%). Pacientele cu varianta a doua a sindromului HWW, după deschiderea și drenarea hematocolposului au beneficiat de metroplastia după Strassmann. În 2(15.4%) cazuri după deschiderea hematocolposului prin abord laparoscopic s-a efectuat sanarea cavității abdominale începând cu hemoperitoneumul pelvin (refluxul utero-salpingo-peritoneal) și pentru stadializarea endometriozei posibile. Endometrioza pelvină s-a depistat în trei cazuri (23.1%), de gr. I (n=2) și de gr. II (n=1) după rAFS și punctajul mediu a constituit – 5.3 ± 0.9 puncte (de la 4 până la 7). Focarele endometriozei peritoneale se realizau cu utilizarea coagulatorului monopolar. În toate cazurile s-a stabilit regresia simptomelor postoperator

precoce cu micșorarea semnificativă a scorului Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) – 7.4 ± 0.3 vs. 1.8 ± 0.1 ($p < 0.0001$). Durata medie de spitalizare a acestor paciente a constituit 4.4 ± 0.4 zile (de la 2 până la 7) [34].

4.4. Tratamentul septurilor vaginale neobstructive. În cercetarea noastră septurile vaginale neobstructive (SVL și SVTI) din numărul total de anomalii Mülleriene au avut o incidență de 32 (10.3%) cazuri. Vârsta medie în grupul de paciente luate în cercetare a constituit – 24.3 ± 0.9 ani (95% CI: 22.43–26.26) iar valoarea medie a indicelui masei corporale (Body Mass Index – BMI) a alcătuit 21.6 ± 0.7 kg/m² (95% CI: 20.13–23.08), pe când pubertatea după scara Tanner JM a corespuns gr. V ($n=31$, 96.9%) și numai într-un singur caz (3.1%) – gr. IV ($p < 0.0001$).

Menționăm faptul că SVL se întâlneau mai frecvent decât SVTI și a constituit 20 (62.5%) vs. 12 (37.5%), însă diferența lor este la limitele neveridicității statistice ($p=0.0793$). După caracteristicile anatomice septurile vaginale longitudinale totale (de la colul uterin până la intrarea în vagin) comparativ cu cele parțiale erau mai frecvente și au alcătuit respectiv – 18 (90%) vs. 2 (10%), diferența este statistic veridică ($p < 0.0001$). În ambele cazuri ale septurilor vaginale longitudinale incomplete aceste malformații au fost clasificate ca înalte (de la colul uterin până la orice nivel a vaginului, dar nu ajunge până la *introitus*).

În grupul septurilor vaginale longitudinale, majoritatea cazurilor ($n=18$, 90%) s-au caracterizat prin prezența simptomelor cauzate de existența septului și numai în două cazuri (10%) această anomalie a fost depistată ocazional la examenul radiologic și cel vaginal. Simptomul de bază ale septurilor vaginale longitudinale a fost dispareunia, care s-a întâlnit în 13 (72.2%) cazuri, iar celelalte 5 (27.8%) paciente menționau dificultăți în timpul actului sexual sau la introducerea tampoanelor vaginale ($p=0.0184$). Toate pacientele cu septuri vaginale longitudinale simptomatice ($n=18$) au fost rezolvate chirurgical în mod programat cu anestezie generală. La etapa primară a intervenției chirurgicale se asigură un acces adecvat și vizualizarea septului. Etapa următoare consta în aplicarea penselor de tip Billroth la nivelul mucoasei vaginale. După care septul longitudinal era excizat cu aplicarea suturilor hemostatice cu folosirea suturilor sintetice resorbabile (Vicryl®, Dexon®). Grosimea medie a septurilor vaginale longitudinale a alcătuit 5.9 ± 2.3 mm (de la 5 până la 9).

În grupul anomaliilor combinate – SVL cu sept uterin total (tip IV după Perino A. ș.a., 2014) în majoritatea cazurilor (7/8, 87.5%) a fost efectuată intervenția chirurgicală în două etape (excizia septului vaginal cu metroplastia ulterioară) și numai la o singură pacientă s-a efectuat intervenția reconstructivă unimomentană. Efectuarea intervențiilor etapizate la acest grup de paciente se explică prin caracterul manifestărilor clinice – la prima etapă dispareunia, ulterior – dereglările funcției fertile. Septurile vaginale transversale incomplete se manifestau în majoritatea cazurilor prin dispareunie ($n=10$, 83.3%) și numai în două cazuri (16.7%) s-a depistat algodismenoree, diferența este statistic veridică ($p=0.0033$). După caracteristicile anatomice ale SVTI ($n=12$), cele joase erau mai frecvente statistic veridic mai des ($p=0.0391$), decât cele medii constituind respectiv – 9 (75%) vs. 3 (25%) cazuri.

Grosimea medie a septurilor vaginale transversale incomplete a alcătuit – 7.8 ± 1.1 mm (de la 5 până la 15), totodată, a fost observat faptul că septurile medii au fost puțin mai subțiri decât cele joase și acest indice a alcătuit respectiv – 5.7 ± 0.7 vs. 8.5 ± 1.3 mm ($p=0.2824$). Distanța de la intrarea în vagin până la nivelul septurilor vaginale transversale incomplete joase a constituit – 11.8 ± 1.8 mm (de la 7 până la 25), iar pentru cele situate în porțiunea medie a vaginului – 51.1 ± 3.4 mm (de la 45 până la 57). Diametrul mediu al orificiului neobliterat al vaginului a

alcătuit 7.8 ± 1.1 mm (de la 2 până la 13). Etapele principale ale tratamentului chirurgical al SVTI au inclus : (1) identificarea orificiului neobliterat al vaginului; (2) incizia septului în sens orizontal la orele 3 și 9 cu excizia lui circulară până la nivelul mucoasei vaginale cu hemostaza definitivă (coagulare monopolară, aplicarea suturilor hemostatice cu utilizarea materialului de sutură sintetic resorbabil); (3) ca etapă finală – controlul eficacității corecției chirurgicale.

Septurile vaginale transversale statistic veridic mai des ($p=0.0033$) reprezintă anomalii izolate, decât în combinație cu alte malformații, frecvența lor fiind respectiv în 10(83.3%) vs. 2(16.7%) cazuri. Anomaliile asociate au fost prezentate în ambele cazuri cu extrofia vezicii urinare, cu intervenții chirurgicale reconstructive efectuate în copilărie.

5. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL ANOMALIILOR UTERINE SIMETRICE ȘI ASIMETRICE

5.1. Rolul ultrasonografiei tridimensionale și imagisticii prin rezonanța magnetică în diagnosticul anomaliilor de dezvoltare a uterului. În cercetarea dată USG 3D a fost efectuată la 31 de paciente cu anomalii de dezvoltare a uterului și rezultatele au fost comparate: (1) cu datele IRM în cazul folosirii lor combinate ($n=30$) și (2) cu rezultatele reviziei intraoperatorii în cazul efectuării intervențiilor reconstructive ($n=27$). Datele USG 3D au determinat următoarele forme de malformații: sept intrauterin (ESHRE/ESGE clasa U2) – 13(41.9%), uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0) – 12(38.7%), uter arcuat (ESHRE/ESGE clasa U1c) – 4(12.9%) și uter dublu (ESHRE/ESGE clasa U3C2) – 2(6.5%). Pentru diferențierea categoriilor anomaliilor de dezvoltare a uterului au fost folosite criteriile descrise de Ludwin A. ș.a. (2013).

În grupul uterului septat (ESHRE/ESGE clasa U2, $n=13$) au fost stabilite următoarele subcategorii ale anomaliei: sept intrauterin parțial (clasa U2aC0) – 4(30.8%), sept intrauterin total (clasa U2bC0) – 4(30.8%), sept intrauterin și a colului total (clasa U2bC1) – 3(23.1%) și sept intrauterin, a colului uterin și a vaginului (clasa U2bC1V1) – 2(15.3%) (Fig.5.1). Trebuie de menționat, că în majoritatea cazurilor de anomalii din clasa U2 s-a identificat un contur extern normal (fundul convex) ($p=0.0012$) și într-un număr nesemnificativ de cazuri – plat, respectiv – 11(84.6%) vs. 2(15.4%).



Fig. 5.1. USG 3D (plan coro-nal): uter septat (clasa U2bC1V1)

Fig. 5.2. USG 3D: uter bicorn parțial (ESHRE/ESGE clasa U3a)

Fig. 5.3. USG 3D: uter dublu (uterus didelphys*)

A doua după frecvență anomalie a uterului a fost uterul bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0, $n=12$), care a fost determinat în trei variante: parțial bicorn (clasa U3aC0) – 8(66.7%) (Fig.5.2), total bicorn (clasa U3bC0) – 3(25%) și așa numitul uter hibrid (clasa U3cC0) – 1(8.3%). Această categorie de anomalie se caracteriza prin prezența unei indentații în regiunea fundală cu formarea a două cavități simetrice care se unesc în una singură în regiunea supracervicală cu prezența a unui singur col uterin (C0). Uterul arcuat (ESHRE/ESGE clasa U1c, $n=4$) s-a vizualizat în toate cazurile cu un contur extern normal, iar din partea cavității uterine a fost apreciată o indentație

fundică cu o lungime medie – 12.3 ± 0.6 mm (95%CI:10.25–14.25). Mai rar a fost depistat uterul dublu (*uterus didelphys*) (ESHRE/ESGE clasa U3C2, n=2). După datele USG 3D această anomalie se caracterizează prin prezența a două cavități uterine care nu se contopesc între ele și au două coluri uterine (Fig.5.3).

La revizia intraoperatorie a organelor bazinului mic (n=27) a fost stabilită o coincidență deplină a subcategoriilor anomaliilor uterine cu datele examinării prin IRM (Cohen's kappa index=1), astfel indicii informativității pentru această metodă au constituit: Sensibilitatea (Se) = $a/(a+c) = 27/27+0 = 100\%$ și Specificitatea (Sp) = $d/(b+d) = 27/0+27 = 100\%$. În studiul prezent examinarea cu IRM a constituit o etapă din algoritmul de diagnostic al anomaliilor uterine simetrice (n=58). În baza IRM au fost determinate următoarele anomalii uterine în ordine descrescătoare a frecvenței de apariție: uter septat – 34(58.6%), uter bicorn – 16(27.7%), uter arcuat – 6(10.3%) și uter didelf – 2(3.4%). Adăugător, în două cazuri s-au stabilit anomalii satelite ale tractului urinar – agenezia rinichiului drept.

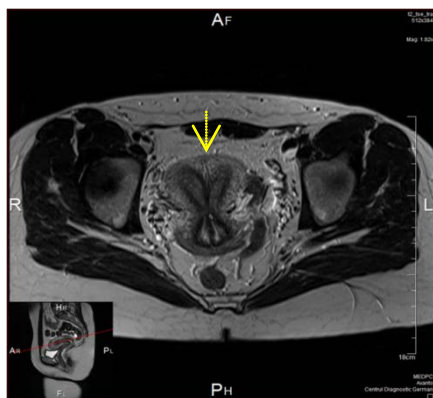


Fig. 5.4. IRM (proiecție axială): uter septat total cu implicarea colului uterin (ESHRE/ESGE clasa U2bC1). Conturul extern a uterului (→)

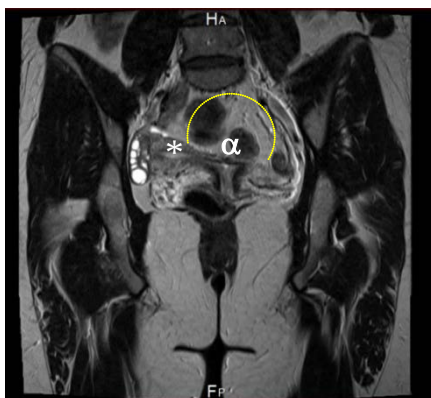


Fig. 5.5. IRM (proiecție fron-tală): uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3b), cornul drept (*)

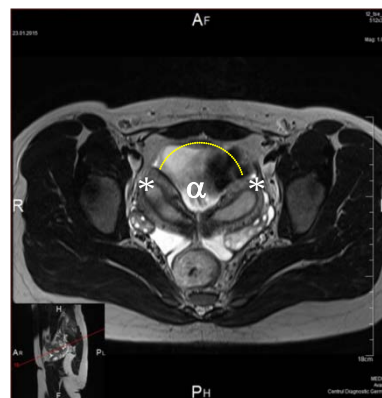


Fig. 5.6. IRM (proiecție axială): uter dublu (*uterus didelphys**), tip ESHRE/ESGE clasa U3C2V1

Uterul septat (ESHRE/ESGE clasa U2, n=34) la IRM (Fig.5.4) se caracteriza printr-un contur extern normal, plat sau puțin concav (nu mai mult de 50% din grosimea miometrului), cu prezența unui sept incomplet sau complet în cavitate, cu posibila extindere până la orificiul extern a canalului cervical sau chiar a vaginului. Aprecierea conturului extern al uterului în cazul clasei U2 a demonstrat că în majoritatea cazurilor se vizualiza un contur normal (n=29, 85.3%), iar cel plat sau ușor concav au fost – 4(11.8%) și 1(2.9%) cazuri respectiv. La examinarea mai detaliată a acestei anomalii au fost stabilite următoarele subcategorii: sept parțial (ESHRE/ESGE clasa U2aC0) – 18(52.9%); sept intrauterin longitudinal total (ESHRE/ESGE clasa U2bC0) – 5(14.7%); sept intrauterin total cu sept cervical (ESHRE/ESGE clasa U2bC1) – 8(23.6%) și sept intrauterin total cu sept cervical și sept longitudinal vaginal total (ESHRE/ESGE clasa U2bC1V1) – 3(8.8%). Astfel, subcategoria C0 (col normal) se vizualiza statistic veridic mai des ($p=0.0072$) decât subcategoria C1 (col septat) iar frecvența lor a constituit respectiv – 23(67.6%) vs. 11(32.4%). Din punct de vedere morfologic, septul este format din țesut muscular sau fibros, și am observat că în majoritatea cazurilor porțiunea proximală a septului este formată preponderent de țesut muscular (un semnal identic cu cel al miometrului) și se transformă în țesut fibros în porțiunea distală.

Următorul grup de anomalii după numărul cazurilor (n=16) a inclus uterul bicorporal (ESHRE/ESGE clasa U3), în terminologia clasică „uter bicorn”. La IRM această categorie de

anomalii uterine (Fig. 5.5) este prezentată prin două cavități simetrice cu păstrarea anatomiei radiologice a uterului normal, unite distal, și un col uterin. Acest tip de anomalie apare sub formă de trei variante: parțial (clasa U3a), total (clasa U3b) și așa numitul uter hibrid – uter bicorn cu sept intrauterin (clasa U3c). Frecvența lor a constituit 11(68.8%) vs. 4(25%) vs. 1(6.2%) caz respectiv. Ambele coarne uterine sunt divergente și sunt amplasate la o distanță mai mare de 4 cm unul față de celălalt (cu o despicătură adâncă). În cazul subcategoriei U3b indicele α a atins 180° , însă prezența unei cavități unice în regiunea supracervicală și C0 au permis de a diferenția această anomalie de uterul dublu (*uterus didelphys*). Conturul extern al uterului în cazul clasei U3 este determinant în diagnosticul diferențial cu clasa U2.

Cel de al treilea ca frecvență grup a inclus uterul arcuat (ESHRE/ESGE clasa U1c, n=6) care se caracterizează prin prezența unei indentații fundale externe a uterului care prezintă $\approx 50\%$ din grosimea miometrului. În ultimul grup au fost incluse două cazuri de „uter bicorporal total” (ESHRE/ESGE clasa U3C2) în terminologia clasică „uter dublu” (*uterus didelphys*). La IRM acest tip de anomalie (Fig.5.6) se caracterizează prin prezența a două cavități care nu se unesc între ele și cu prezența a două coluri uterine (C2). Mai mult ca atât, în ambele cazuri se vizualizau septuri vaginale longitudinale neobstructive (ESHRE/ESGE clasa U3C2V1). Revizia intraoperatorie (n=54) a constatat coincidența exactă a subcategoriilor de anomalii uterine apreciate preoperator de IRM (Cohen's kappa index=1), prin urmare indicii de informativitate a acestei metode au constituit: Sensibilitatea (Se) = $a/(a+c) = 54/54+0 = 100\%$ și Specificitatea (Sp) = $d/(b+d) = 54/0+54 = 100\%$.

5.2. Particularitățile tratamentului chirurgical al anomaliilor simetrice ale uterului. În cadrul studiului prezent operații reconstructive pentru anomalii simetrice de uter (metroplastii transabdominale) s-au efectuat la 171 de paciente, ceea ce a constituit 54.9% din numărul total de ADM incluse în cercetare. Aici nu au fost incluse două cazuri în care corecția anomaliilor uterului s-a realizat în timpul operației cezariene, acestea fiind analizate la capitolul respectiv al lucrării. Vârsta pacientelor selectate pentru metroplastie transabdominală a constituit în mediu 27.7 ± 0.4 ani (95% CI: 26.96–28.51). Cea mai frecventă indicație pentru efectuarea operațiilor reconstructive pe uter a fost boala abortivă, diferența cu alte indicații cum ar fi sterilitatea (I+II) este statistic semnificativă ($p=0.0304$) - 96(56.1%) vs. 75(43.9%) cazuri. O tendință similară se păstrează și la compararea pe subgrupuri: boala abortivă vs. sterilitatea I ($p<0.0001$), boala abortivă vs. sterilitatea II ($p<0.0001$) și sterilitatea I vs. sterilitatea II ($p<0.0001$).

Conform clasificării lui Perino A. ș.a. (2014), printre cele 98(57.3%) de cazuri de uter septat analizate s-au determinat următoarele variante: tipul I (uter septat parțial sau clasa U2aC0 după ESHRE/ESGE, 2013) – 66(67.3%) de cazuri; tipul II (sept intrauterin total până la nivelul colului uterin sau clasa U2bC0 după ESHRE/ESGE, 2013) – 14(14.3%); tipul III (sept intrauterin total cu implicarea colului uterin sau clasa U2bC1 după ESHRE/ESGE, 2013) – 10(10.2%) și tipul IV (sept intrauterin total cu implicarea colului și sept vaginal longitudinal total sau clasa U2bC1/2V1 după ESHRE/ESGE, 2013) – 8(8.2%) cazuri. Așadar, uterul septat parțial (de tip I) se înregistrează mult mai frecvent ($p<0.0001$) decât toate celelalte variante în sumă (II+III+IV). Conform clasificării ESHRE/ESGE (2013), analiza detaliată a clasei U2bC1/2V1, a demonstrat că din numărul general de cazuri cu sept intrauterin total în combinație cu sept vaginal longitudinal total (n=8), statistic veridic mai des ($p=0.0101$) se înregistrează varianta cu sept în colul uterin în comparație cu duplicarea colului uterin, constituind 7(87.5%) vs. 1(12.5%)

cazuri respectiv, și prima variantă a uterului septat s-a întâlnit mai des decât a doua și a constituit – 85.7% vs. 14.3%, diferența fiind statistic veridică ($p=0.0291$).

Cea de a doua după frecvență anomalie a uterului, selectată pentru operațiile reconstructive, a fost uterul bicorn ($n=51$, 29.8%), s-a stabilit că uterul bicorporal parțial (clasa U3a după ESHRE/ESGE, 2013) a fost diagnosticat statistic veridic mai des ($p<0.0001$) decât cel total (clasa U3b) și așa numitul uter hibrid – uter bicorporal cu sept longitudinal (clasa U3c), aceste subcategorii au alcătuit respectiv – 41(80.3%) vs. 5(2.9%) vs. 5(2.9%). Intervențiile chirurgicale s-au efectuat în regim de program, cu anestezie generală sau peridurală. Abordul chirurgical a fost după Pfannenstiel sau în varianta de minilaparotomie. Din numărul total de metroplastii transabdominale, metoda descrisă de Bret A.J. și Guillet B. (1959) a fost efectuată în 97(56.7%) cazuri, tehnica Strassmann P. (1907) a fost utilizată în 70(40.9%) reconstrucții, Mathieu J., Duparc J. (1959) – 2(1.2%), Tompkins P. (1961) – 1(0.6%) și Jones H.W., Jr. & Jones G.E.S. (1953) – 1(0.6%) cazuri. Din numărul total de intervenții reconstructive, metroplastiile izolate au fost efectuate în 103(60.2%) cazuri, iar intervențiile simultane (pe ovare, trompe) – 68(39.8%) cazuri. Analiza intervențiilor chirurgicale simultane pe organele pelviene au inclus: excerze de ovare – 22(32.4%), miomectomii – 16(23.5%), salpingoovarioliză – 13(19.1%), diatermocoagularea ovarelor – 11(16.2%) și tubectomii – 6(8.8%).

Diminuarea hemoragiei intraoperatorii în metroplastii ($n=102$, 59.6%) s-a reușit prin două metode de reducere a fluxului sangvin: (1) turnichet mecanic – blocarea selectivă temporară a fluxului sangvin prin pensarea *aa. uterinae ascendens* și ramurilor ei în regiunea *lig. ovarii proprium* cu utilizarea pensei Satinski ($n=62$, 60.8%); și (2) turnichetă farmacologică – aplicarea intravaginală a Misoprostolului (Cytotec®) în doză de 200 mcg cu 60 minute înainte de intervenția chirurgicală ($n=40$, 39.2%). În aplicarea turnichetului mecanic se efectua deblocarea fluxului sangvin (reperfuzia uterului) și se evalua intensitatea sângerării pe linia de sutură. Timpul mediu de blocare a fluxului sangvin în metroplastii a fost de 17.9 ± 0.7 min. (95% CI:16.53–19.34). În vederea unei hemostazii definitive și pentru profilaxia procesului aderentțial în bazinul mic, la etapa finală a metroplastiilor pe linia de sutură în 111(64.9%) intervenții reconstructive pe uter au fost folosite trombina – 57(51.4%), adeziv fibrinic – 31(27.9%), plăci de collagen (Stypro®, Germany) în combinație cu trombina – 7(6.3%), celuloză oxigenată (Pahacel®, Turkey; Equitamp®, The Netherlands) – 7(6.3%), plăci de collagen – 6(5.4%), combinarea collagenului cu adeziv fibrinic (TachoComb®) – 3(2.7%). În acest context trebuie de menționat că hemoragia intraoperatorie în tot lotul de studiu a fost de 227.1 ± 4.4 ml (95% CI:218.4–235.8). În grupul unde s-au folosit metodele de reducere a fluxului sangvin uterin acest indice a fost statistic veridic mai mic ($p<0.0001$) decât în grupul unde acest moment tehnic nu s-a efectuat și a constituit – 204.8 ± 5.5 ml (95% CI:193.9–215.6) vs. 260.1 ± 5.4 ml (95% CI:249.3–270.9). Comparând hemoragia intraoperatorie în dependență de metoda reducerii fluxului sangvin uterin a fost stabilit, că în cazul ocluziei mecanice acest indice a fost puțin mai jos decât în cazul turnichetului farmacologic – 199.2 ± 7.1 ml (95% CI:184.9–213.5) vs. 213.5 ± 8.4 ml (196.5–230.5), însă diferența nu este statistic veridică ($p=0.1836$). În cadrul operațiilor cezariene la diferite etape după metroplastie, în grupul unde s-au folosit substanțele hemostatice (antiaderențiale) a fost stabilită o valoare statistic veridică ($p<0.0001$) mai mică a indicelui IAP după Cocolini F. ș.a. (2013) în comparație cu grupul unde aceste substanțe nu s-au folosit – 1.9 ± 0.2 (95% CI:1.544–2.323) vs. 6.1 ± 0.3 (95% CI:5.613–6.492).

5.3. Rezultatele corecției chirurgicale a anomaliilor uterine asimetrice. În cercetarea dată, uterul unicorn a fost identificat la 11 paciente, ceea ce a constituit 3.5% din numărul total de ADM. Vârsta pacientelor cu uter unicorn de toate clasele a variat de la 16 până la 37 de ani și în medie a fost de 28.8 ± 1.6 ani (95% CI:25.32–32.32). În cazul prezenței cornului rudimentar (clasele IIa, IIb, IIc după AFS) pacientele au fost mai tinere ($p=0.0713$) decât în cazul lipsei lui (IID) cu vârsta medie de 25.1 ± 3.2 ani (95% CI:14.85–35.15) vs. 31.1 ± 1.1 ani (95% CI:28.12–33.88) respectiv. Mai mult ca atât, în 90.9% pacientele au avut o vârstă mai mare de 20 de ani ($p=0.0003$).

Manifestările clinice ale acestei anomalii pe deplin depind de clasa malformației. Așa, în clasa IID (B) în majoritatea cazurilor s-au determinat probleme ce țin de fertilitatea pacientelor – 6(85.7%) și numai într-un caz (14.3%) – algodismenoree, diferența este statistic veridică ($p<0.05$). În același timp, în grupul pacientelor cu corn rudimentar a prevalat algodismenoreea ($n=3$, 75%) inclusiv la o pacientă în combinație cu sarcină stagnată în cornul rudimentar și într-un caz boala abortivă ($p=0.4857$).

Trebuie menționat că în diagnosticul uterului unicorn și al variantelor lui a fost utilizat tot spectrul metodelor radiologice de diagnostic (neinvazive), inclusiv histerosalpingografia ($n=8$), USG 2D ($n=7$), USG 3D ($n=4$) și IRM ($n=2$). În majoritatea cazurilor ($n=10$, 90.9%), au fost folosite metode combinate de diagnostic și numai într-un singur caz de sarcină stagnată în cornul rudimentar, a fost suficientă ultrasonografia transvaginală pentru diagnosticul definitiv. La analiza datelor radiologice obținute după HSG a fost stabilit că orientarea orizontală a uterului a fost determinată mai des decât cea verticală și a constituit respectiv 7/8(87.5%) vs. 1/8(12.5%) ($p=0.0101$). Ținând cont de faptul că în baza HSG este imposibil de a stabili subcategoria anomaliilor, următoarea etapă a examinării a inclus obligator efectuirea USG și/sau IRM. Folosirea IRM în algoritmul diagnostic a permis de a confirma suplimentar informativitatea diagnostică înaltă a acestei metode. Uterul unicorn se vizualiza în formă de „banană” înclinată lateral, cu prezența cornului rudimentar cavitat și conexiunea dintre ele în formă de cordon fibros, ce corespunde clasei A1b/IIb (lipsa legăturii dintre cavitățile endometriale a uterului unicorn și a cornului rudimentar). Mai mult ca atât, se constata o îngroșare neuniformă a peretelui (miometrului) cornului rudimentar, ceea ce denotă prezența adenomiozei.

La distribuirea pe clase a acestei anomalii s-au constatat următoarele: uter unicorn fără corn rudimentar (IID după AFS sau B după clasificarea Khati NJ ș.a., 2012) – 7(63.6%) cazuri, uter unicorn ce nu comunică cu cornul rudimentar cavitat, acoperit cu endometru funcțional (IIb sau A1b) – 2(18.2%), uter unicorn care comunică cu cornul rudimentar cavitat, acoperit cu endometru funcțional (IIa sau A1a) – 1(9.1%) caz și uter unicorn cu corn rudimentar necavitat, fără endometru (IIc sau A1a) – 1(9.1%) caz. Veridicitatea frecvenței subcategoriilor uterului unicorn a constituit pentru clasele IID (B) vs. IIb (A1b) ($p=0.0567$) și IID (B) vs. IIa (A1a) vs. IIC (A2) ($p=0.0101$). În baza metodelor radiologice la 3/11(27.3%) paciente au fost depistate anomalii ale tractului urinar (agenezia rinichiului).

În aspect tactic am ținut cont de principiul că prezența cornului rudimentar cu cavitat, acoperit de endometru funcțional (subclasele IIa, IIb) reprezintă indicații pentru intervenție chirurgicală, și înlăturarea lui este rezonabilă din trei puncte de vedere: (1) înlăturarea cauzei dismenoreei; (2) profilaxia endometriozei (adenomiozei); (3) profilaxia unei eventuale sarcini în cornul rudimentar [35]. Ținând cont de lipsa informației despre componenta morfologică a cornului uterin rudimentar au fost efectuate studii imunohistochimice suplimentare (anticorpi

monoclonali la expresia CD10, desmina, CK7, PrR, ER α , Ki-67) și au fost stabilite următoarele regularități în toate cazurile. Astfel, la folosirea anticorpilor monoclonali la CD10 s-a stabilit o expresie difuză a stromei citogene (+++). Mai mult ca atât, se manifesta o colorare intensivă în stroma citogenă în cazul folosirii anticorpilor la desmină. În cazul utilizării CK7 – o colorare intensivă în glandele endometriale. În cazul folosirii anticorpilor monoclonali la PrR – colorare intensivă a nucleelor în glandele endometriale și stroma citogenă. La calcularea indexului Allred DC ș.a. (1998) a fost stabilit că indicele mediu a Total Score (TS) a fost de 7.3 ± 0.3 (95% CI:5.899–8.7.68), pentru Proportion Score (PS) – 4.7 ± 0.3 (95% CI:3.232–6.101) și pentru Intensity Score (IS) – 2.7 ± 0.3 (95% CI:1.232–4.101). În cazul aprecierii expresiei ER α - colorare difuză pozitivă în stroma citogenă și glandele endometriale. Indexul Allred DC ș.a. (1998) a constituit 7 (PS=2, IS=5). În cazul studierii activității mitotice cu folosirea Ki-67 (MIB-1) – expresie pozitivă în glandele endometriale și stroma citogenă cu o valoare în toate cazurile >50%. Un profil imunohistochimic identic s-a observat și în focarele de adenomioză, situate în miometrul coarnelor uterine. Așadar, rezultatele studiilor morfologice și imunohistochimice efectuate la studierea cornului uterin cavitat au constituit o dovadă obiectivă a două afirmații: (1) particularitățile anatomice stabilite confirmă riscul potențial al dezvoltării sarcinii și adenomiozei în această formațiune și totodată (2) necesitatea înlăturării lor.

5.4. Forme rare de anomalii ale ductului Müllerian (uterul Robert). În limitele acestui studiu a fost demonstrat că septul uterin asimetric cu formarea unei cavități închise (uterul Robert) se referă la o malformație extrem de rară a ADM și a fost întâlnită în două cazuri, ce a constituit 0.6% din numărul total de paciente cu anomaliiile organelor genitale feminine. În primul caz anomalia a fost corejată în timpul operației cezariene, în al doilea - s-a efectuat metroplastia Strassmann.

6. REZULTATELE TARDIVE ALE CORECȚIEI CHIRURGICALE A ANOMALIILOR CONGENITALE ALE ORGANELOR GENITALE FEMININE

6.1. Rezultatele tardive ale corecției chirurgicale a anomaliilor de dezvoltare ale uterului prin prisma restabilirii funcției reproductive. Am analizat apoi rezultatele metroplastiilor transabdominale practicate în limitele acestui studiu la 161 din 171(94.2%) de paciente prin prisma restabilirii funcției reproductive în perioada postoperatorie. Astfel am constatat că 121(75.2%) din aceste paciente sarcina a survenit în mediu peste 23.7 ± 2.3 luni (95%CI:19.17-28.23). Trebuie de menționat faptul că apariția sarcinilor după corecția chirurgicală a anomaliilor uterine a corespuns *de facto* cu prognozarea acestora emisă după metoda Kaplan-Meier. După datele acestui pronostic, maxima de vârf pentru șansa de instalare a sarcinilor se produce în primele 24 luni după metroplastie. (Fig.6.1).

Analiza ulterioară a determinat factorii care influențează funcția reproductivă după metroplastii și termenele de apariție a sarcinii în perioada postoperatorie în dependență de subcategoriile anomaliilor. Astfel, a fost stabilit că după efectuarea metroplastiilor în caz de uter septat, sarcina s-a instalat la 79/95(83.2%) paciente, ceea ce diferă de funcția reproductivă postoperatorie după corecția chirurgicală a uterului arcuat și bicorporal și acest indice a constituit 15/20(68.2%) vs. 27/46(58.7%) respectiv, datele fiind statistic veridice ($p < 0.05$). Un moment de consemnat ar fi că după metroplastiile efectuate pentru uter septat asociat cu boala abortivă frecvența sarcinilor a fost mai înaltă decât în cazul combinării uterului septat cu sterilitate I – 94.5% vs. 57.1% ceea ce este statistic veridic ($p < 0.0001$).

O regularitate analogică a fost stabilită și în cazul uterului bicorn, unde în boala abortivă după metroplastii sarcinile s-au întâlnit mai des decât în caz de asociere a acestei anomalii cu sterilitate I, iar restabilirea funcției fertile în ambele grupuri de paciente a constituit 17/23(73.9%) vs. 8/21(38.1%), ceea ce semnifică o diferență statistic validă ($p=0.0319$). După metroplastiile efectuate pentru uter arcuat acești indici au fost de 86.7% vs. 50% ($p=0.1783$). Totalizând datele de restabilire a funcției fertile în perioada postoperatorie am stabilit că *de facto* sarcinile s-au produs mult mai des ($p<0.0001$) în grupul cu boala abortivă (82/93, 88.2%) și sterilitate II (13/15, 86.7%) decât în grupul de paciente cu sterilitate I (26/53, 49.1%).

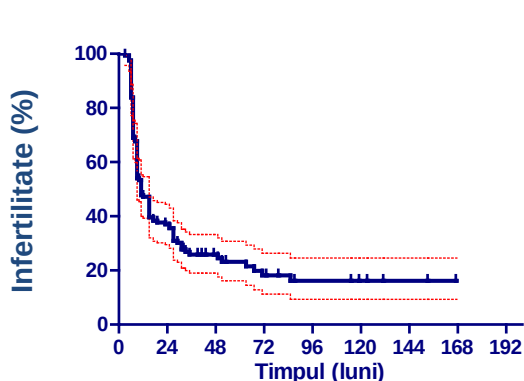


Fig. 6.1. Prognostarea sarcinilor după metroplastii (metoda Kaplan-Meier)

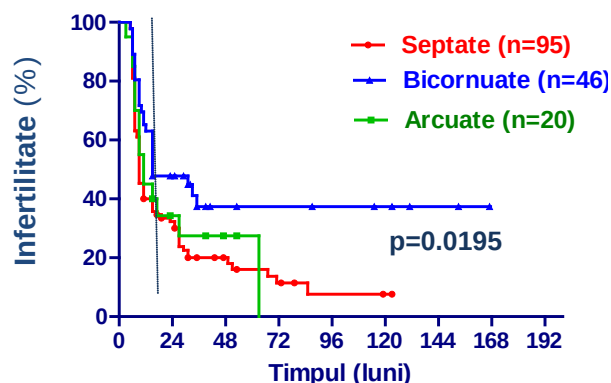


Fig. 6.2. Prognostarea sarcinilor după metroplastii în funcție de forma anomaliei (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

Mai mult ca atât, s-a apreciat că și intervalul de timp după metroplastiile pentru uter septat și arcuat și până la instalarea sarcinilor este statistic veridic mai mic ($p=0.0344$, testul ANOVA), decât în cazul uterului bicorn. Indicele urmărit a constituit pentru aceste tipuri de anomalii 20.1 ± 2.4 luni (95% CI:15.40–24.83); 19.2 ± 3.9 (95% CI:10.99–27.41) și, respectiv, 33.1 ± 5.9 luni (95% CI:21.04–45.09). În cazul prognozării sarcinilor după metroplastii în funcție de subcategoriile anomaliilor uterului cu folosirea metodei Kaplan-Meier rezultatele corespund absolut identic celor *de facto*, adică restabilirea funcției reproductive este mult mai scăzută în cazul uterului bicorporal, ceea ce este statistic veridic ($p<0.05$) și după acest scenariu $\approx 40\%$ cazuri nu vor avea sarcini după corecția chirurgicală a anomaliei. Mai mult ca atât, în toate grupurile anomaliilor uterine apogeul sarcinilor conform prognozării este în primii doi ani după metroplastii (Fig.6.2).

Aprecierea *de facto* a funcției reproductive după metroplastia transabdominală în cazul uterului septat (clasa U2 după ESHRE/ESGE) a stabilit că sarcina s-a instalat în cazul uterului septat parțial (U2aC0) la 51(78.5%) paciente, în cazul septului subtotal (U2bC0) – la 14(100%) paciente iar în cazul septului uterin total cu col septat (U2bC1) – 14(87.5%) cazuri. Analizând termenele apariției sarcinilor a fost stabilit că perioada de timp dintre metroplastică și sarcină este mai scurtă în cazul U2bC1 și U2bC0 în comparație cu U2aC0 și acest indice a constituit respectiv – 11.1 ± 2.4 luni (95% CI:6.031–16.34) vs. 13.4 ± 3.2 (95% CI:6.344–20.51) vs. 23.7 ± 3.3 (95% CI:17.24–30.27), însă diferența este statistic neveridică ($p=0.2602$, testul ANOVA). În cazul prognozării sarcinilor după metroplastiile efectuate pentru subcategoriile uterului septat cu folosirea metodei Kaplan-Meier a fost obținută o tendință analogică în restabilirea funcției

fertile, adică rezultate mai bune în cazul U2bC1 și U2bC0 comparativ cu U2aC0, însă aceste diferențe sunt la limita veridicității ($p=0.0632$).

Analiza ulterioară a rezultatelor metroplastiilor transabdominale în diferite subcategorii ale uterului bicorporal (clasa U3C0 după ESHRE/ESGE) a constatat că *de facto* sarcina s-a instalat în subcategoria U3a la 21(53.8%) paciente, în anomaliile clasei U3b – 4(100%) și în cazul uterului hibrid (U3c) – 2(66.7%), diferența fiind statistic neveridică ($p>0.05$, NS). Comparând termenele de sarcină după metroplastii în aceste categorii a fost stabilit că în cazul U3a acest indice a constituit în mediu 12.1 ± 1.7 luni, pentru U3b – 11.7 ± 1.6 luni și pentru U3c – 20.1 ± 13.1 luni ($p>0.05$, testul ANOVA). La prognozarea sarcinilor după metroplastii în diferite subcategorii a uterului bicorporal această tendință este analogică rezultatelor obținute *de facto*.

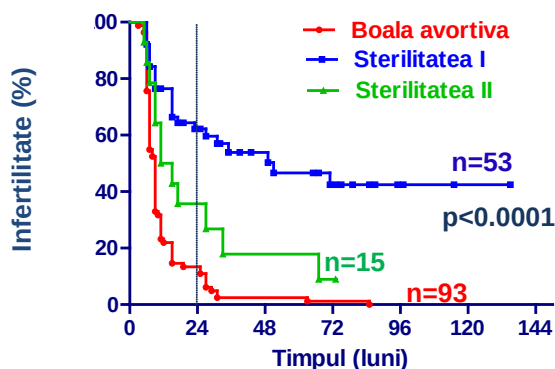


Fig. 6.3. Prognozarea sarcinilor după metroplastii în dependență de schimbările funcției reproductive în perioada preoperatorie (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

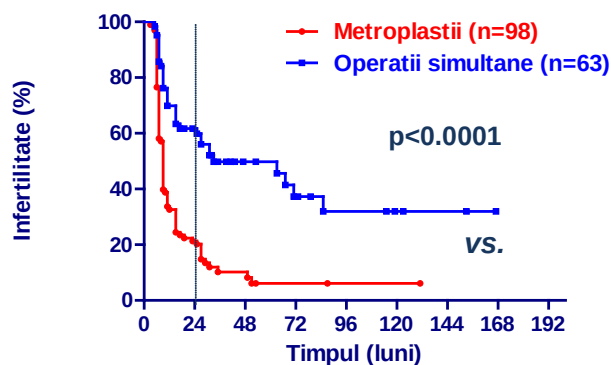


Fig. 6.4. Prognozarea gravidităților după metroplastiile izolate și operațiile simultane pe organele bazinului mic (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

În cazul prognozei gravidităților după metroplastii în funcție de schimbările funcției reproductive în perioada preoperatorie cu utilizarea metodei Kaplan-Meier, rezultatele pe deplin corespund cu rezultatele obținute *de facto*, adică restabilirea funcției fertile este mai favorabilă în cazul bolii avortive și sterilității II și apogeul sarcinilor se prognozează în primii doi ani după reconstrucția anomaliilor uterine, ceea ce este statistic veridic ($p<0.0001$). În același timp, în cazul sterilității primare se prognozează lipsa sarcinilor în $\approx 50\%$ cazuri (Fig.6.3). Concomitent a fost stabilit că graviditățile după metroplastii în grupurile cu avorturi spontane și sterilitate secundară *de facto* apar într-o perioadă de timp mai scurtă decât în cazul sterilității I și acest indice a constituit respectiv – 16.1 ± 1.9 luni (95% CI:12.29–19.88) vs. 20.9 ± 5.5 luni (95% CI:9.06–32.80) vs. 39.3 ± 5.1 luni (95% CI:29.22–49.34) fapt statistic veridic ($p<0.0001$, testul ANOVA).

Analiza mai detaliată a termenilor de restabilire a funcției fertile după intervențiile chirurgicale reconstructive pe uter în majoritatea cazurilor ($n=85$, 70.2%) a stabilit instalarea sarcinii pe parcursul primului an după operație și la 36(29.8%) – în termenii >12 săptămâni, diferența fiind statistic veridică ($p<0.0001$). În ultimul grup sarcinile au fost în termenii: 12–18 luni – 14(11.6%), 18–24 luni – 2(1.7%) și >24 luni – 20(16.5%).

Ținând cont de faptul că volumul operațiilor pe organele bazinului mic poate fi examinat ca un factor potențial ce acționează asupra restabilirii funcției fertile după operațiile reconstructive, a fost efectuată o analiză unde s-a constatat că procentul sarcinilor după metroplastiile izolate este cu mult mai mare decât după intervențiile simultane (ovare, trompe) și acest indice a fost de – 87/98(88.8%) vs. 34/63(53.9%) ceea ce este statistic veridic ($p<0.0001$).

Pornind de la premisa că volumul operațiilor reconstructive pe organele bazinului mic poate fi examinat ca un factor potențial deteriorant asupra funcției fertile, am efectuat o analiză asupra acestei circumstanțe și am constatat că procentul sarcinilor după metroplastiile izolate este cu mult mai înalt decât după intervențiile simultane (ovare, trompe): 87/98 (88.8%) vs. 34/63 (53.9%), adică s-a desprins o diferență de semnificație statistică ($p < 0.0001$). Mai mult, s-a remarcat că și termenul de producere a sarcinilor după metroplastiile izolate este mai scurt decât după operațiile simultane pe organele bazinului – 11.5 ± 0.9 luni (95% CI: 9.63–13.45) vs. 20.4 ± 3.6 luni (95% CI: 13.14–27.36; $p = 0.0057$). Prognozarea gravidităților după metroplastii și operații simultane pe organele bazinului mic cu folosirea metodei Kaplan-Meier (Fig. 6.4) a demonstrat că rezultatele scontate (frecvența și intervalul de timp) sunt similare cu cele reale (*de facto*) și demonstrează o restabilire veridică mai bună a funcției reproductive după metroplastiile izolate decât după operațiile combinate.

La analiza evoluției gravidității după metroplastii a fost observat că complicațiile pe parcursul sarcinilor se înregistrează mai frecvent ($p < 0.0001$) decât sarcinile normale și această corelație a constituit 113(93.4%) vs. 8(6.6%). Trebuie de menționat că pe parcursul sarcinii complicații singulare se întâlneau mai rar decât cele multiple (≥ 2) și au constituit 21(18.6%) vs. 92(81.4%) respectiv ($p < 0.0001$). Numărul mediu de complicații în timpul sarcinilor la o singură pacientă a fost de 3.8 ± 0.2 (95% CI: 3.08–3.81). Mai mult ca atât, în grupul uterului septat s-a constatat cel mai mare număr de complicații în timpul sarcinii ($p < 0.0001$), iar cea mai des întâlnită complicație a fost iminența de întrerupere a sarcinii în comparație cu disgravidia precoce ($p = 0.0027$).

De consemnat un moment valoros: sarcinile survenite după corecția chirurgicală a anomaliilor uterine s-au soldat mult mai frecvent cu nașteri la termen ($p = 0.0003$) decât cu nașteri premature – 75(61.9%) și, respectiv, 46(38.1%) de cazuri. În grupul de sarcini premature 44(36.7%) s-au finisat prin naștere prematură (32-37 săptămâni) și în 2(1.7%) cazuri s-au constatat sarcini oprite în evoluție (la termenul 8 și 16 săptămâni). Sarcinile premature s-au întâlnit mai frecvent după metroplastiile pe un uter septat ($n = 24$, 54.5%), decât în grupul operat pentru uter bicorporal ($n = 11$, 25%) și arcuat ($n = 9$, 20.5%), semnificația diferențelor dintre grupuri fiind respectiv – $p = 0.0038$ și $p = 0.0005$. Masa corporală a nou-născuților în cadrul nașterilor premature a fost în medie de 2420 ± 52.3 g (95% CI: 2315–2526), iar aprecierea după scorul Apgar – de 6.3 ± 0.1 puncte (95% CI: 5.979–6.521).

Analiza acestei particularități în lotul de studiu a stabilit că pozițiile vicioase ale fătului se întâlneau mai des decât prezentația craniană și au alcătuit respectiv 69(57.9%) vs. 50(42.1%), diferența fiind statistic veridică ($p = 0.0194$). În structura prezentărilor vicioase ale fătului mai des s-a întâlnit prezentația fesieră ($n = 32$, 46.4%) și podalică ($n = 21$, 30.4%), decât transversală ($n = 9$, 13.1%) și oblică ($n = 7$, 10.1%) ceea ce este statistic veridic ($p < 0.0001$).

În cazul declanșării nașterilor în majoritatea cazurilor ($p < 0.0001$) s-au finisat prin operație cezariană ($n = 102$, 85.7%) și numai la 17(14.3%) – prin căile naturale. Trebuie de subliniat faptul că tendințe spre utilizarea pe scară largă a operației cezariene după operațiile reconstructive pe uter ce țin de anomaliile dezvoltării uterului au fost menționate și în alte studii analogice. Greutatea medie a nou-născuților la termen a constituit 3158 ± 33.5 g (95% CI: 3091–3225) și aprecierea lor după scorul Apgar – 7.7 ± 0.1 puncte (95% CI: 7.539–7.785). Nivelul mortalității perinatale a constituit 23.3‰, iar analiza minuțioasă a stabilit că mortalitatea ante- și intranatală a constituit 5.84‰, iar mortalitatea neonatală precoce – 11.8‰.

6.2. Funcția reproductivă în uterul didelf, unicorn și anomaliile necorijate ale uterului. În cadrul acestui studiu au fost analizate particularitățile funcției reproductive la 23/311(7.4%) paciente cu ADM inclusiv: uter didelf – clasa U3C2 după ESHRE/ESGE (n=9, 2.9%), uter unicorn – clasa U4 (n=11, 3.5%), uter bicorporal – clasa U3aC0 și U3bC0V1 (n=2, 0.6%) și uter septat – clasa U2bC1 (n=1, 0.3%). Criteriile de selecție pentru această grupă de paciente au fost următoarele: (1) anomaliile ce nu se supun corecției chirurgicale – clasa U3C2 și U4b (n=16, 5.1%); (2) după corecția chirurgicală – clasele U4a (n=3, 0.9%) și (3) sarcină progresantă pe fonul anomaliilor necorijate chirurgical – clasele U2bC1, U3aC0, U3bC0V1, U4b (n=4, 1.3%).

În cazul uterului dublu (clasa U3C2) sarcina a fost stabilită la 8(88.9%) paciente, numărul total de sarcini fiind 12, dintre care 9(75%) – s-au finisat cu nașterea copiilor vii, în 2(16.7%) cazuri sarcina s-a stopat în evoluție la termenul de 8 și 11 săptămâni. Într-un caz (8.3%) de sarcină tubară în evoluție, a fost rezolvată prin aplicarea tehnologiilor laparoscopice. Analizând localizarea fătului în cazul *uterus didelphys*, am observat că în majoritatea cazurilor fătul era situat în uterul din stânga și această corelare a alcătuit respectiv – 9(81.8%) vs. 2(18.2%) fapt statistic veridic ($p=0.0089$). Această particularitate poate fi parțial lămurită prin relațiile anatomice ale colurilor uterine – colul din dreapta se află mai jos și posterior de colul stâng. Trebuie de menționat că în toate cazurile s-au înregistrat complicații pe parcursul sarcinilor, în majoritatea cazurilor (88.9%) reprezentate de eminența întreruperii sarcinii. A doua după frecvență complicație în cazul uterului didelf au fost gestozele – 6(66.7%), în două cazuri în primul trimestru de sarcină și într-o treime (50%) de cazuri s-a constatat dezvoltarea preeclampsiei.

Este necesar de subliniat că în cazul acestei anomalii s-a constatat predominarea prezentărilor vicioase ale fătului. Astfel, statistic veridic mai des ($p<0.01$) s-au instalat prezentațiile fesieră și podalică comparativ cu craniană, respectiv – 8(88.9%) vs. 1(11.1%). Durata medie a sarcinii a fost de 34.8 ± 0.7 săptămâni (95% CI: 33.09-36.41). În majoritatea cazurilor (n=8, 88.9%) s-au constatat nașteri premature (de la 32 până la <37 săptămâni) și numai într-un caz (11.1%) – la termenul >37 săptămâni, diferența fiind statistic veridică ($p=0.0034$). În șase cazuri a fost depistată ruperea prematură a pungii amniotice. În majoritatea cazurilor (n=6, 66.7%) pentru finisarea sarcinii s-a efectuat operație cezariană și în trei cazuri (33.3%) – nașterea a evaluat prin căile naturale. Masa copiilor născuți a fost de – 2180 ± 129.3 g (95% CI:1881–2478) și scorul după Apgar – 6.2 ± 0.3 (95% CI:5.509–6.991). Mortalitate perinatală în acest grup de paciente nu a fost (zero).

În cazul uterului unicorn (clasa U4) sarcina a fost stabilită la 7(63.6%) paciente în vârstă de 29.8 ± 0.8 ani (95% CI:27.58–32.02). În total la aceste paciente s-au instalat douăsprezece sarcini, dintre care în 7(58.3%) cazuri s-au finisat cu avorturi spontane la termenul de 9.7 ± 0.6 săptămâni (de la 8 până la 12 săpt.). În cinci cazuri sarcina a progresat și s-a finisat cu nașterea copiilor vii la diferite termene de sarcină. În acest aspect trebuie de subliniat faptul că iminența de întrerupere a sarcinii a fost la 10(83.3%) și numai la două (16.7%) această complicație n-a fost înregistrată, diferența fiind statistic veridică ($p=0.0033$).

Analiza ulterioară a acestui grup de paciente a stabilit că în majoritatea cazurilor (80%) ($p=0.2063$) sarcina s-a complicat cu dezvoltarea gestozei precoce în primul trimestru (n=4) și preeclampsie (n=3). Trebuie de menționat faptul că la o singură pacientă cu anomalie satelită a tractului urinar (agenezia rinichiului) gestoza s-a manifestat pe tot parcursul sarcinii. La analiza poziției fătului în majoritatea cazurilor se constata prezentație pelvină comparativ cu prezentația

craniană și această corelație a constituit 4/5(80%) și 1/5(20%). Durata medie a sarcinii în uterul unicorn a fost de 36.2 ± 1.7 săptămâni (95% CI: 31.36–41.04), nașteri premature au fost în 3(60%) cazuri și în 40% cazuri – nașteri la termen. Finisarea sarcinii prin operație cezariană a avut loc la 2/5(40%) paciente și în celelalte cazuri – naștere *per vias naturalis*. Masa nou-născuților în grupul uterului unicorn a constituit – 2706 ± 347.1 g (95% CI: 1742–3670); scorul după scara Apgar a fost de 6.8 ± 0.4 puncte (95% CI: 5.761–7.839). Mortalitate neonatală precoce a fost într-un singur caz (naștere prematură cu fătul în prezentație pelvină cu masa la naștere 1800 g).

În concluzie trebuie de subliniat că datele obținute în cadrul acestui studiu au depistat unele particularități caracteristice în evoluția sarcinilor la pacientele cu ADM: (1) rata înaltă de întrerupere a sarcinii; (2) frecvența înaltă a malprezentărilor fetale; (3) incidența destul de înaltă a operației cezariene. În același timp trebuie de menționat că până în prezent în literatura de specialitate lipsesc recomandări clare, conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, referitor la particularitățile conduitei sarcinilor în anomaliile dezvoltării uterului.

6.3. Rezultatele tardive ale tratamentului malformațiilor congenitale ale vaginului. Durata medie de supraveghere a acestui grup de paciente după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului (n=49) a constituit 90.8 ± 6.4 luni (95% CI: 77.90–103.6). Pe parcursul acestei perioade de timp recidive de obstrucție a vaginului nu au fost înregistrate (zero). La aprecierea funcției menstruale în perioada postoperatorie precoce și tardivă a fost stabilit că în majoritatea cazurilor (n=46, 93.9%) se înregistrau menstruații nedureroase (durata și regularitatea fiind fără particularități) și numai în 3(6.1%) cazuri în sindromul HWW – persista dismenoreea, diferența fiind statistic veridică ($p < 0.0001$). În toate cazurile de dismenoree intraoperator (laparoscopia – n=2 și în timpul metroplastiei abdominale – n=1) se vizualizau focare de endometrioză, și în pofida ablației lor monopolare, simptomatica n-a regresat.

La aprecierea funcției sexuale și reproductive după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului din această analiză au fost excluse 19(38.8%) paciente (necăsătorite la momentul finisării studiului), inclusiv 11(22.4%) din grupul AH, sindromul HWW (n=7, 14.3%) și septurile vaginale transversale complete (n=1, 2.1%). În 29(96.7%) cazuri pacientele au prezentat lipsa discomfortului (durerilor) în viața sexuală și numai într-un singur caz (3.3%) – dispareunie tranzitorie după corecția septului vaginal transversal complet din treimea medie a vaginului ($p < 0.0001$). Prima sarcină a fost instalată la 28(93.3%) paciente, în grupul AH – 18/18(100%) și SVTC – 6/6(100%) în toate cazurile și mai puțin în grupul HWW 4/6(66.6%), însă diferența este statistic neveridică ($p > 0.05$). Perioada medie până la sarcină după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului a constituit – 60.6 ± 6.9 luni (95% CI: 46.60–74.74). La analiza localizării sarcinii în uterul didelf în sindromul HWW în toate cazurile fătul se situa în uterul contralateral hemivaginului obstruat în antecedente (ageneziei rinichiului) și frecvența cu sarcina ipsilaterală a constituit respectiv – 4/4(100%) vs. zero, diferența fiind statistic veridică ($p = 0.0286$). A fost observat că preeclampsia se înregistra statistic veridic mai des ($p < 0.05$) în sindromul HWW decât în grupurile cu AH și SVTC alcătuind respectiv – 3/4(75%) vs. 2/24(8.3%).

Prin examinarea situației fătului în grupul ADM a stabilită în majoritatea cazurilor prezentația craniană (n=20, 71.4%) în comparație cu malprezentările (n=8, 28.6%), diferența fiind statistic veridică ($p = 0.0029$). Printre prezentațiile atipice s-au depistat: prezentație pelvină (n=4, 14.3%), podalică (n=3, 10.7%) și transversă (n=1, 3.6%). Analiza mai profundă denotă că

în toate cazurile în sindromul HWW s-a stabilit o poziție incorectă a fătului ($n=4$, 100%) și la 4/24(16.6%) paciente în grupul AH și SVTC, diferența fiind statistic veridică ($p<0.001$).

Sarcinile în tot grupul s-au finisat în mediu la termenul de 38.2 ± 0.4 săptămâni (95% CI: 37.32–39.04), nașterile la termen au avut loc mai des decât cele premature (<37 săptămâni) și au alcătuit respectiv – 21(75%) vs. 7(25%), diferența fiind statistic veridică ($p=0.0004$). Analiza ulterioară a stabilit că nașterile premature se înregistrau statistic veridic mai des ($p<0.05$) în grupul sindromului HWW comparativ cu AH și SVTC și au alcătuit respectiv – 3/4(75%) vs. 4/24(16.6%). În majoritatea cazurilor ($n=24$, 85.7%) sarcina a fost finisată prin căile de naștere naturale și numai în 4(14.3%) s-a efectuat operația cezariană după indicații obstetricale ($p<0.0001$). În grupul sindromului HWW operația cezariană a fost efectuată în jumătate din cazuri, în același timp în grupul AH și SVTC numai în 8.3% cazuri. În acest aspect trebuie de subliniat că frecvența nașterilor prin cezariană în sindromul HWW (OHVIRA), descrise în literatura de specialitate a constituit de la 50% până la 67%. Greutatea medie a nou-născuților a fost de 3043 ± 80.1 g (95% CI:2879-3207) și nota după scara Apgar – 6.9 ± 0.2 puncte (95% CI:6.494–7.363). Analiza minuțioasă a stării acestor nou-născuți denotă că în grupul HWW masa copiilor a fost statistic mai mică decât în grupul AH și SVTC, probabil ca rezultat al prematurității ($p<0.05$).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. Conform datelor IRM, practică în sindromul MRKH, am relevat următoarele variante anatomice: (1) agenezia uterului, care este mult mai rară ($p<0.0001$) decât aplazia, acestea având o frecvență de 3.6% și, respectiv, 96.4%; (2) la pacientele cu aplazia uterului sunt vizualizate mult mai frecvent rudimente uterine bilaterale decât unilaterale (85.2% vs. 14.8%, $p<0.0001$); (3) rudimentele uterine acavitate s-au depistat statistic semnificativ mai frecvent decât cele cavitare (92.6% vs. 7.4%; $p<0.0001$) (4) localizarea pelvină față de cea extrapelvină a ovarelor în sindromul MRKH s-a constatat într-o proporție de 85.7% și, respectiv, 14.3% ($p<0.0001$) [30].
2. Din studiile proprii am dedus, că în sindromul MRKH examenul IRM distinge în treimea inferioară a vaginului două variante de anomalii: segment neobliterat ultrascort (<1 cm) și segment neobliterat scurt (>1 cm), frecvența acestor anomalii constituind 32.1% și, respectiv, 67.9% ($p=0.0154$). Tipul I al sindromului MRKH se atestă mai frecvent (82.1%) comparativ cu malformațiile asociate ale organelor și sistemelor - tipul II sau MURCS (sistemul urinar, osteo-articular) care au constituit 17.9% ($p<0.0001$) de cazuri [30].
3. În baza datelor obținute în studiu s-a dedus faptul că colpoelungarea progresivă, practică la pacientele cu agenezia vaginului, permite alunugirea neovaginului de la 29.3 ± 2.8 mm (95% CI:23.24-35.37) până la 68.7 ± 2.4 mm (95% CI:63.52-73.87), ceea ce se traduce cu un rezultat anatomic adecvat și o calitate satisfăcătoare a vieții ($p<0.0001$). Colpopoieza peritoneală efectuată la pacientele cu sindromul MRKH atinge un rezultat anatomic satisfăcător în 100% de cazuri și poate alungi vaginul de la 10.4 ± 0.9 mm (95% CI: 8.50–12.22) până la 99.4 ± 1.1 mm (95% CI:97.28–101.6), detaliu care ameliorează important ($p<0.0001$) calitatea vieții pacientelor (testele FSFI și FSDS-R), atât imediat postoperator, cât și la distanță de intervenția reparatorie [31].

4. Prin metodologia unui examen de diagnostic complex ce face uz de tehnici paraclinice de mare subtilitate am constatat realitatea, că în structura anomaliilor congenitale obstructive ale vaginului asociate cu hematocolpos sunt mai frecvent prezente anomaliile de himen (*imperforate hymen*) decât cele ce țin de sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sau OHVIRA ($p=0.0009$) și de septurile vaginale transversale complete ($p<0.0001$). Din propriile studii am desprins unele particularități anatomice ale septurilor vaginale transversale complete: mai frecvent sunt apreciate septuri joase ($p=0.0291$) și subțiri ($p<0.05$) [32-34].
5. Metodologia și dinamismul cercetării axat pe un complex de metode contemporane, în special imagistice, a permis de a demonstra că varianta dextră a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich se vizualizează mai frecvent decât cea stângă – 9(69.2%) vs. 4(30.8%) cazuri, diferența fiind, însă, invalidă statistic ($p=0.2203$). Pe palierul aceluiași cercetări de subtilitate s-a reperat și faptul că în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sunt posibile două variante de uter bicorporal – uterul dublu (clasa U3bC2 după ESHRE/ESGE) și uterul bicorn (clasa U3C0 după ESHRE/ESGE), care se atestă cu o frecvență de 84.6% și, respectiv, 15.4% ($p=0.0012$) [34].
6. Rezultatele obținute au demonstrat distinsa informativitate a USG 3D și a IRM în diagnosticul subcategoriilor de anomalii uterine (Se – 100, Sp – 100%), iar compararea rezultatelor examenului USG 3D, IRM cu cele și a celor intraoperatorii a confirmat coincidența lor perfectă (Cohen's kappa index=1), ceea ce a permis obiectivizarea subcategoriilor de uter septat (clasa U2 după ESHRE/ESGE) și uter bicorporal (clasa U3C0 după ESHRE/ESGE).
7. Din experiența intervențiilor realizate în eșantionul de paciente din studiu putem emite postulatul cum că în cazul operațiilor reconstructive pentru anomaliile simetrice ale uterului (metroplastii) este rațională utilizarea unor metode cât mai fiziologice de reducere a fluxului sangvin (turnichete mecanice sau farmacologice), care permit reducerea hemoragiei intraoperatorii ($p<0.0001$), iar la finalizarea metroplastiilor este utilă aplicarea de substanțe cu efect bidirecționat pe linia suturilor de uter, care asigură o hemostază definitivă și previn eficient dezvoltarea procesului aderențial pelvin ($p<0.0001$).
8. În baza datelor obținute s-a demonstrat, că printre anomaliile de clasa U4 (ESHRE/ESGE, 2013) uterul unicorn fără corn rudimentar este mult mai incident ($p<0.01$) decât asocierea acestuia cu corn cavităar (U4a) și necavităar (U4b), iar prezența cornului uterin rudimentar cavităar prezintă o indicație absolută pentru exereza lui întru profilaxia dezvoltării adenomiozei (dismenoreei) și a sarcinii ectopice [35].
9. Rezultatele cercetării au demonstrat faptul că după metroplastiile realizate în cazul uterului septat (clasa U2a) efectele de redresare a funcției reproductive sunt mult superioare (sarcina s-a instalat la 79/95 – 83.2% de femei) celor reușite după corecția chirurgicală a uterului arcuat (clasa U1c) și uterului bicorporal (clasa U3C0), unde acest indice a fost de 15/20(68.2%) și, respectiv, 27/46(58.7%).
10. Analiza rezultatelor curative postintervenționale a dedus, că funcția reproductivă s-a restabilit statistic semnificativ mai frecvent ($p<0.0001$) la pacientele cu boala abortivă (88.2%) și sterilitate secundară (86.7%) decât la femeile cu sterilitate primară (49.1%), iar termenul de instalare a sarcinilor după metroplastia uterului septat și cel arcuat a fost mult mai rapid decât la pacientele cu uter bicorporal ($p<0.05$).

11. Cazuistica proprie a demonstrat că în situația uterului dublu (clasa U3C2) sarcina s-a produs preponderent în uterul stâng, iar în sindromul HWW – în uterul ipsilateral cu unicul rinichi. Marea majoritate a cazurilor de sarcini produse pe fondul sindromului HWW s-a însoțit de declanșarea preeclampsiei, sindromul dat, comparativ cu alte anomalii obstructive ale vaginului, fiind caracterizat și de dezvoltarea mai frecventă a endometriozei organelor pelvine.
12. Problema științifică aplicativă de importantă majoră soluționată în cadrul studiului prezentat constă în elaborarea unei metodologii pentru aprecierea variantelor de malformații genitale, pentru care au fost definite abordări optime de diagnostic diferențial și de corecție chirurgicală individualizată, direcționate spre restabilirea maximală a funcției sexuale (calitatea vieții) și a celei reproductive.

Recomandări practice

1. În algoritmul diagnostic al sindromului MRKH este util de a efectua IRM pentru a evidenția: (1) rudimentele uterine (uni- sau bilaterale, cavitare sau necavitare); (2) ovarele (de structură normală sau micropolichistice, plasarea lor pelvină sau extrapelvină); (3) lungimea neobliterată a treimii inferioare a vaginului (segment ultrascurt și scurt) și (4) malformațiile asociate ale organelor și sistemelor (sistemul urinar, locomotor).
2. Pentru colpopoieza peritoneală sunt mai indicate căile de abord perineal izolat, perineal+laparotomie sau perineal+laparoscopie, sau folosirea numai a tehnologiilor laparoscopice.
3. Cromovaginoscopia prin testul Schiller (soluție Lugol cu glicerină) permite evaluarea gradului de epitelizare a neovaginului după colpopoieza peritoneală. Astfel, segmentele neovaginului cu epitelizare completă se vor colora în maro, iar cele fără semne de epitelizare nu se vor colora sau se colorează însemnificativ (zone iod-negative).
4. Criteriile de bază pentru selectarea colpoelongării progresive sunt: (1) vârsta pacientei >18 ani; (2) vagin neobliterat pe treimea inferioară de cel mult 1-2 cm; (3) lipsa unui partener sexual permanent; (4) stare psiho-emoțională stabilă a pacientei; (5) motivarea pozitivă a pacientei pentru participarea în protocolul de intervenții pentru dilatări progresive; (6) refuzul intervenției chirurgicale.
5. La pacientele cu prolapsul neovaginului după colpoelongarea progresivă se va efectua corecția laparoscopică a complicației – suturarea (fixarea) cupolei neovaginului la tendonul fibros care unește rudimentele uterine sau la formațiunile cu țesut conjunctiv ale bazinului mic.
6. Pacientele cu sindromul MRKH necesită o supraveghere clinică de durată și evaluarea clinico-imagistică (USG, TC, IRM) reluată cu o periodicitate de 6-12 luni pentru a repera asocierea unor posibile tumori ovariene și ale rudimentelor uterine.
7. În atrezia himenului incizia orizontală semilunară trasată pe zona membranei obstructive va permite evacuarea eficientă a hematocolposului, iar în hematocolposurile masive este utilă drenarea vaginului cu cateterul Foley. În cazul septurilor vaginale transversale complete și în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich este rațională excizia subtotală a septurilor obstructive.
8. În anomaliile simetrice sau în alte variante malformative din subcategorii se va efectua USG 3D și/sau IRM, care vor permite selectarea pacientelor pentru intervențiile reconstructive

(metroplastii). „Metodele tradiționale” de diagnostic al anomaliilor uterine asimetrice (USG 2D și HSG) sunt de valoare orientativă și se vor folosi numai la etapele de diagnostic prezumptiv la pacientele cu sterilitate, avorturi spontane sau cu nașteri premature (metodă de screening).

9. Pentru diminuarea hemoragiei intraoperatorii, profilaxia hematometrei și minimizarea procesului aderențial tardiv în pelvis la etapa intervenției reconstructive pe uter (metroplastie) sunt indicate următoarele manopere tehnice: (1) reducerea fluxului sangvin cu aplicarea turnichetelor mecanice sau farmacologice (misoprostol); (2) drenarea cavității uterului cu folosirea drenului în formă de T; (3) aplicarea substanțelor cu efect hemostatic și antiaderențial pe linia de sutură a uterului.
10. În diagnosticul uterului unicorn, reieșind din semnele HSG, se va efectua suplimentar USG 3D și/sau IRM, pentru a stabili subcategoria anomaliei (prezența cornului rudimentar). Prezența cornului uterin cavitat rămâne o indicație absolută pentru exereza lui în scopul profilaxiei adenomiozei (dismenoreei) și a sarcinii ectopice. La etapa finală a operației, în cazul subclasei A1b/IIb, după extirparea cornului rudimentar este obligatorie aplicarea suturilor ermetice pe perimetrul uterului, iar în cazul malformației de subclasa A1a/IIa se va prefera suturarea în straturi a uterului (de la endometru până la perimetru) cu folosirea materialelor de sutură sintetice.
11. Toate pacientele cu anomalii uterine (după metroplastii și cele care nu necesită corecție chirurgicală) se referă la grupul de risc pentru instalarea sarcinii ce comportă un procent înalt de iminență de avort spontan, de malprezentări fetale (fesiere) și operații cezariene.
12. Respectarea strictă a recomandărilor propuse în rezultatul cercetărilor personale la acest subiect va permite reducerea riscurilor de complicații și invalidizări, va favoriza restabilirea mai plenară a funcției reproductive și a calității vieții pacientelor cu anomalii de dezvoltare a organelor genitale.

Recomandările practice sunt prevăzute pentru specialiști în domeniul obstetrică și ginecologie, pediatrie, chirurgie pediatrică, imagistică, rezidenți și studenți seniori ai Universității de Medicină.

Propunerile privind cercetările de perspectivă:

- Histerosalpingografia și histeroscopia virtuală în diagnosticul anomaliilor congenitale uterine.
- Abordurile combinate laparoscopic și histeroscopic în tratamentul anomaliilor Mulleriene hibride.
- Aplicarea celulelor stem în formarea neovaginului după metoda Abbè-McIndoe.
- Transplantul de uter ca metodă de tratament a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

BIBLIOGRAFIE

1. Chan YY. ș.a. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. In: Hum Reprod Update. 2011, vol.17, nr.6, p.761-771.
2. Grimbizis GF. ș.a. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. In: Gynecol Surg. 2013, vol.10, nr.3, p.199-212.
3. Oppelt P. ș.a. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. In: Fertil Steril. 2005, vol.84, nr.5, p.1493-1497.

4. Ludwin A. ş.a. Reliability of the European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy and American Society for Reproductive Medicine classification systems for congenital uterine anomalies detected using three-dimensional ultrasonography. In: *Fertil Steril*. 2015, vol.104, nr.3, p.688-697.e8.
5. Di Spiezio Sardo A. ş.a. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. In: *Hum Reprod*. 2015, vol.30, nr.5, p.1046-1058.
6. Bombard DS 2nd, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. In: *Gynecol Endocrinol*. 2014, vol.30, nr.9, p.618-623.
7. Preibsch H. ş.a. Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. In: *Eur Radiol*. 2014, vol.24, nr.7, p.1621-1627.
8. Hall-Craggs MA. ş.a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. In: *Radiology*. 2013, vol.269, nr.3, p.787-792.
9. Mishina A. ş.a. Ovarian dysgerminoma in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007, vol.131, nr.1, p.105-106.
10. Vidyashree PG. ş.a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with multiple leiomyomas. In: *Int J Gynaecol Obstet*. 2015, vol.128, nr.3, p.270-271.
11. Rall K. ş.a. Uterine rudiments in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome consist of typical uterine tissue types with predominantly basalis-like endometrium. In: *Fertil Steril*. 2013, vol.99, nr.5, p.1392-1399.
12. Уварова Е.В. ş.a. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоза у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. В: *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014, № 6 (59), с. 40-49.
13. Bombard DS 2nd, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. In: *Gynecol Endocrinol*. 2014, vol.30, nr.9, p.618-623.
14. Willemsen WN, Kluivers KB. Long-term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. In: *Fertil Steril*. 2015, vol.103, nr.1, p.220-227.e1.
15. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. In: *Int Urogynecol J*. 2014, vol.25, nr.3, p.299-311.
16. Kajikawa MM. ş.a. Role of estrogen receptor alpha on vaginal epithelialization of patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome submitted to neovaginoplasty using oxidized regenerated cellulose. In: *Int Urogynecol J*. 2012, vol.23, nr.4, p.467-472.
17. Fedele L. ş.a. Neovaginal mucosa after Vecchietti's laparoscopic operation for Rokitansky syndrome: structural and ultrastructural study. In: *Am J Obstet Gynecol*. 2006, vol.195, nr.1, p.56-61.
18. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. In: *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014, vol.27, nr.6, p.396-402.

19. Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: *Int J Gynaecol Obstet*. 2013, vol.121, nr.2, p.173-175.
20. Wang J. ş.a. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: *Arch Gynecol Obstet*. 2014, vol.290, nr.5, p.947-950.
21. Ahmad Z. ş.a. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome presenting with infertility: Role of MRI in diagnosis. In: *Indian J Radiol Imaging*. 2013, vol.23, nr.3, p.243-246.
22. Bhoil R, Ahluwalia A, Chauhan N. Herlyn Werner Wunderlich syndrome with hematocolpos: an unusual case report of full diagnostic approach and treatment. *Int J Fertil Steril*. 2016;10(1):136-40.
23. Basaran M, Usal D, Aydemir C. Hymen sparing surgery for imperforate hymen: case reports and review of literature. In: *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009, vol.22, nr.4, e61-64.
24. Temizkan O. ş.a. Virginity sparing surgery for imperforate hymen: report of two cases and review of literature. In: *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012, vol.13, nr.4, p.278-280.
25. Siam S, Soliman BS. Combined laparoscopy and hysteroscopy for the detection of female genital system anomalies results of 3,811 infertile women. In: *J Reprod Med*. 2014, vol.59, nr.11-12, p.542-546.
26. Faivre E. ş.a. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate uterus compared with office hysteroscopy and pelvic magnetic resonance imaging. In: *J Minim Invasive Gynecol*. 2012, vol.19, nr.1, p.101-106.
27. Graupera B. ş.a. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015, vol.46, nr.5, p.616-622.
28. Sugiura-Ogasawara M. ş.a. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? In: *J Obstet Gynaecol*. 2015, vol.35, nr.2, p.155-158.
29. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. In: *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013, vol.25, nr.4, p.293-298.
30. Mişina A., Rotaru N. Caracteristicile radiologice a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr.2(70), p.154-161.
31. Mişina A. Rezultatele precoce şi la distanţă a colpopoeziei peritoneale în tratamentul ageneziei vaginului în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei (Ştiinţe Medicale)*. 2015, nr.4(49), p.65-73.
32. Mişina A. Atrezia himenului: particularităţile manifestarilor clinice, diagnosticului şi corecţiei chirurgicale. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei (Ştiinţe Medicale)*. 2015, nr.4(49), p. 56-61.
33. Mişina A. Sept vaginal transversal complet. *Arta Medica*. Chişinău, 2015, nr.2(55), p. 39-43.
34. Mişina A. Diagnosticul şi tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. În: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.93-99.
35. Mişina A. Corn uterin rudimentar: particularităţile diagnosticului şi tratamentului chirurgical. În: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.116-121.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Monografia monoautor

1. **Mișina A.** Anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale feminine (embriologia, clasificarea, diagnosticul, corecția chirurgicală). Chișinău: S. n., 2016 (Tipogr. "Ericon"). – 253 p.

Articole în ediții de profil recenzate naționale

2. Gladun E., **Mișina A.**, Gladun E. Gravitate la termen în anomalia Mulleriană rară – uterul Roberts. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2009, nr.4(44), p.59-60. (ISSN 1810-5289) Categoria B.
3. **Mișina A.** Atrezia himenului: particularitățile manifestărilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale). 2015, nr.4(49), p. 56-61. (ISSN 1857-0011) Categoria B.
4. **Mișina A.** Sept vaginal transversal complet. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.2(55), p. 39-43. (ISSN 1810-1852) Categoria C.
5. **Mișina A.** Rezultatele precoce și la distanță a colpopoeziei peritoneale în tratamentul ageneziei vaginului în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale). 2015, nr.4(49), p.65-73. (ISSN 1857-0011) Categoria B.
6. **Mișina A.** Corecția chirurgicală unimomentană a stenozei totale a canalului cervical în combinație cu uter septat. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70). p. 149-153. (ISSN 1810-5289) Categoria B.
7. **Mișina A.**, Rotaru N. Caracteristicile radiologice a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2016, nr.2(70) p. 154-161. (ISSN 1810-5289) Categoria B.

Articole în reviste de circulație internațională (ISI IF)

8. **Mishina A.**, Gladun E., Petrovici V., Iakovleva I. Ovarian dysgerminoma in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. Amsterdam. 2007, vol.131, no.1, p. 105-106. (ISSN 0028-2243) **ISI IF(2015):1.662**

Articole în reviste de circulație internațională

9. **Mishina A.** Laparoscopic treatment of unruptured 13 week tubal pregnancy. In: Gynecological Surgery. Heidelberg. 2004, vol.1, nr.4, p. 279-280. (ISSN 0268-8621) (0.17 c.a.)
10. **Mișina A.** Diagnosticul și tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.93-99. (ISSN 0041-6940)
11. **Мишина А.Е.** Синдром Herlyn-Werner-Wunderlich: обструктивная гемивагина с ипсилатеральной агенезией почки и удвоенной маткой. В: Клиническая анатомия и оперативная хирургия. Черновцы (Украина). 2015. Т14, №3(53), с.106-110. (ISSN 1727-0847)
12. **Mișina A.** Patologia rudimentelor uterine, ovarelor și trompelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.110-115. (ISSN 0041-6940)

13. **Мишина А.Е.** Лапароскопическое лечение опухоли яичника из клеток Сертоли-Лейдига при синдроме Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. В: Буковинський Медичний Вісник. Черновцы (Украина). 2015, Том 19, №4(76), с. 258-261. (ISSN 1684-7903)
14. **Mișina A.** Corn uterin rudimentar: particularitățile diagnosticului și tratamentului chirurgical. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.116-121. (ISSN 0041-6940)
15. **Mișina A., Harea P., Madan D., Mișin I.** Sarcina la termen în varianta uterului unicorn asociat cu trombofilie. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p. 230-234. (ISSN 0041-6940)
16. **Mișina A.** Hematocolposul asociat cu creșterea markerilor oncologici CA-125 și CA 19-9. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p.238-240. (ISSN 0041-6940)
17. **Mișina A.** Uterul Robert asociat cu hematometra: anomalie rară a ductului Müllerian. În: Archives of the Balkan Medical Union. București. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p.246-249. (ISSN 0041-6940)

Teze Prezentate la Congrese și Conferințe Republicane cu Participare Internațională

18. Gladun E., **Mișina A.** Tratamentul chirurgical al sindromului Maier-Rokitanski-Küster-Hauser. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău. 2004, no.2-3, p. 129. (ISSN 1810-5289)
19. **Mișina A., Gladun E., Iliadi-Tulbure Corina.** Tumorile rudimentului uterului și ovarelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. În: Congresul III Național de Oncologie, Chișinău, Republica Moldova, Rezumate, 2010, p.241.
20. Gladun E., **Mișina A.** Colpopoeza peritoneală în tratamentul chirurgical a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare Internațională, Chișinău, Republica Moldova, 2010, Rezumate, p. 134
21. **Mishina A., Madan D., Mishin I.** Diagnosis and treatment of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome. În: Arta Medica. 2015. nr.3(56). p.177. (ISSN 1810-1852)
22. **Mishina A., Madan D., Mishin I., Cernat M.** Laparoscopic management of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Congresului IV Național de Oncologie «Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării Europene» cu participare internațională. În: Buletin Informativ al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM. nr.1(3). Chișinău, 2015. Rezumate, p.73. (ISSN 1857-4572)
23. **Mishina A., Madan D.** Anomaliile obstructive a vaginului. Structura, diagnosticul și tratamentul chirurgical. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău. 2016, no.3(71), p. 81. (ISSN 1810-5289)

Teze Prezentate la Congrese Internaționale

24. Дюг В.М., **Мишина А.Е.,** Илиади-Тулбуре К.А., Мадан Д.И. Определение репродуктивной функции у женщин с аномалиями развития матки. В: V Международный Конгресс по Репродуктивной Медицине. Москва. 2011. Сборник тезисов. с. 175. (ISSN 1025-7217)
25. Mishina L., **Mishina A.** Functional and anatomic results after creation of a neovagina by Davydov's procedure in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: 4th

- International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chisinau, 2012, Abstract Book, p. 154.
26. **Mishina A.**, Gladun E., Madan D., Mishina L. Imperforate hymen with hematocolpos: a series of 37 cases. În: Arch. of Balcan Medical Union, 2013, vol. 48, no.(supl. 3), p.55. (ISSN 0041-6940)
 27. **Mishina A.**, Gladun E., Mishina L. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: rare Mullerian malformation. În: Arch. of Balcan Medical Union, 2013, vol. 48, no.(supl. 3), p.52-53. (ISSN 0041-6940)
 28. **Mişina A.**, Madan D., Mişin I., Gheorghiţa V. Hematocolposul - cauza diagnosticului abdomenului acut in ginecologie. În: A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomî – Razesu". Piatra-Neamţ, 2015. Volum de Rezumate, p.118-119. (ISBN:978-606-13-2460-6)
 29. Ciobanu Gh., **Mishina A.**, Madan D., Mishin I. L'hématocolpos: une analyse de quarante-neuf cas consécutifs. În: La XX-ème Session des Journées Médicales Baalkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L'Académie Nationale de Médecine de France. 21-22 September 2015, Paris. Programme/Livre des Résumés. A64(T5-06).
 30. **Мишина А.Е.** Диагностика и хирургическая коррекция обструктивных аномалий развития влагалища у девочек. В: Альманах Института хирургии имени А.В.Вишневского. 2015. №2. с.372-373. (ISSN 2075-6895)
 31. **Мишина А.Е.** Диагностика и лечение гематокольпоза у подростков. В: XXIII з'їзді хірургів України. Збіник наукових робіт. Київ. «Клінічна хірургія». 2015. С.450.
 32. **Мишина А.Е.** Обструктивные аномалии развития влагалища: структура, диагностика и хирургическая коррекция. В: X Юбилейный Международный конгресс по Репродуктивной Медицине. Москва. 2016. Сборник тезисов. с.348-349.
 33. **Mişina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mişin I. Sept vaginal transversal complet - diagnosticul şi corecţie chirurgicală. În: Catalog al Salonului Internaţional al Cercetării, Inovării şi Inventicii "PRO INVENT 2016", Ediţia a XIV-a, Cluj-Napoca (România), 23-25 martie 2016, p.49-50. (ISBN 978-606-737-048-5)
 34. **Mişina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mişin I. Diagnosticul şi tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. În: Catalog al Salonului Internaţional al Cercetării, Inovării şi Inventicii "PRO INVENT 2016", Ediţia a XIV-a, Cluj-Napoca (România), 23-25 martie 2016, p.50. (ISBN 978-606-737-048-5)
 35. **Mişina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mişin I. Atrezia himenului: particularităţile manifestărilor clinice, diagnosticului şi corecţiei chirurgicale. În: Catalog al Salonului Internaţional al Cercetării, Inovării şi Inventicii "PRO INVENT 2016", Ediţia a XIV-a, Cluj-Napoca (România), 23-25 martie 2016, p.50-51. (ISBN 978-606-737-048-5)
 36. **Mishina A.**, Cernetchi O., Ghimpu V. Diagnosis and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Al 13-a Ediţie a Conferinţei Naţionale Zilele Medicale "Vasile Dobrovici" şi al 4-lea Congres al Societăţii Române de Ultrasonografie în Obstetrică şi Ginecologie. În: Ginecologia.ro Journal. 2016. Anul 4, nr.11 (supl.1). p.83. (ISSN 2344-2301)
 37. **Mişina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mişin I. Imperforate hymen: peculiarities of clinical manifestation, diagnosis and surgical correction. In: Proceeding of the 8th European Exhibition of Creativity and Innovation "EuroInvent". Iaşi. 2016. p. 191.

38. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Diagnosis and management of the Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: Proceeding of the 8th European Exhibition of Creativity and Innovation "EuroInvent". Iași. 2016. p. 192.
39. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Sept vaginal – diagnosis and full cross surgical correction. In: Proceeding of the 8th European Exhibition of Creativity and Innovation "EuroInvent". Iași. 2016. p. 192.
40. **Мишина А.** Радиологические характеристики синдрома Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. В: XXIX Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва. 2016. Материалы конгресса. с.57.
41. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Diagnosis and management of the Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: Proceeding of the XX-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer "INVENTIKA 2016". Iași. 2016. p. 238-239. (ISSN 1844-7880)

Teze Prezentate la Congrese și Conferințe Republicane

42. **Mișina A.**, Cernetchi O. Anomalie congenitală Mulleriană unică: uterul Robert. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1(69), p. 146-147. (ISSN 1810-5289)
43. **Mișina A.** Rezonanța magnetică nucleară în evaluarea preoperatorie a sindromului Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1(69), p. 147-148. (ISSN 1810-5289)
44. **Mișina A.** Vaginoplastia peritoneală la pacientele cu sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: rezultatele anatomice și funcționale. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1(69), p. 148-149. (ISSN 1810-5289)
45. **Mișina A.** Sept vaginal transversal complet: raport a șapte cazuri. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1(69), p. 149-150. (ISSN 1810-5289)
46. **Mișina A.** Uter unicorn cu corn rudimentar cavitat: raportul a trei cazuri. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1(69), p. 150-151. (ISSN 1810-5289)
47. **Mișina A.** Diagnosticul și corecția chirurgicală al anomaliilor obstructive a vaginului. În: Arta Medica. 2016. nr.3(60). p.130-131. (ISSN 1810-1852)

Certificat de Drepturi de Autor

48. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Atrezia himenului: particularitățile manifestărilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale. Seria OȘ Nr.5212 din 16.11.2015
49. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Sept vaginal transversal complet – diagnosticul și corecția chirurgicală. Seria OȘ Nr.5213 din 16.11.2015
50. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Diagnosticul și tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. Seria OȘ Nr.5214 din 16.11.2015
51. **Mișina A.**, Gudumac E., Cernetchi O., Mișin I. Sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser: rezultatele precoce și tardive a colpopoezei peritoneale în tratamentul ageneziei vaginului. Seria OȘ Nr.5289 din 10.02.2016

ADNOTARE

Ana Mișina „**Anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale feminine: optimizarea diagnosticului și tratamentului**”. Teza pentru obținerea gradului științific de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2017. Teza este expusă pe 217 pagini, constă din introducere, 6 capitole, sinteza datelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, 17 tabele, 170 figuri. Bibliografia include 384 surse. La tema tezei au fost publicate 47 lucrări de tipar.

Cuvinte-cheie: anomaliile ductului Müllerian, sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), colpoeză, anomaliile uterine, metroplastie, *imperforate hymen*, septuri vaginale, sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW), corecție chirurgicală, uterul Robert.

Sfera cercetării: obstetrică și ginecologie

Scopul cercetării: ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical, calității vieții și a funcției reproductive la pacientele cu anomalii de dezvoltare a organelor genitale feminine în baza optimizării diagnosticului, sistematizării și aprecierii rezultatelor precoce și la distanță.

Obiectivele lucrării: Studiarea particularităților anatomiei radiologice a organelor pelvine în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, și a anomaliilor asociate de tract urinar și sistemului osteo-articular. Evaluarea rezultatelor anatomice, fiziologice după colpoeza peritoneală și colpoelungarea progresivă a ageneziei vaginului și particularitățile morfologice și imunohistochimice ale neovaginului. Sistematizarea structurii maladiilor rudimentelor uterine și ale ovarelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Estimarea structurii, variantelor anatomice, particularităților de diagnostic, corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive și neobstructive ale vaginului și stabilirea variantelor anomaliilor asociate uro-genitale. Analizarea informativității ultrasonografiei tridimensionale și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul diverselor variante ale anomaliilor uterine simetrice. Elaborarea, modificarea unor gesturi tehnice în intervențiile chirurgicale ale anomaliilor simetrice și asimetrice ale uterului. Aprecierea rezultatelor tratamentului chirurgical în anomaliile simetrice și asimetrice ale uterului și vaginului. Stabilirea particularităților funcției reproductive la pacientele după operațiile reconstructive și în anomaliile uterine chirurgicale necorijate.

Noutatea și originalitatea cercetării: În baza IRM s-a confirmat prezența diverselor variante radiologice ale anatomiei organelor pelvine în sindromul MRKH. Studiul prezentă a demonstrat, că colpoeza peritoneală a permis de a obține la pacientele cu sindromul MRKH în 100% cazuri un rezultat anatomic satisfăcător. Pentru prima dată prin estimarea imunohistochimică au fost obținute dovezi inedite referitor la expresia receptorilor de estrogen (ER α) în țesutul neovaginului după colpoeza peritoneală. În urma cercetărilor complexe de durată a fost demonstrată dezvoltarea tumorilor rare ale ovarelor în sindromul MRKH în perioada tardivă după vaginoplastie. A fost dovedit, că în structura anomaliilor obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos mai frecvent se depista un vast spectru de malformații: atrezia himenului (AH) în comparație cu sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) și septurile vaginale transversale complete (SVTC). Au fost stabilite variantele anatomice a sindromului HWW și SVTC. A fost demonstrată informativitatea înaltă a USG 3D și IRM în diagnosticul subcategoriilor anomaliilor uterine (Cohen's kappa index=1). Au fost demonstrate particularitățile diagnosticului și corecției chirurgicale în diferite clase ale anomaliilor uterine. S-a stabilit prezența anomaliilor organelor genitale feminine nedescrise în literatura de specialitate.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată în cadrul studiului prezentat constă în elaborarea unei metodologii pentru aprecierea variantelor de malformații genitale, pentru care au fost definite abordări optime de diagnostic diferențial și de corecție chirurgicală individualizată, direcționate spre restabilirea maximală a funcției sexuale (calitatea vieții) și a celei reproductive.

Semnificația teoretică: A fost demonstrat rolul tehnicilor imagistice în evaluarea diverselor variante ale anatomiei organelor pelvine în anomaliile de dezvoltare – sindromul MRKH. Cercetarea dată a adus noi argumente referitor la particularitățile morfologice și imunohistochimice a neovaginului după colpoeza peritoneală. Rezultatele microscopiei electronice au facilitat diagnosticul modificărilor morfologice specifice rudimentelor uterine în sindromul MRKH. S-au adus noi argumentări științifice referitor la variantele anatomice ale sindromului HWW cât și la caracteristicile anatomice ale SVTC. Prezentate particularitățile morfologice și imunohistochimice ale septurilor uterine și a cornului uterin rudimentar în anomaliile clasei U4. Pentru prima dată în literatura mondială de specialitate sunt prezentate anomalii ale organelor genitale feminine: (1) sept uterin obstructiv asimetric (uterul Robert) cu sept vaginal longitudinal total; (2) uterul unicorn (U4) în combinație cu trombofilie.

Valoarea aplicativă a lucrării: sunt prezentate principiile diagnosticului, clasificării și corecției chirurgicale a diferitelor clase de anomalii de dezvoltare a organelor genitale feminine.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament al pacientelor cu ADM în secția de ginecologie chirurgicală, ginecologie endocrinologică, ginecologie pediatrică, urologie pediatrică, chirurgia pediatrică de urgență, patologia gravidelor și secția de imagistică a Institutului Mamei și Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic al catedrei de obstetrică și ginecologie nr.2, catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. După bilanțul studiului efectuat au fost obținute 4 certificate de drepturi de autor și 17 propuneri de implementare în practică.

РЕЗЮМЕ

Мишина Анна «Аномалии развития женских половых органов: оптимизация диагностики и лечения». Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2017. Диссертация изложена на 217 страницах, состоит из введения, 6 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 17 таблиц, 170 рисунков. Библиография включает 384 источника. По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ.

Ключевые слова: аномалии протока Müllerian (АПМ), синдром Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), кольпопоз, аномалии матки, метропластика, *imperforate hymen*, перегородки влагалища, синдром Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW), хирургическая коррекция, матка Robert.

Область исследования: акушерство и гинекология

Цель работы: улучшение результатов хирургического лечения, качества жизни и репродуктивной функции пациенток с аномалиями развития женских половых органов на основании оптимизации диагностики, систематизации и оценке ближайших и отдаленных результатов.

Задачи исследования: Изучить особенности радиологической анатомии органов малого таза при синдроме MRKH, а так же структуру сопутствующих аномалий мочевыделительной системы и опорно-двигательного аппарата. Оценить результаты брюшинного кольпопоза и прогрессирующей кольпоэлонгации в коррекции агенезии влагалища и морфологические и иммуногистохимические особенности неовлагалища. Систематизировать структуру заболеваний маточных рудиментов и яичников при синдроме MRKH. Определить структуру, анатомические варианты и особенности диагностики и хирургической коррекции аномалий развития влагалища, установить варианты сопутствующих аномалий матки и мочевыделительной системы. Оценить информативность 3D УЗИ и МРТ в диагностике различных вариантов симметричных аномалий матки. Разработать и усовершенствовать технические аспекты хирургических вмешательств при симметричных и несимметричных аномалиях матки. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения аномалий матки и влагалища. Определить особенности репродуктивной функции, течения беременности и родоразрешения после реконструктивных операций и при хирургически некоррегированных аномалиях матки.

Новизна и оригинальность исследований: Доказано наличие вариантов радиологической анатомии органов малого таза при синдроме MRKH. Определено, что брюшинный кольпопоз позволяет добиться анатомического и функционального результата в 100% случаев. Впервые установлены особенности экспрессии ER α в тканях неовлагалища. Продемонстрировано возникновение редких опухолей яичника при синдроме MRKH в отдаленном периоде после вагинопластики. Доказано, что в структуре обструктивных аномалий влагалища с гематокольпосом чаще наблюдаются атрезия девственной плевы (АДП) в сравнении с синдромом HWW и полными поперечными перегородками влагалища (ПППВ). Установлены анатомические варианты синдрома HWW и ПППВ. Продемонстрирована высокая информативность 3D УЗИ и МРТ в диагностике субкатегорий аномалий матки (Cohen's kappa index=1). Представлены особенности диагностики и хирургической коррекции при различных классах аномалий матки. Доказано наличие ранее не описанных в литературе аномалий женских половых органов.

Основная прикладная решенная научная проблема состоит в создании методологии установления вариантов аномалий женских половых органов, для которых определены оптимальные подходы в дифференциальной диагностике и индивидуализированной хирургической коррекции, направленные на максимальное восстановление половой (качество жизни) и репродуктивной функций.

Теоретическая значимость: Описаны варианты радиологической анатомии при аномалиях развития женских половых органов - синдром MRKH. Представлены морфологические и иммуногистохимические особенности неовлагалища после брюшинного кольпопоза. На основании электронной микроскопии представлены морфологические особенности маточных рудиментов при синдроме MRKH. Подробно представлены анатомические варианты синдрома HWW. Установлены анатомические характеристики HWW и ПППВ. Представлены морфологические и иммуногистохимические особенности перегородок матки и рудиментарного рога при аномалии класса U4. Впервые в мировой литературе описаны аномалии женских половых органов: (1) обструктивная перегородка матки (матка Robert's) с полной продольной перегородкой влагалища; (2) однорогая матка (U4) в сочетании с тромбофилией.

Практическая значимость: Представлены принципы диагностики, классификации и хирургической коррекции различных классов аномалий развития женских половых органов.

Внедрение научных результатов: На основании данного исследования внедрены новые методы диагностики и лечения пациенток с АПМ в отделениях оперативной гинекологии, эндокринной гинекологии, детской гинекологии, детской урологии, детской срочной хирургии, патологии беременных и отделении радиологии Института матери и ребенка (г.Кишинев, Республика Молдова), а также в педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии nr.2 и кафедры детской хирургии, ортопедии и анестезиологии Университета медицины и фармации им. Н.Тестемицану. По результатам исследования получены 4 авторских права и 17 актов по внедрению в медицинскую практику.

SUMMARY

Mishina Anna “**Anomalies of the Female Genital Organs: Optimisation of Diagnosis and Treatment**”. The thesis for the degree of Doctor Habilitatus of Medical Sciences, Chisinau, 2017. The thesis is 217 pages long and consists of an introduction, six chapters, and synthesis of the results, general conclusions, practical recommendations, 17 tables, and 170 figures. The bibliography includes 384 sources. Forty seven papers were published based on the thesis topic.

Keywords: Müllerian duct anomalies (MDA), Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH), colpopoiesis, uterine anomalies, metroplasty, *imperforate hymen*, vaginal septum, Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome (HWW), surgical correction, Robert's uterus.

Research area: obstetrics and gynaecology

Aim of the study: to improve treatment outcomes, quality of life and reproductive function for patients with congenital anomalies of the female genitalia based on the optimization of diagnosis, systematization and evaluation of short- and long-term results.

Objectives of the study: to investigate the radiological anatomy of the pelvic organs in MRKH syndrome, as well as the structure of associated anomalies of the urinary and the musculoskeletal systems. To evaluate the results of peritoneal colpopoiesis and progressive dilatation in the correction of vaginal agenesis and to study morphological and immunohistochemical features of the neovagina. To systemise the structure of diseases of uterine rudiments and of ovaries in MRKH syndrome. To determine the structure, anatomical variations, diagnosis and surgical correction peculiarities of vaginal malformations and to establish the associated uro-genital system abnormalities. To determine and compare the diagnostic accuracy of 3D Ultrasound/MRI in the diagnosis of different variants of symmetric uterine anomalies. To develop and improve the technical aspects of uterine anomalies surgery. To study the long-term results of surgical correction of uterine and vaginal anomalies. To identify the features of the reproductive function, pregnancy and delivery after reconstructive operations and surgically uncorrected uterine anomalies.

Research novelty and originality: The existence of radiological options of the anatomy of pelvic organs in the MRKH syndrome was confirmed. In relation to the patients with the MRKH syndrome, the research established that after peritoneal colpopoiesis, anatomical and functional results were achieved in 100% of cases. The features of ER α expression in the neovagina tissues were determined for the first time based on the immunohistochemical estimations. The study demonstrated the occurrence of rare tumours of the ovaries in the MRKH syndrome in the late period after vaginoplasty. It was proved that in the structure of the vaginal obstructive anomalies with hematocolpos, statistically, *imperforate hymen* was observed more frequently compared to the HWW syndrome and complete transverse vaginal septa (CTVS). The anatomic variants of the HWW syndrome and CTVS were established. The 3D Ultrasound/MRI turned out to be highly informative in the diagnosis of types of uterine anomalies (Cohen's kappa index = 1). The features of diagnostics and surgical correction of different classes of uterine anomalies were revealed. The research proved the existence of female genital tract anomalies, which have not been previously described in the literature.

The main applied scientific problem solved is to create a methodology for determining the variants of anomalies of female genital organs, for which optimal approaches have been identified in differential diagnosis and individualized surgical correction with maximum restoration of sexual (quality of life) and reproductive functions.

Theoretical significance: The variants of the radiological anatomy in MRKH syndrome were described. The morphological and immunohistochemical features of the neovagina after peritoneal colpopoiesis were discussed. The morphological features of uterine rudiments in the MRKH syndrome were described based on electron microscopy. The study contains a detailed presentation of the anatomical variations of the HWW syndrome. Details were provided on anatomic characteristics of HWW and CTVS. The morphological and immunohistochemical features of the uterine septa and rudimentary horn in class U4 anomalies were delineated. This is for the first time in the world medical literature when the anomalies of female genitalia are described: (1) obstructive uterine septum (Robert's uterus) with complete longitudinal vaginal septum; (2) unicornuate uterus (U4) in conjunction with thrombophilia.

Applicative value of the work: The principles of diagnosis, classification and surgical correction of various classes of congenital anomalies of the genitalia were outlined.

Implementation of the scientific results: New methods of diagnosis and treatment of patients with MDA were introduced based on this research in the Departments of Operative Gynaecology, Endocrine Gynaecology, Paediatric Gynaecology, Paediatric Urology, Paediatric Emergency Surgery, Pathology of Pregnancy and Radiology of the Institute of Mother and Child (Chisinau, Republic of Moldova), and also into the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynaecology No.2 and the Department of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Anaesthesiology at the University of Medicine and Pharmacy “N. Testemițanu”. The study received copyright protection in four categories and there are 17 proposals for implementation in the medical practice.

LISTA ABREVIERILOR

MRKH	Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser
AFS	American Fertility Society
VCUAM	Vagina Cervix Uterus Adnexa Malformations
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy
HWW	Herlyn-Werner-Wunderlich
USG 3D	ultrasonografia tridimensională
IRM	imagistica prin rezonanță magnetică
ADM	anomalii congenitale ale ductului Müllerian
MURCS	Müllerian duct aplasia Renal dysplasia and Cervico-thoracic Somite anomalies
ERα	receptori de estrogeni
FSFI	Female Sexual Function Index
FSDS-R	revised Female Sexual Distress Scale
SCB	stratul celulelor bazale
ZP	zona profundă
AH	atrezia himenului
PR	receptori de progesteron
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase
USG 2D	ultrasonografia bidimensională
HSG	histerosalpingografia
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
DES	Dietilstilbistrol
CONUTA	CON genital UT erine AN omalies
FIV	fertilizare in vitro
SVTC	septul vaginal transversal complet
OHVIRA	obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly
TC	tomografie computerizată
FSFI	Female Sexual Function Index
PISQ-12	Pelvic Organ prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire-12
FSDS-R	Revised Female Sexual Distress Scale
PISQ-12	Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire-12
rAFS	revised American Fertility Society
IAP	Indexul Aderențelor Peritoneale
BMI	Body Mass Index (IMC- Indexul Masei Corporale)
TS	Total Score
PS	Proportion Score
IS	Intensity Score
ZP	zona profundă
ZS	zona superficială
QOL	Quality of Life
SVL	septuri vaginale longitudinale
SVTI	septuri vaginale transversale incomplete

MIȘINA ANA

**ANOMALIILE DE DEZVOLTARE ALE ORGANELOR
GENITALE FEMININE: OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 06.04.2017

Formatul hârtiei: A5

Hârtie offset. Tipar digital.

Tiraj: 100 ex.

Coli de tipar: 2.0

Comanda nr. 137

SRL "EUROPRES"

Str. Alba Iulia 75/20, tel. 069130258

