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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific: **Cernețchi Olga,** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit (321.15 – obstetrică și ginecologie)

Consultant științific: **Gudumac Eva,** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician AȘ RM, Om Emerit (321.14 – chirurgie pediatrică)

Autor: **Mișina Ana,** doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Chișinău, 2017

© Mișina Ana

Cuprins

ADNOTARE (în română, rusă, engleză) **5**
ABREVIERI **8**
INTRODUCERE **9**
1. ASPECTELE CONTEMPORANE ALE PATOGENIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ANOMALIILOR CONGENITALE ALE ORGANELOR GENITALE FEMININE..... **20**
1.1. Embriologia, epidemiologia și evoluția clasificării anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine **20**
1.2. Rolul metodelor radiologice și endoscopice în diagnosticul anomaliilor organelor genitale feminine **26**
1.3. Evoluția concepțiilor în corecția chirurgicală a anomaliilor de dezvoltare a uterului **33**
1.4. Particularitățile diagnosticului și tratamentului malformațiilor obstructive ale vaginului ... **36**
1.5. Abordările contemporane în diagnosticul și corecția chirurgicală a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser **44**
1.6. Concluzii la capitolul 1 ..... **53**
2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGAȚII **54**
2.1. Caracteristica generală a materialului clinic **54**
2.2. Caracteristica generală a metodelor instrumentale și de laborator **57**
2.3. Concluzii la capitolul 2 ..... **61**
3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROMULUI MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER **62**
3.1. Rolul metodelor radiologice în diagnosticul sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) și al malformațiilor asociate **62**
3.2. Rezultatele dilatării progresive a vaginului în sindromul MRKH **68**
3.3. Aspectele chirurgicale ale corecției ageneziei vaginului în sindromul MRKH **73**
3.4. Particularitățile anatomo-funcționale ale neovaginului și calitatea vieții în perioada tardivă după corecția chirurgicală a sindromului MRKH **79**
3.5. Tumorile ovariene în perioada tardivă după tratamentul chirurgical al sindromului MRKH **85**
3.6. Concluzii la capitolul 3 ..... **94**
4. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE ALE VAGINULUI **97**
4.1. Clinica, diagnosticul și tratamentul chirurgical al atreziei himenului **97**

4.2. Rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical al septurilor transversale obstructive **103**
4.3. Particularitățile diagnosticului și corecției chirurgicale a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich **107**
4.4. Tratamentul chirurgical al septurilor vaginale longitudinale și transversale neobstructive **115**
4.5. Concluzii la capitolul 4 ..... **121**
5. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL ANOMALIILOR SIMETRICE ȘI ASIMETRICE ALE UTERULUI **123**
5.1. Rolul ultrasonografiei tridimensionale și al imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul anomaliilor de dezvoltare a uterului **123**
5.2. Particularitățile tratamentului chirurgical al anomaliilor simetrice al uterului **129**
5.3. Rezultatele corecției chirurgicale a anomaliilor asimetrice al uterului **137**
5.4. Forme rare de anomalii ale ductului Müllerian (uterul Robert) **145**
5.5. Concluzii la capitolul 5 ..... **150**
6. REZULTATELE TARDIVE ALE CORECȚIEI CHIRURGICALE A ANOMALIILOR CONGENITALE ALE ORGANELOR GENITALE FEMININE **153**
6.1. Rezultatele tardive ale corecției chirurgicale a anomaliilor de dezvoltare ale uterului prin prisma restabilirii funcției reproductive **153**
6.2. Funcția reproductivă în uterul didelf, unicorn și anomaliile necorijate a uterului..... **160**
6.3. Rezultatele tardive ale tratamentului malformațiilor congenitale ale vaginului **166**
6.4. Concluzii la capitolul 6 ..... **169**
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE **171**
CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI **213**
BIBLIOGRAFIA **218**
ANEXE **248**
Anexa 1-4. Certificat cu drepturi de autor **249**
Anexa 5-38. Acte de implementare **253**
Anexa 39-45. Diplome de la expoziții internaționale de invenții **287**
Anexa 46-47. Acte de implementare didactică **294**
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII **296**
CV-ul AUTORULUI **297**

ADNOTARE

Ana Mişina „**Anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale feminine: optimizarea diagnosticului şi 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 Maver-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), colpopoeză, anomaliile uterine, metroplastie, *imperforate hymen,* septuri vaginale, sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW), corecție chirurgicală, uterul Robert.

Sfera cercetării: obstetrică şi ginecologie

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

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

Noutatea şi originalitatea cercetării: În baza IRM s-a confirmat prezența diverselor variante radiologice ale anatomiei organelor pelvine în sindromul MRKH. Studiul prezent a demonstrat, că colpopoeza 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 (ERα) în țesutul neovaginului după colpopoeza 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) şi septurile vaginale transversale complete (SVTC). Au fost stabilite variantele anatomice a sindromului HWW şi SVTC. A fost demonstrată informativitatea înaltă a USG 3D şi IRM în diagnosticul subcategoriilor anomaliilor uterine (Cohen's kappa index=1). Au fost demonstrate particularitățile diagnosticului şi 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 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 şi de corecție chirurgicală individualizată, direcționate spre restabilirea maximală a funcției sexuale (calitatea vieții) şi a celei reproductive.

Semnificaţia 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 şi imunohistochimice a neovaginului după colpopoeza 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 şi la caracteristicele anatomice ale SVTC. Prezentate particularitățile morfologice şi imunohistochimice ale septurilor uterine şi 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 combinare cu trombofilie.

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

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de diagnostic şi tratament al pacientelor cu ADM în secția de ginecologie chirurgicală, ginecologie endocrinologică, ginecologie pediatrică, urologie pediatrică, chrurgia pediatrică de urgență, patologia gravidelor şi secția de imagistică a Institutului Mamei şi Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) şi în procesul didactic al catedrei de obstetrică şi ginecologie nr.2, catedrei de chirurgie, ortopedie şi anesteziologie pediatrică a Universității de Stat Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu”. După bilanța studiului efectuat au fost obținute 4 certificate a dreptului de autor şi 17 propuneri de implimentare 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 Maver-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), кольпопоэз, 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 кольпопоэза 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 кольпопоэз позволяет добиться анатомического и функционального результата в 100% случаев. Впервые установлены особенности экспрессии ERα 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 (ППВ). Установлены анатомические варианты синдрома HWW и ППВ. 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 иммуногистохимичекие особенности неовлагалища после брюшинного кольпопоэза. На основании электронной микроскопии представлены морфологические особенности маточных рудиментов при синдроме MRKH. Подробно представлены анатомические варианты синдрома HWW. Установлены анатомические характеристики HWW и ППВ. Представлены морфологические и иммуногистохимичекие 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 пациентов 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 ERα 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. Testemiţanu". 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 rezonanța 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 **A**nomalies
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
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

INTRODUCERE

Actualitatea temei

Anomaliile congenitale ale organelor genitale feminine comparativ cu alte malformaţii sunt relativ mai rar întâlnite şi constituie o rată de 5.5% în populaţia generală, de 8% în grupul cu sterilitate, de 13.3% la pacientele cu avorturi spontane şi de 24.5% la pacientele cu sterilitate şi avort spontan [101]. În prezent se face uz de noi clasificări pentru anomaliile de dezvoltare a organelor genitale feminine și se perfectează tehnicile de corecție chirurgicală a acestora (American Fertility Society, VCUAM, 2005; ESHRE/ESGE, 2013) [54, 171, 172, 283, 327]. Evidențele relatate în literatura de specialitate relevă, însă, că există mai multe lacune atât în cunoaşterea malformaţiilor neclasificate, cât în definitivarea criteriilor de diagnostic al anomaliilor simetrice, astfel că experții lucrează în continuare asupra recomandărilor de abordarea acestor situații și sunt stimulate noi cercetări în domeniu, majoritatea autorilor insistând pentru studii de subtilitate [126, 175, 248-250].

Descrierea situaţiei în domeniul de cercetare şi identificarea problemelor de cercetare

Sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) este unul dintre cele mai complexe şi rare anomalii de dezvoltare a organelor genitale feminine şi se întâlnește la 1 dintre 4500 fetiţe nou-născute [87, 284, 286]. Actualmente în literatura anglo-saxonă există o tendinţă de a studia variantele radiologice ale sindromului MRKH (rudimentele uterine, ovarele etc.), în prezent publicaţiile sunt unice, cu un spectru destul de larg de contraziceri, dileme, recomandări referitor la continuarea studiilor în domeniul dat [18, 19, 164, 185, 215, 238, 305, 307, 377]. Și astăzi cercetările demonstrează că supravegherea pacientelor date pe parcursul anilor a demonstrat posibilitatea apariţiei proceselor patologice în rudimentele uterine și chiar în ovarele normal dezvoltate și trompele uterine [4, 36, 74, 262, 297, 366]. Una din obiectivele importante este elaborarea tacticii chirurgicale în rudimentele uterine, în special a celor cavitare [256, 307, 312]. În astfel cercetări cu acumularea materialului şi sistematizarea lui rămâne o direcţie 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 [45, 73, 87, 93, 94, 131, 132, 258, 268, 272]. Tot odată criteriile de selectare a pacientelor, rezultatele anatomice funcţionale la distanță sunt contraversate.

În pofida spectrului destul de larg al tehnicilor de colpopoieză, nici până în prezent nu este definită metoda optimă de formare a vaginului artificial [95, 131, 258, 371]. În afară de restabilirea configurației anatomice și a prerogativelor funcţionale, s-au schiţat tendinţe de redresare a indicilor de calitate a vieţii (rezultatul funcţional) pacientelor supuse diferitor metode

de colpopoieză, însă numărul de publicaţii la subiectul analizat este destul de limitat [65, 229, 303, 371]. În acest context rămân insuficient studiate modificările structurale şi mecanismele epitelizării neovaginului în baza rezultatelor morfologice, imunohistochimice şi microscopiei electronice, iar datele publicate se referă doar la câteva metode de colpopoieză [128, 146, 211, 368], ceea ce argumentează necesitatea unor noi sondaje în acest domeniu.

Este foarte actuală diagnosticarea oportună şi 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 [19, 124]. Un interes deosebit prezintă sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) care este descris în literatură sub formă de cazuri clinice sau serii mici de cazuri [150, 162, 182, 223, 287, 358, 365, 369, 383]. În literatura de specialitate din străinătate s-a evidenţiat tendinţa de studiere a rolului metodelor radiologice (USG, TC, IRM) în diagnosticarea precoce a anomaliilor vaginale obstructive şi în special a sindromului HWW [59, 71, 72, 75, 84, 162, 223, 287, 354, 376], însă anatomia radiologică nu este detaliat descrisă. Rămâne discutabilă problema ce ţine de volumul intervenţiilor chirurgicale în cazul anomaliilor obstructive ale vaginului, inclusiv şi etapele operației în cazul malformaţiilor uterine concomitente [49, 76, 82, 120, 160, 323, 356]. În legătură cu aceste momente continuarea studiilor în acest domeniu este necesară şi de perspectivă.

Cea mai frecventă malformație a organelor genitale feminine este anomalia simetrică a uterului [171, 174, 336]. În literatură sunt conturate tendinţele principale în acest domeniu: aprecierea conţinutului informaţional şi comparabilitatea metodelor radiologice de examinare precum ultrasonografia tridimensională (USG 3D) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în aprecierea subcategoriilor de malformaţii [60, 80, 104, 144, 166, 377], elaborarea aspectelor tehnice ale metroplastiilor [64, 83, 342], restabilirea fertilităţii după operaţie, identificarea factorilor ce acţionează negativ asupra rezultatelor la distanţă [225, 348, 349]. Aşadar, studiile ulterioare în această direcţie sunt de perspectivă şi sunt în consonanță cu exigențele actuale.

Diagnosticul corect şi oportun, corecţia chirurgicală a anomaliilor ductului Müllerian reprezintă una dintre problemele importante şi destul de dificile ale ginecologiei chirurgicale contemporane. Importanţa ştiinţifică, practică şi 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 funcţia reproductivă cât şi calitatea vieţii.

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 şi aprecierii rezultatelor precoce şi la distanţă.

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 chirurgical necorijate (uter unicorn, uter dublu).

Metodologia cercetării ştiinţifice: Studiul este bazat pe analiza prospectivă și retrospectivă a diagnosticului și tratamentului a 311 paciente cu anomalii congenitale ale ductului Müllerian (ADM) pe o perioadă de 25 de ani. Ca metode de cercetare au fost utilizate: (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, imunohistochimia). 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 şi originalitatea ştiinţifică a rezultatelor obţinute: 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 acavitare 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 ultrascurt (<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 (ERα) în țesutul neovaginului după colpopoieza peritoneală. S-a constatat că în toate cazurile majoritatea celulelor cu expresia ERα se cantonează în stratul bazal (SCB) și în zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al vaginului, iar în țesutul stromal se manifesta expresia ERα 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 întâlnea 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 întâlnea 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 cavitar (U4a) și necavitar (U4b).

S-a stabilit prezența anomaliilor organelor genitale feminine nedescrise în literatura de specialitate: (1) sept uterin asimetric, obstructiv (uterul Robert) în combinare cu sept vaginal longitudinal total; (2) uter unicorn (clasa U4) în combinare 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.

Semnificaţia 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 ERα) a neovaginului după colpopoieza peritoneală. În baza microscopiei electronice au fost prezentate caracteristicele 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 caracteristicele anatomice ale septurilor vaginale transversale complete. Descrise variantele anatomice ale uterului septat total în combinare cu sept vaginal longitudinal (clasa U2bC1/2V1 după ESHRE/ESGE, 2013). Prezentate particularitățile morfologice și imunohistochimice (CD 31) ale septurilor uterine (clasa U2). Descrise caracteristicele morfologice și imunohistochimice (CD 10, desmina, CK 7, PrR, ERα, 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 combinare cu trombofilie (heterozigotă după mutaţia 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 colpopoiezei 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 optimale 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 ştiinţifice principale înaintate spre susţinere:

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 (necavitare *vs.* cavitare); (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 anomaliei (*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 ştiinţifice: 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 şi 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 şi Pediatri din Republica Moldova (Chişinău, 2004); Congresul III Naţional de Oncologie (Chişinău, 2010); Al V-lea Congres de Obstetrică şi Ginecologie cu participare Internaţională (Chişinău, 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 şi Congresul al II-lea în Medicina de Urgenţă din Republica Moldova „Actualităţi şi controverse în medicina de urgenţă" (Chişinău, 2013); A XXXVII–a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomi – Răzeşu" (Piatra-Neamţ, 2015); Conferința anuală a tinelor specialişti 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 (Chişinău, 2015); La XX-éme Session des Journeés Médicales Balkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L´Académie Nationale de Médecine de France (Paris, 2015); Congresul IV Naţional de Oncologie «Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării Europene» cu participare internaţională, (Chişinău, 2015); XII съезд хирургов России совместно с Национальной хирургической неделей «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 2015); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015); Conferința științifică anuală IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Actualităţi şi controverse în managementul urgenţelor medico-chirurgicale" (Chişinău, 2015); X Юбилейный Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2016); Salonul Internaţional al Cercetării, Inovării şi Inventicii "PRO INVENT 2016", Ediţia 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 (Chişinău, 2016); 8th European Exhibition of Creativity and Innovation "EuroInvent" (Iaşi, 2016); Conferința anuală a tinelor specialişti 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); Conferența 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 şi 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).

Publicaţiile 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 Naţional al revistelor de profil – 6, materiale/teze la conferinţe internaţionale (peste hotare) – 16, materiale/teze la conferinţe internaţionale în republică – 3, materiale/teze la conferinţe republicane cu participare internaţională – 5, materiale/teze la conferinţe republicane – 6. Numărul publicațiilor fără coautori – 12, inclusiv articole în reviste – 12. După bilanța 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.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza este expusă pe 217 de pagini de text de bază, procesate la calculator şi include adnotări în limbile română, rusă şi engleză, lista abrevierilor, introducere, 6 capitole, sinteza rezultatelor obţinute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 384 titluri, 47 anexe, declaraţia privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Materialul iconografic conţine 17 tabele şi 170 figuri.

În partea introductivă a lucrării, sunt prezentate actualitatea şi importanţa ştiinţifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea ştiinţifică, importanţa teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1. Aspectele contemporane ale patogeniei, diagnosticului și tratamentului anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine. La acest compartiment de investigații preliminare sunt prezentate date sugestive cu referire la embriogeneza, epidemiologia și clasificările recunoscute pentru anomaliile congenitale ale organelor genitale feminine. Autorul 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 anomaliilor de dezvoltare a uterului. Sunt analizate și interpretate datele diagnosticului și tratamentului anomaliilor obstructive ale vaginului. Sunt prezentate aspectele contemporane ale tratamentului ageneziei vaginului în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Capitolul 2. Materiale și metode de investigații. Este expus succint proiectul de cercetare și se prezintă caracteristica detaliată a metodelor de studiu clinic asupra pacientelor cu malformații congenitale ale organelor genitale feminine. Este punctat protocolul de investigații de laborator și examinări instrumentale funcție de spectrul de anomalii genitale abordate. Se descrie și scenariul de procesare statistică a materialului infomațional acumulat.

Capitolul 3. Diagnosticul și tratamentul sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În baza rezultatelor IRM sunt prezentate variantele radiologice posibile ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul MRKH și spectrul malformațiilor asociate ale sistemului urinar și aparatului locomotor (MURCS). Sunt sumarizate rezultatele dilatării vaginale progresive în sindromul MRKH și relevate particularitățile anatomo-funcționale, morfologice și imunohistochimice ale neovaginului în perioada tardivă după corecția chirurgicală a sindromului MRKH. Sunt descrise momentele specifice ale diagnosticului și tratamentului tumorilor ovariene în sindromul MRKH.

Capitolul 4. Diagnosticul și tratamentul anomaliilor de dezvoltare ale vaginului. Sunt descrise particularitățile clinice, diagnosticul și tratamentul chirurgical al atreziei himenului. Prezentate rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical al septurilor vaginale transversale obstructive. Minuțios sunt expuse particularitățile diagnosticului și tratamentului chirurgical al sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. Sunt elucidate particularitățile tratamentului septurilor vaginale neobstructive.

Capitolul 5. Rezultatele tratamentului chirurgical al anomaliilor simetrice și asimetrice ale uterului. Sunt descrise rezultatele diferitor metode radiologice în diagnosticul anomaliilor de dezvoltare ale uterului. Detaliat sunt descrise aspectele tehnice ale metroplastiei transabdominale în anomaliile simetrice ale uterului. Sunt prezentate particularitățile diagnosticului și tratamentului chirurgical al anomaliilor uterine asimetrice (uter unicorn cu corn rudimentar). Minuțios se descriu subcategoriile anomaliilor rare ale ductului Müllerian și variantele lor anatomice (uterul Robert).

Capitolul 6. Rezultatele tardive ale corecției chirurgicale a anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine. Sunt analizate comparativ și în subtilitate particularitățile funcției reproductive, evoluția sarcinii și metodele de declanșare a nașterii la pacientele după operațiile reconstructive pentru anomaliile de dezvoltare a organelor genitale feminine și la femeile cu anomalii care nu necesită corecție chirurgicală (uter unicorn, uter dublu).

Sinteza rezultatelor obţinute. Prezentate rezultatele de bază ale cercetării ştiinţifice efectuate în comparaţie cu datele obţinute în lucrări ştiinţifice similare.

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

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

1.1. Embriologia, epidemiologia şi evoluția clasificării anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine

Dezvoltarea normală a ducturilor Mülleriene depinde de finisarea a trei etape: organogenezei, fuziunii și resorbției septale [55, 77, 88, 92, 104, 139, 174, 234, 254, 316, 318]. În perioada embrională spre săptămâna a 7-a ductul paramezonefric (Müllerian) se diferențiază prin involuţia ductului mezonefric (Wolff), părţile mediane ale ductului paramezonefric se contopesc cu formarea uterului şi a treimii superioare a vaginului (contopirea laterală la săptămâna 9-11), părţile laterale formează trompele uterine. embriogeneza müllerianǎ se sfârșește spre luna a 5 de gestație prin resorbția septului intrauterin. Schemele principiale ale embriogenezei organelor genitale feminine sunt prezentate în figura 1.1 și 1.2.

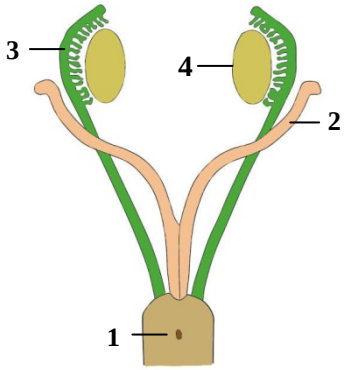

Fig. 1.1. Diferențierea ductului paramezonefric (Müllerian): 1 - tubercul Müllerian; 2 - ductul paramezonefric (Müllerian); 3 - ductul mezonefric (Wolffan); 4 - gonad indiferent

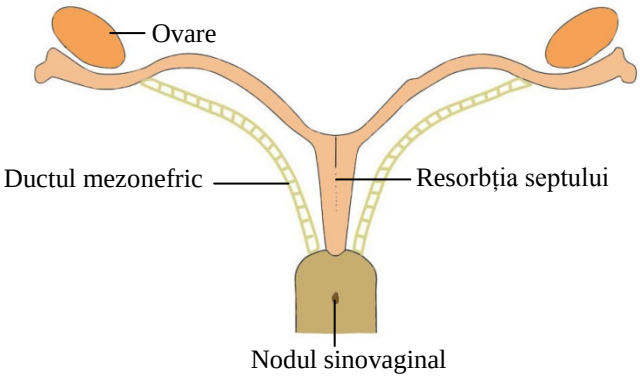

Fig. 1.2. Formarea organelor genitale feminine

Organogeneza se caracterizează prin formarea ambelor ducturi Mülleriene, în cazul nedezvoltării ambelor ducturi se manifestă hipoplazia/agenezia uterului (sindromul Mayer-Rokitansty-Küster-Hauser), iar în cazul nedezvoltării unilaterale – uter unicorn. Eroarea fuziunii ducturilor Mülleriene duce la formarea uterului bicorporal (uter bicorn sau uter didelf). A treia etapă prevede resorbția septului central după contopirea ducturilor Mülleriene, defectele apărute în timpul resorbției provoacă apariția a două subcategorii de anomalii uterine – uterul septat sau arcuat [55, 104, 121, 169, 170, 234, 254, 316, 317, 357].

În structura anomaliilor uterului predomină uterul septat (frecvența medie ≈35%), a doua după frecvență anomalie – uterul bicorn (≈25%) și apoi continuă uterul arcuat (≈20%), unicorn

(≈10%) și uterul didelf (≈25%) [169, 174, 311, 360]. Conform datelor Reichman D. ș.a. [315] frecvența uterului unicorn în populația generală constitue ≈1:4020.

Tabelul 1.1. Frecvența anomaliilor congenitale ale uterului în diferite grupuri de paciente de vârstă fertilă

Autorul, anul	n	Frecvența în populația generală	Frecvența în grupul cu avorturi spontane	Frecvența în grupul cu sterilitate
Grimbizis GF. ș.a. (2001)[169]	ASDL	≈ 4.3%	≈ 13%	≈ 3.5%
Saravelos SH. ș.a. (2008)[327]	ASDL	6.7%	16.7%	7.3%
Chan YY. ș.a. (2011)[101]	89 861	5.5 %	24.5%	13.3%
M±m	–	5.5±0.7%	18.1±3.4%	8.1±2.9%

n – numărul femeilor incluse în studiu, ASDL – analiza sistemică a datelor literaturii.

În opinia lui Acién P. și Acién M. (2016) reprezentarea corectă a embriologiei tractului uro-genital este factorul determinant în diagnosticul și corecția chirurgicală a malformațiilor organelor genitale feminine, ce permite îmbunătățirea funcției reproductive și micșorarea complicațiilor posibile (endometrioza), mai ales la pacientele de vârstă tânără [57].

Frecvența exactă a anomaliilor dezvoltării uterului în populația feminină până în prezent nu este stabilită în principal din cauza a trei probleme metodologice: (1) utilizarea diferitor metode de diagnostic; (2) interpretarea subiectivă a criteriilor de diagnostic a anomaliilor; (3) incoerența în determinarea subcategoriilor anomaliilor dezvoltării uterului (interpretării clasificărilor) [50, 101, 169, 327, 335]. În literatură sunt publicate studii epidemiologice unice referitor la frecvența anomaliilor congenitale uterine în populația generală, în lotul cu sterilitate și avorturi spontane (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.2. Frecvența apariției diferitor subcategorii ale anomaliilor uterine [101]

Subcategoria anomaliilor uterine	Populația generală	Sterilitate	Boala avortivă	Combinarea acestora
Arcuat	3.9% (95% CI:2.1-7.1)	1.8% (95% CI:0.8-4.1)	2.9% (95% CI:0.9-9.6)	-
Septat	2.3% (95% CI:1.8–2.9)	3.0% (95% CI:1.3–6.7)	5.3% (95% CI:1.7–16.8)	15.4% (95% CI:12.5–19)
Bicorporal	0.4% (95% CI:0.2–0.6)	1.1% (95% CI:0.6–2.0)	2.1% (95% CI:1.4–3)	4.7% (95% CI:2.9–7.6)
Unicorn	0.1% (95% CI:0.1–0.3)	0.5% (95% CI:0.3–1.1)	0.5% (95% CI:0.3–0.8)	3.1% (95% CI:2–4.7)
Didelf	0.3% (95% CI:0.1–0.6)	0.3% (95% CI:0.2–0.5)	0.6% (95% CI:0.3–1.4)	2.1% (95% CI:1.4–3.2)

Incidența diferitor subcategorii ale anomaliilor congenitale uterine în populația generală, pacientele cu sterilitate, boala avortivă și combinarea acestora este prezentată în tabelul 1.2.

În premieră, clasificarea sistemică a anomaliilor ductului Müllerian a fost propusă de Buttram VC Jr. și Gibbons WE. în 1979 în baza nivelului de dezvoltare, contopire sau defectului de resorbție a ducturilor Mülleriene [92]. Bazându-se pe această publicație American Fertility Society (American Society of Reproductive Medicine) a elaborat și publicat [357] în 1988 clasificarea anomaliilor dezvoltării uterului, care prevede șapte clase (Tabelul 1.3).

Tabelul 1.3. Clasificarea anomaliilor organelor genitale după AFS (1988) [357]

Schema	***Clasele principale***	***Tipul structural al anomaliilor Mülleriene***	***Subclasa***	
	I	**Hipoplazie/Agenezie** (dezvoltarea timpurie incompletă a ducturilor Mülleriene)	a) Vaginală c) Fundală	b) Cervicală d) Tubară
	II	**Unicorn** (Stoparea dezvoltării unui din cele două ducturi Mülleriene)	a) Corn comunicant c) Fără cavitate	b) Corn necomunicant d) Fără corn
	III	**Didelf (uter dublu)** (Incapacitatea completă a contopirii ducturilor Mülleriene)		
	IV	**Bicorn** (Contopirea parțială sau incompletă a ducturilor Mülleriene)	a) Complet	b) Parțial
	V	**Septat** (Insuficiența totală sau parțială a resorbției septului utero-vaginal)	a) Complet	b) Parțial
	VI	**Arcuat** (Resorbția subtotală a septului utero-vaginal)		
	VII	**DES*** (Este cauzat de folosirea DES în aa.1940-1971)		

*Dietilstilbistrol

Această clasificare a fost pe larg acceptată și până în prezent este folosită în mai multe clinici care se specializează în diagnosticul și corecția chirurgicală a ADM [53, 78, 83, 86, 104, 121, 142, 207, 254, 349, 360]. Mai mult ca atât în studiile ulterioare au fost introduse criteriile morfometrice pentru diagnosticul diferențiat pentru clasele IV-VI [80, 247].

Studiile ulterioare au demonstrat deficiențe semnificative ale clasamentului AFS (1988) [50, 52, 360, 363]. Astfel în literatura de specialitate au apărut publicații despre așa-numitele anomalii „neclasificate” (sept uterin total, col dublu și sept vaginal longitudinal) [52, 54, 99, 172], adică niște malformații care se referă la două clase diferite – V și III după AFS (1988). O situație analogică se impune la clasificarea așa-numitului uter hibrid (uter bicorn/septat) [137, 170], uter didelf cu hemivagin obstructiv [170, 177] și uter normal cu dublarea colului și cu sept vaginal longitudinal total [334]. Tot acest clasament nu prevede descrierea și clasificarea anomaliilor vaginului (septurile longitudinale și transversale) [283]. Și cu referire la categoria uterului arcuat (clasa VI după AFS) în literatura de specialitate se vehiculează câteva propuneri controversate: (a) de a nu considera această subcategorie ca anomalie, ci ca pe o variantă a uterului normal și (b) de a considera această anomalie ca fiind o variantă a uterului parțial septat [169, 170]. Tot această clasificare nu prevede caracteristici cantitative (metrice) pentru diferențierea uterului arcuat, septat și bicorporal [122], care ar putea ghida următorii pași în elaborarea de noi clasificări ale ADM. În cele din urmă a fost admisă opțiunea prin care clasificarea AFS „poate funcționa mai mult ca o temelie a descrierii ADM, decât ca o listă completă a tuturor variantelor posibile de anomalii” [170].

Următoarea etapă în clasificarea metodologică corectă a ADM a fost propunerea lui Acién P. ș.a. (2004) cu denumirea „Clasificarea clinică și embriologică” [50]. Însă această clasificare n-a primit recunoașterea cuvenită în literatura anglo-saxonă în legătură cu unele limitări și chiar imposibilitatea utilizării ei în activitatea cotidiană [170].

O nouă etapă în clasificarea ADM a fost marcată de clasificarea VCUAM (din engleză: Vagina, Cervix, Uterus, Adnexae and Associated Malformations), propusă de Oppelt P. ș.a. (2005) [283]. Această clasificare prevede următoarele subcategorii ale malformațiilor genitale feminine: (**V**) **Vaginul**: V0 – vagin normal; V1a – atrezia parțială a himenului; V1b – atrezia completă a himenului; V2a – sept vaginal incomplet <50%; V2b – sept vaginal complet >50%; V3 – stenoza intrării în vagin; V4 – hipoplazie; V5a – atrezie unilaterală; V5b – atrezie completă; VS1 – sinus urogenital (confluență adâncă); VS2 – sinus urogenital (confluență mijlocie); VS3 – sinus urogenital (confluență considerabilă); VC – cloacă; V+ – alte; V# – necunoscute; (**C**) **Cervixul**: C0 – normal; C1 – cervix dublu; C2a – atrezie unilaterală; C2b – atrezie bilaterală; C+ – alte; C# – necunoscute ; (**U**) **Uterul**: U0 – normal; U1a – arcuat; U1b – septat < 50% din cavitatea uterului; U1c –septat >50% din cavitatea uterului; U2 – bicorn; U3 – hipoplastic; U4a – rudimentar unilateral sau aplastic; U4b – rudimentar bilateral sau aplastic; U+ – alte; U# – necunoscute; (**A**) **Anexe**: A0 – normale; A1a – malformație tubară unilaterală, ovare normale; A1b – malformație tubară bilaterală, ovare normale; A2a – hipoplazie unilaterală/cordon fibros (inclusiv malformații tubare, dacă este cazul); A2b – hipoplazie

bilaterală/cordon fibros (inclusiv malformații tubare, dacă este cazul); A3a – aplazie unilaterală; A3b – aplazie bilaterală; A+ – alte; A# – necunoscute; **(M) Malformații asociate**: M0 – absente; MR – sistemul renal; MS – scheletul; MN – neurologice; M+ – alte; M# – necunoscute. De menționat că clasificarea VCUAM n-a primit o răspândire largă și s-a utilizat majoritar pentru grupul de paciente cu sindromul MRKH [238, 285, 286]. Conform datelor Acién P. și Acién MI. (2011), clasificarea VCUAM este complicată și nu presupune originea sau mecanismul patogenetic al malformațiilor de dezvoltare a organelor genitale feminine [54].

Grimbizis GF și Campo R. (2010) consideră, că sistemul ideal de clasificare a ADM trebuie să posede următoarele caracteristici: (1) să fie destul de clar și precis pentru diagnosticul clinic și diferențiat; (2) cuprinzător, adică să includă toate variantele anatomice posibile; (3) să corespundă strict cu manifestările clinice și pronosticul pacientelor; (4) săse coreleze cu tratamentul pacientelor și (5) să fie cât mai simplu de manevrat [170].

Pentru depășirea inadvertențelor atribuite clasificărilor precedente European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) și European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) au format un grup de experți cu denumirea CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies) care urma să se preocupe de elaborarea unui nou sistem de clasificare [171]. În 2013 a fost publicată noua clasificare ESHRE/ESGE (2013), bazată pe anatomia și importanța clinică a anomaliilor, unde categoria „uter” este admisă ca fiind de suport [172] (Tabelul 1.4). Di Spiezio Sardo A. ș.a. (2015) au estimat această clasificare ca fiind una complexă și cu o solidă fundamentare științifică, ceea ce îi conferă numeroase oportunități de utilizare în scopuri științifice și practice [126].

Însă această clasificare tot este supusă criticii. Problemele principale în aplicarea acestei clasifcări sunt: (1) adaptarea practică a clasificării ESHRE/ESGE în diagnosticul uterului septat (clasa U2); (2) hiperdiagnosticul uterului septat după clasificarea ESHRE/ESGE, comparativ cu clasificarea AFS, completată cu criterii morfometrice [248, 250]. Mai mult ca atât, la compararea clasificărilor ESHRE/ESGE și AFS în 261 cazuri de ADM a fost demonstrat că în 36.4% cazuri de uter septat după ESHRE/ESGE corespund uterului arcuat sau normal după clasificarea AFS. Această situație cu hiperdiagnosticul uterului septat poate potențial acționa asupra efectuării intervențiilor chirurgicale inutile [249].

Este cunoscut faptul că ADM se repercutează negativ asupra funcției reproductive a femeii [56, 102, 169, 189, 198, 201, 243, 306, 310, 316, 322, 335, 348, 353, 384]. Astfel, Chan YY. ș.a. [102], în baza unui studiu meta-analitic au stabilit că uterul arcuat se asociază cu frecvența sporită a avorturilor spontane în trimestrul doi (RR, 2.39; 95% CI:1.33–4.27, p=0.003) și a malprezentărilor fetale la naștere (RR, 2.53; 95% CI:1.54–4.18; p<0.001). ADM cu defecte de canalizare diminuează și posibilitatea unei sarcini (RR, 0.86; 95% CI:0.77–0.96; p=0.009), tot

acestea cresc frecvența avorturilor spontane în primul trimestru (RR, 2.89; 95% CI:2.02–4.14; p<0.001), a nașterilor premature (RR, 2.14; 95% CI:1.48–3.11; p<0.001) și amalprezentărilor fetale (RR, 6.24; 95% CI:4.05–9.62; p<0.001). Defectele de unificare a ducturilor Mülleriene se asociază și cu nivelul sporit de nașteri premature (RR, 2.97; 95% CI:2.08–4.23; p<0.001) și malprezentări fetale (RR, 3.87; 95% CI:2.42–6.18; p<0.001). De menționat în acest context, că rezultate analogice s-au înregistrat și în alte studii ce au analizat destul de amplu grupuri (n=203) de paciente gravide pe fond de ADM [201].

Tabelul 1.4. Clasificarea ESHRE/ESGE (2013)

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Anomalii uterine</td><td colspan="2">Anomalii cervicale/vaginale</td></tr>
<tr><td>Clasa principală</td><td>Sub-clasa</td><td colspan="2">Clase coexistente</td></tr>
<tr><td>U0</td><td>Uter normal</td><td></td><td>C0</td><td>Col normal</td></tr>
<tr><td rowspan="2">U1</td><td rowspan="2">Uter dismorfic</td><td rowspan="2">a) Uter în formă de T
b) Infantil
c) Alte</td><td>C1</td><td>Col septat</td></tr>
<tr><td>C2</td><td>Col dublu normal</td></tr>
<tr><td>U2</td><td>Uter septat</td><td>a) Parțial
b) Complet</td><td>C3</td><td>Aplazie cervicală unilaterală</td></tr>
<tr><td rowspan="2">U3</td><td rowspan="2">Uter bicorporal</td><td rowspan="2">a) Parțial
b) Complet
c) Bicorporal septat</td><td>C4</td><td>Aplazie cervicală</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">U4</td><td rowspan="2">Hemiuter</td><td rowspan="2">a) Cu corn rudimentar cavitar (comunicant sau nu cu uterul unicorn)
b) Fără cavitate rudimentară (corn fără cavitate/ fără corn)</td><td>V0</td><td>Vagin normal</td></tr>
<tr><td>V1</td><td>Sept vaginal longitudinal neobstructiv</td></tr>
<tr><td rowspan="3">U5</td><td rowspan="3">Uter aplastic</td><td rowspan="3">a) Cu cavitate rudimentară (corn uni- sai bilateral)
b) Fără cavitate rudimentară (cu rămășițe uterine bi- sau unilaterale/aplazie)</td><td>V2</td><td>Sept vaginal longitudinal obstructiv</td></tr>
<tr><td>V3</td><td>Sept vaginal transversal și/sau himen imperforat</td></tr>
<tr><td>V4</td><td>Aplazia vaginului</td></tr>
<tr><td>U6</td><td>Malformații inclasabile</td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Au fost prezentate probe cum că *uterul septat* contribuie la pierderea sarcinilor și la nașteri premature. Mai mult ca atât, a fost stabilită legătura dintre această anomalie cu alte situații obstetricale, cum ar fi malprezentările, hipotrofia fătului, decolare de placentă și mortalitatea perinatală [243, 306, 364, 384].

În studii analogice a fost stabilit că în cazul *uterului unicorn* funcția reproductivă este nesatisfăcătoare și se caracterizează prin: nașterea copiilor vii numai la 29.2%, nașteri premature (44%), avorturi spontane (29%) și sarcini ectopice (4%) [62]. Reichman D. ș.a. [315] au fost analizate 290 cazuri de uter unicorn, raportate în literatura de specialitate în perioada 1953-2006,

autorii semnalând că în acest subgrup de anomalii sarcina ectopică se produce la 2.7% din cazuri,la 24.3% survin avorturi spontane în trimestrul întâi, la 9.7% - avorturi spontane în trimestrul doi, la 20.1% - naşteri premature, la 10.5% - moarte antenatală a fătului şi numai 49.9% din sarcini rezultă cu naşterea unui copil viu. Mai mult ca atât, la 55.6% din pacientele cu uter unicorn în timpul graviditătii se determina prezentarea pelvină a fătului [198]. În ultimul studiu publicat de Pados G. ş.a. (2014) a fost analizată funcţia reproductivă în caz de uter unicorn după extirparea laparoscopică a cornului rudimentar (n=8). Sarcinile au survenit în 87.5% de cazuri (inclusiv în două cazuri după FIV), şi în toate aceste situaţii operaţia cezariană s-a impus la termenul de 33 săptămâni după indicaţii obstetricale [290].

În studiile la acest subiect s-au relatat evidenţe prin care în cazul *uterului didelf* potenţialul reproductiv (graviditatea şi naşterea unui copil viu) este de 37 – 40% [311]. În sarcinile survenite la pacientele cu uter dublu avorturile spontane se atestă cu frecvenţa de 21%, sarcinile ectopice - de 2%, naşterile premature – de 24%, hipotrofia fătului – de 11%, mortalitatea perinatală este de 5.3%, iar supravieţuirea fătului – de 75% [195]. Hiersch L. ş.a. (2016), care au analizat particularităţile sarcinilor în cazul uterului didelf, au constatat, că la această categorie de ADM în 40.9% de cazuri se înregistrează naşteri premature (<37 săptămâni) [198]. Şi după datele oferite de Takami M. ş.a. (2014) în cazul uterului didelf creşte semnificativ frecvenţa naşterilor premature şi decolarea de placentă [354]. În plus, s-a urmărit că în cazul sarcinilor pe fond de ADM este caracteristică majorarea cazurilor de prezentaţie pelvină şi operaţii cezariene, frecvenţa cărora în unele studii atinge 91% [140, 179, 354].

Una dintre cele mai discutabile întrebări este aplicarea cerclajului de col uterin la gravidele cu ADM pentru corecţia insuficienţei istmico-cervicale, însă până în prezent în literatură se întâlnesc doar rapoarte unice cu date destul de contradictorii [1, 342, 375]. În studiul realizat de Yassaee F. şi Mostafaee L. (2011) a fost stabilit că aplicarea suturii pe colul uterin contribuie la micşorarea frecvenţei naşterilor premature în cazul uterului didelf (de la 72.7% până la 23.8%), dar manevra este ineficientă în cazul uterului arcuat.

Pentru a rezuma acest segment, constatăm faptul că abordarea corectă privind embriologia şi clasificarea subcategoriilor de ADM sunt factori determinanţi pentru diagnosticul raţional al malformaţiilor; prognozarea funcţiei reproductive şi selectarea judicioasă a pacientelor pentru intervenţiile reconstructive de corecţie a ADM.

1.2. Rolul metodelor radiologice şi endoscopice în diagnosticul anomaliilor organelor genitale feminine

Diagnosticul radiologic şi/sau endoscopic al claselor ADM este factorul decisiv în alegerea conduitei curative pentru aceste categorii de paciente [46, 51, 360, 378]. Următoarea etapă

prevede diagnosticul anomaliilor asociate ale tractului urinar și aparatului locomotor [33, 46, 51, 360]. Argumentul final pentru necesitatea stabilirii exacte a claselor de ADM este caracterul specific al intervențiilor reconstructive în cazul diferitor anomalii uterine [33, 46, 378].

Histerosalpingografia (HSG), pe parcursul unui timp îndelungat, a fost utilizată ca metoda de bază în cazul dereglărilor funcției reproductive, însă experiența colectivă acumulată în folosirea ei pentru abordarea ADM a demonstrat că această tehnică este suficientă numai în prezența demonstrată a anomaliei [77, 360, 378]. Parametrii metrici propuși (unghiul și distanța dintre cavitățile contrastate) nu permit aprecierea corectă a subcategoriei anomaliei, mai ales în clasa IV *vs.* V după AFS sau U2 *vs*. U3 după ESHRE/ESGE [77]. Momentul-cheie în anomaliile uterine este descrierea exactă a conturului extern, dar metodă radiologică nu permite aprecierea subcategoriilor de malformație (septat - bicorn - arcuat), de aceea algoritmul diagnostic este necesar de completat cu USG 3D și/sau IRM [77, 86, 88, 207, 210, 214, 338, 349, 360, 378]. În același timp, HSG este considerată metoda principală în cercetarea pasajului prin trompele uterine în cazul tulburărilor de reproducere la femei [338, 346].

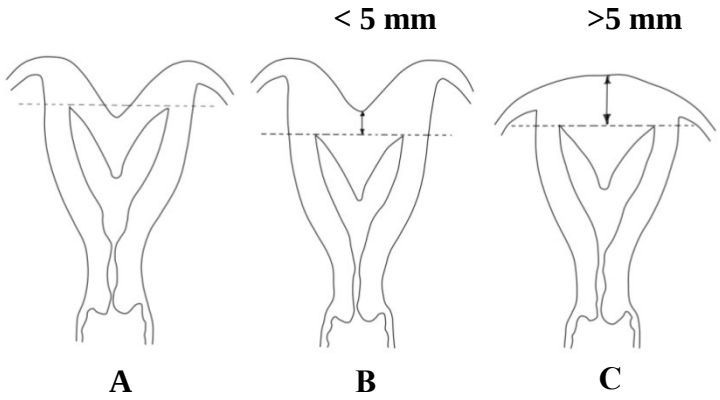

Fig. 1.3. Schema diagnosticului diferențiat a uterului bicorporal și septului intrauterin: (A) apexul fundului uterin mai jos de linia ce unește ostiile tubare (uter bicorporal); (B) apexul fundului uterin mai sus (<5mm) de linia ce unește ostiile tubare (uter bicorporal); (C) apexul fundului uterin mai sus (>5mm) de linia ce unește ostiile tubare (sept intrauterin)

În unele categorii de ADM ultrasonografia 2D (USG 2D are unele restricții, astfel în cazul uterului unicorn cu corn rudimentar diagnosticul corect se stabilește numai în 26% de cazuri (95% CI:18-36%) [208, 220]. Metodele diagnostice de rutină (HSG și/sau USG 2D) aplicate în condiții de ambulator permit emiterea unei diagnostic corect numai în 40% de cazuri [257]. După datele raportate de Santos XM. ș.a. [325], corespunderea rezultatelor USG cu reviziile intraoperatorii a constituit 59.1%, de aceea autorii au formulat concluzia despre necesitatea includerii IRM în algoritmul diagnostic al ADM. Pe parcursul a mai multor ani, pentru diagnosticul diferențial (Fig. 1.3) dintre septul uterin și uterul bicorporal conform investigațiilor

radiologice, s-a făcut uz de criteriile propuse de Troiano R.N. și McCarthy S.M. [360], conform cărora depresiunea fundului uterin cu mai mult de 1 cm indică configurarea bicorporală a uterului. De menționat că aceste criterii au fost recunoscute la scară largă și se folosesc până în prezent [142].

O etapă nouă în aprecierea subcategoriilor anomaliilor uterine trebuie considerată aplicarea ultrasonografiei transvaginale 3D [34, 60, 61, 70, 77, 86, 121, 144, 161, 166, 363]. Moini A. ș.a. (2013) au apreciat informativitatea USG 3D la 204 paciente cu ADM, stabilind, că sensibilitatea metodei ar fi de 86.6%, specificitatea – de 96.9%, PPV – de 99.3%, NPV – de 54.4%, iar acuratețea de 88.2%. Autorii au consemnatînaltaacuratețe a metodei în ADM, deși persistă unele dificultăți în diagnosticul diferențiat dintre uterul arcuat și septat prin sept mic [265].

Tabelul 1.5. Semnele anomaliilor de dezvoltare a uterului după datele USG 3D

Morfologia uterului	**Conturul fundal**	**Conturul extern**
Normal	Drept sau convex	Uniform convex sau cu o depresiune <10mm
Arcuat	Depresiune fundică concavă cu apexul indentației sub unghi obtuz (>90°)	Uniform convex sau cu o indentație <10 mm
Septat parțial	Prezența septului care nu ajunge până la colul uterin cu apexul central al septului sub unghi ascuțit (<90°)	Uniform convex sau cu o indentație <10 mm
Septat	Prezența septului care desparte cavitatea în două de la fundul uterului până la col	Uniform convex sau cu o indentație <10 mm
Bicorporal	Două cornuri uterine bine formate	Indentare fundică > 10 mm ce divizează 2 cornuri
Unicorn cu sau fără corn rudimentar	Unica cavitate uterină bine formată cu contur fundic concav și unica parte interstițială a trompei uterine	

În opinia celor mai multe dintre studii, HSG și USG 2D pot fi utilizate ca metode inițiale de diagnostic al ADM, ulterior apelând la USG 3D și IRM pentru a specifica subcategoriilede malformații uterine și a surprinde anomaliile satelite ale vaginului [61, 281, 282, 349]. Conform recomandărilor „Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus (2016) on diagnosis of female genital anomalies” examenul diagnostic se va opera după următoarele principii: (1) examenul ginecologic și USG 2D se va efectua în grupul pacientelor asimptomatice; (2) USG 3D se recomandă pentru diagnosticul anomaliilor genitale la pacientele „simptomatice” care aparțin grupurilor de risc înalt și la pacientele „asimptomatice” la care ADM a fost suspectată în baza examinărilor de rutină; (3) IRM și tehnologiile endoscopice se recomandă în subgrupurile cu

anomalii complexe sau în cazul dilemelor diagnostice; (4) la copii și adolescente cu simptome caracteristice unei anomalii a organelor genitale feminine se cer efectuate secvențial USG 2D, USG 3D, IRM și metodele endoscopice [175, 176].

De câtva timp pentru clasificarea categoriilorde anomalii uterine după datele USG transvaginale 3D se folosesc criteriile descrise de Woelfer B. ș.a. (2001), care sunt prezentate în tabelul 1.5 și au fost aplicate în studii analogice [161]. Conform acestor criterii, ADM au fost stabilite la 54 (19%) din 284 de paciente nulipare cu boala abortivă (>3 episoade) și s-au confirmat în majoritatea cazurilor la histeroscopie. La calcularea informativității metodei au fost stabilite indicii destul de înalte – PPV de 96.3% și NPV de 100%. Autorii au concluzionat, că USG 3D poate fi considerată ca o metodă primară de diagnostic și apreciere a subcategoriilor de anomalii uterine [161].

Reevaluarea rezultatelor obținute în coroborare cu datele metodelor radiologice și intraoperatorii (laparotomia, laparoscopia) a rezultat cu definirea următorilor criterii: (1) Uter arcuat – uter unicavitar cu fundul convex și cu o distanță până la corn de 1-1.5 cm; (2) Uter septat – cavitatea uterului divizată în două cu un sept de peste 1.5 cm - cu fundul uterin normal sau aproape de normal; (3) Uter bicorporal – cavitatea uterului separată în două de un sept de >1.5 cm și cu unghiul dintre cornuri de >60°, sciziunea dintre acestea depășind4 cm în adâncime [245].

Cu toate acestea, în literatură persistă o poziție dură cum că în acest sens nu ar exista un consens internațional și se cere elaborarea unor criterii mai stricte pentru diagnosticul radiologic diferențiat al uterului arcuat *vs.* septat și al celui bicorporal *vs.* septat [265, 275, 348, 349].

Pentru a spori informativitatea diagnosticului ultrasonografic al ADM a fost propusă metoda sonohisterografiei 3D (SHG 3D), bazată pe instilarea intrauterină a soluției saline cu folosirea injectorului SOFTINJECTOR® și a cateterelor flexibile 6Fr (GINRAM®) [130, 230]. La compararea SHG 3D cu HSG și histeroscopia (HS) s-a dedus că în diagnosticul diferențiat al ADM mai ales între uterul septat și cel bicorporal prima metodă este una cu acuratețea de 100% *vs.* 80.7% și, respectiv, 80.7% ale celorlalte 2 tehnici[245]. Într-un studiu mai recent, bazat pe 117 paciente cu ADM,s-a estimat informativitatea diferitor metode radiologice de diagnostic comparativcu histeroscopia și laparoscopia: SHG 3D - 100%, USG 2D - 77.8–90.6%, SHG 2D - 94%și, respectiv, USG 3D - 97.4%. Autorii au emis concluzia prin care valoarea diagnostică înaltă a metodelor ultrasonografice ridică întrebarea despre inoportunitatea metodelor endoscopice adăugătoare în diagnosticul diferențiat al anomaliilor uterine [247]. În literatura de specialitate se sugerează ideea că în imposibilitateade a stabili subcategoria ADM prin metode radiologice, la etapa finală este rațională efectuarea laparoscopiei [123, 278, 295]. În studiul lui Siam S. și Soliman BS. (2014) pentru diagnosticul ADM s-a procedat combinarea histeroscopiei

cu laparoscopia la 3811 paciente cu infertilitate. Frecvența ADM a constituit 287(7.5%) cazuri, inclusiv: uter septat (54.9%), arcuat (14.2%), bicorporal (10.2%), anomalii ale trompelor uterine (4.7%), hipoplazia uterului (3.6%), agenezie Müllerianǎ (2.9%), uter septat cu col dublu (1.8%), uter didelf (1.1%), uter didelf cu sept vaginal longitudinal (0.7%). Autorii au argumentat concluzia despre informativitatea înaltă a metodelor endoscopice combinate în diagnosticul și clasificarea ADM [336].

În ultimul timp pentru determinarea subcategoriilor de ADM se folosește pe scară largă IRM [39, 42, 77, 84, 110, 139, 165, 166, 207, 210, 214, 240, 254, 271, 317, 360, 378]. Conform datelor relevate de IRM, în *uterul unicorn* se atestă ca fiind caracteristice: prezența uterului în formă de „banană" (înclinată) și prezența sau absența cornului uterin rudimentar. Mai mult ca atât, această metodă permite aprecierea gradului de comunicare a cornului rudimentar cu uterul principal. *Uterul didelf* se caracterizează de prezența a două utere bine delimitate cu două coluri uterine și care în 75% de cazuri se combină cu sept vaginal longitudinal, iar în cazuri rare - cu agenezie vaginală distală [341]. Pentru *uterul bicorn* este caracteristică prezența uterului bicorporal (două cavități uterine separate care se contopesc în segmentul inferior, formând un singur uter). Pentru această anomalie este importantă obținerea imaginii paralele cu axa uterului – pentru aprecierea conturului extern uterin (indentarede >10 mm). Pentru *uterul septat* este caracteristică prezența unui contur extern normal, plat sau puțin indentat (nu mai mult de 10 mm). În plus, IRM sugerează componența structurală a septului: preponderent muscular (intensitatea semnalului intermediar, analogic miometrului) sau fibros (semnal T2 omogen jos) [240, 254, 317, 318, 360, 378].

Mueller GC. ș.a. [271] au definit pentru utilizarea IRM în cazul ADM și o serie de divergențe care se prefigurează în: (1) cazul uterului septat cu col dublu *vs.* uter dublu; (2) în septul uterin parțial *vs.*uterul arcuat; (3) în delimitarea malformațiilor complexe (combinarea câtorva clase de ADM). În studiile ce au urmat ulteriors-a constatat,că în cazul duplicării colului uterin se determină diferențepentru distanța dintre colurile uterine, care în cazul uterului didelf a constituit 12.05 mm, iar în cazul uterului septat și bicorporal – 5.43 și, respectiv, 5.40 mm [345]. Li Y. ș.a. (2016) stipulează că actualmente IRM este cea mai performantă metodă radiologică în diagnosticul subcategoriilor de ADM, deoarece oferă imagini în diferite planuri cu detalii anatomice precise pentru clasificarea malformațiilor [210]. Rezumând aceste evidențe în urma unei analize sistemice, Yoo RE. ș.a. [378] au elaborat un algoritm de diagnostic al ADM prin intermediul IRM (Fig. 1.4).

S-au dedus și o serie de relevanțe la compararea rezultatelor USG 3D și IRM pentru aprecierea subcategoriilor de ADM [70, 80, 81, 142, 144, 166]. Astfel, după datele raportate de Ata B. ș.a. (2014), coincidența rezultatelor de la ambele metode radiologice a constituit 100%, de

aceea autorii au conchis că în cazul uterului septat USG 3D poate înlocui totalmente IRM [70]. Date similare au fost obținute și în alte studii analogice [79, 80, 161]. Mai mult, o coincidență înaltă a acestor metode s-a observat și pentru relevarea malformațiilor asociate (kappa index, 0.878) [80]. În studiul efectuat de Bermejo C. ș.a. (2014) a fost studiată eficacitatea USG 3D și IRM pentru diagnosticul tipurilor de anomalii ale colului uterin și ale vaginului în comparație cu metodele clinice standard. Pentru USG 3D coincidența a constituit – Kohen kappa index, 0.84 (95% CI:0.62–1), ceea este puțin inferior comparativ cu IRM – kappa, 0.9 (95% CI:0.72–1), diferența, însă, este statistic nesemnificativă [81].

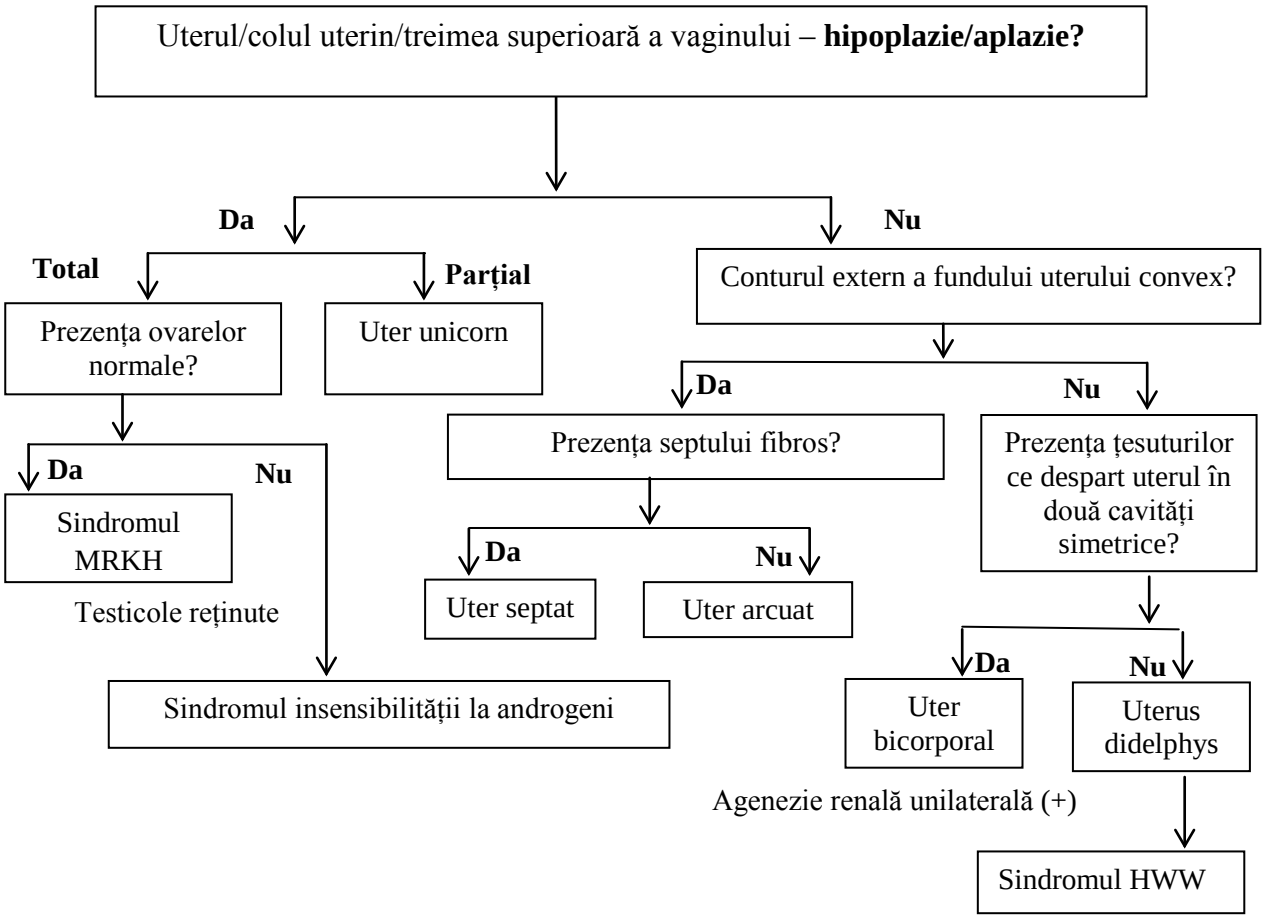

Fig. 1.4. Algoritmul abordării sistemice la utilizarea IRM pentru diagnosticul ADM [378]

Graupera B. ș.a. (2015) au efectuat un studiu ce a tins aprecierea informativității USG 3D (comparativ cu IRM) și au constatat următoarele: pentru uterul normalSe = 83.3%, Sp=100%, PPV=100%, NPV=98.2% și kappa index=0.900; pentru uterul dismorfic și unicorn Se = 100%, Sp=100%, PPV=100%, NPV=100% și kappa 1.00; pentru uterul septat Se=100%, Sp=88.9%, PPV=95.5%, NPV=100% și kappa=0.918; pentru cel bicorporal Se=83.3%, Sp=100%, PPV=100%, NPV=98.2% și kappa=0.900 [166]. În studiul efectuat de Ergenoglu AM. ș.a. (2016) s-a estimat comparativ informativitatea USG 3D și a IRM în delimitarea categoriilor de

anomalii uterine și apoi controlul histeroscopic și laparoscopic ulterior la 28 paciente, apreciind că USG 3D este mai eficientă decât IRM pentru aprecierea categoriei de ADM (Kappa index 0.896 vs. 0.592). Autorii au concluzionat că se impune necesitatea unor studii ulterioare pentru a urmări informativitatea comparată a USG 3D și a IRM pentru relevarea ADM [142]. Înaltainformativitate a USG 3D a permis emiterea postulatuluicum că aceasta trebuie considerată drept o metodă prioritară pentru diagnosticul subcategoriilor ADM [144].

Este bine cunoscut faptul că ADM se asociază cu malformațiile sistemului urinar, chiar dacă frecvența lor variază în limite destul de mari [39, 42, 77, 186, 191, 285, 317, 325]. Astfel, Acién P și Acién M. (2010), la examinarea complexă a 276 de paciente cu anomalii uterine, au stabilit malformații renale în 21.7% (n=60) de cazuri. Mai mult ca atât, în dependență de subcategoria anomaliei malformațiile urologice s-au repartizat în felul următor: uter bicorn cu două coluri uterine (45%), uter didelf (16.7%), uter unicorn (16.7%), uter bicorn cu un col uterin (13.3%) și uter septat (1.7%). Pe lângă aceasta, s-a determinat că în cazul anomaliilor satelite ale tractului urinar endometrioza pelvină este mult mai frecventă (15 *vs*. 7.4%) [53]. Totodată, într-un șir de studii publicate anterior la pacientele cu ADM s-a urmărit că agenezia rinichiului se întâlnește frecvent – la 25-38% dintre femeile cu uter unicorn [191, 194, 208, 285, 325].

Într-un număr mare de studii se promovează tactica folosirii histeroscopiei în combinare cu laparoscopia în diagnosticul și aprecierea subcategoriilor anomaliilor uterine [336], însă aceste metode sunt invazive și nu pot să fie luate în considerație ca o alternativă metodelor radiologice contemporane (USG 3D și/sau IRM) [79].

Caracteristica comparativă a indicelor informativității diferitor metode de diagnostic în stabilirea malformațiilor uterine este prezentată în tabelul 1.6.

Tabelul 1.6. Informativitatea metodelor de diagnostic ale anomaliilor uterine [327]

Metodele diagnostice	Numărul pacientelor	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acuratețea (%)
2D USG	350	56	99	96	86	84
HSG	625	78	90	83	91	86
SHG	486	93	99	97	98	97
3D USG	679	100	100	100	100	100
IRM	24	100	100	100	100	100
Histeroscopia Laparoscopia	Standard „de aur”					

În concluzie la acest subcapitol se cere menționat faptul că în prezent s-au consolidat tendințele de folosirea metodelor radiologice contemporane (USG 3D și IRM) în diagnosticul ADM. HSG și USG 2D transvaginală, care pot fi considerate ca metode orientative în diagnosticul ADM, iar pentru aprecierea claselor de anomalii ale uterului la etapa finală a algoritmului diagnostic este obligatorie efectuarea USG 3D și/sau IRM. O componentă

obligatorie a diagnosticului radiologic al anomaliilor uterinerezidă în precizarea criteriilor metricepentru diagnosticul diferențiat al claselor IV *vs.* V după AFS sau U2 *vs.* U3 după ESHRE/ESGE.

1.3. Evoluția concepțiilor în corecția chirurgicală a anomaliilor de dezvoltare a uterului

Până în prezent metroplastia histeroscopică este de largă răspândire în corecția uterului septat și boala abortivă [41, 78, 106, 121, 138, 168, 189, 225, 232, 237, 291, 295, 332, 333, 384]. Printre cele mai discutabile opțiuni în cazul septului uterin total rămâne oportunitatea corecției colului uterin septat [298]. În favoarea exciziei septului sunt prezentate următoarele argumente: procedura este simplă, sigură și însoțită de complicații minime, în caz contrar crește semnificativ rata de nașteri transabdominale [178, 298]. Un moment negativ al corecției septului colului uterin se consideră insuficiența istmico-cervicală [362]. Printre complicațiile potențiale intra- și postoperatorii după rezecția histeroscopică a septului uterin se citează următoarele: sept rezidual, hemoragii uterine, perforarea uterului și sindromul Asherman [41, 138, 333]. Pentru excizia totală a septului și profilaxia perforării uterului se folosește combinarea histeroscopiei cu laparoscopia [137, 138, 267, 353]. În cazul exciziei subtotale a septului uterin (frecvența până la 8%) se efectuează intervenții histeroscopice repetate [333]. Cu scopul profilaxiei aderențelor intrauterine postoperatorii se folosesc: sterilete intrauterine, geluri cu acid hialuronic și administarea de estrogeni [41, 362].

După Bendifallah S. ș.a. (2013) corecția histeroscopică a septului intrauterin (n=128, studiu retrospectiv - Canadian Task Force classification II-2),practicată în situația claselor V/IV după AFS,ameliorează semnificativ funcția fertilă la pacientele cu sterilitate primară și boală abortivă [78]. Concluzii similare referitor la metroplastia histeroscopică au emis și o serie de studii mai numeroase (n=246) [295]. Gregoriou O. ș.a. (2012) au prezentat rezultatele restabilirii funcției reproductive după metroplastia histeroscopică la 68 paciente cu sterilitate primară idiopatică. Graviditatea a survenit în 53.8% de cazuri, naștere cu copil viu – 41.5%, avorturi – 14.2% și mort-născuți – 2.8% [168].

După datele unei reviste sistemice a literaturii s-a demonstrat că corecția chirurgicală a uterului septat micșorează frecvența avorturilor spontane de la 88% până la 14%, iar rata sarcinilor duse până la termen se majorează de la 3% până la 80% [304]. După datele lui Detti L. (2014) după rezecția septului intrauterin se produce remodelarea cavității uterine (forma și dimensiunile cavității), evoluție care ar fisingura explicație pentru îmbunătățirea funcției reproductive în perioada postoperatorie [121]. Mai mult ca atât, s-a demonstrat că restabilirea funcției reproductive nu depinde de mărimea (intensitatea) septului intrauterin [296, 364].

Conform unor alte reviste ale literaturii de domeniu, după metroplastii sarcinile au survenit în 65% din cazurile de uter bicorporal și în 85% - din cele cu uter septat [348]. În pofida datelor publicate în literatură despre corecția histeroscopică a uterului septat până în prezent n-a fost efectuat nici un studiu comparativ (randomizat) referitor la eficacitatea și posibilele complicații a acestei intervenții endoscopice [225, 384]. De aceiași părere sunt și alți autori, referitor la lipsa studiilor controlate ale eficacității metroplastiilor transabdominale [348, 349].

Sugiura-Ogasawara M. ș.a. (2015) au efectuat primul studiu prospectiv pentru a demonstra efectul benefic al metroplastiilor asupra funcției reproductive. În lotul de bază au fost incluse pacientele după metroplastia transabdominală în uterul septat (n=109, metoda Jones) și uterul bicorporal (n=14, metoda Strassmann). Al doilea lot (neoperate) – 47 cazuri (uter septat – 15 și bicorporal – 32). După rezultatele studiului autorii au formulat următoarele concluzii: (1) metroplastia efectuată pentru uter bicorporal micșorează rata nașterilor premature și copiilor cu masă mică; (2) reconstrucția chirurgicală în cazul uterului septat favorizează funcția reproductivă în grupul pacientelor cu boala avortivă [350].

Cea mai discutabilă poziția rămâne tactica în caz de uter septat complet cu duplicarea colului uterin și sept vaginal total (sau parțial) longitudinal [99, 106, 178, 195, 203, 204, 246, 278, 300, 301, 336]. În unele publicații această ADM se referă la categoria de „inclasabile” în legătură cu imposibilitatea explicării acestei anomalii din punctul de vedere al teoriei clasice a embriogenezei și cu imposibilitatea atribuirii acestei subcategorii cu ajutorul clasamentului AFS [301]. În literatură se stipulează oportunitatea exciziei septului vaginal și inoportunitatea corecției profilactice a septului intrauterin până la prima sarcină [178, 195, 204, 278, 300]. În cazul indicațiilor de corecție a septurilor intrauterine se folosesc atât metroplastiile histeroscopice [178, 300], cât și cele transabdominale [300]. Conform ultimilor recomandări emise de American Society for Reproductive Medicine (2016) referitor la tratamentul chirurgical al uterului septat, până în prezent, deși dispunem de un număr destul de mare de tehnici propuse pentru corecția anomaliilor, nu s-au acumulat și dovezi suficiente pentru determinarea „standardului de aur” [306].

Actualmente una din întrebările controversate este oportunitatea efectuării metroplastiilor în cazul sterilității primare [78, 90, 189, 243, 267, 291, 294-296, 310, 333, 359]. În literatura de specialitate s-a format părerea, că nu există dovezi suficiente despre asocierea septului intrauterin cu sterilitatea [306, 310]. Totodată, în unele studii a fost stabilit că excizia histeroscopică a septului intrauterin în caz de sterilitate de geneză necunoscută mărește rata sarcinilor dorite [267, 296, 333, 359]. Frecvența sarcinilor după metroplastia histeroscopică a constituit 53.1% și 52% după FIV [78]. Mai mult ca atât, rezultatele sarcinilor și nașterea copiilor vii după efectuarea FIV sunt semnificativ mai bune la pacientele după metroplastie pentru sept uterin, decât în cazul

uterului unicorn și didelf [193]. După datele Papp Z. ș.a. [294], după metroplastia transabdominală în caz de sterilitate (n=33) la 92.8% paciente a survenit sarcina cu nașterea copiilor vii [294]. Mai mult ca atât, Paradisi R. ș.a. (2014) au concluzionat că metroplastia histeroscopică este tot atât de eficientă în cazul bolii avortive, cât și în cazul sterilității [296].

În literatură sunt relatate date destul de controversate despre caracteristica morfologică a septurilor uterine și gradul vascularizării lor [232]. Tradițional se consideră că septul intrauterin constă din țesut muscular, fibros sau bicomponent [317]. Pentru gradul de vascularizare a septurilor intrauterine se emit două aprecieri – statut avascular [232] și vascularizare normală [362]. Totuși și până în prezent datele despre morfologia septurilor intrauterine sunt în permanentă deliberare.

În cazul uterului bicorporal unica metodă de corecție chirurgicală al anomaliei rămâne metroplastia transabdominală [43, 90, 206, 207, 244, 279, 294, 314]. În literatura de specialitate sunt publicate serii mici de cazuri de metroplastie laparoscopică (metoda Strassmann) în cazul uterului bicorporal, inclusiv cu folosirea sistemului robotic da Vinci [64, 83, 180, 342]. Rezultatele restabilirii funcției reproductive după metroplastii în caz de uter bicorn cu nașterea copiilor vii atinge în unele studii 80-88% [244, 314]. În ultimul studiu publicat referitor la intervențiile reconstructive în ADM, Nishida M. ș.a. (2016) și-au expus părerea că efectuarea metroplastiei după Strassmann în caz de uter bicorporal parțial semnificativ ameliorează funcția reproductivă. Mai mult ca atât, autorii au sugerat părerea că uterul bicorporal total poate fi potențial examinat ca uter dublu, adică efectuarea metroplastiei în acest caz nu este argumentată [279]. A doua categorie a uterului bicorporal (*uterus didelphys*) nu necesită corecție chirurgicală [192], însă în literatura de specialitate sunt publicate rapoarte anecdotice despre unificarea cavităților în cazul uterului didelf [64].

Uter unicorn. Actualmente cea mai frecventă clasificare a uterului unicorn este cea propusă de Khati NJ ș.a. (2012) [220] precum și AFS [357], care prevăd patru clase: A1a (IIa după AFS) – uter unicorn care comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (Fig. 1.5); A1b (IIb după AFS) – uter unicorn care nu comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (Fig. 1.6); A2 (IIc după AFS) – uter unicorn cu corn rudimentar necavitar, fără endometru (Fig. 1.7); B (IId după AFS) – uter unicorn fără corn rudimentar [315]. După datele raportate de Troiano RN. și McCarthy SM. [360], frecvența diferitor clase de uter unicorn se prezintă precum urmează: B – 35%, A2 – 33%, A1b – 22% și A1a – 10%.

În prezent s-a consolidat opinia unanim acceptată despre oportunitatea corecției chirurgicale a subcategoriilor de ADM numai în cazul prezenței cornului rudimentar cavitar [63, 90, 100, 145, 191, 199, 208, 220, 290, 315, 347]. Prezența cornului rudimentar cavitar se

asociază cu endometrioza pelvină și cu posibila sarcină în cornul rudimentar, ceea ce comportă un risc foarte înalt de ruptură a cornului cu hemoragie intraabdominală fatală [100, 145, 191, 208, 220, 315, 343]. Sarcina angrenată în cornul rudimentar se întâlnește la rata de 1:76.000-150.000 și în majoritatea cazurilor se termină cu ruptura acestuia în primul și al doilea trimestru de sarcină [339, 343].

După datele lui Heinonen P.K. [191] care a descris cea mai mare grupă de paciente cu uter unicorn (n=42) din literatura anglo-saxonă, a menționat că frecvența sarcinii ectopice (cornul rudimentar, trompa uterină) s-a observat în 22% cazuri. Volumul optimal al intervenției chirurgicale se consideră extirparea cornului rudimentar cu trompa ipsilaterală [69, 90, 100, 191, 199, 208, 290, 315, 347]. În literatura de specialitate au apărut serii mici de paciente cărora li s-a efectuat înlăturarea laparoscopică a cornului rudimentar [83, 145, 290, 347], inclusiv și sub ghidaj histeroscopic [63].

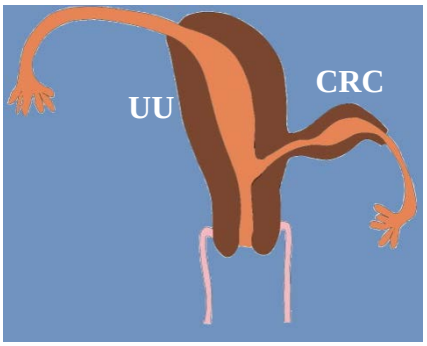

Fig. 1.5. Clasa A1a – uter unicorn (UU) care comunică cu corn rudimentar cavitar (CRC), acoperit cu endometru funcțional

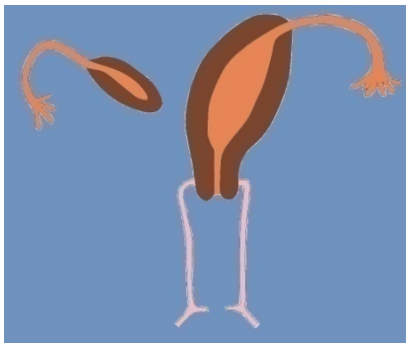

Fig. 1.6. A1b – uter unicorn care nu comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional

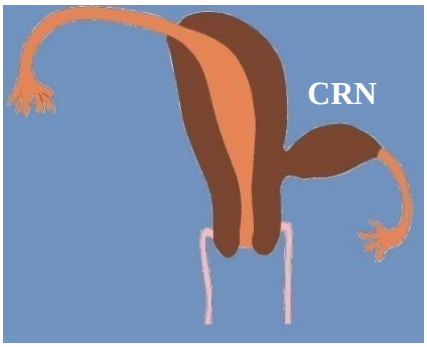

Fig. 1.7. A2 – uter unicorn cu corn rudimentar necavitar (CRN), fără endometru

Uterul Robert (sept uterin obstructiv asimetric) se referă la o malformație extrem de rar întâlnită cu un algoritm de diagnostic non-standardizat și lipsa unui consens în corecția chirurgicală [97, 181, 340, 367]. Se efectuează atât metroplastiile transabdominale [97, 181, 367], cât și intervenții endoscopice combinate (histeroscopia, sau în combinare cu laparoscopia) [241]. Una din problemele metroplastiilor standard și laparoscopice este profilaxia procesului aderențial în bazinul mic cu folosirea diferitor sisteme antiaderențiale [64, 83], însă rezultatele sunt destul de limitate pentru concluziile finale.

Rezumăm prin a afirma că pentru abordarea anomaliilor uterine care necesită corecție chirurgicală, în literatura de specialitate s-au trasat următoarele postulate de principiu: (1) precizarea indicațiilor pentru efectuarea metroplastiilor; (2) elaborarea aspectelor tehnice de efectuare a operațiilor reconstructive pe uter și (3) estimarea efectului de restabilire a funcției reproductive după corecția chirurgicală a anomaliei uterului.

1.4. Particularitățile diagnosticului și tratamentului anomaliilor obstructive ale vaginului

Anomaliile obstructive ale vaginului se referă la malformații rare și includ câteva subcategorii importante din punct de vedere clinic: atrezia himenului, sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich și septuri vaginale transversale complete [19, 124]. Atrezia himenului (AH) sau *imperforate hymen* este cauza principală a anomaliilor obstructive ale vaginului și formării hematocolposului [6, 19, 21, 68, 76, 120, 141, 160, 260, 299, 322, 323, 356]. Cu toate acestea, în literatură sunt prezentate cazuri clinice sau serii mici de paciente cu AH [6, 21, 49, 167, 200, 219, 274, 322, 323]. După unele date literare, AH are o incidență cuprinsă între 0.05% și 0.1% printre toate fetițele nou-născute, deși frecvența exactă a acestei malformații este greu de estimat [260, 309]. Sub aspect embriogenetic AH este rezultatul imposibilității endodermului sinusului uro-genital spre recanalizarea deplină care se produce în mod normal la etapele târzii ale embriogenezei [124, 260, 309].

Tradițional se consideră că AH este o anomalie izolată [6, 21, 68, 76, 124, 219, 260]. Cu toate acestea, în literatură sunt publicate date unice referitor la combinarea malformațiilor uro-genitale, ce pot include septul vaginal transversal complet, uterul unicorn, fistula uretro-genitală congenitală, septul uterin complet, a colului uterin și a două treimi superioare a vaginului [120]. Majoritatea studiilor consideră AH ca fiind o anomalie sporadică, însă au fost relatate și câteva cazuri ale acestei anomalii la fetițele dintr-o familie [124, 260, 309].

Ca regulă, AH se depistează la apariția menarhei (vârsta de 13-15 ani) și clinic se manifestă prin criptomenoree (amenoree falsă), dureri în regiunea inferioară a abdomenului sau regiunea lombară, prezența unei formațiuni palpabile în cavitatea abdominală și bazinul mic [6, 49, 200, 274, 323]. În cazul dezvoltării hematocolposului masiv este posibilă dezvoltarea sindromului de compresie asupra organelor adiacente din bazinul mic (plexul pelvin) și se manifestă prin retenție acută de urină, constipații sau diaree [6, 49, 141, 167, 200, 274]. Asupra manifestărilor clinice ale AH cu hematocolpos o influență considerabilă o are implicarea uterului (hematometra), trompelor uterine (hematosalpinx) și prezența hemoperitoneului [6, 200]. După datele lui Баран Н.М. ș.a. (2014) greșeli diagnostice în cazul hematocolposului cauzat de AH au fost întâlnite în 23% cazuri la analiza a 35 de cazuri cu asemenea anomalie [21].

În cazuri rare se produce infectarea hematocolposului cu formarea piocolposului și uneori a fistulei vagino-peritoneale cu formarea colecțiilor purulente intraabdominale (abcese) [6, 49]. În cazuri destul de rare anomaliile obstructive ale vaginului se depistează la nou-născute (formarea mucocolposului) în legătură cu apariția unei formațiuni palpabile în abdomen, dereglări de micțiune și constipații [68, 274]. În literatura de specialitate se întâlnesc cazuri clinice de hematocolpos asociat cu elevareamarcherilor oncologici (CA 125, CA 19-9) și normalizarea acestor indici după dezobstrucție, însă mecanismul apariției acestui fenomen nu este descifrat cu

certitudine. În aceste situații riscul greșelilor de diagnostic al anomaliilor este maximal [10, 200, 299, 323].

O ultimă revistă a literaturii cu acest subiect apreciază că nivelul de dovezi în AH corespund nivelului II-3 și recomandărilor (nivelul B și C), adică actualmente, diagnosticul și tratamentul AH este bazat pe părerea experților care au cea mai bogată experiență în acest domeniu [124].

În mod tradițional pentru confirmarea diagnosticului de AH cu hematocolpos se folosește ultrasonografia [6, 49, 110, 200, 274, 322, 356], însă în ultimul timp s-au trasat tendințe spre utilizarea pe scară largă a TC și IRM [6, 322]. Aplicarea IRM în algoritmul diagnostic permite: (1) stabilirea precisă a subcategoriilor anomaliilor obstructive ale vaginului; (2) stabilirea gradului de răspândire a hematocolposului (hematometra, hematosalpinx, etc.); (3) vizualizarea anomaliilor uro-genitale satelite; (4) prezența complicațiilor intraabdominale potențiale [6, 322].

Deschiderea chirurgicală și drenarea hematocolposului în cazul atreziei himenului este metoda de elecție, însă în cadrul discuțiilor permanente la acest capitol rămân unele aspecte tehnice controversate (locul și direcția inciziei, metoda drenării etc.) [49, 76, 160, 323, 356]. Metoda tradițională de tratament al atreziei himenului este considerată himenotomia sau hemihimenectomia [124]. Actualmente se folosesc câteva forme ale inciziilor: radială, cruciformă [21], centrală ovală [21, 49], centrală verticală [76] și în formă de „T” [323]. Pe parcursul ultimilor ani în literatura de specialitate au fost publicate date despre raționalitatea deschiderii hematocolposului în zona membranei obstructive cu păstrarea maximă a himenului [6, 49, 76, 356]. Unii cercetători recomandă aplicarea suturilor marginale după himenotomie [76], însă trebuie de menționat că argumente în favoarea eficacității acestui moment tehnic lipsesc. În cazuri unice după deschiderea hematocolposului cavitatea se drenează cu folosirea cateterului Foley 16F pe parcursul a 14 zile postoperator pentru formarea unei fenestrări trainice [49, 356].

În cazuri extrem de rare după tratamentul chirurgical al AH se pot întâlni restenoze ce necesită dezobstrucție repetată (deschidere și drenare) și pentru profilaxia obliterării în regiunea inciziei se recomandă aplicarea locală a unguentelor cu estrogeni [49]. În cazul dezvoltării complicațiilor intraabdominale al hematocolposului (hematosalpinx, hemoperitoneum) în AH este propusă rezolvarea lor miniinvazivă cu folosirea tehnologiilor laparoscopice [21].

În literatura de specialitate sunt publicate date de erupere spontană a hematocolposului în zona membranei obliterate, iar autorii consideră că în cazul aprovizionării unui flux adecvat al sângelui menstrual nu este nevoie de abordare chirurgicală adăugătoare sau se folosește metoda de dilatare sistemică [330].

Actualmente sunt publicate date unice ce țin de rezultatele tardive ale corecției chirurgicale a AH. Astfel, după datele Acar A. ș.a. (2007) a fost efectuată o anchetare a 28 paciente în mediu peste 56.5±16.2 luni după corecția chirurgicală a AH și a fost stabilit că în toate cazurile au fost eliminări sangvinolente după primul coitus și lipsa dispareuniei. În 19 cazuri pacientele au devenit gravide (15 – nașteri per vias naturalis și la 4 – operație cezariană) [49].

Septul vaginal transversal complet (SVTC) este o anomalie foarte rară a ductului Müllerian (ADM). Ca embriogeneză SVTC este rezultatul canalizării insuficiente a plăcii vaginale (la a 24-a săptămână de sarcină) în punctul, unde sinusul uro-genital se întâlnește cu ductul Müllerian [124]. Date precise referitor la frecvența SVTC până în prezent nu există, iarliteratura de specialitate prezintă această anomalie ca fiind întâlnită într-un diapazon destul de larg, de la 1/2100 până la 1/72000 [124, 277]. Există publicate doar cazuri unice sau serii mici de cazuri cu această anomalie [7, 82, 120, 160, 209, 263, 274, 322, 372].

Particularitățile anatomice ale SVTC se caracterizează conform localizării (joase, medii și înalte), grosimii (subțiri, groase) și integrității structurale (perforate și imperforate). După datele Williams CE. ș.a. (2014) care au generalizat cea mai mare serie de paciente cu SVTC (n=46, aa.1998-2013, University College London Hospital, London, UK) și au stabilit că în raport anatomic această anomalie s-a repartizat în modul următor: septuri joase au constituit 72%, medii – 22% și înalte – 6%. Cele imperforate au alcătuit 61% și cele perforate – 39% [372]. De subliniat faptul că în primile studii efectuate de Lodi A. (1951) a fost stabilită o tendință absolut opusă în localizarea septurilor și frecvența lor s-a distribuit în felul următor – 14%, 40% și 46% [120, 277].

În cazul septului imperforat manifestările acestei anomalii apar odată cu menarha, iar în cazul septurilor perforate, mai târziu – când este imposibilă utilizarea tampoanelor vaginale în timpul menstruațiilor și la actul sexual [372]. În varianta clasică simptomele clinice principale ale acestei anomalii sunt amenoreea primară, durerile ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și în vagin, formațiunea palpabilă în cavitatea abdominală [226, 322]. Anomalia se manifestă după menarhă, iar vârsta medie a pacientelor cu sept vaginal transversal complet în cea mai mare serie a fost de 14.3 ani (SD 2.75) [372]. În cazuri rare hematocolposul se poate infecta cu formarea piocolposului și fistulă abdomino-vaginală [124]. Tradițional se consideră că septul transversal vaginal este o anomalie izolată [120, 372] și doar în cazuri rare septul vaginal transversal se poate asocia cuo fistulă vezico-vaginală congenitală, cu atrezia himenului sau cu uter unicorn, sept uterin, uter bicorn și sept longitudinal, uter bicorn parțial sau total, distopia rinichiului [7, 120, 226, 263].

Una din complicațiile potențiale ale septurilor vaginale transversale obstructive este endometrioza pelvină [120, 337, 372]. După datele prezentate de Williams CE. ș.a. (2014),

frecvența endometriozei pelvine depinde de localizarea septului transversal, astfel pentru cele joase se estimează incidența de 41%, pentru cele medii – 50% și 100% - pentru cele înalte [372]. În literatura anglo-saxonă sunt descrise cazuri ale septurilor vaginale transversale complete asociate cu creșterea markerilor oncologici CA 125 și CA 19-9, însă mecanismul precis al apariției acestui fenomen până în prezent nu este stabilit [120].

În literatură sunt raportate date cu referire la practicarea metodelor radiologice de investigație (USG, TC, IRM) pentru relevareareperelor anatomice în cazul septurilor vaginale transversale și stabilirea anomaliilor satelite ale organelor și sistemelor [120, 226, 263, 309], însă numărul destul de mic al cazurilor supravegheate nu permite sistematizarea informației obținute. Metodele radiologice de investigare sunt utilizate atât pentru diagnosticul septurilor vaginale transversale, cât și pentru planificarea căii de abord și a volumului intervenției chirurgicale [120, 226]. În acest aspect s-au schițat tendințe de aplicare la scară largă a IRM care depășește după informativitate ultrasonografia [120, 263].

În prezent pentru excizia septului vaginal se folosesc câteva abordări chirurgicale, în dependență de localizare și grosime, inclusiv abord vaginal, abdomino-perineal și laparoscopic [7, 82, 120, 160, 263, 372]. În același timp, cu referire la volumul optim al intervenției chirurgicale există mai multe contraziceri, care necesită studierea rezultatelor precoce și tardive, pentru a reuși standardizarea tratamentului chirurgical al septurilor vaginale obstructive funcție de caracteristica lor anatomică [120, 274, 309, 322, 372].

Unul dintre momentele de controversă este volumul intervenției chirurgicale în cazul septurilor vaginale transversale complete [120, 160, 274]. Volumul operațiilor include: excizia totală a septului și restabilirea circulară (suturarea) a porțiunii proximale și distale a mucoasei vaginului, rezecția septului până la nivelul mucoasei vaginului (rezecție subtotală), plastiile în formă de „Z” [10, 372]. Cele mai multe dificultăți de reconstrucție se atestă în intervențiile după excizia septurilor vaginale transversale groase, care rezultă cu formarea unui defect destul de mare între porțiunea proximală și cea distală a mucoasei vaginului [372]. Experiența acumulată de la folosirea transplantelor de piele a demonstrat un risc înalt de constituire a stricturilor de vagin [372]. La pacientele cu defecte mari ale mucoasei vaginului și în cazul intervențiilor repetate (stenoze) s-a propus folosirea segmentului de intestin în calitatea de implant între porțiunea proximală și cea distală a mucoasei vaginale [274, 372].

În studiile unde se efectua excizia totală a septurilor și formarea anastomozelor circulare a mucoasei vaginului, în 7% cazuri în perioada tardivă se formau stenoze, ce a necesitat dilatare progresivă sau intervenții reconstructive [372]. De părere diametral opusă se țin un șir de autori care consideră că ținând cont de vârsta pacientelor și lipsa unei vieți sexuale active nu este obligatorie excizia totală a septului transversal, ci este suficientă deschiderea și drenarea

hematocolposului (cu folosirea cateterului Foley) și înlăturarea sindromului dolor [160]. În literatură sunt prezentate doar cazuri sporadice a studierii morfopatologice a septurilor vaginale transversale și a fost stabilit că în porțiunea proximală a septurilor se depistează epiteliu cilindric cu metaplazie și epiteliu scuamos stratificat în porțiunea distală [82].

Majoritatea autorilor citați consideră indispensabilă studierea în continuare a rezultatelor tardive de la tratamentul aplicat anomaliilor vaginale obstructive, deoarece marea majoritate a acestor paciente suferă de dereglări sexuale (dispareunia), prezintă dereglări ale ciclului menstrual, sterilitate (cauzată de endometrioză), iar în cazul anomaliilor uterine concomitente – producavorturi spontane, nașteri premature [120, 372]. După datele lui Williams CE. ș.a. (2014) în perioada tardivă după operație 74% din paciente sunt sexual active, 35% suferă de dispareunie, iar 36% au semne de dismenoree [372].

Sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (sindromul HWW) se referă la o anomalie destul de rară a sistemului uro-genital și în literatura de specialitate se întâlnesc doar cazuri unice sau descriera unor serii mici ale acestei malformații [29, 35, 59, 71, 72, 75, 84, 96, 108, 203, 221, 252, 302, 354, 373] sau serii mici de paciente [3, 112, 150, 162, 182, 223, 287, 358, 365, 369, 383]. Sindromul HWW include: (1) hemivagin obstruat; (2) agenezia ipsilaterală a rinichiului și (3) prezența uterului didelf *(uterus didelphys).* În literatura anglo-saxonă sindromul HWW este cunoscut sub acronimul OHVIRA (*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*), care a fost introdus de Smith N.A. și Laufer M.R. în a. 2007 [58, 75, 326, 344]. Din punct de vedere embriologic sindromul HWW prezintă o anomalie combinată a dezvoltării ducturilor Müllerian (paramesonefric) și Wolffian (mesonefric) [223, 287, 344]. Pentru prima dată în literatură combinarea hemivaginului obstruat cu uter didelf (*uterus didelphys*) a fost descrisă de Purslow C.E. în a. 1922. Combinarea ageneziei rinichiului cu hemivaginul obstruat ipsilateral a fost pentru prima dată publicat de Herlyn U., Werner H. în a. 1971 ca sindromul Herlyn-Werner. Îmbinarea aplaziei rinichiului cu uter bicorn și hematocervix izolat a fost descris de Wunderlich M. în a. 1976 [58, 326].

Numeroase studii au demonstrat predominanța sindromului HWW pe dreapta, comparativ cu partea stângă și raportul lor constituie ≈2:1 [3, 150, 223, 326, 344, 358, 365, 369, 383]. Un șir de cercetători [3, 358, 369, 383] consideră, că în sindromul HWW există trei tipuri anatomice: I – sept oblic neperforat a vaginului; II – sept vaginal oblic perforat (fistulă vaginală); și al III – sept vaginal oblic neperforat cu fistulă cervicală (fistulă uterină). După datele Wang J. ș.a. [369] în 86.9% din cazurile sindromului HWW se întâlnesc tipul I și II. Apariția perforației pe septul asimetric este asociată direct de pereții subțiri ale acestuia [287, 383].

Până în prezent în literatura de specialitate sunt descrise variante ale sindromului HWW ce țin de subtipurile malformațiilor uterine (uter septat, bicorn), frecvența lor atinge 27.6% [71, 150,

203, 376]. Variantele anatomice ale sindromului HWW demonstrează necesitatea stabilirii corecte a componentelor anomaliei și hotărârii necesității corecției lor chirurgicale [71]. Mai mult ca atât, până în prezent sunt descrise variante de anomalii ale sistemului urinar în sindromul HWW inclusiv displazia rinichiului, ectopia rinichiului în bazinul mic și ureter ectopic ce se deschide în hemivaginul obstruat [58, 287]. În literatură sunt prezentate cazuri de combinare a sindromului HWW cu malrotația intestinului și anomaliile vaselor magistrale ale cavității abdominale (dublarea venei cava inferioare și bifurcație înaltă a aortei). În unele publicații se expune părerea despre oportunitatea menționării așa numitului sindrom OHVIRA incomplet (uter dublu în combinare cu agenezia rinichiului și lipsa septului obstructiv al vaginului) [127], însă această problemă rămâne în discuție și nu este susținută de specialiștii în acest domeniu [358, 369, 383].

În majoritatea cazurilor sindromul HWW se manifestă după apariția menarhei când survine umplerea hemivaginului obstruat cu sânge menstrual [3, 75, 108, 162, 221, 358, 369, 383]. În literatură sunt prezentate doar cazuri unice de diagnosticare a sindromului HWW la vârsta prepubertară – hidrocolpos și hidrometra. Tabloul clinic al sindromului HWW în majoritatea cazurilor depinde de varianta anatomică și în caz de sept oblic perforat pacientele produc eliminări intermenstruale hemoragic-purulente cronice [3, 203, 358, 373].

Simptomele elocvente pentru sindromul HWW sunt durerile abdomino-pelvine şi vaginale de diferită intensitate cu dismenoree ciclică [3, 72, 75, 150, 221, 252, 302, 369, 372, 383], iar în unele cazuri acestea pot mima şi abdomenul acut [3, 72]. Durerile acute sunt provocate de pătrunderea retrogradă a sângelui menstrual în cavitatea abdominală, fapt stabilit prin laparoscopie exploratorie sau laparotomie [3]. Experiența acumulată în diagnosticul și tratamentul sindromului HWW (OHVIRA) demonstrează consistența stadializării gradului de extincție a hematocolposului: (1) hematocolpos izolat; (2) hematocolpos + hematometra; (3) hematocolpos + hematometra + hematosalpinx; şi (4) hematocolpos + hematometra + hematosalpinx + hemoperitoneum [3, 59, 150, 287].

Cel de al doilea simptom caracteristic pentru sindromul HWW este prezenţa unei formațiuni palpabile în bazinul mic şi/sau în cavitatea abdominală [71, 72, 108, 162, 221, 252], însă interpretarea lui incorectă duce la intervenţii nejustificate, chiar şi la histerectomii totale sau subtotale [59, 162, 182, 376]. În literatura de specialitate sunt descrise şi unele manifestări atipice ale sindromului HWW, cum ar fi prezenţa formaţiunii de volum în regiunea perianală, dereglări de micţiune, retenţie acută de urină, constipaţie [3, 66, 72, 252].

Majoritatea studiilor ce au vizat diagnosticul sindromului HWW au ajuns la concluzia că pentru diagnosticul de precizie este nevoie de o maximă vigilență,anomali ductului Müllerianfiind foarte rară, în special când formațiunea chistică din bazinul mic se asociază cu

agenezia rinichiului, sindromul dureros și posibila retenție acută de urină [59, 72, 162, 182, 252, 302, 358].

În literatura de specialitate de pe mapamond s-au raportat multe date privind valoarea metodelor radiologice în diagnosticul și corecția oportună a sindromului HWW (OHVIRA), prin care să se anticipe complicațiile (endometrioza, boala inflamatorie pelvină și menajarea maximă a fertilității pacientelor [84, 162, 182, 203, 223]. La etapa inițială a diagnosticului sindromului HWW ca regulă se foloseşte ultrasonografia [3, 29, 35, 59, 72, 75, 84, 162, 221, 287, 373, 376, 383], însă în unele cazuri este dificil a stabili originea formaţiunii chistice. Există totuși perspective sigure pentru diagnosticul sindromului HWW, ca şi a altor anomalii Mülleriene prin utilizarea ultrasonografiei 3D [127].

În ultimii ani a devenit tot mai accesibilă aplicarea IRM în diagnosticul anomaliilor Mülleriene [3, 59, 71, 72, 75, 84, 162, 223, 287, 354, 331, 376], majoritatea autorilor apreciind informativitatea înaltă a acestei metode în diagnosticul malformaţiilor uro-genitale rare. Numai atunci când IRM este inaccesibilă din cauza costului prea înalt sau când datele ultrasonografiei sunt dubioase se recurge la metodele endoscopice de investigaţie (laparoscopia, histeroscopia) [58, 203].

Prezenţa septului perforat în sindromul HWW, măreşte durata diagnosticului acestei malformaţii [358, 373] şi poate provoca infectarea hematocolposului cu formarea piocolposului [313, 373]. Printre alte complicaţii posibile ale sindromului HWW sunt descrise endometrioza pelvină, care se întâlneşte la 17-19.1% cazuri în formă de chisturi endometriale din partea hemivaginului închis, şi în caz de sept perforat frecvenţa lui constituie 11.9% iar în caz de sept neperforat – 37% [358]. Alte complicaţii mai rare care pot apărea în această anomalie obstructivă a vaginului sunt procesele inflamatorii ale anexelor cu formarea abceselor tubo-ovariene [162, 182, 358, 376], abceselor intraabdominale [162].

Diagnosticul oportun al sindromului HWW este singura modalitate de a preveni eficient dezvoltarea complicaţiilor legate de anomaliile obstructive ale vaginului şi permite păstrarea funcţiei fertile [75, 162, 196, 369, 383], iar diagnosticul tardiv duce la infertilitate primară [59, 223, 358].

În majoritatea cazurilor descrise în literatură, deschiderea hematocolposului cu înlăturarea septului asimetric este metoda definitivă de tratament al sindromului HWW [72, 84, 150, 162, 252, 302, 358, 369, 376]. În unele cazuri se aplică tactica de tratament în două etape – drenarea hematocolposului cu rezecarea septului ca etapa a doua [75], sau numai deschiderea hematocolposului, inclusiv sub ghidaj ultrasonografic [221]. Publicaţii unice relatează despre utilitatea metodelor endoscopice de rezecare a septului cu utilizarea vaginoscopului, rezectoscopului pentru copii sau a histeroscopului [203]. În cazul stenozei vaginale,

succesiverezecării septurilor obstructive, se montează stenturi auto-expansive [58]. Pentru profilaxia restenozării unele publicații sugerează drenarea hematocolposului cu cateterul Foley și aplicarea locală a preparatelor cu acid hialuronic [221].

În majoritatea cazurilor supravegheate după intervenţia chirurgicală sau tratamentul endoscopic s-a înregistrat abolirea semnelor de dismenoree şi lipsa recidivării hematocolposului şi hematometrei [3, 162, 302, 369, 383]. 11 (91.7%) din cele 12 paciente cu sindromul HWW, urmărite în perioade postoperatorii îndepărtate de Gholoum S. şi coaut. (2006), urmau o evoluţie asimptomatică [162], fapt menționat și în alte studii analogice [369, 383].

S-a demonstrat că în cazul uterului dublu fertilitatea nu scade, în literatură fiind publicate mai multe cazuri de sarcină produsă în contextul sindromului HWW, inclusiv şi repetate [112, 196]. Mai mult, diagnosticul acestui sindrom s-a făcut doar în timpul gravidității [313]. În 2013 au fost relatate datele supravegherii la distanţă a pacientelor cu sindromul HWW ce au suportat corecţia septului vaginal (n=21) şi s-a constatat faptul că sarcina a survenit medie peste 10.5 ani. la 13 (22 graviditățţi), la 77% sarcina fiind angrenată în cavitatea controlaterală de la sept şi agenezia rinichiului. În 20 (91%) de cazuri sarcina s-a finisat cu naşterea copiilor vii; preeclampsie s-a fixat la 14%, prezentare pelvină – la 38% şi la 67% s-a realizat operaţie cezariană [196]. În acelaşi timp în unul din cele mai mari grupuri studiate cu sindromul HWW în literatura anglo-saxonă nu s-au constatat graviditățţi patologice şi complicaţii în timpul sarcinii [358].

Făcând bilanțul anomaliilor obstructive ale vaginuluri,putem puncta câteva poblemeîn ă insuficient studiate: (1) diagnosticul oportun al malformațiilor cu folosirea metodelor radiologice (TC, IRM) pentru profilaxia maximă a complicațiilor potențiale (endometrioza, boala inflamatorie pelvină); (2) standardizarea reconstrucției chirurgicale în dependență de subcategoria anomaliei; (3) problemele ce țin de funcția reproductivă a femeii în perioada tardivă după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului.

1.5. Abordurile contemporane în diagnosticul şi tratamentul chirurgical al sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Sindromul Mayer-Rokitansty-Küster-Hauser (MRKH) se referă la o anomalie congenitală a ductului Müllerian (ADM) și se întâlnește la una din 4000-5000 fetițe nou-născute [87, 103, 125, 284, 286]. Caracteristicele clasice principale ale sindromului MRKH sunt: (1) aplazia vaginului și organe genitale normal dezvoltate; (2) lipsa uterului sau prezența lui în calitate de rudimente; (3) ovare normal dezvoltate și funcționale; (4) trompe uterine normal dezvoltate; (5) evoluția fiziologică a caracteristicilor sexuale secundare, cariotip feminin (46, XX) [38, 87, 352].

Se deosebesc două tipuri ale acestui sindrom: tip I (simplu sau izolat) – malformații pur genitale, și tip II (complex sau asociat MURCS) – se combină cu alte malformații (anomaliile satelite ale sistemului urinar, aparatului locomotor, cardio-vascular etc.) (MURCS - din engleză: Müllerian duct aplasia Renal dysplasia and Cervico-thoracic Somite anomalies) [32, 87, 103, 125, 163, 217, 222, 286, 352]. În tipul II al sindromului MRKH (sau MURCS) se întâlnesc următoarele anomalii asociate: (a) cu sistemul urinar (agenezie renală unilaterală, ectopie renală sau rinichi în formă de potcoavă); (b) malformații scheletale în special anomalii vertebrale (anomalia Klippel-Feil, vertebre moi, concrețterea lor în primul rând a celor cervicale, scolioză); (c) anomalii a sistemului auditiv; și (4) unele anomalii destul de rare – a cordului sau degetelor (sindactilie, polidactilie) [32, 284]. În cel mai mare studiu efectuat, care analizează 284 cazuri cu sindromul MRKH a fost stabilit că anomalii concomitente a sistemului urinar se întâlneau în 18.7%, malformații a aparatului locomotor – 7.7%, neurologice – 1.4%, a sistemului cardio-vascular – 0.7% [286]. Mai mult ca atât, în literatura din străinătate se acumulează date despre depistarea sindromului MRKH la câțiva membri ai familiei, așa numitul sindrom familial (n=123) [25, 88, 187, 197].

Actualmente în diferite variante ale anomaliilor ductului Müllerian se face uz de un spectru destul de larg de metode diagnostice, inclusiv ultrasonografia 2D și 3D (USG), tomografia computerizată (TC), imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tehnologiile endoscopice (laparoscopia, histeroscopia) [18, 30, 57, 166, 336, 378]. Însă, examenul USG și TC standard nu potfurniza o informație destul de amplă în cazul anomaliilor congenitale ale uterului și vaginului, iar laparoscopia rămâne a fi o metodă invazivă și poate fi folosită la etapa finală a algoritmului diagnostic [215, 307].

Unul din momentele-cheie în examinarea și planificarea conduitei de tratament în diferite variante ale anomaliilor ductului Müllerian este stabilirea anatomiei radiologice precise a malformației în baza datelor IRM [104, 110, 378]. În pofida faptului că IRM se folosea în sindromul MRKH mai ales în apariția tumorilor în rudimentele uterine sau ovare [188, 378], în literatură se întâlnesc studii sporadice despre particularitățile anatomiei radiologice a organelor bazinului mic în sindromul MRKH [164, 185, 215, 238, 305, 307, 377].

Studierea acestor momente în sindromul MRKH a stabilit variantele posibile ale anomaliei [38, 151, 320]. Așa, în antecedente a fost observat că agenezia uterului se întâlnește de la 8% până la 31.3%, rudimente uterine unilaterale – de la 4% până la 18% și rudimente uterine bilaterale de la 60.7% până la 82% [185, 215, 286, 305, 307]. În același timp în studiul efectuat de Yoo R.E. ș.a. (2013) rudimente uterine bilaterale au fost depistate în toate cazurile sindromului MRKH (n=15) [377].

O problemă destul de minuțios studiată în sindromul MRKH este precizarea frecvenței și semnificației clinice a rudimentelor uterine cavitare [307, 320]. În cazul cavității cu endometru funcțional în cornul rudimentar este posibilă apariția durerilor pelvine ciclice (formarea hematometrei, endometriozei) [134, 185, 256, 307, 324, 329].

Frecvența rudimentelor uterine cavitare în sindromul MRKH variază în diferite studii de la 13% [377] până la 21% [185]. În literatură este descrisă coincidența totală între datele IRM și ultrasonografia intraoperatorie în depistarea rudimentelor uterine cavitare în sindromul MRKH [305].

Într-un șir de studii este recomandată înlăturarea laparoscopică a rudimentelor uterine cavitare în sindromul MRKH [129, 134, 185, 251, 256, 307, 370]. Însă, trebuie de menționat că legătura dintre durerile ciclice pelvine în sindromul MRKH și prezența endometrului în studiile morfopatologice până în prezent nu a fost stabilită [307]. Astfel, într-un studiu de 42 de paciente cu sindromul MRKH și cu rudimente uterine, dureri ciclice pelvine au fost constatate în 13 cazuri și numai în șase rudimente înlăturate la examenul morfopatologic a fost depistat endometru [312]. În același timp, în cercetările efectuate de Preibsch H. ș.a. (2014) prezența endometrului în cornurile rudimentare a fost depistată în 36.6% (15/41) și autorii au concluzionat că durerile ciclice pelvine sunt legate cu ovulația sau endometrioza [307].

În studiul histologic și imunohistochimic al rudimentelor uterine a fost stabilit că miometrul rudimentelor are o structură normală iar endometrul corespunde preponderent stratului bazal [312]. În varianta sindromului MRKH cu prezența rudimentelor voluminoase cu endometru funcțional (uter funcțional) până în prezent în literatură sunt publicate doar câteva intervenții chirurgicale de success de restabilire a fluxului menstrual prin formarea anastomozei utero-neovaginale [23, 27, 37, 173, 242, 324, 329].

În varianta clasică sindromul MRKH se caracterizează prin prezența ovarelor normal dezvoltate și funcționale [38, 87, 139]. Însă, într-un șir de studii a fost stabilită varianta posibilă a localizării lor anomale – în afara bazinului mic (extrapelvin), frecvența căreia se poate întâlni de la 14.3% [305] până la 41.6% [307]. În literatură sunt prezentate cazuri sporadice ale localizării ovarelor în regiunea inghinală în sindromul MRKH [185].

Unele publicații au prezentat cazuri de absență a unui ovar (fără intervenții chirurgicale în anamneză), însă astfel de particularități anatomice ale organelor bazinului mic în sindromul MRKH se referă la variante destul de rar întâlnite [307]. Iar în studiul efectuat de Pompili G. ș.a. [305], în 17.9% de cazuri după datele IRM se vizualizau ovare micropolichistice. Hall-Craggs MA. ș.a. [185] consideră că localizarea exactă a ovarelor în sindromul MRKH este un moment foarte important pentru aprecierea căii de abord (transvaginal, transabdominal) pentru pelervarea ovulelor sub ghidaj USG în protocolul FIV și a mamei – surogat [156].

Pentru gradul de subdezvoltare a vaginului în sindromul MRKH datele ce țin de raportul dintre agenezie și hipoplazie sunt destul de contradictorii, lacunele fiind datorate inconsecvenței metodologice în terminologia bazată pe datele IRM și studiile clinice [307]. Astfel, într-un șir de comunicări agenezia vaginului s-a constatat în 61.7-78.3%, iar hipoplazia în 15.7-38.3% de cazuri [305, 307]. În același timp, într-un studiu cu acest subiect se atestă atrezia completă a vaginului la 100% din cazuri [286],iar în altul se vorbește despre hipoplazia vaginului prezentă la 93% de cazuri [377]. În lucrarea publicată de Hall-Craggs MA. ș.a. (2013), datele IRM sugerează că numai 33% au lipsa vaginului sau prezența așa-numitei „fose vaginale", iar la celelalte 42 de paciente porțiunea inferioară a vaginului nu era obliterată – cu o lungime medie de 2 cm (de la 1 până la 6.5 cm) [185].

Un beneficiu considerabil al IRM în sindromul MRKH este posibilitatea de a depista malformații satelite ale sistemului urinar și locomotor [186, 285, 378]. Frecvența anomaliilor sistemului urinar în diferite publicații a variat: 10.7% [186, 305] *vs*. 18.7% [286] *vs*. 27.3% [238] *vs*. 27.8% [307] *vs*. 36% [284]. În marea majoritate a malformațiilor sistemului urinar predomina agenezia unilaterală a rinichiului (până la 66%) [186, 305, 307]. După datele lui Preibsch H. ș.a. [307] în 83% cazuri în rudimentele uterine unilaterale și agenezia rinichiului se determina localizarea lor ipsilaterală.

Din punctul de vedere al planificării intervenției chirurgicale pentru corecția ageneziei vaginului o importanță deosebită o are distopia pelvină a unicului rinichi [305], astfel că radiologia anatomică preoperatorie exactă în sindromul MRKH este o metodă perfectă de profilaxie a traumatizării organelor sistemului urinar la efectuarea colpopoiezei [307].

Cea de a doua după frecvență malformație satelită în sindromul MRKH sunt anomaliile congenitale ale aparatului locomotor, frecvența cărora constituie de la 2.6% până la 15.1% [284, 286, 307]. S-a făcut remarcată o tendință de studierea informativității metodelor radiologice în baza comparării rezultatelor obținute cu cele ale reviziei intraoperatorii a organelor cavității abdominale (laparotomia, laparoscopia) [238, 305, 307]. Astfel, la compararea datelor IRM cu probele de la laparoscopii s-a constatat corelarea datelor furnizate de ambele metode diagnostice în 95.7% de cazuri. Cea mai frecventă deviere a datelor obținute la IRM cu rezultatele laparoscopiei se referă la rudimentele uterine cu dimensiunile de <2 cm. La compararea datelor IRM cu datele examenului morfopatologic ale rudimentelor uterine înlăturate s-a remarcat corelația evidentă a acestor metode (Cohen's kappa index=0.71) [307].

Pentru corecția ageneziei vaginului în sindromul MRKH se folosește metoda conservativă (dilatarea progresivă), dar și un spectru larg de intervenții chirurgicale de formare a neovaginului cu folosirea țesuturilor proprii, a transpoziției peritoneului pelvin, a segmentelor intestinului subțire și gros etc. [15, 44, 95, 119, 125, 132, 146-148, 260, 268, 273, 321, 371].

Până la momentul actual s-a conturat o preferință stabilă în folosirea colpoelongării progresive ca metoda de tratament de prima linie, bazată pe recomandările American College of Obstetricians and Gynecologists [44, 45, 73, 87, 94, 125, 131, 132, 258, 264, 268, 272, 371]. Din publicațiile la acest subiect ar reieși, totuși,în cazul colpoelongării progresive se atestă mult mai puține complicații și un efect anatomic satisfăcător în 90-92% cazuri (6.65±1.39 cm) [95, 258]. De menționat și detaliul că în literatură sunt practic absente datele despre rezultatele funcționale ale dilatării progresive în agenezia vaginului. În imposibilitatea obținerii rezultatului anatomic prin colpoelongare se recomandă conversie la vaginoplastie, ceea ce se consideră o tactică destul de rațională și rentabilă [321].

Până în prezent n-a fost stabilită cea mai optimă metodă de corecție chirurgicală a ageneziei vaginului [28, 95, 119, 125, 217, 222, 258, 260, 289, 321, 368] și în majoritatea clinicilor formarea neovaginului este bazată pe preferința chirurgilor-ginecologi, chirurgilor-pediatri și plasticieni [26, 128, 132, 190, 255, 258, 268, 273, 371].

În prezent pentru vaginoplastia prin abord perineal se folosesc tehnicile colpopoiezei după Abbè-McIndoe [14, 117, 154, 190, 211, 292, 382] și Williams-Creatsas [113]. Tehnica Abbè-McIndoe prevede formarea neovaginului între rect și vezica urinară cu instalarea ulterioară a dilatatorului vaginal acoperit cu: flapă cutanată liberă [14, 190], membrane amnionale [154], celule autologe din vestibulul vaginal cultivate *in vitro* [117, 292, 293], celuloză oxigenată [211, 212] și „barieră antiaderențială" (Interceed [TC7] Absorbable Adhesion Barrier; Ethicon, Inc, Somerville, NJ) [270].

O monitorizare de durată asupra pacientelor cu colpopoieza efectuată cu flape cutanate libere a stabilit un șir de lacune ale respectivei metod. Hayashida SA. ș.a. (2015) au studiat particularitățile structurale și biologice ale neovaginului după colpopoieza prin metoda Abbè-McIndoe cu folosirea transplantelor de piele și au relevat o serie de inadvertențe crase ale acestei tehnici: (1) neovaginul este rigid; (2) acesta nu are luciul tipic; (3) uscăciunea; (4) prezența părului în 41.7% cazuri; (5) prevalența florei anaerobe în microfloră și lipsa bastonașelor Döderlein. La momentele negative ale acestei metode se referă și posibilitatea necrotizării transplantului cutanat, prezența cicatricelor pe zona donatoare de transplant și necesitatea dilatării vaginale până la viața sexuală regulată [190]. Pentru prevenirea acestor complicații potențiale s-au făcut tentative de utilizarea unor materiale alternative. Zhu L. ș.a. (2013) au prezentat rezultatele aplicării materialului biologic, obținut prin metoda ingineriei tisulare (acellular dermal matrix, RENOV®, 8 × 10 cm, QingYuanWeiYe Biotech Co., Ltd., Beijing, China) la 53 de paciente cu agenezia vaginului. Autorii n-au observat nici un caz de reacții adverse la implantare sau infecții ce țin de folosirea acestui material. Rezultatul anatomic a fost atins în 100% cazuri, iar indicele general al FSFI a constituit 26.7±3.5 puncte [382]. La utilizarea

Interceed [TC7] epitelizarea neovaginului s-a produs în intervale de la 1 până la 4 luni, iar vizual acesta nu se deosebea de la cel normal [270].

Cea de a doua metodă de colpopoieză (după Williams în varianta modificată de Creatsas) prevede formarea neovaginului din țesuturile proprii ale vulvei cu folosirea inciziei în formă de U. În literatură cea mai mare serie de paciente operate după această metodă de colpopoieză (n=200) a fost urmărită în clinica Universității din Atena pe parcursul a 23 de ani, iar datele obținute au fost publicate în 2010. Rezultatul anatomic (adâncimea de 10-12 cm și lărgimea de 5 cm) a fost atins la 191(95.5%) din aceste paciente, iar 94.5% din acestea au consemnat o calitate satisfăcătoare a vieții sexuale [113].

Printre cele mai populare metode de colpopoieză trebuie menționate: (1) metoda Vecchietti [23, 24, 85, 91, 114, 146, 147, 199]; (2) colpopoieza cu folosirea peritoneului pelvin (metoda Davydov) [27, 85, 148, 236, 255, 269, 308, 374, 379-381] și (3) vaginoplastia cu folosirea segmentelor de intestin subțire și gros [40, 115, 133, 159, 242, 280, 361]. Metoda Vecchietti (colpopoieză tracționară) poate fi efectuată atât prin abord laparotomic [91], cât și cu utilizarea tehnologiilor laparoscopice [24, 91, 114, 146, 199, 303, 308]. În literatura de specialitate este descrisă metoda laparoscopică modificată,care folosește baloane sau catetere Foley, aplicate extraperitoneal în regiunea suprapubiană [116, 135, 136]. Printre complicațiile intraoperatorii ale metodei Vecchietti, ca și ale altor metode de vaginoplastie (la formarea tunelului în spațiul recto-vezical), sunt de considerat lezarea vezicii urinare și a rectului [31, 147], de aceea se recomandă utilizarea ultrasonografiei transvaginale la amplasarea firelor de tracție în cavitatea abdominală [114]. Actualmente, în legătură cu elaborarea de către firma Storz (Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) a setului standard pentru colpoelongarea tracționată, această metodă a devenit de marepopularitate [23, 24, 147]. Prin operarea acestei metode de colpopoieză rezultatul anatomic se atinge la 98% de cazuri, iar cel funcțional la 97% [147]. Lungimea medie a neovaginului, după datele celor mai mulți autori, a constituit ≈8-10 cm [24, 91, 114].

Într-un șir de studii s-a urmărit că după colpopoieza Vecchietti se atestă lubrifierea deficientă a neovaginului și discomfort (dureri) în timpul actului sexual [114]. Fedele L. ș.a. (2006) au studiat particularitățile neovaginului după colpopoieza laparoscopică Vecchietti (n=106), remarcând faptul că la a 12-lunădupă operație mucoasa neovaginului arăta netedă (fără pliuri), iar epiteliul vaginal în toate cazurile se prezintă iod-pozitiv (după testul Schiller). La microscopia cu luminescență, microscopia electronică și electronică scanată s-a constatat că structuralmucoasa neovaginului se conformă cu mucoasa vaginului normal, doar că sunt prezente și unele mici modificări (latentizarea procesului de maturizare, infiltrație inflamatorie și tendința spre descuamare superficială) [146]. Date morfologice analogice pentru caracteristicile epiteliului neovaginului s-au obținute și în alte studii cu același subiect [91, 368].

La etapele inițiale criteriul principal în aprecierea efectului de la corecția chirurgicală a ageneziei vaginului în sindromul MRKH era exclusiv rezultatul anatomic [95, 148, 190, 255, 303, 381], iar lipsa instrumentelor de apreciere a rezultatului funcțional nu permitea o evaluare mai amplă a consecințelor intervențiilor chirurgicale la distanță [95, 128]. După elaborarea sistemului de puncte pentru aprecierea calității vieții după formarea neovaginului tot mai multe studii insistă pentru estimarea rezultatului funcțional (sexualitatea, starea psiho-emoțoinală și calitatea vieții) de la efectuarea diferitor metode de corecție a ageneziei vaginului în sindromul MRKH [65, 93, 95, 128, 143, 148, 199, 255, 258]. Experții de frunte din domeniul corecției chirurgicale a malformațiilor genitale consideră indispensabilestudiile în acest domeniu, deoarece acestea ajută la standardizarea metodelor de tratament pentru agenezia vaginului în sindromul MRKH [95, 148, 258].

Bianchi S. ș.a. (2011) au dat publicității datele Centrului de tratament al ageneziilor de vagin în sindromul MRKH (Milano, Italia) cu folosirea a două metode laparoscopice (după Vecchietti și Davydov) și au stabilit, că la a 12-a lună după operație lungimea și lățimea neovaginului după prima metodă era de 7.5±1.1 și, respectiv, 2.8±0.6 cm, iar după a doua - de 8.5±1.6 și,respectiv, 2.8±0.65 cm. Epitelizarea s-a produs spre luna a 6-a la 60% și, respectiv, 80%, iar la 12 luni epitelizarea s-a produs la rata de 100% în ambele grupuri [85]. Într-un studiu analogic din aceiași clinică după colpopoieza peritoneală cu aplicarea tehnologiilor laparoscopice rezultatul anatomic s-a atins în 97% cazuri, iar cel funcțional - în 96% (cu media FSFI - 28±4.6) [148]. Un șir de studii au stabilit că rezultatul funcțional al colpopoiezei peritoneale depinde de cel anatomic și în cazul neovaginului cu lungimea ≥6 cm indicele FSFI este statistic concludent mai înalt decât la un vagin cu o lungime mai mică [95, 146, 190, 258]. Mai mult ca atât, la compararea datelor QOL cu folosirea sistemului de puncte FSFI după colpopoieza peritoneală nu s-au atestat diferențe statistic concludente cu grupul de control (femei sănătoase de aceeași vârstă) [148, 255, 374, 379].

În opinia lui Willemsen WN. și Kluivers KB. (2015), colpopoieza peritoneală poate fi apreciată drept cea mai bună alternativă de formare a neovaginului cu folosirea segmentelor din colonul sigmoid și flapelor cutanate [371]. Concluzia despre eficacitatea și securitatea destul de înaltă a colpopoiezei peritoneale a fost emisă și de alte studii cu acest subiect [85, 148, 255, 269, 374].

După datele raportate de Callens N. ș.a. [93], în pofida metodelor de corecție a ageneziei vaginului, la jumătate din paciente se menține disfuncția sexuală, distresa și persistă problema lubrifierii insuficiente a neovaginului. Majoritatea clinicilor specializate în tratamentul ageneziei vaginului din sindromul MRKH au ajuns la concluzia că reabilitarea complexă (medicală și socială) sau crearea unui comfort psiho-sexual este posibilă numai într-o abordare

multidisciplinară cu participarea ginecologilor, psihologilor, psihoterapeuților [95, 98, 153, 235, 258, 259, 268].

Actualmente sunt practicate trei metode principale de vaginoplastie intestinală: colpopoieza din colonul sigmoid, utilizarea segmentului de intestin jejun/ileon sau de cec, sau a segmentului ileo-cecal [26, 40, 98, 115, 133, 143, 158, 213, 216, 224, 228, 229, 242, 253, 280, 288, 361]. În majoritatea cazurilor colpopoieza intestinală pentru atrezia vaginului se efectuează la pacientele mature [115, 224, 361], însă în ultimii ani s-au trasat tendințe pentru efectuarea acestor intervenții reconstructive în grupul de paciente pediatrice [133, 158, 224, 242, 253].

Urmărind rezultatul anatomic după colpopoieza sigmoidală, s-a dedus că lungimea (adâncimea) neovaginului constituie de la 11.5 până la 13 cm, iar lărgimea – de la 3.7 până la 4 cm [115, 242, 280], iar la folosirea segmentului din ileon acest indice a constituit – 10.5-18 cm și 2.5-4.5 cm [89]. Au fost punctate și avantajele colpopoiezei realizate din colonul sigmoid: (1) autolubrifiere; (2) producerea mucusului în segmentul intestinului gros este minimă; (3) neovaginul crește odată cu copilul, dacă această operație se efectuează la pacientele pediatrice; (4) risc minim de formare a stenozelor neovaginului; (5) adiacența sigmei la perineu; (6) mai ușor se mobilizează pedicului vascular al segmentului din sigmoid și (7) în majoritatea cazurilor nu este necesară stentarea neovaginului [40, 115, 158, 224, 288]. Supravegherea îndelungată a acestor paciente după vaginoplastia intestinală a identificat, totuși, un spectru larg de procese patologice în neovagin, indiferent de metoda folosită, procese reunite sub termenul de „patologia neovaginului” [89]. Indiferent de metoda colpopoiezei intestinale, în perioada postoperatorie eliminările exagerate de mucus din neovaginul format persistă timp de 2-6 luni, după care acestea sunt în regresie progresivă până la un nivel normal [115, 242, 280, 361].

În prezent se deosebesc două variante de prolaps al neovaginului: (1) prolaps parțial – prolabarea mucoasei neovaginului și (2) prolaps total. În literatură prolapsul neovaginului intestinal a fost descris la 34 paciente și s-a produs în termenul de la câteva luni până la 33 de ani, iar variantele de prolaps numai al mucoasei neovaginului (n=21) au prevalat asupra celor totale (n=13) [276]. În majoritatea cazurilor prolapsul neovaginului s-a produs după colpopoieza din colonul sigmoid (n=32), în două cazuri – după colpopoieza ileo-cecală, dar acesta nu a fost întâlnit după colpopoieza din intestinul subțire [89, 276]. Este unanim acceptată diferențierea a două variante ale stenozei neovaginului: (1) stenozele intrării în neovagin și (2) stenozele difuze. Ca regulă, stenozele neovaginului apar pe parcursul primului an după colpopoieza intestinală [89, 98, 133, 216]. După colpopoieza din colonul sigmoid stenozele s-au manifestat cu frecvență de la 8.3% până la 17%, dintre care în 4.1% cazuri s-a impus intervenție chirurgicală și în 4.5% dilatarea a fost metoda optimală de înlăturare a complicației. În cazul colpopoiezei din ileon stenozele intrării în neovagin au fost depistate numai în 1.2% de cazuri. Stenoze difuze ale

neovaginului au fost stabilite în 3.5% cazuri după colpopoieza din colonul sigmoid și în 3% cazuri - după folosirea intestinului subțire, în toate cazurile complicația fiind corijată prin dilatare progresivă [89]. După datele Karateke A. ș.a. [216], în lipsa partenerului permanent stenozele intrării în neovagin pot atinge79%, în schimb acestea acestea nu s-au manifestat la pacientele cu partener sexual permanent.

În literatura de specialitate am găsit descrieri ale unor patologii rare ale neovaginului după colpopoieza intestinală, inclusiv colită ulceroasă nespecifică a neovaginului, colita segmentului colonului sigmoid ocluzionat (*diversion colitis)*, boala Crohn, apariția malignizărilor pe neovagin [89, 242].

Din evaluarea rezultatelor vaginoplastiilor intestinale, amconstatat că din cele 271 cazuri de colpopoieză, publicate în șapte studii la 67(24.7%) cazuri se manifesta dispareunia [89]. În alte studii s-a demonstrat că colpopoieza trasatădin colonul sigmoid permite o funcție sexuală absolut normală (în baza datelor Female Sexual Function Index – FSFI) [98, 115, 159, 213]. Morcel K. ș.a. (2013) au comparat rezultatul funcțional și sexual la 40 paciente din "French National Association of Women with MRKH syndrome" și au stabilit, în baza FSFI, că rezultatele dilatării progresive (metoda Frank, n=20) și corecția chirurgicală (colpopoieza din colonul sigmoid – 12, peritoneu – 8) sunt identice [268].

În concluzie putem afirma că până la moment s-au prefigurat câteva tendințe de perspectivă în cercetarea sindromului MRKH: (1) studierea anatomiei radiologice a organelor bazinului mic (variantele, frecvența) în baza IRM; (2) precizarea abordărilor tactice în cazul rudimentelor uterine cavitare; (3) aprecierea rezultatelor dilatării progresive (colpoelongației); (4) aprecierea metodelor optimale de colpopoieză în corecția chirurgicală a ageneziei vaginului în baza rezultatelor anatomice și funcționale; (5) studierea și sistematizarea patologiei rudimentelor uterine și ovarelor în protocolul monitoring-ului îndelungat.

Reflectând analitic asupra informațiilor din literatura de specialitate cu referire la marformațiile apartului genital feminin, se conturează *scopul lucrării*, care constă în ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacientelor cu anomalii de dezvoltare ale organelor genitale feminine prin optimizarea tehnicilor de diagnostic ce ar permite sistematizarea şi estimarea rezultatelor tratamentului chirurgical precoce şi la distanţă în malformaţiile congenitale în funcţie de efectele anatomice, funcţionale, de restabilire a funcţiei reproductive şi calităţii vieţii pacientelor.

Pentrurealizarea celor propuse ne-am trasat următoarele *sarcini de lucru*: (1) studierea particularităților radiologice ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, și ale structurii anomaliilor satelite ale tractului urinar și aparatului locomotor; (2) evaluarea rezultatelor anatomice și fiziologice ale colpopoiezei peritoneale și ale

colpoelongării progresive în corecția ageneziei vaginului. 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. Stabilirea variantelor satelite ale anomaliilor uterine și a tractului urinar; (4) aprecierea informativității ultrasonografiei tridimensionale și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul diferitor variante ale anomaliilor uterine simetrice; (5) elaborarea și perfecționarea aspectelor tehnice ale intervențiilor chirurgicale în anomaliile simetrice și asimetrice ale uterului; (7) studierea rezultatelor tardive ale tratamentului chirurgical al anomaliilor simetrice și asimetrice ale uterului și vaginului; (8) stabilirea particularităților funcției reproductive, sarcinii și declanșării nașterii după operațiile reconstructive și în anomaliile uterine chirurgical necorijate (uter unicorn, uter dublu).

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. O componentă necesară a diagnosticului radiologic al anomaliilor uterine trebuie considerată aprecierea informativității metodelor radiologice (USG 3D și IRM) și precizarea criteriilor metrice în diagnosticul diferențiat al claselor IV *vs*. V după AFS sau U2 *vs*. U3 după ESHRE/ESGE.
2. În rubrica corecției chirurgicale a anomaliilor uterului este necesar: (1) precizarea ulterioară a indicațiilor pentru efectuarea metroplastiilor; (2) elaborarea aspectelor tehnice ale efectuării intervențiilor reconstructive pe uter; și (3) aprecierea impactului corecției chirurgicale a anomaliilor uterine în restabilirea funcției reproductive.
3. În cazul anomaliilor obstructive sunt insuficient studiate prblemele: (1) diagnosticul oportun al malformațiilor inclusiv cu folosirea metodelor radiologice (TC, IRM) pentru profilaxia maximă a complicațiilor potențiale (endometrioza, complicațiile septice a organelor genitale feminine); (2) standardizarea reconstrucțiilor chirurgicale în dependență de subcategoria anomaliei; (3) problemele de reproducere după corecția chirurgicală a anomaliilor vaginului în perioada tardivă.
4. În studierea sindromului MRKH este necesar de a suplini: (1) în baza datelor IRM de a studia anatomia radiologică a organelor bazinului mic (variantele, frecvența); (2) precizarea abordărilor tactice în cadrul rudimentelor uterine cavitare; (3) aprecierea rezultatelor dilatării progresive (colpoelongării); (4) aprecierea metodelor optimale ale colpopoiezei în corecția chirurgicală a ageneziei vaginului în baza rezultatelor anatomice și funcționale; (5) studierea și sistematizarea patologiei rudimentelor uterine și ovarelor în protocolul monitoringului îndelungat.

2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGAȚII

2.1. Caracteristica generală a materialului clinic

Studiul s-a fundamentat pe analiza prospectivă și retrospectivă a întregului bloc de materiale ce țin de diagnosticul și tratamentul aplicat la 311 paciente cu anomalii congenitale ale ductului Müllerian (ADM), care au fost asistate în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) în perioada aa.1990-2015.

Anomaliile în cauză s-au delimitat în câteva grupuri: (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 combinare 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 combinare cu *uterus didelphys*; (3) sept intrauterin longitudinal (uter septat) (n=99, 31.8%) inclusiv în 8(2.6%) cazuri – în combinare cu sept vaginal longitudinal total; (4) uter bicorn (n=48, 15.4%) inclusiv 1(0.3%) – în combinare 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 combinare cu sept vaginal longitudinal total; (9) uterul Robert (sept intrauterin asimetric – 2(0.6%), inclusiv 1(0.3%) caz – în combinare 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. Prezentarea 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 au prevalat statistic concludent ($p<0.0001$) pacientele cu anomalii ale ductului Müllerian de vârsta 20-30 de ani, iar al doilea grup - cele de vârsta 11-20 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 și malformații extragenitale, anomaliile tractului urinar fiind observate statistic veridic mai frecvent ($p<0.0001$) decât alte malformații și au constituit 31(81.6%) *vs.* 7(18.4%). Printre anomaliile tractului urinar a prevalat agenezia rinichiului (n=29) și numai în două cazuri s-a constatat extrofia vezicii urinare. În grupul cu agenezie a rinichiului malformația s-a angrenat mult mai frecvent ($p=0.0348$) pe dreapta, raportul dreapta/stânga fiind de 19(65.5%) *vs.* 10(34.5%). Printre alte anomalii asociate s-au apreciat și 4(10.5%) cazuri de anomalii ale aparatului locomotor (lordoză, scolioză), 2(5.3%) anomalii ale sistemului cardio-vascular (coarctația aortei, defectul septului atrial) și într-un caz (2.6%) – trombofilie. Cel mai mare număr de anomalii extragenitale au fost prezente în grupul cu uter unicorn (4/11, 36.4%), urmat în acest top de sindromul MRKH (14/50, 28%) și apoi de anomaliile 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 elective – 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 cavitar (n=8), *uterus didelphys* fără anomalii asociate ale vaginului (n=2) și uter bicorn (n=2).

Pentru calculul numărului necesar de paciente în acest studiu (*sample size*) au fost folosite datele despre incidența ADM în populația generală a femeilor de vârstă reproductivă care a fost stabilită în baza analizei sistematice a datelor literaturii și a constituit 5.5% [101]. Numărul necesar de pacienţi ce urmau a fi incluşi în studiu a fost calculat conform formulei (2.1.1) pentru eșantionare utilizat în studiile descriptive [16].

Așadar, pentru reprezentativitatea deducțiilor emise, numărul minim al pacientelor cu ADM trebuie să fie de cel puțin optzeci. Numărul pacientelor cu ADM incluse în prezentul studiu este de patru ori mai mare decât numărul calculat, prin urmare concluziile emise vor fi sugestive și precise.

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

n – volumul eşantionului reprezentativ

P – cea mai bună estimare despre valoarea cercetată (5.5%– 0.055)

Zα – valoarea tabelară egală cu 1.96

d – distanţa sau toleranţa (0.05)

(2.1)

$n=0.055x(1-0.055)x(1.96/0.05)^2 =0.055x0.945x1536=$**79.87**

Pentru descrierea detaliată a variantelor malformațiilor congenitale ale organelor genitale feminine au fost utilizate clasificările:

- American Fertility Society (AFS, 1988) sau American Society of Reproductive Medicine [174, 327, 357];
- VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) (2005) [283];
- The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) și European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) – ESHRE/ESGE (2013) [171, 172, 176].

Pentru identificarea dereglărilor funcției fertile și reproductive în contextul ADM s-au folosit criteriile utilizate în studii analogice [155, 198, 353, 375]:

- Avort spontan în primul trimestru de graviditate (până la 13 săptămâni de sarcină);
- Avort spontan în trimestrul doi de sarcină (de la 14 până la 22 de săptămâni de sarcină);

Pentru caracteristica nașterilor premature au fost utilizate criteriile OMS: (1) extrem premature (<28 săptămâni); (2) foarte premature (de la 28 până <32 săptămâni); (3) moderat premature (de la 32 până la <37săptămâni).

Aprecierea rezultatelor anatomice ale colpopoezei peritoneale s-a efectuat (de la 6 luni și mai departe) folosind:

- Măsurări ale dimensiunilor vaginului artificial (profunzimea și permeabilitatea). Succesul anatomic s-a apreciat la stabilirea unei lungimi a neovaginului de ≥ 6 cm și libera intromisiune a două degete la 6 luni după colpopoieza peritoneală și în perioada tardivă după intervenție [147, 148];
- Pentru estimarea epitelizării definitive a vaginului artificial după colpopoieza peritoneală s-a apelat la proba (testul) Schiller [148, 255].

Rezultatelor funcționale ale colpopoiezei peritoneale (calitatea vieții) s-au estimat conform câtorva scoruri:

- Female Sexual Function Index (FSFI) – rezultatul maximal 36 puncte [319], rezultatul se considera ”foarte bun” la >30 puncte, ”bun” la 23–29 puncte și ”prost” – cel de >23 puncte [147–149];
- revised Female Sexual Distress Scale (FSDS–R);

- Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ–12) a fost utilizat pentru pacientele cu prolapsul cupolei vaginale pe fon de dilatare progresivă.

Pentru aprecierea severității endometriozei a fost folosită clasificarea rAFS (1985 și 1996) [183], unde gradul I – 1–5 puncte, gradul II – 6–15, gradul III – 16–40 puncte și gradul IV – > 40 puncte.

Pentru aprecierea severității procesului aderențial în cavitatea abdominală a fost utilizat ”Indexul aderențelor peritoneale (IAP)” după Coccolini F. et al. (2013) [111], unde se folosesc 10 regiuni (9 – regiuni anatomice standard + 1 – aderențe între ansele intestinului gros și subțire) și gradul severității de la 0 până la 3, ce ca rezultat determină indicele IAP în limita de la 0 până la 30 puncte. Regiunile anatomice sunt considerate în următoarea succesiune: (A) – sub rebordul costal drept; (B) – regiunea epigastrică; (C) – sub rebordul costal stâng; (D) – flancul lateral stâng; (E) – regiunea iliacă stângă; (F) – regiunea suprapubiană; (G) – regiunea iliacă dreaptă; (H) – flancul lateral drept; (I) – regiunea paraombilicală.

Scara gradului de aderenţe: (0) lipsa aderenţelor; (1) aderenţe voalate, disecţie manuală; (2) aderenţe viguroase, disecare prin tăiere; (3) aderenţe foarte viguroase, vascularizate, disecare prin tăiere, complicaţii greu prevenite.

Indicele masei corporale (IMC, din engleză *body mass index – BMI)* s-a calculat după formula: $I=m/h^2$, unde: m — masa corpului în kilograme, h — înălțimea în metri și se apreciază în kg/m^2 (norma – 18.5–24.99).

2.2. Caracteristica generală a metodelor instrumentale și de laborator

Protocolul de investigaţii a inclus: (1) metode clinice de investigare; (2) metode de laborator (examenul biochimic al sângelui; analiza genetică; aprecierea marcherilor 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, imunohistochimia).

Analiza genetică: 1 ml sânge periferic se adaugă la soluţia Limfohrom (Franţa) şi se instalează în incubator cu CO_2 pe 72 ore. După aceasta se adaugă colhicină, când se ajunge la mitoză se efectuează coloraţia după Himza şi se examinează sub microscop.

Determinarea oncomarkerilor s-a efectuat cu utilizarea metodei electrochemiluminiscente (eCLIA) cu aparatul Siemens Immulite 2000 xp (Germania), drept valori normale au fost considerate: CA–125 (0–35 IU/l), Ca 19–9 (0–39 U/ml), AFP (0–5.8 IU/ml), CEA (0–4.7 ng/ml)

Ultrasonografia bidimensională (2D USG) se efectua predominant cu aparatele Esaote MyLab 15, Sono Scape 8000 (China) și Toshiba Aplio 300 (Japonia) cu folosirea transductorilor: pentru investigație transabdominală 3–5 MHz și transvaginale (rectale) – 5–7.5 MHz. Pentru fiecare tip de anomalie a ductului Müllerian au fost utilizate protocoale elaborate pentru investigațiile ultrasonografice.

Ultrasonografia tridimensională (3D USG) s-a efctuat cu ajutorul aparatului Voluson^{TM} E6 (General Electric, SUA). Pentru clasificarea anomaliilor congenitale ale uterului au fost analizați următorii indici: (1) caracterul conturului extern a uterului; (2) indexul **x** – distanța dintre ostiile tubare; (3) indexul **y** – distanța dintre linia ce unește ostiile tubare până la fundul uterin; (4) indexul **z** – lungimea septului; (5) indexul α - unghiul dintre cavități. În caz de col dublu se măsura distanța dintre ele.

Histerosalpingografia (HSG) în majoritatea cazurilor s-a efectuat cu aparatul EDR – 750 (Germania) cu folosirea Contrast Vizipac (Irlanda), peste 1 min. se face radiografia. După datele rezultatelor radiologice a fost determinată distanța dintre ostiile tubare (dintre cavități) – D_1, adâncimea septului – D_2 și unghiul dintre cavități (α).

Tomografie computerizată (TC) spiralată s-a efectuat cu aparatele SOMATOM Emotion Duo (Siemens, Germania), Siemens Somatom Sensation 64 CT Scanner (Siemens, Germania).

Imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) au fost utilizate aparatele Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T (Germania), Siemens MAGNETOM® Essenza 1.5T (Germania), Siemens MAGNETOM® Skyra 3T (Germania), AIRIS® Hitachi (Hitachi Medical Systems America, Inc.). Pentru aprecierea subcategoriilor malformațiilor congenitale se foloseau indicii analogici ca și pentru ultrasonografia 3D.

Metodele endoscopice de diagnostic au inclus următoarele investigații:

- **Histeroscopia** s-a efectuat cu utilizarea instrumentarului și opticii Acmi/Circon, 7 mm, 30° (SUA) și Olympus, 30° (Germania);
- **Laparoscopia** și intervențiile chirurgicale laparoscopice în cazul ADM s-a efectuat cu utilizarea setului MGB (Germania);
- **Vaginoscopia** s-a efectuat cu aplicarea opticii end (0°) Olympus (Japonia).

Informativitatea metodelor radiologice de investigație în diagnosticul anomaliilor congenitale Mülleriene în variantele retrospective și prospective cu calcularea: Sensibilitatea (Se) = a/(a+c), Specificitatea (Sp) = d/(b+d) (Tabelul 2.2.). Pentru determinarea consistenței metodelor radiologice a fost folosit Cohen's kappa index, și la indicii 0.01–0.20 (un acord neânsemnat), 0.21–0.40 (acord mediu), 0.41–0.60 (acord moderat), 0.61–0.80 (acord considerabil), 0.81–1.00 (acord deplin).

Tabelul 2.2. Aprecierea informativității metodelor radiologice în diagnosticul ADM

		Patologie		
		Prezentă	Absentă	
Test	Pozitiv	a	b	a+b
	Negativ	c	d	c+d
		a+c	b+d	

Metodele morfologice au fost efectuate în colaborare cu dr. în șt. med. V. Petrovici. Acest compartiment a inclus descrierea tabloului histologic al septurilor intrauterine şi vaginale înlăturate, al rudimentelor uterine și al tumorilor ovariene în sindromul MRKH. Pentru examinarea histologică preparatul înlăturat se fixa în soluție de formol neutru 10%, alcool deshidratat și fixativul Karnua. Secțiunile în serie se colorau cu hematoxilină și eozină, picrofuxină după Van-Gizon. La etapa de coloraţie au fost utilizate metoda cu investigarea la microscopia cu lumină (ML), utilizând microscopul optic (firma ZEISS, Germania), obectivile x 2,5; 10, 20, 40, 100.

Metodele imunohistochimice au fost efectuate pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 μm. În calitate de recepție demascată s-a folosit încălzirea sticlelor cu secțiuni în Tris tampon într-o baie cu apă (t=97°C timp de 40 min.). Peroxidaza endogenă se bloca cu ajutorul incubării secțiunilor în peroxid de hidrogen 3% (15 min.). Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice s-a efectuat cu ajutorul kitului de reactive a sistemului Envision FLEX, high pH (Dako, Danemarca). Secțiunile au fost colorate cu hematoxilină. Controale pozitive pentru fiecare anticorp erau selectate în conformitate cu specificările companiei producătoare.

Metodele imunohistochimice:

- expresia receptorilor de **progesteron** (**PR**) – cu anticorpi monoclonali de şoarece (clone PgR636, DAKO®, Danemarka);
- la studierea expresiei receptorilor de **estrogeni** α **(ER-α)** au fost utilizaţi anticorpi monoclonali de şoarece (clone 1D5, DAKO®, Danemarka);
- pentru determinarea expresiei **CD117** (*c-kit*) au fost folosiți anticorpi monoclonali de şoarece (clone 104D2, DAKO®, Danemarka);
- expresia **fosfatazei placentare alcaline (PLAP)** – anticorpi monoclonali de şoarece (Clone 8A9, Dako®, Danemarka);
- aprecierea expresiei **celulelor endoteleale (CD31)** s-a efectuat cu folosirea anticorpilor monoclonali de şoarece (Clone JC70A, Dako®, Danemarka).
- expresia **CD34 Class II** a fost examinată cu anticorpi monoclonali de şoarece (clone QBEnd 10, DAKO®, Danemarka);
- expresia **vimentinei** – cu folosirea anticorpilor monoclonali de şoarece (Clone V9, Dako®, Danemarka);

- aprecierea expresiei **desminei** s-a efectuat cu aplicarea anticorpilor monoclonali de şoarece (Clone D33, Dako®, Danemarka);
- expresia **CD 10 -** cu anticorpi monoclonali de şoarece (clone 56C6, DAKO®, Danemarka);
- expresia **CK 7 -** anticorpi monoclonali de şoarece (diluare 1:50, clone OV–TL 12/30, DAKO®, Danemarka);
- aprecierea expresiei **Ki-67** s-a efectuat cu utilizarea anticorpilor monoclonali de şoarece (Clone MIB-1, Dako®, Danemarka);

Pentru aprecierea intensităţii şi răspândirii expresiei receptorilor de progesteron şi estrogen s-a folosit calcularea punctelor după Allred DC et al. (1998):

- Total Score (TS) = Proportion Score (PS) + Intensity Score (IS). , TS = 0, 2-8
- Proportion Score (PS): 0 (expresie sau coloraţia lipseşte); 1 punct (>0 până la 1/100); 2 puncte (>1/100 până la 1/10); 3 puncte (>1/10 până la 1/3); 4 puncte (1/3 până la 2/3); 5 puncte (>2/3 până la 1).
- Intensity Score (IS): 0 (negativ = expresia sau coloraţia lipseşte); 1 punct (slabă); 2 (intermediară); 3 (puternică).

Pentru aprecierea studiilor imunohistochimice a fost utilizat microscopul Nikon Eclipse Ni-U CFI60 Infinity Optical System, dotat cu controler al camerei digitale DS-L3 (Nikon®, Japonia).

Microscopia electronică a fost efectuată în secţia morfopatologie a Institutului Oncologic din Republica Moldova (profesorul A. Cernâi). Ţesuturile rudimentare uterine s-au fixat în formol 10%, s-au dehidratat în băi de alcool cu concentraţie crescîndă şi s-au inclus în parafină. Secţiunile histologice obţinute din acest material au fost colorate cu hematoxilină şi eozină, precum şi cu alcian blue pentru identificarea substanţelor mucoide.

Piesele tisulare destinate examinării prin metoda electronomicroscopică au fost fixate cu soluţie de aldehidă glutarică 5% în tampon-fosfat 0.1 M pH 7.4. Postfixarea s-a realizat cu soluţie de tetraoxid de osmiu 1% în tampon-fosfat 0.1 M pH 7.2. După deshidratare în băi de etanol cu concentraţie crescândă şi în oxid de propilen piesele de ţesut au fost incluse în epon-araldit. Secţiunile semifine, confecţionate la ultramicrotom, se colorau cu soluţie de albastru de metilen 1%, se examinau la microscopul fotonic, selectându-se astfel sectoare pentru investigaţia ulterioară electronooptică. Secţiunile ultrafine din sectoarele tisulare selectate au fost confecţionate la ultramicrotomul TESLA BS-490A, apoi contrastate cu acetat de uraniu şi citrat de plumb. Examinarea secţiunilor ultrafine a fost realizată la microscopul electronic JEM-100SX cu tensiunea acceleratorie a acestuia de 60 sau 80 kV.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaţionale. Se calculau media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) şi intervalul de încredere (95% CI). Pentru determinarea normalităţii distribuţiei datelor a fost utilizat testul

Colmogorov–Smirnov. În cazul repartizării normale a eșantionului aprecierea veridicității diferenței mărimilor medii s-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 metodica 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, II, SUA) și GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Eșantionul de cercetare cuprinde un număr suficient și reprezentativ de paciente cu diverse anomalii congenitale ale tractului genital feminin care poate fi calculat conform formulei pentru studii descriptive.
2. Pentru perfecționarea tehnicilor de diagnostic al anomaliilor Mülleriene rare au fost utilizate metode contemporane de laborator și imagistice, cât și sisteme noi de scoruri pentru aprecierea calității vieții pacientelor cu ADM.
3. În studiul prezent au fost utilizate metode sofisticate (ultrasonografia 3D, imagistica prin rezonanța magnetică, imunohistochimia, microscopia electronică) care reprezintă o platformă de investigații folosită în cercetările similare.
4. Prelucrarea statistică a fost efectuată fiind aplicate metodele matematice moderne, unanim acceptate și a softului ”Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 17 for Windows 10.05 (SPSS, Chicago, II, USA) și GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROMULUI MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

3.1. Rolul metodelor radiologice în diagnosticul sindromului Mayer-Rokitansty-Küster-Hauser (MRKH) și al malformațiilor asociate

În prezent se folosește un spectru destul de larg al metodelor în diagnosticul diferitor variante ale anomaliilor ductului Müllerian, inclusiv sindromul MRKH ca examenul ecografic 2D și 3D, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanța magnetică și metodele endoscopice (laparoscopia, histeroscopia) [18, 57, 110, 151, 166, 377, 378]. Este de menționat că, atât examenul USG standard, cât și TC nu permit întotdeuna de a primi o informație amplă în anomaliile congenitale ale uterului și vaginului, iar laparoscopia rămâne o metodă invazivă de diagnostic și poate fi folosită la etapele finale ale algoritmului diagnostic [215, 307, 336].

Momentul cheie în evaluarea și planificarea tacticii de tratament în diferite variante ale anomaliilor ductului Müllerian este stabilirea anatomiei radiologice exacte a malformației în baza datelor IRM [104, 110, 377]. În pofida faptului că IRM se utiliza în diagnosticul sindromului MRKH, în special în cazul tumorilor rudimentelor uterine și ovarelor [188, 377], în literatură se întâlnesc date sporadice referitor la studierea particularităților radiologice ale anatomiei organelor pelviene în sindromul MRKH [18, 19, 164, 185, 215, 238, 305, 307, 377]. Reeșind din cele relatate studiile ulterioare în acest domeniu sunt considerate de perspectivă pentru a oferi o informație complementară despre variantele anatomiei radiologice în sindromul MRKH.

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.

IRM a cavității abdominale a fost efectuată respectând protocoalele standard și au fost evaluate formațiunile anatomice ca: (i) rudimentele Mülleriene; (ii) ovarele; și (iii) vaginul. Pentru analiza rudimentelor Mülleriene au fost evaluate trei componente structurale: (1) rudimentele uterine; (2) cordon fibros ce unește rudimentele uterine; și (3) prezența formațiunii triunghiulare de țesut conjunctiv pe linia medie (Fig. 3.1, 3.2). În evaluarea rudimentelor uterine au fost depistați următorii parametri: (a) aplazie – prezența rudimentelor (uni- sau bilaterală) sau agenezie – absența acestora; (b) localizarea; (c) prezența sau absența cavității endometriale; (d) mărime ale rudimentelor. Vaginul a fost studiat la două nivele, avînd în vedere originea embrionară diferită: 2/3 superioară și 1/3 inferioară prin utilizarea imaginii T2W ponderate.

Pentru descrierea ovarelor au fost apreciate următoarele criterii: prezența lor, localizarea (în bazinul mic sau în afara acestuia) și prezența formațiunilor chistice sau solide. Suplimentar a fost studiată prezența concomitentă a anomaliilor tractului urinar și a coloanei vertebrale.

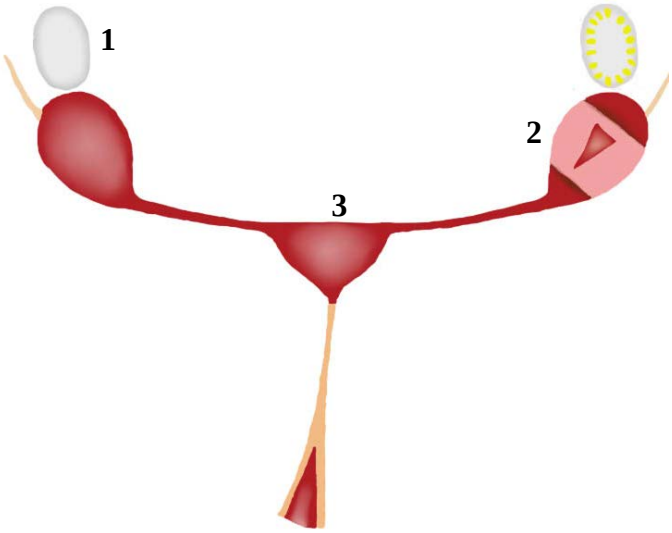

Fig. 3.1. Reprezentarea schematică a rudimentelor ductului Müllerian în cazul sindromului MRKH: ovare normale (1), rudimente uterine (2), cordon fibros, ce unește rudimentele uterine (3). Figura publicată anterior [13]

Fig. 3.2. IRM secțiune coronală (ponderație T2W) în sindromul MRKH: ovar cu aspect normal din dreapta (1) rudiment uterin cavitar din stînga (2). Figura publicată anterior [13]

Astfel, rezultatele cercetării obținute prin IRM (categoriile U după VCUAM) relevă că agenezia uterină se întîlnește 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 ($p<0.0001$). Varianta grafică a rudimentelor ductului Müllerian este prezentată în figura 3.3.

Analiza ulterioară a relevat că rudimentele uterine necavitare s-au întîlnit statistic veridic mai frecvent ($p<0.0001$), comparativ cu cele cavitare și au constituit 25(92.6%) *vs.* 2 (7.4%). În toate cazurile rudimentele uterine au fost localizate în bazinul mic: dimensiunile medii maximale au constituit 15.8±0.9 mm (95% CI:14.03–17.54) și cele minimale – 9.1±0.7 mm (95% CI:7.48–10.51). În acest context, trebuie remarcat faptul că tendința prevalenței rudimentelor necavitare asupra celor cavitare a fost observată și în alte studii similare, și cu o diferență procentuală minoră [185, 377].

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 ($p<0.0001$). Adițional, 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). Rezultatele obținute sunt în deplină concordanță cu studiile similare privind anatomia radiologică a sindromului MRKH [377, 378].

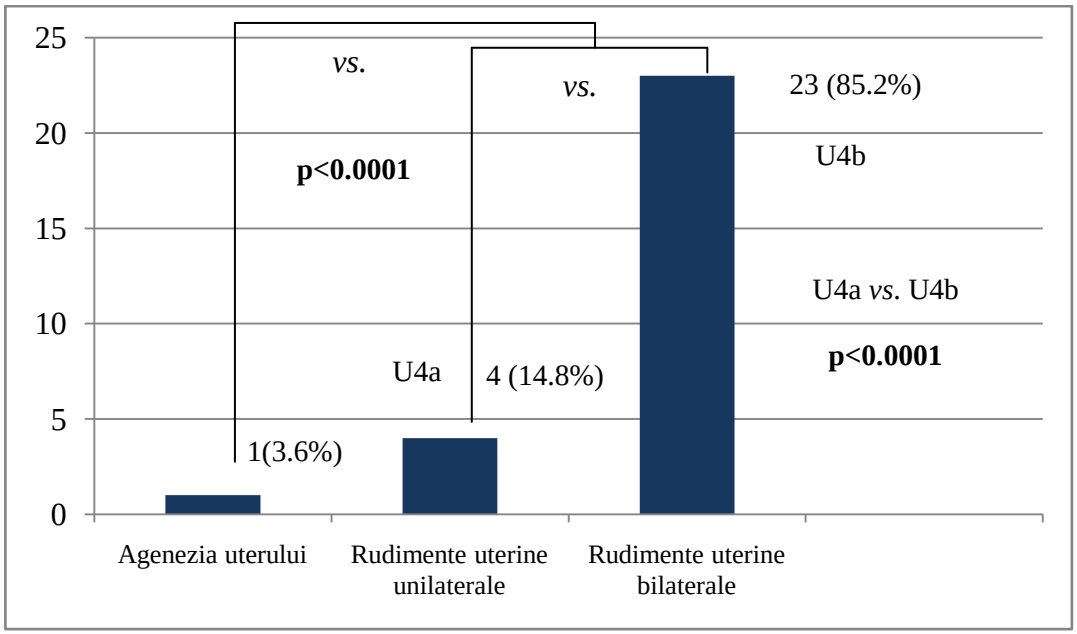

Fig. 3.3. Repartizarea rudimentelor uterine conform datelor IRM.
Figura publicată anterior [13]

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 întîlnită (p<0.0001) comparativ cu cele micropolichistice – 23(82.1%) *vs*. 5(17.9%) (Fig.3.4, 3.5). 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 atît, analizînd 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). Rezultatele anatomiei radiologice în cazul sindromului MRKH corespund cu datele din alte studii [305, 377, 378] și se explică prin faptul că uterul și ovarele au origine embrionară diferită [103, 104]. Suplimentar, prezența bilaterală a ovarelor normal dezvoltate în cazul sindromului MRKH este menționată și în alte publicații [103, 164, 231, 233, 305]. Caracteristicile radiologice ale ovarelor în cadrul sindromului MRKH sunt prezentate în figura 3.6.

La investigarea vaginului (categoria V după VCUAM) în toate cazurile s-a constatat lipsa lui în două treimi superioare (Fig. 3.7, 3.8), iar treimea inferioară se vizualiza în două variante: segment ultrascurt neobliterat (<1cm) cu lungimea medie de 7.1±05 mm (95% CI:6.062–8.160) și segment neobliterat scurt (>1cm) – 23.4±1.8 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). Treimea inferioară neobliterată identificată sugerează o diferență în originea sa embrionară comparativ cu alte regiuni ale tractului genital (uterul, colul uterin și 2/3 superioare ale vaginului) [103, 104]. În acest context, este important de a menționa că în alte studii similare, prezența treimii inferioare neobliterate după datele IRM a fost de la 72.1% pînă la 93% cazuri [151, 185, 377].

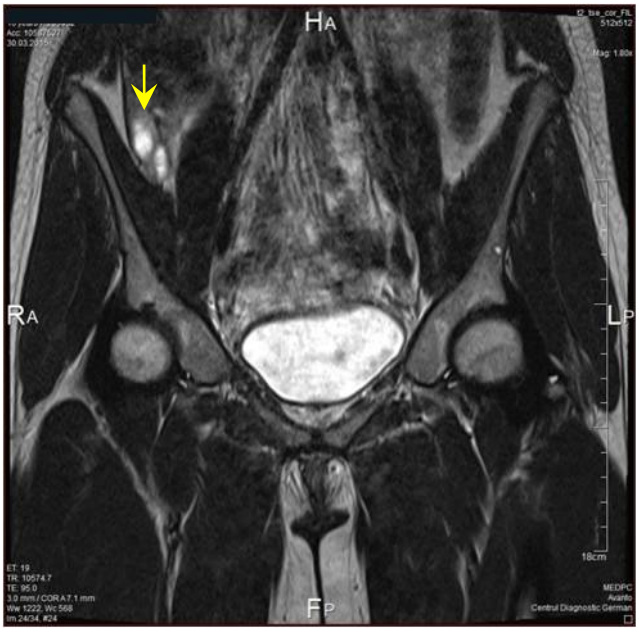

Fig. 3.4. IRM secțiune coronală (ponderație T2W): sindromul MRKH – agenezia uterului, ectopia ovarului drept (→). Figura publicată anterior [13]

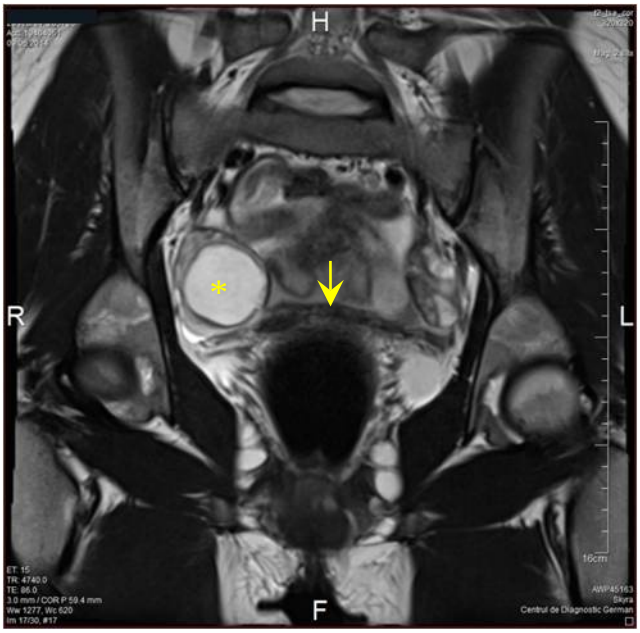

Fig. 3.5. IRM secțiune coronală (T2W): sindromul MRKH – agenezie uterină (→ cordon fibros), ovare normal dezvoltate (*) cu folicul dominant pe dreapta (*). Figura publicată anterior [13]

În timpul efectuării examenului prin IRM, a fost pus accentul pe identificarea posibilelor anomalii asociate ale scheletului și tractului urinar, ceea ce permite diferențierea între sindromul MRKH tip I (izolat) și tip II (MURCS) [163, 377]. Este demonstrat că sindromul MRKH reprezintă o malformație Müllerianã multicomponentă și frecvent se asociază cu malformații ale altor sisteme și organe (tractul urinar, sistemul cardiovascular, scheletul, organele auditive, tractul gastrointestinal) [87, 88]. 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). Comparînd datele obținute despre incidența diferitor tipuri ale sindromului MRKH cu studiile similare publicate, a fost stabilit că frecvența MURCS constituie 27.8 – 37.5% [215, 284, 307].

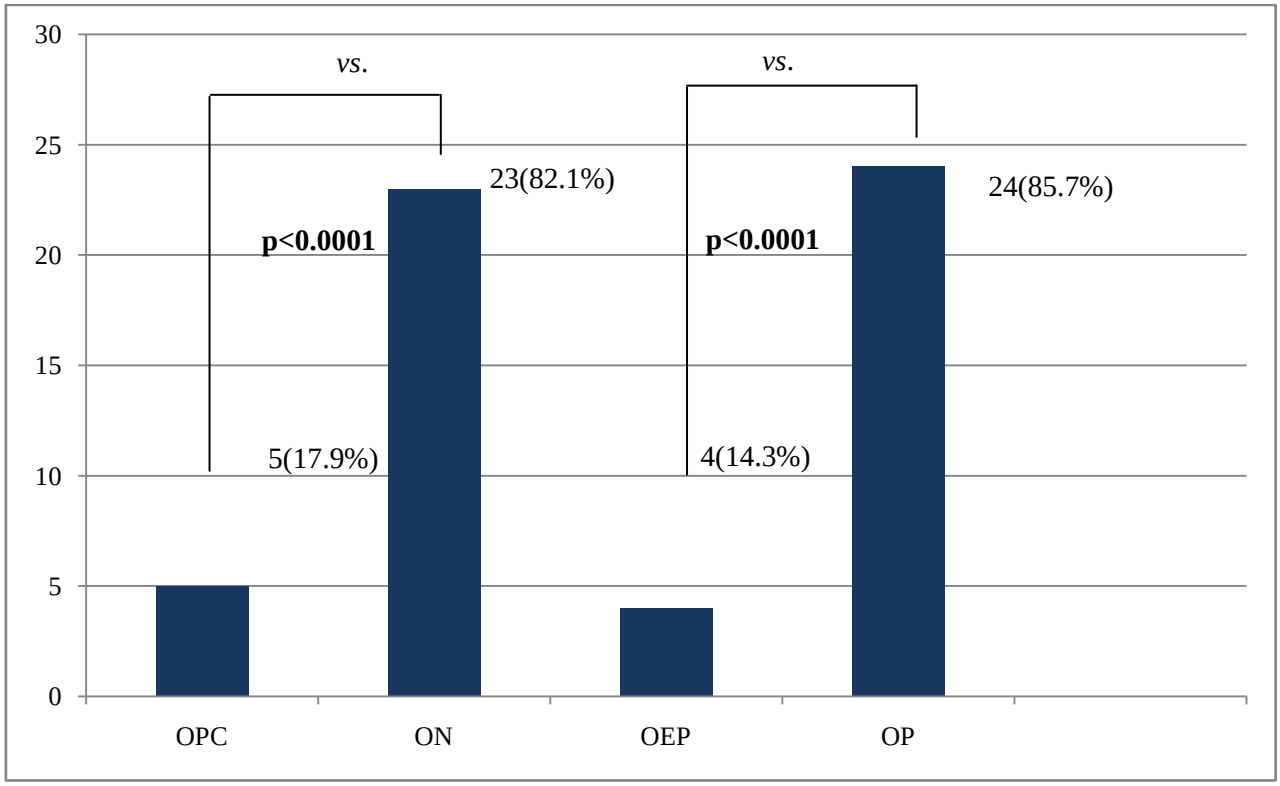

Fig. 3.6. Caracteristicile imagistice (IRM) ale ovarelor în sindromul MRKH (OPC–ovare polichistice, ON–ovare normale, OEP–ovare extrapelvine, OP–ovare pelvine). Figura publicată anterior [13]

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) (Fig.3.9). Adițional, într-un caz, a existat o malformație severă a sistemului urinar – agenezia rinichiului stîng cu ectopia rinichiului contralateral în formă de potcoavă (Fig.3.10). 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%). Date despre o sensibilitate înaltă (100%) și specificitate a IRM în sindromul MRKH au fost obținute și în alte studii similare [305].

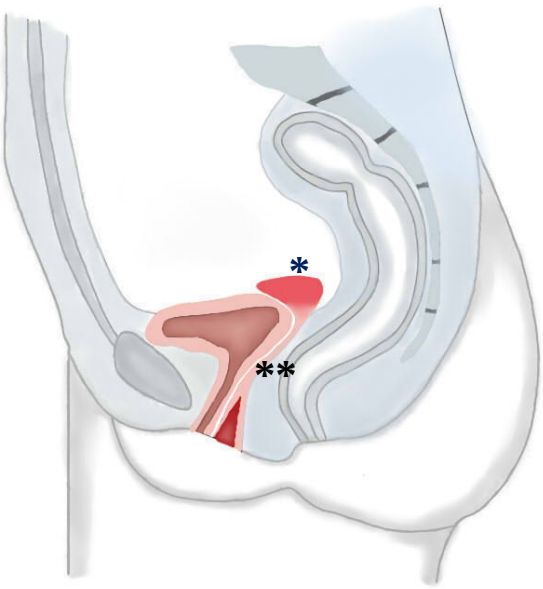

Fig. 3.7. Reprezentarea schematică al sindromului MRKH (proiecție sagitală) agenezia uterului (*), obliterarea 2/3 superioare ale vaginului (**). Figura publicată anterior [13]

Fig. 3.8. IRM proiecție sagitală (ponderație T2W): sindromul MRKH – agenezie uterină (*), agenezia vaginului (**). VU – vezica urinară, R – rectul. Figura publicată anterior [13]

În literatura mondială au fost publicate studii care demonstrează că ADM pot fi la mai mulți membri ai familiei, datorită moștenirii poligenice și multifactoriale [187]. Prezența rezultatelor unui reviu amplu a literaturii de specialitate a stabilit 67 cazuri de sindrom MRKH familial [197].

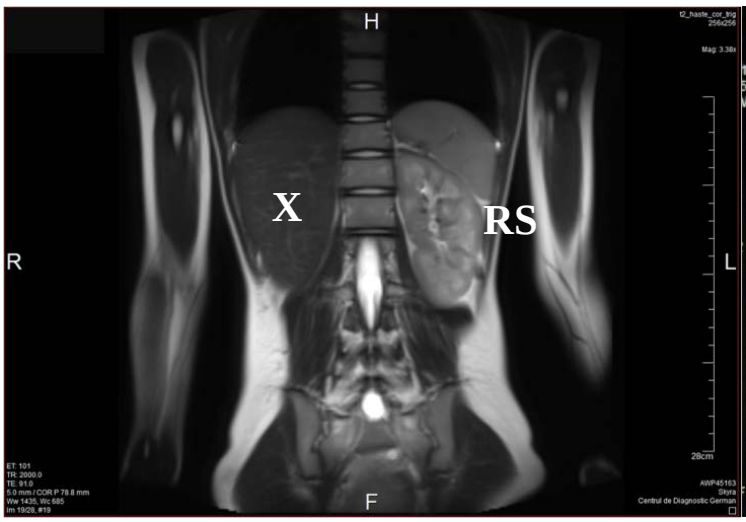

Fig. 3.9. IRM (proiecție frontală). Agenezia rinichiului drept (X) și hipertrofia rinichiului unic pe stînga (RS). Figura publicată anterior [13]

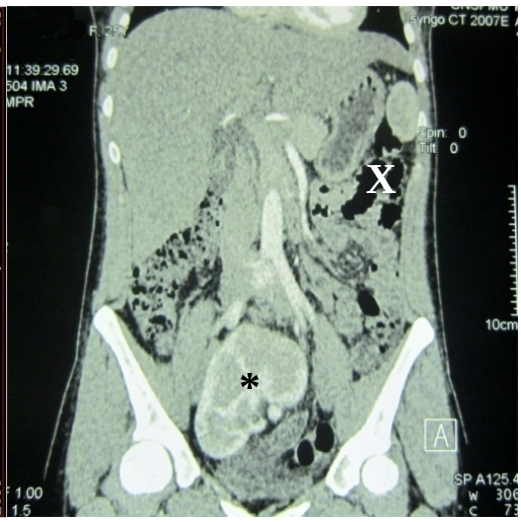

Fig. 3.10.Tomografie computerizată 3D (proiecție frontală): agenezia rinichiului stîng (X) și ectopia pelvină a rinichiului contralateral în formă de potcoavă (*). Publicat anterior [13]

În cercetarea noastră am analizat această afirmație și a fost constatat că sindromul MRKH sporadic se întâlnește statistic veridic mai frecvent decât cel familial, și a constituit 97.3% *vs*. 2.7% ($p<0.0001$), respectiv. Sindromul MRKH familial în studiul dat a fost înregistrat la două surori, născute cu o diferență de cinci ani.

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. Nu excludem faptul că prezența rudimentelor uterine cavitare poate explica prezența durerilor pelvine în sindromul MRKH, dar chiar și în prezent lipsesc date concrete reeșind din principiile medicinii bazate pe dovezi despre oportunitatea înlăturării lor profilactice. Suntem de acord cu părerea [305, 377], că IRM poate fi considerată o alternativă laparoscopiei în stabilirea particularităților anatomice ale organelor bazinului mic în sindromul MRKH.

3.2. Rezultatele dilatării progresive a vaginului în sindromul MRKH

La etapa actuală în literatura de specialitate există opinia că dilatarea progresivă (metoda Frank) în cazul sindromului MRKH permite de a obține un vagin pe deplin funcțional [45, 73, 87, 93, 94, 131, 132, 258, 268, 272]. Unele clinici din Marea Britanie, Australia și America de Nord, consideră dilatarea progresivă în cazul sindromului MRKH ca metodă de prima linie pentru tratamentul pacientelor motivate [73, 124]. Potrivit Willemsen WN. și Kluivers KB. (2015) rezultatele la distanță al utilizării metodei Frank sunt considerate bune și tratamentului chirurgical vor fi supuse doar pacientele la care nu s-a reușit să se creeze un vagin funcțional [371].

Conform unei analize sistematice a 162 publicații din literatura mondială, McQuillan S.K. și Grover S.R. (2014) s-a stabilit că în timpul procedurii de dilatare progresivă se înregistrează mai puține complicații și un rezultat anatomic satisfăcător, și lungimea medie a vaginului a constituit 6.65±1.39 cm [258]. Conform mai multor studii rezultatul anatomic în urma dilatării progresive se obține în 90-92% cazuri, în funcție de frecvența și durata procedurii [124]. În pofida acestor rezultate mai multe aspecte rămîn insuficient studiate: (1) criteriile de selectare a pacientelor pentru procedura dilatării progresive; (2) protocolul dilatării progresive (frecvența, durata); (3) efectele anatomice și funcționale; (4) evaluarea calității vieții a pacientelor. Astfel,

studii suplimentare sunt necesare pentru aprecierea rezultatelor precoce și la distanță ale tratamentului nechirurgical al ageneziei vaginului.

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).

În intervenția de dilatare progresivă au fost utilizate elongatoare vaginale necomerciale (home-made, self-made) și comerciale, ca: Femmax® Vaginal Dilatators: nr.1-ø35mm, L-110mm; nr.2- ø 27mm, L-110mm; nr.3- ø 20mm, L-107mm; nr.4- ø 15mm, L-103mm (de Smit Medical Systems Ltd., UK); sau Amielle Confort Vaginal Dilators: size 0 (7cm x 15mm - L x ø), size 1 (9cm x 20mm), size 2 (11cm x 25mm), size 3 (14cm x 30mm), size 4 (16cm x 35mm) (JS Dobbs & Co Ltd., Ireland).

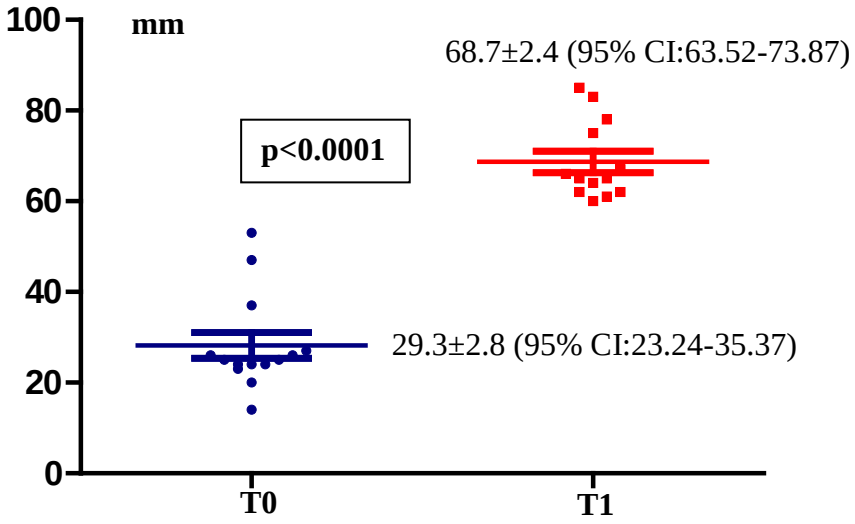

Fig. 3.11. Rezultatul anatomic al dilatării progresive în sindromul MRKH: lungimea vaginului pînă la (T0) și după (T1) colpoelongație

Schema protocolului de dilatare progresivă a inclus: utilizarea elongatoarelor vaginale de două ori pe zi (dimineața și seara, ≈ 30 min) timp de șase săptămîni, ulterior de trei ori pe zi timp de 6 luni. În cazul lipsei unui partener sexual permanent (imposibilitatea dilatării coitale) s-a recomandat de a efectua procedura de colpoelongație o dată pe săptămînă. Cu scopul minimizării

accidentelor neplăcute în timpul primelor ședințe de dilatare au fost utilizați lubrifianți, anestetice locale și la etapele finale – cremă cu estradiol. Utilizarea acestui mod de dilatare progresivă este confirmată și în alte studii efectuate paralel [45, 371]. Este de remarcat și faptul că în acest grup de paciente nu au survenit complicații (lezarea uretrei, vezicii urinare sau a rectului), ce în opinia noastră a fost respectarea strictă de către paciente a instrucțiunii de colpoelongație.

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.3.11–3.13) al dilatării progresive în sindromul MRKH, a relevat că lungimea neovaginului s-a mărit cu 39.6±1.5 mm (95% CI:36.42–42.81), minimal cu +34 mm, și maximal cu +53 mm. Lățimea neovaginului în toate cazurile a constituit ≈30-40 mm, liber permeabil pentru două-trei degete. Mai mult ca atît, este important de a menționa faptul, că în 9/13 (69.2%) cazuri, la momentul finisării colpoelongației, lungimea neovaginului a fost >65 mm. Rezultatele anatomice obținute în urma dilatării progresive în cazul ageneziei vaginului în sindromul MRKH corespund complet cu datele din literatura de specialitate [45, 93, 94, 258] și sunt comparabile cu rezultatele corecției chirurgicale [146-148].

Fig. 3.12. Evaluarea rezultatului anatomic în urma procedurii de dilatare progresivă

Fig. 3.13. IRM (proiecție frontală): sindromul MRKH - protocolul dilatării progresive (rezultatul anatomic)

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). Evaluând pH-ului am determinat că acesta a constituit 6.6±0.1, ceea ce diferă de rezultatele altor studii similare [190].

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.

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 incadrați în categoria de „nesatisfăcătoare" (din engleză – „bad") după gradațiile convenționale [147, 148]. În același timp, după metoda Frank s-a stabilit îmbunătățirea statistic veridică al acestui indice (Tab. 3.1).

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

După finisarea dilatării progresive valorile indicelui FSFI au variat de la 24.7 până 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, până 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 până 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).

Trebuie de menționat faptul, că unul din momentele negative ale dilatării progresive și colpopoezei chirurgicale (în deosebi după cea sigmoidă) este prolapsul neovaginului, ceea ce

alterează esențial funcția sexuală a pacientelor [149, 276], dar acest fenomen se întâlnește destul de rar în cazul dilatării progresive (cu dilatatoare vaginale, dilatare coitală) [371] iar tehnicile de corecție sunt destul de variate [109, 276].

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 (Fig. 3.14 și 3.15) cu rezultate satisfăcătoare precoce și la distanță (cu normalizarea scorului PISQ–12) – durata supravegherii a constituit 12 și 8 ani (propunere de raționalizare nr. 415 din 20.02.2015, Institutul Mamei și Copilului).

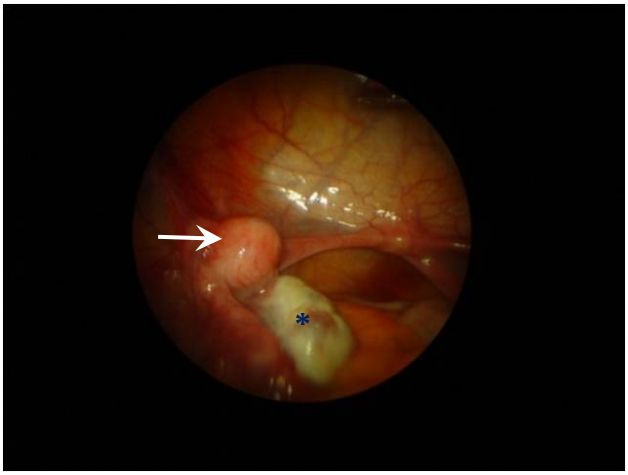

Fig. 3.14. Laparascopie: organele bazinului mic în sindromul MRKH (rudiment uterin pe stînga →, ovar dezvoltat normal*)

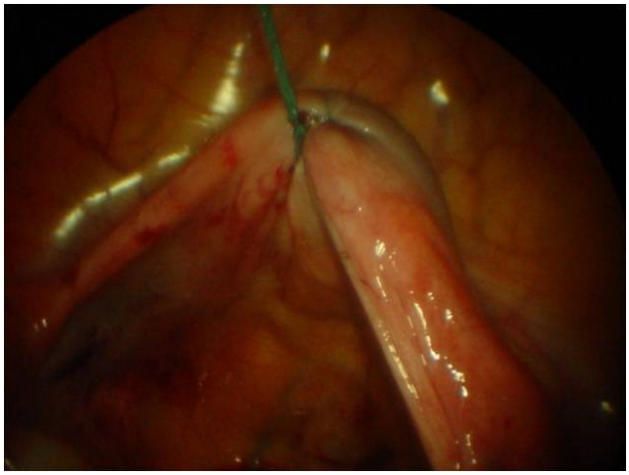

Fig. 3.15. Corecția laparoscopică a prolapsului neovaginului: fixarea cupolei neovaginului la cordonul fibros ce unește rudimentele uterine

În acest context menționăm, că prolapsul segmentelor vaginului „artificial" s-a corijat cu ajutorul fixării cupolei prin folosirea metodei tradiționale sau laparoscopice. Formațiunile anatomice utilizate pentru pexia cupolei au fost cele de țesut conjunctiv din bazinul mic [109, 276, 328]. Cu toate acestea, considerăm că ar fi mai rațional de folosit pentru fixarea boltei cordonul fibros, care unește rudimentele uterine, deoarece această variantă imită axa naturală a vaginului.

Una dintre problemele insuficient studiate în sindromul MRKH este conduita pacientelor cu rudimente uterine cavitare, frecvența cărora constituie de la 4 până la 10% [256, 312, 371]. Este cunoscut că prezența rudimentelor cavitare sunt potențial responsabile de durerile ciclice în regiunea inferioară a abdomenului, iar pe de altă parte în prezent nu există o tactică unică referit la necesitatea înlăturării lor în timpul colpopoezei sau la etapele de supraveghere a acestei

categorii de paciente. În cadrul cercetării noastre rudimentele cavitare prin examen ecografic au fost prezente în 2/50 (4%) cazuri (Fig. 3.16 și 3.17) și la IRM, în ambele cazuri în grupul cu dilatare progresivă. Lipsa dismenoreelor grave a servit un argument în favoarea tratamentului nonchirurgical respectând protocolul supravegherii la distanță a acestor paciente.

Fig. 3.16. USG endovaginală: ovar normal și rudimentul uterin cavitar (*) în sindromul MRKH

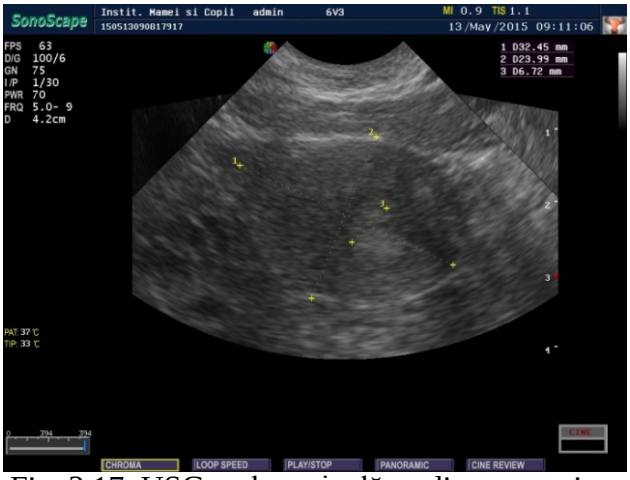

Fig. 3.17. USG endovaginală: rudiment uterin (32x23 mm) cu cavitate endometrială (6 mm) în sindromul MRKH

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 colpoelongare trebuie de luat în cercetare următoarele criterii: factorii anatomici, stabilitatea emoțională și motivația nemijlocită a pacientelor cu sindromul MRKH.

3.3. Aspectele chirurgicale ale corecției ageneziei vaginului în sindromul MRKH

În prezent în literatura de specialitate sunt publicate un diapazon destul de larg de metode chirurgicale de formare a neovaginului cu utilizarea țesuturilor locale sau transpoziției peritoneului bazinului mic, a segmentelor de intestin colonic sau subțire etc. [89, 95, 132, 133, 148, 216, 242, 260, 273, 371]. Cu toate acestea, până în prezent nu a fost stabilită cea mai optimală metodă de corecție chirurgicală a ageneziei vaginului în sindromul MRKH [95, 258, 260] dar în majoritatea clinicilor obstetricale utilizarea diferitor tehnici de formare a neovaginului se bazează pe preferințele chirurgilor-ginecologi, chirurgilor-pediatri, urologilor [128, 131, 190, 255, 258, 273, 312, 371]. Cercetările demonstrează că începând cu anii 90 al secolului trecut s-a format o tendință spre aplicarea pe scară mai largă a tehnologiilor laparoscopice și cea mai mare popularitate o are colpopoeza cu folosirea peritoneului bazinului mic (metoda Davydov) [20, 85, 148, 255], metoda Vecchietti [85, 95, 146, 147], din colonul sigmoid [98, 115, 133, 158, 213, 228]. În pofida rezultatelor obținute în corecția chirurgicală a

ageneziei vaginului în literatura de specialitate mondială se schițează o tendință spre crearea unui șir de poziții destul de controversate referitor la: (1) alegerea metodei colpopoezei; (2) particularitățile anatomiei chirurgicale a organelor bazinului mic în sindromul MRKH (determinarea subcategoriilor sindromului); (3) înlăturarea „profilactică" a rudimentelor uterine; (4) particularitățile colpopoezei în distopia pelvină a rinichiului; (5) profilaxia prolapsului neovaginului etc. Așadar, afirmațiile expuse mai sus ne dictează necesitatea studiilor ulterioare în acest domeniu.

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 vârsta de >20 ani (n=28, 77.8%), iar <20 ani – 8(22.2%). Este predominat manifestările clinice ca: amenorea primară (36/36, 100%) și la 29/36 (80.6%) – imposibilitatea vieții sexuale. Cariotiparea tuturor pacientelor a stabilit setul de cromozomi de sex feminin – 46, XX (Fig. 3.18).

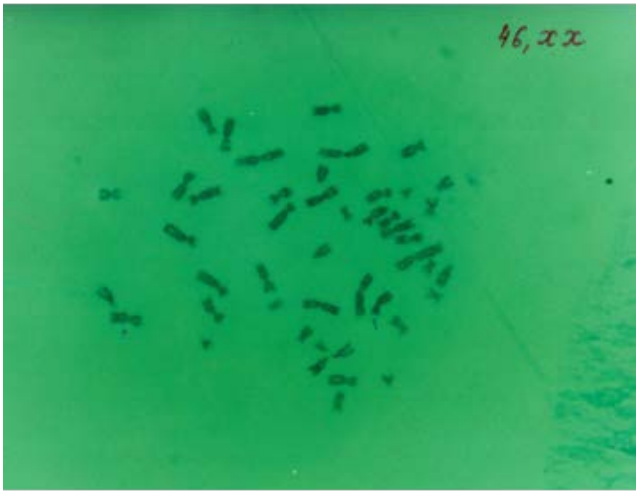

Fig. 3.18. Cariotipul în sindromul MRKH: 46, XX. Figura anterior publicată [8]

Fig. 3.19. Aspectul organelor genitale externe în sindromul MRKH (V5b)

Conform rezultatelor radiologice preoperator (USG, TC și IRM) s-a vizualizat lipsa uterului (rudimente uterine, categoria U4b sau U4a, conform VCUAM) și agenezia vaginului (V5b) (Fig. 3.19). În acest grup de paciente tipul I al sindromului MRKH (izolat, M0) se vizualiza statistic veridic ($p<0.0001$) mai frecvent, decât al doilea (MURCS) și a constituit respectiv – 28(77.8%) *vs.* 8(22.2%). În structura sindromului MURCS în 6(75%) cazuri au fost determinate malformații asociate ale sistemului urinar (categoria MR), ce a constituit 16.6% din numărul total de cazuri cu sindromul MRKH. Adăugător în două cazuri (25% în grupul MURCS și 5.6% din grupul total al sindromului MRKH) – au fost înregistrate anomalii asociate a sistemului urinar și a sistemului locomotor (categoria MRS). Printre uropatiile malformative ale

tractului urinar (n=8) mai frecvent s-a întâlnit agenezia rinichiului (7/8, 87.5%) și într-un caz (12.5%) – agenezia rinichiului cu ectopia pelvină a rinichiului unic (p=0.0101). Frecvența stabilită a anomaliilor asociate în sindromul MRKH pe deplin corespunde rezultatelor studiilor similare din acest domeniu [284, 286, 371].

Fig. 3.20. Incizarea orizontală în regiunea fosei vaginale

Fig. 3.21. Clivajul spaţiului recto-vezical. Figura publicată anterior [8]

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. Operația colpopoezei peritoneale este detaliat descrisă în literatura de specialitate [65, 148, 173, 308, 371], cu toate acestea este logic de a prezenta etapele principale ale acestei intervenții chirurgicale prin prisma utilizării tehnicilor raționale.

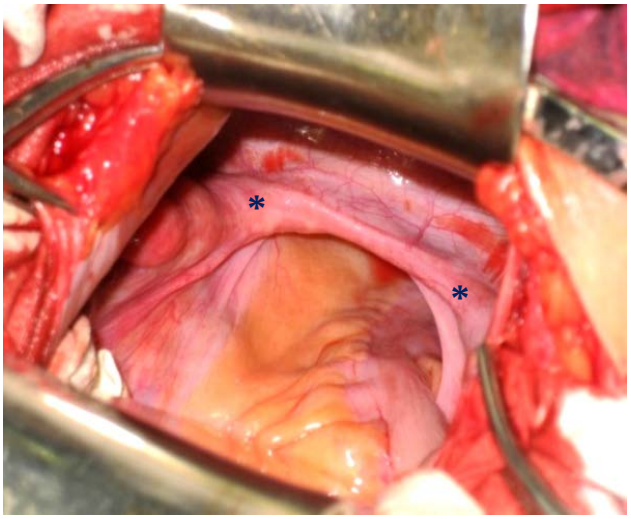

Fig. 3.22. Aspectul organelor bazinului mic în sindromul MRKH: rudimente uterine bilaterale - U4b (*). Figura publicată anterior [8]

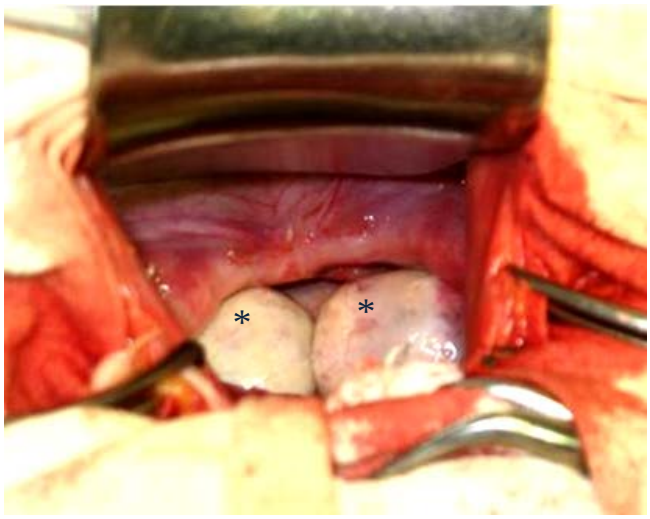

Fig. 3.23. Aspectul organelor bazinului mic în sindromul MRKH: ovare normal dezvoltate – A0(*). Figura publicată anterior [8]

Pacienta se plasează în poziţie litotomică, ce permite acces simultan la cavitatea abdominală şi regiunea vulvară. În cazul efectuării intervenţiei prin acces perineal separat

momentele operaţiei au fost incizia transversală a pielii de 3-4 cm pe linia dintre partea inferioară a labiilor mici la nivelul fisurei posterioare şi mai apoi cu degetele se formează tunelul între vezica urinară şi rect, neschimbând unghiul plasării degetelor (Fig.3.20, 3.21) [148, 255, 371].

Formarea tunelului rămâne cea mai responsabilă etapă având ca factor cauzat de riscul înalt de lezare a organelor adiacente – vezica urinară şi rectul. Unele subiecte sunt suspectate şi de alţi autori [148, 371]. Canalul dat se formează până la peritoneul spaţiului Douglas, ultimul se fixează şi se retrage în tunelul format. Cu o incizie transversală se deschide peritoneul care se adaptează de marginile inciziei pielii pe perineu. Fornixul vaginal se formează la o distanţă de 10-12 cm mai sus de incizia pielii pe perineu, fiind utilizate suturi în formă de pungă sau cu fire separate, ce permite de a efectua un vagin adecvat pentru viaţa sexuală.

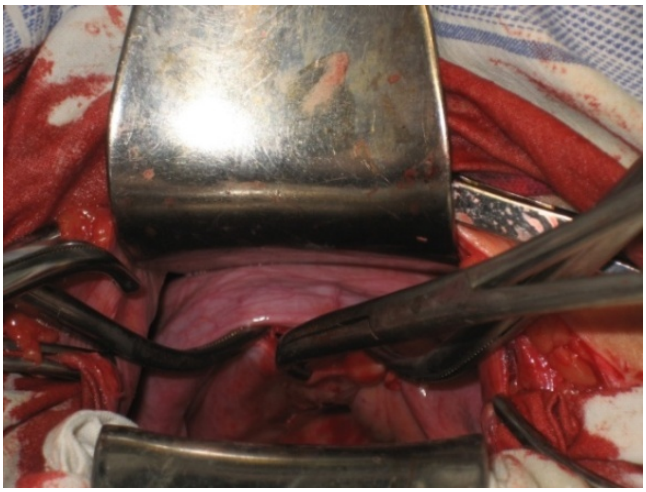

Fig. 3.24. Fixarea peritoneului

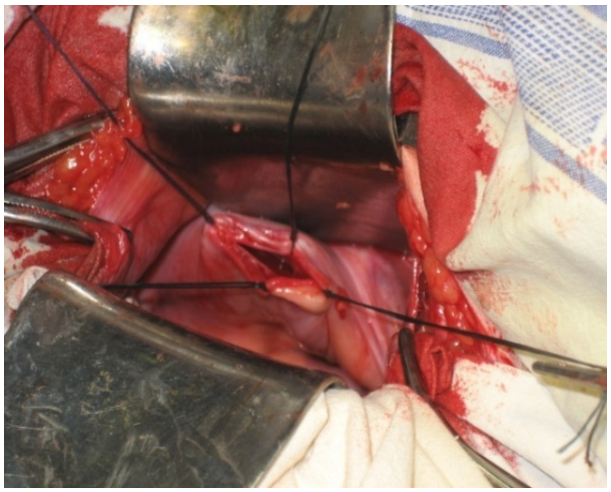

Fig. 3.25. Incizia şi fixarea peritoneului. Figura publicată anterior [8]

Atunci când se utilizează abordurile chirurgicale duble se efectuază iniţial laparotomia tip Pfannenstiel sau laparoscopie, se examinează organele bazinului mic: rudimentele uterine, ovarele și trompele (Fig. 3.22, 3.23). Mai apoi se recurge la etapa perineală, care constă în formarea tunelului între vezica urinară şi rect, etapele căreia au fost deja elucidate. Un moment destul de important este identificarea mobilităţii peritoneului care se efectuază cu un manipulator din partea perineului şi se plasează spre cavitatea abdominală în cazul efectuării lapartotomiei, iar în cazul aplicării laparoscopiei acest moment se efectuază prin plasarea lui spre tunelul format. Folosirea laparoscopiei permite vizualizarea mai bună a peritoneului prin iluminarea lui cu sursa de lumină [148].

Din partea cavităţii abdominale se va inciza transvesal peritoneul în partea lui proeminentă şi se fixează marginile cu patru fire sintetice resorbabile (catgut, Vicryl®, Dexon®) separate (Fig. 3.24, 3.25). Aceste suturi se deplasează apoi prin tunelul format şi se fixează de marginile inciziei pielii pe perineu (Fig. 3.26, 3.27). La necesitate se mai aplică suturi separate pentru stoparea sângerării. Etapa finală constă în formarea fornixului vaginului artificial prin aplicarea suturilor separate resorbabile care unesc peritoneul vezicii urinare cu rudimentele uterine şi

peritoneul ce acoperă pereţii laterali a bazinului mic şi colonului sigmoid. Fixarea boltei de rudimentele uterine previne prolapsul vaginului artificial [148].

Lungimea şi volumul vaginului artificial este suficientă pentru întroducerea valvei vaginale. La sfârşitul operaţiei se depistează o retractare a pielii perineului în direcţia vaginului artificial şi respectiv orificiul extern al uretrei se deplasează în adâncul vaginului format. Acest moment poate împiedica cateterizarea vezicii urinare în perioada postoperatorie, din acest motiv se plasează cateterul Foley pe 1-2 zile [148, 371]. Tamponada vaginului artificial nu se efectuează, dilatarea lui se începe de la a 7-a zi postoperator cu valva ginecologică, şi se prelungeşte în condiţiile de casă prin activitate sexuală regulată.

Fig. 3.26. Fixarea peritoneului de intrarea în vagin

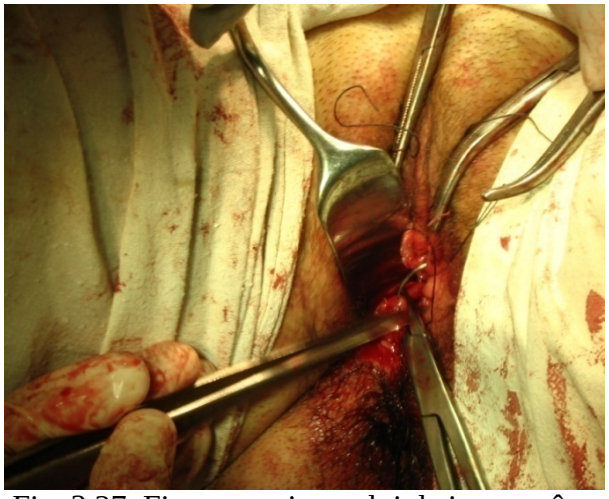

Fig. 3.27. Fixarea peritoneului de intrarea în vagin. Figura publicată anterior [8]

Experienţa acumulată în corecţia chirurgicală a ageneziei vaginului cu folosirea abordurilor prin laparoscopie sau laparotomie a demonstrat un spectru destul de larg al variantelor anatomice ale localizării organelor bazinului mic în sindromul MRKH şi actualmente s-a creat o tendinţă în studierea mult mai detaliată a subcategoriilor acestei malformaţii [286].

Astfel, 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) şi 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) şi se întâlneau respectiv în 16(84.2%) *vs*. 3(15.8%) cazuri (p=0.0017). O tendinţă similară se urmărea şi în aprecierea vizuală a ovarelor. În majoritatea cazurilor se determinau ovare normale situate bilateral şi foarte rar hipoplazia unilaterală (categoria A2a, n=1) sau aplazia (categoria A3a, n=1), respectiv - 17/19(89.5%) *vs*. 2/19(10.5%), diferenţa 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) şi în special în tipul II (MURCS) din partea ageneziei rinichiului (categoria MR).

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.3.28, 3.29) a fost stabilit că miometrul rudimentelor uterine are o structură normală. Datele obținute au fost confirmate mai târziu în literatura din străinătate în baza studiilor imunohistochimice [17, 312].

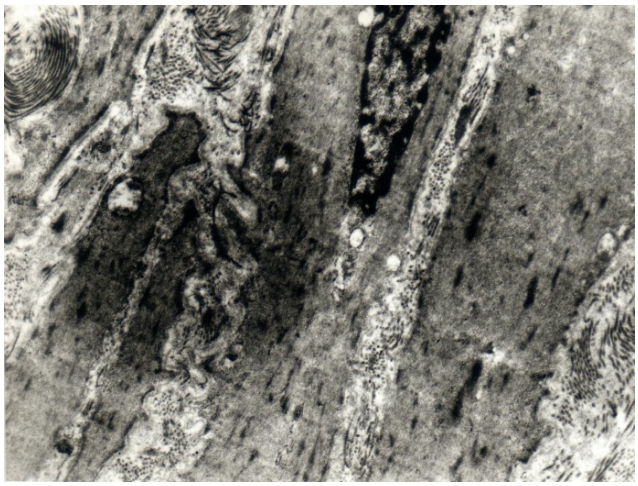

Fig. 3.28. Miocite fusiforme cu miofilamente abundente în citoplasmă și fibre de colagen intermiocitare (mărirea x 9500)

Fig. 3.29. Miocite cu numeroase miofilamente în citoplasmă, înconjurate de fibre colagene (mărirea x12000)

În timpul efectuării colpopoezei peritoneale, în 3(8.3%) cazuri au survenit unele accidente la etapa formării tunelului în spaţiul recto-vezical, inclusiv în 2(5.6%) – lezarea vezicii urinare iar în alt caz (2.8%) – lezarea vezicii urinare şi rectului. În toate cazurile a fost efectuată suturarea leziunilor cu aplicarea suturilor sintetice monofilamente, fără complicaţii în perioada postoperatorie precoce şi la distanţă. Frecvenţa lezării vezicii urinare şi rectului nu deferă de alte studii analogice [258, 371]. Pacientele au fost externate la domiciliu la a 8-a a 11-a zi postoperator în stare satisfăcătoare, în mediu 8.9±0.2 zile, cu examinare trimestrială ulterioară.

Rezultatele obținute în acest studiu au fost publicate anterior [8] și sunt protejate prin certificatul dreptului de autor (Seria OŞ Nr.5289 din 10.02.2016).

Conchidem că în baza studiului propriu și analizei sistematice a literaturii de specialitate trebuie de formulat câteva poziții principiale în corecția chirurgicală a ageneziei vaginului în sindromul MRKH ca: utilizarea peritoneului bazinului mic pentru formarea vaginului artificial permite evitarea unor complicații potențiale, care sunt legate de folosirea segmentelor tractului gastro-intestinal și se va evita înlăturarea „profilactică” a rudimentelor uterine în timpul colpopoezei, deoarece: (a) lipsesc date veridice, efectuate conform principiilor medicinii bazate pe dovezi despre interdependența rudimentelor uterine cavitare cu durerile pelvine ciclice la pacientele cu sindromul MRKH [307, 312]; (b) extirparea rudimentelor uterine poate în mare măsură să provoace devascularizarea ovarelor [148]; (c) experiența acumulată în efectuarea

colpopoezei peritoneale în cazul distopiei pelvine a rinichiului, demonstrează că această anomalie nu este o contraindicație absolută pentru efectuarea operației după metoda Davydov [148].

3.4. Particularitățile anatomo-funcționale ale neovaginului și calitatea vieții în perioada tardivă după corecția chirurgicală a sindromului MRKH

Unul din aspectele cardinale ale tratamentului chirurgical al ageneziei vaginului (sindromului MRKH) este obținerea unui rezultat anatomic și funcțional adecvat [143, 371, 381]. La etapele inițiale ale colpopoezei chirurgicale, criteriul principal al aprecierii eficacității corecției chirurgicale ale ageneziei vaginului în sindromul MRKH a fost rezultatul anatomic [95, 190, 255], iar lipsa instrumentelor aprecierii eficacității funcționale a tratamentului nu permiteau evaluarea mai obiectivă a rezultatelor intervențiilor chirurgicale în perioada postoperatorie tardivă [95, 128, 268, 368].

Odată cu elaborarea scorurilor pentru aprecierea calității vieții după formarea vaginului artificial, în literatura din străinătate s-a evidențiat o tendință în studierea rezultatului funcțional (sexualității, stării psiho-emoționale a calității vieții) după diferite metode de corecție ageneziei vaginului în sindromul MRKH [93, 94, 128, 148, 255, 258]. Totuși, după părerea marii majorități a experților în corecția chirurgicală al malformațiilor genitale sunt indispensabile studii suplimentare în acest domeniu în legătură cu necesitatea sandardizării metodelor de tratament al ageneziei vaginului în sindromul MRKH [95, 119, 143, 217, 258]. Astfel, cercetările recente în aprecierea obiectivă a rezultatelor anatomice și funcționale ale colpopoezei chirurgicale trebuie considerate argumentate.

În acest context a fost efectuată evaluarea rezultatului anatomic al colpopoezei 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±0.9mm (95% CI:8.50–12.22), iar postoperator indicele dat a constituit – 99.4±1.1mm (95% CI:97.28–101.6), diferența este statistic veridică ($p<0.0001$). Lungirea medie a vaginului a constituit + 89.1±1.3mm (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 permiabil pentru două degete (≈ 3-4 cm) (Fig.3.30).

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 ≈ 10–30% (Fig.3.31), 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 (Fig.3.32). Datele obținute a termenilor de epitelizare finisată după colpopoeza peritoneală corespund întocmai cu datele studiilor similare, publicate în literatura de specialitate anglo-saxonă [85, 148]. În acest aspect trebuie de precizat că în unele studii se raportează despre finisarea epitelizării neovaginului spre sfârșitul lunilor 3-6 [174]. Însă cauzele unei transformări atît de rapide nu sunt pe deplin elucidate și se presupune o posibilă acțiune a vascularizării lambourilor peritoneale în procesul de epitelizare [148].

Fig. 3.30. Aprecierea rezultatului anatomic după colpopoeza peritoneală. Figura publicată anterior [8]

Fig. 3.31. Cromovaginoscopie (testul Schiller): epitelizarea parțială a neovaginului

Una din complicațiile locale potențiale a neovaginoplastiei este apariția granulațiilor pe linia de sutură și a căror frecvență după datele literaturii este de 23% [258, 371]. În cercetarea noastră această complicație s-a întâlnit în 2/36(5.6%) cazuri și doar la utilizarea așa numitelor materiale de sutură „clasice” (catgut) pe când la utilizarea celor sintetice (Vicryl®, Dexon®) (2/23, 8/7% *vs.* zero, p=0.5254) nu au fost prezente. Totodată, granulațiile pe linia de sutură erau prezente numai în perioada epitelizării incomplete a neovaginului, ce a necesitat aplicarea locală repetată a azotatului de argint. Printre complicațiile din perioada tardivă după toate metodele de colpopoeză au fost stenozele (obliterările) neovaginului, care au constituit 12% [258]. La pacientele care au efectuat colpopoeza peritoneală astfel de complicații nu s-au înregistrat *(zero).*

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%) – cocică ($p<0.0001$). La aprecierea acidității mediului vaginului (Fig.3.33) a fost stabilit că indicele mediu al pH a constituit 6.5±0.02 (de la 6.2 până la 6.8), ce corespunde datelor altor studii, unde a fost utilizată metoda formării neovaginului după McIndoe [190].

Fig. 3.32. Cromovaginoscopie: epitelizare finisată după colpopoeza peritoneală (testul Schiller pozitiv 100%). Figura publicată anterior [8]

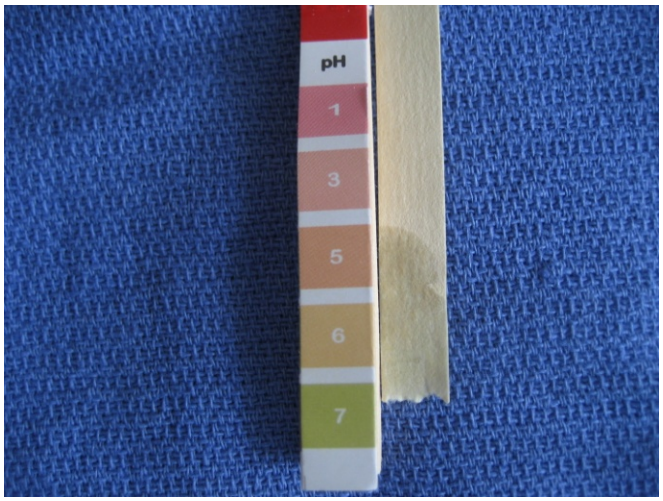

Fig. 3.33. pH-metrie a neovaginului: mediu slab-acid

Una dintre cele mai intensiv sudiate probleme se referă la procesul (mecanismul) epitelizării neovaginului după diferite metode de colpopoeză [85, 148, 211, 212]. Este cunoscut faptul, că trofica și generarea epiteliului vaginal este în dependență directă de nivelul hormonilor sexuali și în primul rând al estrogenilor. Din cele două tipuri de receptori de estrogeni cunoscuți (ERα și ERβ) cea mai mare importanță o are primul, deoarece este dovedită responsabilitatea lor pentru acțiunea estrogenilor. Ținând cont de acest fapt se poate de presupus participarea estrogenilor în procesul de epitelizare a neovaginului după colpopoeză. Cu toate acestea, expresia ERα în țesuturile neovaginului rămâne să fie o problemă foarte puțin studiată și până în prezent în literatura de specialitate acest aspect este descris numai după metoda Abbé-McIndoe cu aplicarea celulozei oxigenate [211, 212].

Ținând cont de lipsa datelor de expresie a ERα în țesuturile neovaginului după colpopoeza peritoneală, în cadrul acestui studiu au fost efectuate examinări imunohistochimice (a receptorilor de estrogeni – ERα și progesteron – Pr) la șapte paciente în diferite perioade după intervenția chirurgicală și rezultatele au fost comparate cu bioptatele neovaginului de la pacientele de aceeași vârstă, care au suportat intervenții pe vagin (n=7). În ambele grupe

bioptatele 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 bioptatelor neovaginului după colpopoeza peritoneală, a fost stabilit că în toate cazurile pereții sunt acoperiți cu epiteliu scuamos stratificat (Fig.3.34, 3.35) care nu se deosebește după structură de epiteliul vaginului femeilor sănătoase cu o mică diferență în unele preparate unde s-a depistat subțierea lui.

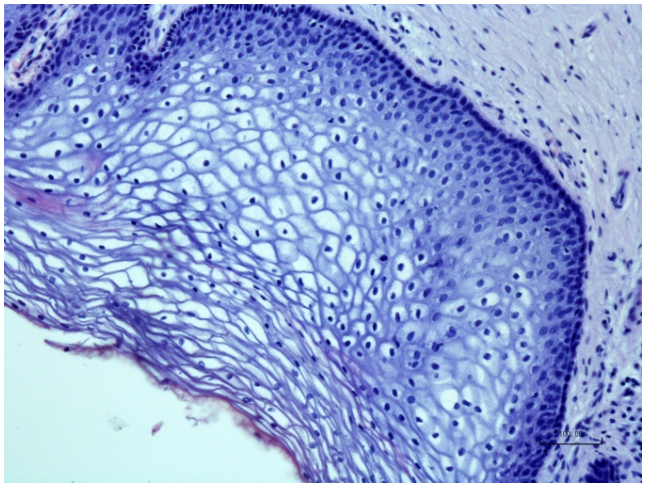

Fig. 3.34. Aspecte morfologice de normă a zonei de frontieră epitelial-conjunctivă a vaginului (coloraţie H&E x25)

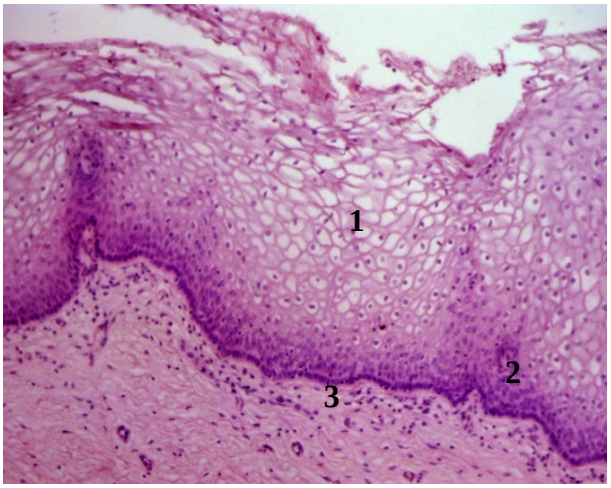

Fig. 3.35. Zona epitelial-conjuncivă a neovaginului: (1) stratul epitelial pavimentos necornificat; (2) zona corionului epitelial; (3) submucoasa cu elemente discrete limfocitare la nivelul de frontieră cu corionul (coloraţie H&E x75)

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 ERα în stratul celulelor bazale (SCB) şi zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului. Totodată, în țesutul stromal se determina expresia ERα cu fibroblaști și celule endoteliale. În cazul evaluării cantitative a expresiei ERα în epiteliul neovaginului în comparație cu norma au fost stabilite diferențe statistic veridice în dependență de zona localizării acestora.

Astfel, în stratul celulelor bazale (SCB) acest indice a constituit – 36.1±3.6% (95% CI:27.11–44.89) *vs*. 76.1±3.1% (95% CI:68.35–83.65) (p=0.0006), în zona profundă (ZP) respectiv – 33.1±3.5% (95% CI:24.48–41.81) *vs*. 81.1±2.4% (95% CI:75.13–86.87) (p<0.001) iar în zona medie (ZM) – 27.4±2.8% (95% CI:20.61–34.24) *vs*. 64.5±3.4% (95% CI:55.92–72.94) (p=0.0021). În același timp în zona superficială (ZS) – a fost înregistrată lipsa sau nuclee unice. Astfel, trebuie de menționat, că pentru această perioadă este caracteristică o hipoestrogenie locală relativă (↓ ERα), care coincide cu o grosime mai mică a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului.

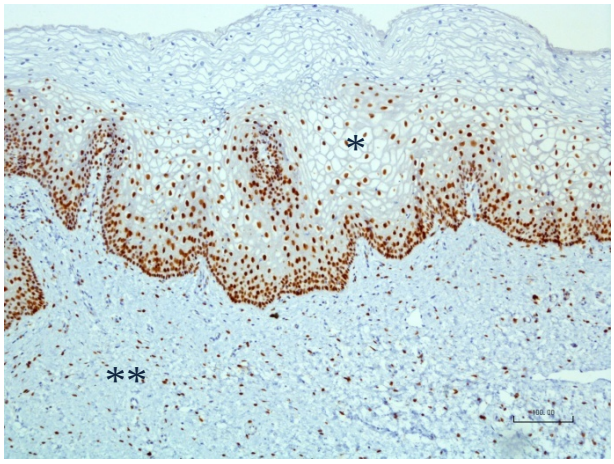

Fig. 3.36. Imunohistochimia (ERα): expresia nucleelor receptorilor de estrogeni în epiteliul neovaginului (*) și țesutului stromal (**). (DAB x10)

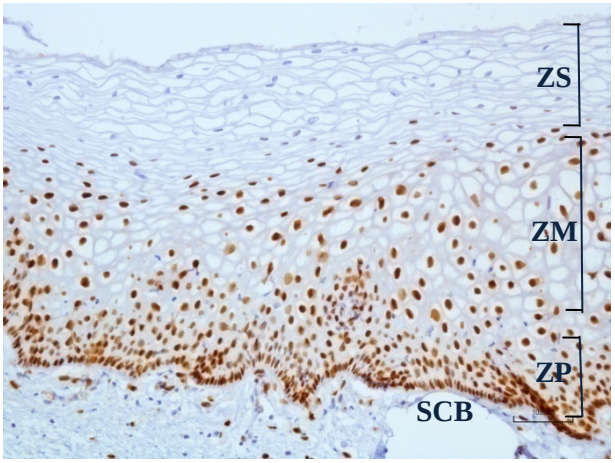

Fig. 3.37. Imunohistochimia (ERα): expresia nucleelor receptorilor de estrogeni în diferite straturi ale epiteliului neovaginului (DAB x20)

În același timp, examenul imunohistochimic al expresiei ERα în mucoasa neovaginului (>10 ani după operație) a demonstrat egalarea raportului numărului celulelor pozitive din diferite zone ale epiteliului scuamos stratificat al neovaginului (Fig.3.36, 3.37) în comparație cu micropreparatele de control. Evaluarea studiului imunohistochimic la receptorii de progesteron a stabilit o expresie slabă a celulelor unice, plasate în stratul bazal și stromă (Fig.3.38, 3.39).

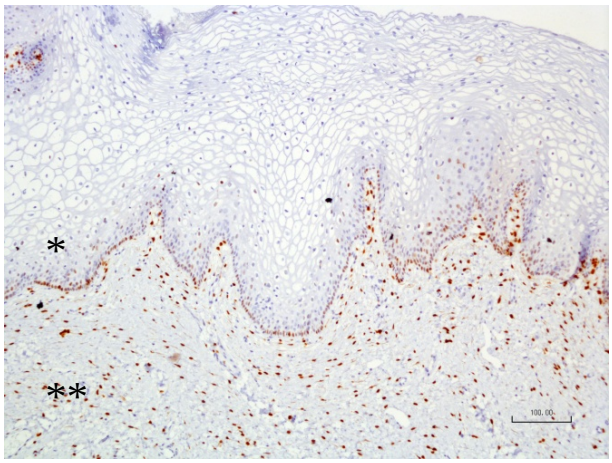

Fig. 3.38. Imunohistochimie (Pr): expresia slabă a receptorilor de progesteron în epiteliul neovaginului (*) și țesutul stromal (**) (DAB x10)

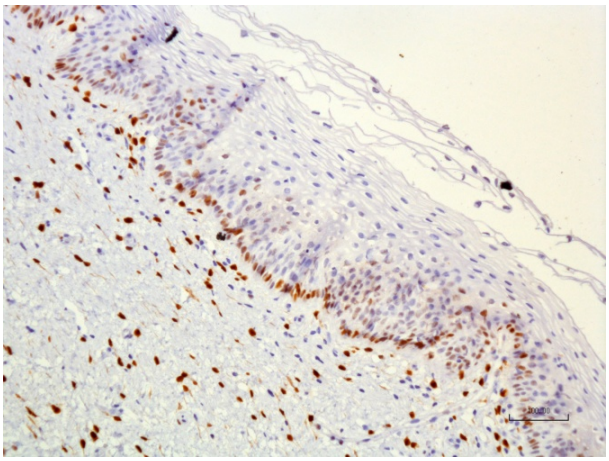

Fig. 3.39. Imunohistochimie (Pr): expresie slabă a receptorilor de progesteron în țesutul bazal al celulelor epiteliului neovaginului (DAB x20)

Reeșind din datele obținute putem conchide, că epitelizarea neovaginului în colpopoeza peritoneală este cauzată de câteva mecanisme principale: (1) colonizarea și proliferarea keratinocitelor din vestibulul vaginului; (2) metaplazia mezoteliului peritoneului; (3) metaplazia țesutului stromal și celulelor stem. După finisarea epitelizării neovaginului, trofica și generarea epiteliului vaginal se află în dependență directă de nivelul estrogenilor.

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) a QOL în perioada postoperatorie după colpopoeza peritoneală (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Indicii calității vieții după Female Sexual Function Index (FSFI) până și după colpopoeza peritoneală (n=29)

Indicele	**Până la operație**	**După operație**	**Veridicitatea**
Dorinţa	2.9±0.2 (95% CI:2.439–3.313)	4.7±0.1 (95% CI:4.465–4.935)	p<0.0001
Excitare	2.6±0.2 (95% CI:2.249–2.902)	4.9±0.1 (95% CI:4.627–5.073)	p<0.0001
Lubrifiere	1.9±0.1 (95% CI:1.789–2.204)	4.1±0.1 (95% CI:3.914–4.341)	p<0.0001
Orgasm	2.2±0.1 (95% CI:1.917–2.387)	4.7±0.1 (95% CI:4.439–4.939)	p<0.0001
Satisfacție	2.4±0.2 (95% CI:2.062–2.793)	5.2±0.1 (95% CI:4.952–5.493)	p<0.0001
Durere	1.7±0.1 (95% CI:1.524–1.896)	4.3±0.1 (95% CI:4.089–4.533)	p<0.0001
Total FSFI	13.7±0.6 (95% CI:12.43–15.05)	27.9±0.5 (95% CI:26.83–28.97)	p<0.0001

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).

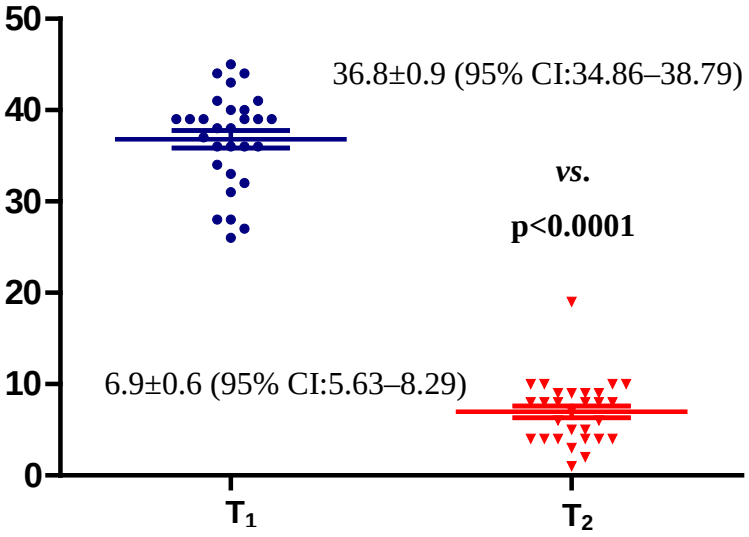

Fig. 3.40. Indicii sistemului de puncte FSDS-R în perioada pre- (T_1) și postoperatorie (T_2). Figura publicată anterior [8]

Rezultatele obținute la evaluarea QOL după colpopoeza peritoneală sunt comparabile cu alte studii similare [148, 379, 380]. O tendință asemănătoare în îmbunătățirea statistic veridică a calității vieții a fost stabilită și la aplicarea sistemului de puncte FSDS–R (Fig.3.40). 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). Rezultatele acestui studiu au fost publicate anterior [8] și sunt protejate prin certificatul dreptului de autor (Seria OŞ Nr.5289 din 10.02.2016).

Așadar, făcând bilanțul evaluării rezultatelor precoce și la distanță ale colpopoezei peritoneale în corecția ageneziei vaginului în sindromul MRKH, această metodă trebuie considerată destul de efectivă în stabilirea unui rezultat anatomic și funcțional adecvat, ce permite îmbunătățirea calității vieții și reabilitării medico-sociale a pacientelor.

3.5. Tumorile ovariene în perioada tardivă după tratamentul chirurgical al sindromului MRKH

Supravegherea pacientelor cu sindromul MRKH la diverse etape după stabilirea diagnosticului, inclusiv după diferite metode de colpopoeză, a demonstrat că în unele cazuri au fost depistate atât patologii benigne cât și maligne ale ovarelor, rudimentelor uterine și trompelor [4, 36, 74, 262, 351]. În literatura de specialitate printre tumorile benigne mai des sunt raportate

cazuri de leiomiom al rudimentelor uterine sub formă de descriere a unor cazuri unice [118, 152, 157, 188, 205, 227, 231, 233, 297, 366]. Mai apoi endometrioza bazinului mic [107, 134, 266], dar un interes deosebit au tumorile ovariene [4, 36, 74, 218, 262]. În legătură cu cele menționate mai sus, considerăm de perspectivă cercetărilor ulterioare este în ceea ce privește elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament oportun al patologiei ovarelor, rudimentelor uterine și trompelor în sindromul 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, iar în al doilea caz - tumoare din celulele Sertoli-Leydig. 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).

Căutările în bazele de date PubMed, MedLine și Google Scholar au demonstrat că anterior în literatura mondială nu a fost descrisă apariția disherminomului ovarian în sindromul MRKH. Mai mult ca atât, în literatura de specialitate este descris numai un singur caz de tumoare ovariană din celulele Sertoli-Leydig în această anomalie, publicată de Pommerenke F. (1994) în revista germană *Zentralbl Gynakol* [4]. Ținând cont de unicitatea observațiilor (tumori ovariene rare în combinare cu sindromul MRKH) și diferența în metodele de diagnostic și tratament este rațional de a prezenta descrierea cazurilor clinice separat, cu discuția ulterioară în contextul datelor de literatură publicate.

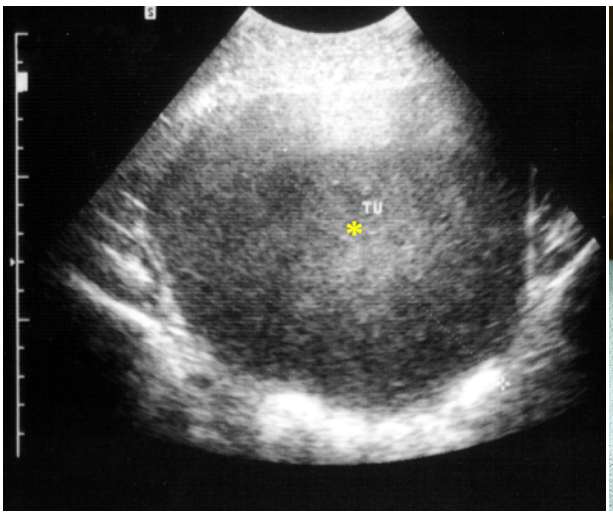

Fig. 3.41. USG transabdominală: formațiune solidă (*) în bazinul mic 20x15 cm. Figura publicată anterior [262]

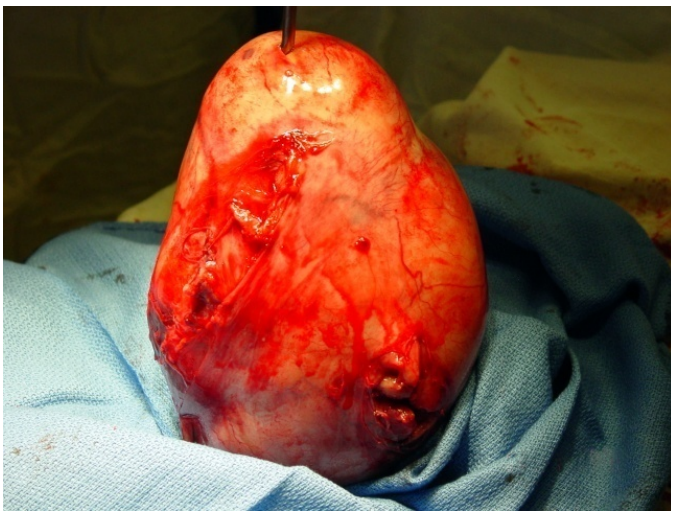

Fig. 3.42. Tumoarea ovarului stâng s-a luxat în plaga laparotomică. Figura publicată anterior [262]

În secția de ginecologie chirurgicală a IMSP IM și C s-a internat pacienta de 35 ani s-a adresat cu acuze la dureri permanente în regiunea inferioară a abdomenului pe perioada ultimilor trei luni și o dispareunie gravă. Anamnestic s-a stabilit, că zece ani în urmă în legătură cu sindromul MRKH a fost operată, efectuată colpopoeză peritoneală laparoscopic asistată după

metoda Davydov. Fiind examinată clinic la examenul bimanual, neovaginul format cu un rezultat anatomic bun (lungimea 8 cm, liber permiabil pentru două degete), dar se palpează o formațiune tumorală tuberoasă, presacrală cu diametrul de aproximativ 20 cm care atinge regiunea ombilicului, fiind parțial mobilă, dureroasă. Rezultatele analizelor biochimice fără careva modificări. Marcherii oncologici: CA 125 – 127 U/ml, β-hCG – 53 mIU/ml.

La ultrasonografia transabdominală și transvaginală (Fig.3.41) se vizualizează o formațiune tumorală solidă în bazinul mic (dimensiunile 20x15 cm), lichid în cavitatea abdominală lipsește. Diagnosticul de prezumție „miom al rudimentelor uterine?" „tumoare ovariană?". Se intervine chirurgical programat sub anestezie generală se practică laparotomia mediană inferioară. La revizie a fost depistată o formațiune solidă (Fig.3.42), cu dimensiunile de 20x15x10.5 cm, cu sediul din ovarul stâng. Cele două rudimente uterine și ovarul drept neafectate. Lichid în cavitatea abdominală și limfoadenopatie lipsește.

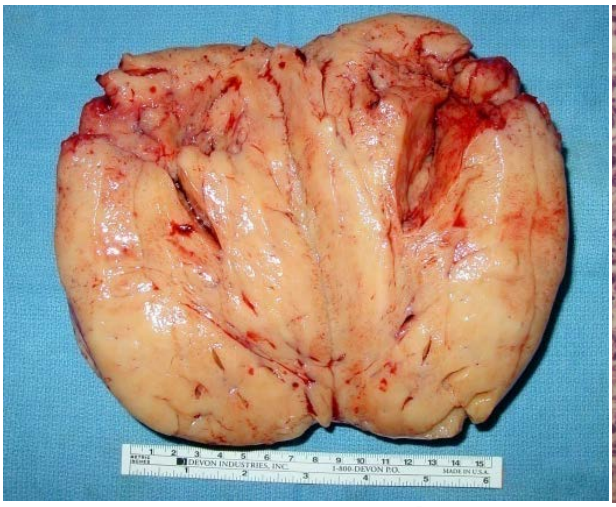

Fig. 3.43. Macropreparatul tumorii înlăturate în secțiune. Figura publicată anterior [262]

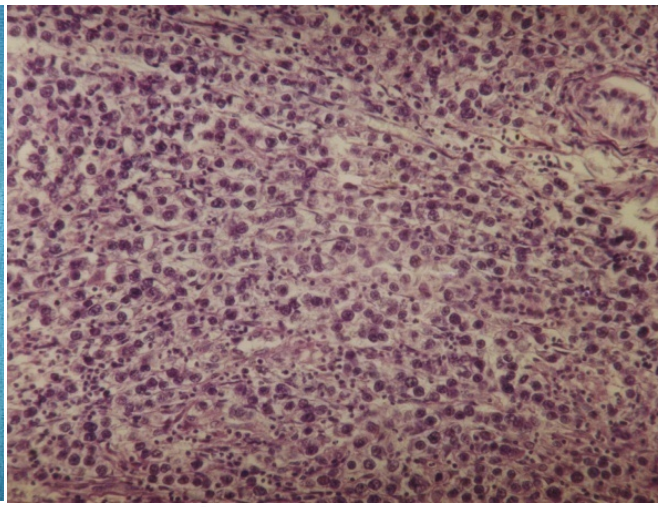

Fig. 3.44. Disherminom ovarian (H&E, x40). Figura publicată anterior [262]

A fost efectuată salpingo-ovarectomie bilaterală cu tumoră, extirparea rudimentelor uterine și omentectomie, drenarea cavității abdominale. Examenul macroscopic a piesei (în secțiune): tumora are o structură lobară, culoare gălbui-surie cu arii de îmbibiție hemoragică (Fig.3.43).

Examenul morfopatologic: tumora constă din celule mari rotungite sau poligonale, cu un nucleu mare, moderat hipercrom și cu o citoplasmă deschisă abundentă, ușor lipsită de conținut. Celulele sunt situate în alveole sau în cordoane printre stroma abundent fibroasă sau hialinizată. Concluzie: disherminom ovarian (Fig.3.44, 3.45). La examenul imunohistochimic s-a stabilit: (1) expresie membranoasă difuză la CD 117 (m++) (Fig.3.46); (2) expresie membranoasă (m+++) și citoplasmatică (cyt+++) difuză pronunțată la vimentin (Fig.3.47); expresie difuză

moderată și slabă membranoasă (m++/+) și citoplasmatică (cyt++/+) la PLAP (Fig.3.48). În așa mod datele microscopiei cu lumină și profilul imunohistochimic totalmente corespund caracteristicelor disherminomului ovarian – semne de malignizare.

Perioada postoperatorie fără particularități. Externată în stare satisfăcătoare pentru tratament adjuvant la Institutul Oncologic. Ulterior au fost efectuate patru cure de chimioterapie adjuvantă fără recidivare în perioada postoperatorie la distanță.

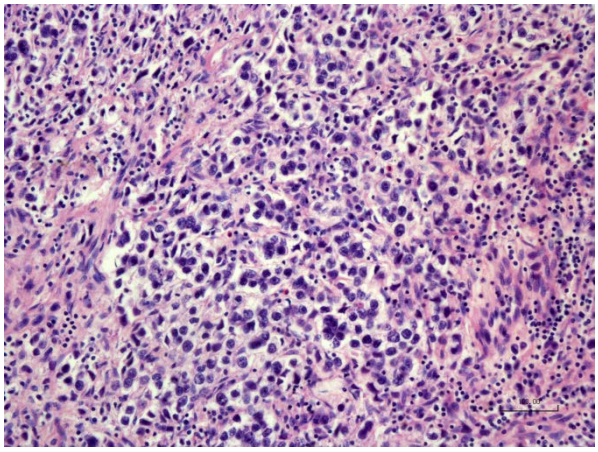

Fig. 3.45. Disherminom ovarian (H&E, x20)

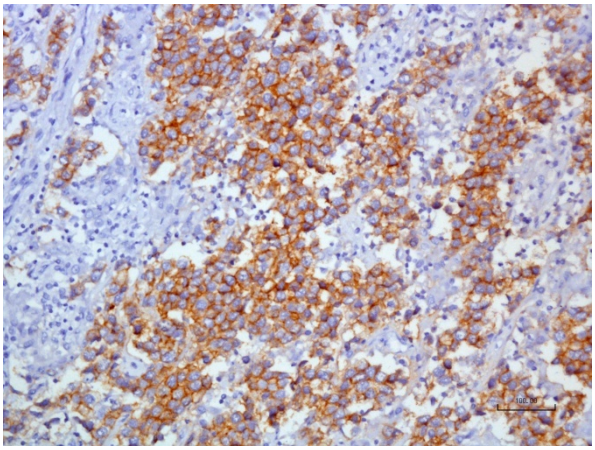

Fig. 3.46. Imunohistochimie (CD 117): expresie membranoasă difuză (DAB x20)

Analogând cazul clinic dat menționăm, că cele mai des întâlnite formațiuni tumorale solide în sindromul MRKH sunt cele ale rudimentelor uterine. Pentru prima dată prezența miomului în rudimentele uterine în sindromul MRKH a fost publicat de Beecham CT și Skiendzielewski J în anul 1977 [4], iar actualmente frecvența lor în sindromul MRKH a crescut considerabil [118, 152, 157, 188, 205, 227, 231, 233, 297, 366].

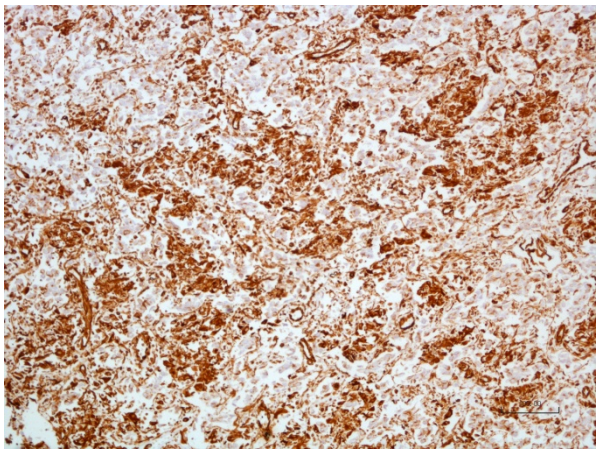

Fig. 3.47. Imunohistochimie (vimentin): expresie membranoasă și citoplasmatică difuză pronunțată (DAB x10)

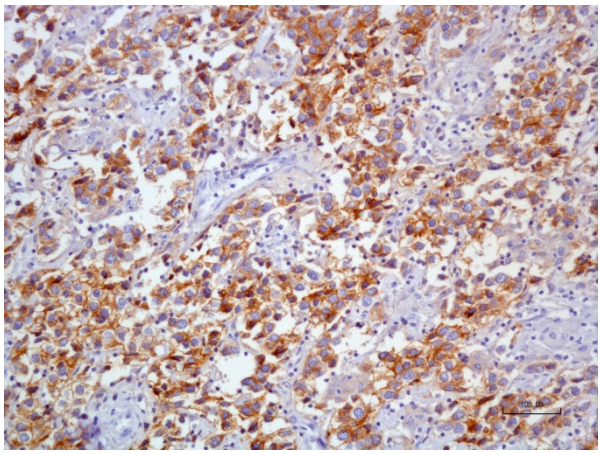

Fig. 3.48. Imunohistochimie (PLAP): expresie membranoasă și citoplasmatică moderată și slabă (DAB x20)

Am evaluat frecvența formațiunilor tumorale în baza de date PubMed, MedLine și Google Scholar cu cuvintele-cheie (MeSH Terms): “Mayer-Rokitansty-Küster-Hauser syndrome”,

“leiomyoma” și “fibroid”, care conform literaturii mondiale de specialitate, este de 32 de cazuri de leiomiom al rudimentelor uterine în sindromul MRKH [4]. Caracteristica generală a cazurilor clinice de miom al rudimentelor uterine în sindromul MRKH, publicate în perioada 2000-2015 este prezentată în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Caracteristica generală a pacientelor cu miom al rudimentelor uterine în sindromul MRKH (aa.2000-2015) [4]

Autorul, anul	Vârsta	Termenul după diagnosticul sindromului MRKH (ani)	Dimensiunile tumorii (cm)	Volumul operației	Histologia
Tsin D.A. et al. (2000)	36	NR	8.5	ME LSC	leiomiom
Edmonds D.K. (2003)	70	54	10	ME+ERU	leiomiom
Deligeoroglou E. et al. (2004)	42	24	5.9x5.5	ME LSC+ERU	leiomiom
Deligeoroglou E. et al. (2004)	38	21	4.8x3.6	ME LSC+ERU	leiomiom
Jadoul P. et al. (2004)	42	23	9.8x7.6x8	ME LSC+ERU	leiomiom
Ito Y. et al. (2006)	30	20	5	ME LSC+ERU	leiomiom
Papa G. et al. (2008)	47	24	15x12x9.5	ME	leiomiom
Lamarca M. et al. (2009)	35	15	3x2, 5.2x4.3	ME+ERU	leiomiom
Lanowska M. et al. (2009)	39	20	8.5	ME LSC+ERU	leiomiom
Fukuda J. et al. (2010)	50	31	7	HE+SOEB	leiomiom
Deka D. et al. (2011)	16	-	3x2.5	ME LSC+VP	leiomiom
Fletcher H.M. et al. (2012)	28	10	11.2x6.5x8	ME+ERU	leiomiom
Fletcher H.M. et al. (2012)	34	14	6	ME+ERU	leiomiom
Rawat K.S. et al. (2013)	35	16	3x2	ME	leiomiom
Salman S. et al. (2013)	41	20	6x5	ME	leiomiom
Kundu K. et al. (2014)	40	12	9.1x6.7x8.7	HE+SOEB	leiomiom
Türkyilmaz E. et al. (2014)	29	6	8	ME	leiomiom
Hasegawa A. et al. (2015)	40	21	11.5x10.5x6.5 6.8x5.9x5.8 5.3x4.4x4.0	HE+SOEB	leiomiom

NR – neraportat; ME LSC – miomectomie laparoscopică; ERU – extirparea rudimentelor uterine; VP – vaginoplastie; HE – histerectomie; SOEB – salpingoovarectomie bilaterală

Vârsta medie a pacientelor rezolvate chirurgical cu miom al rudimentelor uterine în sindromul MRKH a constituit 38.4±2.6 ani (95% CI:32.97–43.92), sunt publicate cazuri unice de prezență a acestei patologii la femeile în menopauză și postmenopauză [131, 157]. Vârsta medie

a apariției miomului rudimentelor uterine după stabilirea sindromului MRKH a constituit 20.7±2.7 ani și a variat într-un diapazon destul de larg, de la 6 până la 54 de ani.

În miomul din cornul rudimentar pacientele au acuzat o simptomatologie de durere în regiunea inferioară a abdomenului de intensitate variabilă [157, 227, 231, 297, 366]. În literatura de specialitate sunt publicate cazuri de depistare incidentală a tumorilor prin ultrasonografie [152]. În tumorile cu dimensiuni mari ale miomului sunt caracteristice mărirea volumului abdomenului, dereglări de micțiune ca rezultat al sindromului compresiv. În literatura mondială au fost publicate - torsiunea leiomiomului rudimentelor uterine ca o complicație rară [152, 227].

În afară de examenul ecografic, în diagnosticul miomului rudimentelor uterine se folosește Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică [157, 227, 231, 366], care permit nu doar vizualizarea tumorii dar și stabilirea prezenței cavităților endometriale în rudimente [231]. De regulă, miomul este localizat în unul din cornurile rudimentare, pe când în literatură sunt publicate cazuri unice de tumori multiple situate în ambele rudimente [152, 227, 231, 366] cât și în ligamentele rotunde ale rudimentelor uterine. Degenerrarea chistică a miomului rudimentelor uterine simulează cancerul ovarian.

Tratamentul miomului rudimentelor uterine este chirurgical fiind utilizat abordul tradițional – laparotomia [152, 157, 227, 231, 366], cât și tehnici laparoscopice. Este determinat că tehnica laparoscopică poate fi utilizată atît în scop de diagnostic pentru cazurile dificile ale formațiunilor bazinului mic în cazul ageneziei vaginului, cît și de tratament – extirparea laparoscopică a tumorilor [231, 297].

Marea majoritate a autorilor în intervențiile chirurgicale în miomul uterin la pacientele cu sindromul MRKH miomectomia trebuie să fie suplinită cu extirparea rudimentelor uterine [227, 231, 366]. Recomandările date sunt justificate deoarece pot fi prezente recidivele leiomiomelor rudimentelor uterine.

La examenul histologic al tumorilor înlăturate, s-a constatat leiomiom inclusiv cu calcificare și degenerare chistică [152, 157, 227, 231, 297, 366], iar în unele cazuri în rudimente au fost prezente și cavități tapetate cu endometru funcțional [231]. La examenul imunohistochimic în țesutul leiomiomului rudimentelor uterine s-a observat o expresie pozitivă la receptorii de estrogeni și progesteron [157].

Considerăm că la pacientele cu formațiuni tumorale solide în sindromul MRKH este dictată necesitatea aplicării metodelor radiologice de diagnostic și evaluarea nivelului marcherilor tumorali (CA-125, β-hCG). Aceasta permite diagnosticul preoperator dar și planificarea volumului intervenției chirurgicale.

Observația a 2 – pacientă de 38 ani internată cu acuze la dureri permanente în regiunea inferioară a abdomenului pe o perioadă a 4 luni. Din anamneză a fost stabilit că 17 ani în urmă s-

a intervenit chirurgical pentru sindromul MRKH fiind efectuată colpopoeză peritoneală după metoda Davydov. La examenul bimanual neovaginul s-a găsit rezultat anatomic bun (lungimea 7 cm, liber permiabil pentru două degete). La palpare se determină o formațiune dur-elastică ∅≈10 cm în regiunea anexelor stângi, puțin dureroasă. Markerii biochimici și cei tumorali (Ca – 125, β-hCG) nu deferă de la normă.

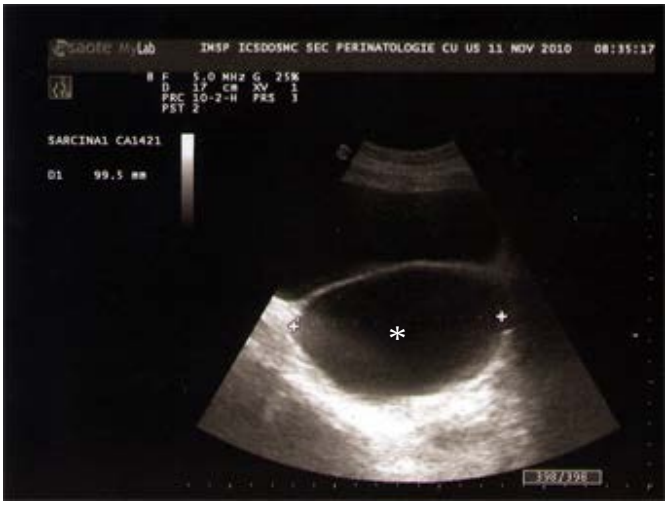

Fig. 3.49. Ultrasonografie: formațiune chistică a bazinului mic (*). Figura publicată anterior [36]

Fig. 3.50. Tomografie computerizată (proiecție axială): formațiune chistică a bazinului mic (*). Figura publicată anterior [36]

Ultrasonografia transabdominală și endovaginală (Fig.3.49) în regiunea anexelor stângi a evidențiat o formațiune chistică cu dimensiunile maxime de 99.5 mm, cu o capsulă subțire și conținut lichidian omogen. Tomografia computerizată spiralată (Fig.3.50, 3.51) a oferit prezența unei formațiuni chistice cu dimensiunile de 107x87x93 mm cu densitatea de 6 unități Hounsfield (H.U.). Alte date anormale în bazinul mic nu au fost prezente.

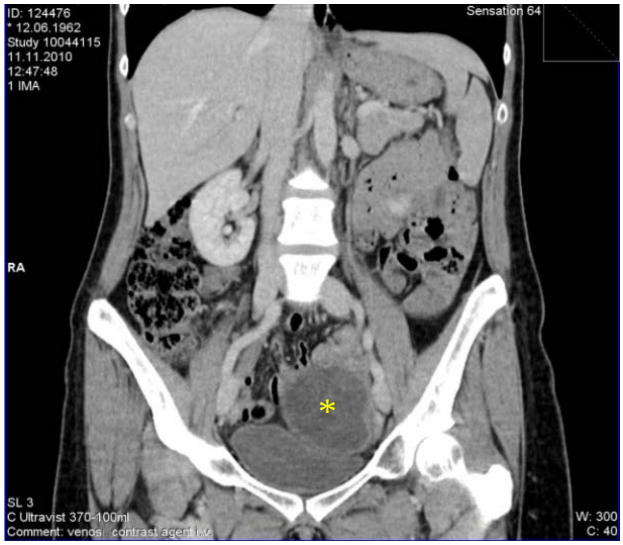

Fig. 3.51. Tomografie computerizată (proiecție frontală): formațiune chistică (*) a bazinului mic. Figura publicată anterior [36]

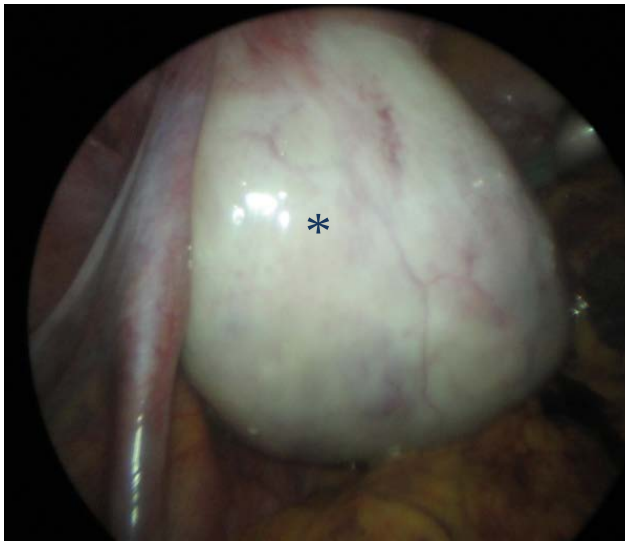
Fig. 3.52. Laparoscopie: formațiune chistică a ovarului stâng (*). Figura publicată anterior [36]

Pacienta a fost internată pentru intervenție chirurgicală programată. Sub anestezie generală s-a efectuat anexectomie laparoscopică pe stânga, fără particularități tehnice. La revizie în ovarul stâng s-a determinat o formațiune chistică (Fig.3.52) de culoare albicioasă cu o suprafață netedă. Ovarul contralateral de dimensiuni normale (fără patologie). Macropreparatul înlăturat a fost plasat în Endobag™ 5" x 8" Specimen Retrieval System (Covidien) și extras din cavitatea abdominală prin portul lateral. Drenajul pelvin.

Examenul macroscopic evidențiază o formațiune chistică a ovarului stâng (Fig.3.53), prezentată cu pereții capsulei subțiri de o culoare gălbuie cu o suprafață relativ netedă. Examenul microscopic (Fig.3.54) în majoritatea pieselor histologice ale ţesuturilor din zonele de consistenţă mai solidă şi din cele chistice s-a evidențiat o gamă largă de modificări manifestate prin zone de structuri glandular-tubulare frecvent fiind circumscrise de capsulă sau fără aceasta, cu o diferenţiere redusă, înglobate în stromă preponderent din ţesut conjunctiv de tip fibroziv.

Fig. 3.53. Macropreparatul anexelor stângi înlăturate. Figura publicată anterior [36]

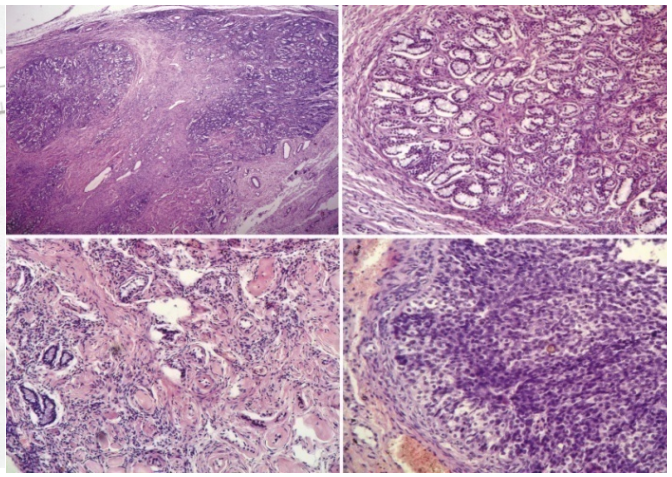

Fig. 3.54. Tumoare a celulelor Sertoli-Leydig (colorație H&E). Figura publicată anterior [36]

Uneori ţesuturile tumorale au manifestat imagini de insuliţe sau cordoane celulare ce aveau aspectul nuclear al celulelor Sertoli. În ţesuturile cu aspect mai solid structurile glandular tubulare aveau aspectul adenomului asemănător cu cel pseudotesticular. Stucturile tubulare au fost neuniform tapetate cu epiteliu cubic sau cilindric circumscrise de o scleroză peritubulară interstiţială. În unele glande epiteliul celular era confluent cu celule epiteliale mai voluminoase de formă poligonală cu citoplasma albă, în unele zone de asemenea avînd un aspect vacuolizat al citoplazmei. În unele zone ale tumorei, mult mai frecvent în aria peretelui chistic s-a constatat o structură celulară tipică granulos celulară a foliculomei prezentă printr-un strat accentuat de tip granulos acelular, din exterior circumscris de celule cu citoplasma albă vacuolizată. De asemenea unele structuri tubulare în baza proceselor sclerozive stromale erau mult mai slab evidenţiate sau cu pereţii hialiniţazi cu stenozarea lumenului. Concluzie: tumoare a celulelor Sertoli-Leydig (androblastom).

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă. Pacienta externată în stare satisfăcătoare pentru supraveghere la medicul-oncolog. Abordările tactice de diagnostic și tratament chirurgical al tumorilor din celulele Sertoli-Leydig în sindromul MRKH sunt protejate prin propunerea de inovare nr. 409 din 09.01.2015, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Cazurile clinice prezentate ne permit să conchidem că prezinta sindromului MRKH poate fi asociat cu tumorile ovariene rare. Disherminoamele (grupul tumorilor germinogene) constituie 0.5% la 4% din neoplasmele ovariene, pe când cele din celulele Sertoli-Leydig (tumorile ductului gonadal) – mai puțin de 1%. Astfel, formațiunile chistice și tumorale ale ovarelor constituie o patologie rar întâlnită la pacientele cu sindromul MRKH [4, 36, 74, 218, 262]. Caracteristca generală a pacientelor cu tumori ovariene în sindromul MRKH, publicate în literatura din străinătate este prezentată în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Caracteristca generală a pacientelor cu tumori ovariene în sindromul MRKH [36]

Autorul, anul	Vârsta	Durata după diagnosticul s-mului MRKH (ani)	Diagnoza	Volumul operaţiei	Histologia Dimensiunile tumorii (cm)
Tsaur G.T. et al. (1995)	4	-	USG, TC, CA 125, β-hCG	SOEB	Teratom imatur 9x8.5x5
Mishina A. et al. (2007)	35	10	USG, CA 125, β-hCG	SOEB+O	Disherminom 20x15
Fukuda J. et al. (2010)	50	31	USG, TC, IRM	HE+SOEB	Cistadenom mucinos 15
Bailey A.P. et al. (2010)	61	44	USG, TC	HE+SOEB+O+ rezecţia intesti-nului subţire şi a porţiunii drepte a intestinului gros	Cancer seros papilar (gr. III c) 8.1x7
Kavallaris A. et al. (2011)	48	31	CA 125	HE+SOEB+O	Cancer ovarian epitelial (gr. III) 10x3x2; 8x3x1.5
Bae H.S. et al. (2013)	31	4	USG, TC, CA 125	HE+SOEB+O+ re-zecţia sigmei+limfo-disecţie	Carcinom papilar 2.5 cm
Мишина А.Е. (2015)	38	17	USG, TC, CA 125, β-HCG	LSC, anexectomie sinistra	Tumoare a ce-lulelor Sertoli 10.9x8.7 cm

SOEB – salpingoovarectomie bilaterală; O – omentectomie; HE – histerectomie, LSC – laparoscopie

Rezultatele cercetărilor noastre relevă că vârsta medie a pacientelor cu tumori ovariene în sindromul MRKH a constituit 44.1±9.1 ani și a variat într-un diapazon destul de larg, de la 4 până la 79 de ani. Simptomele principale ale tumorilor ovariene la această categorie de paciente au fost durerile, formațiune palpabilă a bazinului mic și ascita. În diagnosticul tumorilor ovariene

în sindromul MRKH un rol major îl dețin metodele radiologice (USG, TC și IRM) și markerii tumorali (CA-125, β-hCG). Tumorile în ovarele suplimentare în sindromul MRKH se întâlnesc destul de rar [4].

În tratamentul tumorilor ovariene în sindromul MRKH intervențiile chirurgicale pot fi radicale, dar și complexe – chirurgical + chimioterapie [74, 218, 262]. În tratamentul chirurgical radical volumul intervențiilor a variat de la salpingoovarectomie până la histerectomie cu rezectarea porțiunilor de intestin subțire și colonic implicate în procesul neoplastic. Omentectomia s-a efectuat în majoritatea cazurilor și a fost luată în considerație ca o etapă obligatorie în suspecția la malignizarea tumorilor ovariene [74, 218, 262].

Astfel, examenul histologic a stabilit o varietate destul de largă a tumorilor ovariene în sindromul MRKH și a inclus: tumoare a sinusului endodermal, din celulele Sertoli, cancer ovarian, teratom imatur, tumoare Brenner, disherminom, cistadenom mucinos [4, 36, 74].

În concluzie menționăm, că experiența de durată acumulată în supravegherea pacientelor cu sindromul MRKH a demonstrat că prezența la această categorie de bolnave a rudimentelor uterine, ovarelor normal dezvoltate și a trompelor uterine poate fi o sursă potențială a dezvoltării formațiunilor tumorale, chistice și a proceselor inflamatorii ce necesită o supraveghere clinică și radiologică a acestor paciente de durată.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. În baza evaluării prospective a rezultatelor IRM au fost stabilite particularitățile radiologice ale sindromului MRKH: (1) agenezia uterului se întâlnește statistic veridic mai rar ($p<0.0001$) decât aplazia (U4a sau U4b) și frecvența lor constiuie respectiv (3.6% *vs.* 96.4%); (2) în grupul aplaziilor uterine mai des se vizualizează rudimente uterine bilaterale (U4b), de cât cele unilaterale (U4a) (85.2% *vs.* 14.8%, $p<0.0001$); (3) rudimentele uterine necavitare se întâlneau statistic veridic mai des ($p<0.0001$) de cât cele cavitare (92.6% *vs.* 7.4%).
2. În baza datelor radiologice a fost stabilit, că în toate cazurile se determinau ovare normale după dimensiuni și formă situate bilateral (categoria A0 după VCUAM), iar structura lor normală se întâlnea statistic veridic mai des ($p<0.0001$) decât cele micropolichistice - 23(82.1%) *vs.* 5(17.9%) respectiv. A fost stabilit că se întâlnesc două variante ale relațiilor anatomice dintre ovare și rudimentele uterine, astfel, în prima variantă (n=20, 74.1%) – ovarele sunt adiacente nemijlocit rudimentelor uterine, iar în varianta a doua (n=7, 25.9%) – această adiacență nu s-a vizualizat ($p=0.0009$). În prima variantă, statistic veridic mai des ($p<0.0001$) ovarele erau situate mai sus sau mai jos de rudimentele uterine și mai rar s-au aflat într-un singur plan (90% *vs.* 10%). Mai mult ca atât, evaluarea localizării ovarelor în

sindromul MRKH a demonstrat că localizarea pelvină se întâlnea statistic veridic mai des de cât cea extrapelvină (85.7% *vs*. 14.3%, p<0.0001).

3. Evaluarea radiologică a vaginului în toate cazurile a constatat lipsa a 2/3 superioare, iar treimea inferioară se vizualiza în două variante: segment ultrascurt neobliterat (<1 cm) și segment neobliterat scurt (>1 cm) și frecvența lor a constituit respectiv 32.1% *vs*. 67.9%%, diferența fiind statistic veridică (p=0.0154).
4. În structura sindromului MRKH statistic veridic mai des (p<0.0001) se întâlnește tipul I (82.1%), iar malformațiile asociate ale organelor și sistemelor (aparatul urinar și locomotor) au fost observate numai în 17.9% cazuri (tip II sau MURCS).
5. La revizia organelor bazinului mic a fost stabilită o coincidență totală (Cohen's kappa index=1.0) a datelor anatomice cu rezultatele IRM preoperatorii, așadar indicii informativității acestei metode au constituit: Sensibilitatea 100% și Specificitatea 100%.
6. Dilatarea progresivă (metoda Frank) în agenezia vaginului permite de a obține o lungime a 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) și de a primi un rezultat anatomic adecvat. În același timp se observă o îmbunătățire a calității vieții pacientelor, statistic veridică (p<0.0001) (după testul FSFI).
7. O complicație potențială a colpoelongației se consideră prolapsul neovaginului, care s-a manifestat în 4.1% și poate fi rezolvată prin corecție laparoscopică – suspendarea (fixarea) cupolei neovaginului la cordonul fibros, care unește rudimentele uterine.
8. Colpopoeza peritoneală permite de a atinge un rezultat anatomic adecvat la pacientele cu sindromul MRKH în 100% cazuri și de a mări lungimea vaginului artificial 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). Mai mult ca atât această metodă permite statistic veridic (p<0.0001) de a îmbunătăți calitatea vieții (testurile FSFI și FSDS–R) a pacientelor în perioada postoperatorie tardivă.
9. A fost stabilit că spre luna a 12-a după colpopoeza peritoneală se determină testul Schiller pozitiv pe toată suprafața neovaginului, ceea ce confirmă o epitelizare finisată adică transformarea peritoneului în epiteliu scuamos stratificat.
10. Evaluarea microscopică a studiilor imunohistochimice (12–24 luni după colpopoeza peritoneală) a demonstrat că în toate cazurile celulele cu expresia ERα au fost amplasate în stratul celulelor bazale (SCB) și în zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al vaginului. Mai mul ca atât, în țesutul stromal s-a evidențiat expresia ERα a fibroblaștilor și celulelor endoteliale. În cazul evaluării calitative a fost stabilit, că în această perioadă se manifestă o hipoestrogenie locală relativă (↓ ERα), ce se compară cu o subțiere a epiteliului scuamos stratificat a neovaginului. În același timp studiul imunohistochimic al expresiei ERα în mucoasa neovaginului (>10 ani după operație) a demonstrat o egalare

totală a raportului cantității celulelor pozitive din diferite zone a epiteliului scuamos stratificat a neovaginului în comparație cu micropreparatele de control.

11. Pacientele cu sindromul MRKH necesită o evaluare clinică și radiologică îndelungată în legătură cu dezvoltarea potențială a tumorilor ovarelor și ale rudimentelor uterine. Aplicarea acestui abord metodologic a permis de a depista tumori ovariene rare în perioada postoperatorie tardivă – disherminomul (pentru prima dată publicată în literatura anglo-saxonă) și tumoare a celulelor Sertoli–Leydig (al doilea caz în literatura din străinătate). Mai mult ca atât, am stabilit o legitate interesantă, că tumorile ovariene au fost observate numai în așa numitul sindrom MRKH familial și nu s-a constatat 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

Anomaliile obstructive ale dezvoltării vaginului sunt una din cauzele de bază a formării hematocolposului și includ în sine un spectru larg al diferitor malformații (atrezia himenului, sept vaginal transversal complet, etc.) [19, 21, 124, 160, 219, 263, 322]. Atrezia himenului (AH) sau *imperforate hymen* sunt cauzele principale ale formării anomaliilor obstructive ale vaginului ce duc la formarea hematocolposului [6, 19, 21, 68, 76, 120, 141, 160, 260, 299, 322, 323, 356]. Totuși, în literatura de specialitate se întâlnesc cazuri rare sau serii mici de AH [6, 21, 49, 200, 274, 322, 323]. Conform ultimilor date nivelul de confirmare în caz de AH corespunde nivelului II-3 și recomandărilor de nivelul B și C, adică diagnosticul și tratamentul AH actualmente este bazat pe părerea experților care au cea mai mare experiență în acest domeniu [124]. Una din problemele majore ale anomaliilor obstructive ale vaginului în cazul depistării lor tardive și corecției chirurgicale întârziate rămâne a fi dezvoltarea potențială a endometriozei bazinului mic ce are un impact semnificativ asupra funcției reproductive [124, 337]. În legătură cu cele expuse în literatura de specialitate s-au trasat tendințe spre acumularea informației despre utilizarea metodelor radiologice (TC și IRM) în diagnosticul anomaliilor obstructive ale vaginului [110, 226]. Corecția chirurgicală a AH complicată cu hematocolpos este metoda de elecție, totodată aspectele tehnice (locul deschiderii, direcția inciziei, metoda drenării) rămân a fi în câmpul de vedere al discuțiilor permanente [49, 76, 160, 356]. Totodată, până în prezent rămân discutabile și până la sfârșit neclare un șir de întrebări: (1) rolul metodelor radiologice în sistematizarea anomaliilor obstructive ale vaginului; (2) aspectele tehnice ale deschiderii și drenării hematocolposului, mai ales în cazul formării lui ca rezultat al *imperforate hymen*; (3) starea funcției menstruale și fertile în perioada îndepărtată după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului.

În cadrul studiului prezentat AH, ca una din cauzele formării hamatocolposului, s-a atestat prezentă în 29/49 (59.2%) din cazuri și s-a întâlnit mai frecvent în structura anomaliilor obstructive ale vaginului decât sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sau OHVIRA ($p=0.0009$) și septurile transversale complete ale vaginului ($p<0.0001$), diferența fiind statistic validă. În structura anomaliilor ductului Müllerian atrezia himenului a constituit doar 9.3%. Vârsta pacientelor cu AH a variat de la 13 până la 21 de ani, indicele mediu al acestui indicator fiind de 15.3±0.4 ani (95% CI: 14.49–16.27). Grupul pacientelor de <15 ani a întrunit 19(65.5%) cazuri, iar cele de peste 15 ani – 10(34.5%), diferența este statistic veridică ($p=0.0348$). Caracteristicele de vârstă ale pacientelor cu atrezia himenului sunt prezentate în figura 4.1. Această serie de anomalii congenitale ale vaginului a fost descrisă anterior în literatura de specialitate [6].

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: criptomenoreea (amenoree falsă) – 29/29(100%), durerile ciclice în hipoabdomen și în regiunea perineului de diversă intensitate – 29/29(100%), retenția acută de urină – 3/29(10.3%) și constipațiile – 1/29(3.4%). În 28 (96.6%) de cazuri pacientele s-au adresat pentru prima dată și numai într-un singur caz s-a constatat hematocolpos care a recidivat peste 2 luni după himenotomie. Apariția manifestărilor satelite din partea sistemului urinar și a tractului gastro-intestinal s-a observat în caz de hematocolpos masiv, fenomenele respective fiind condiționate de sindromul de compresie pe organele adiacente din bazinul mic (plexul nervos al bazinului mic), ceea ce au constatat și alte studii analogice [141, 200].

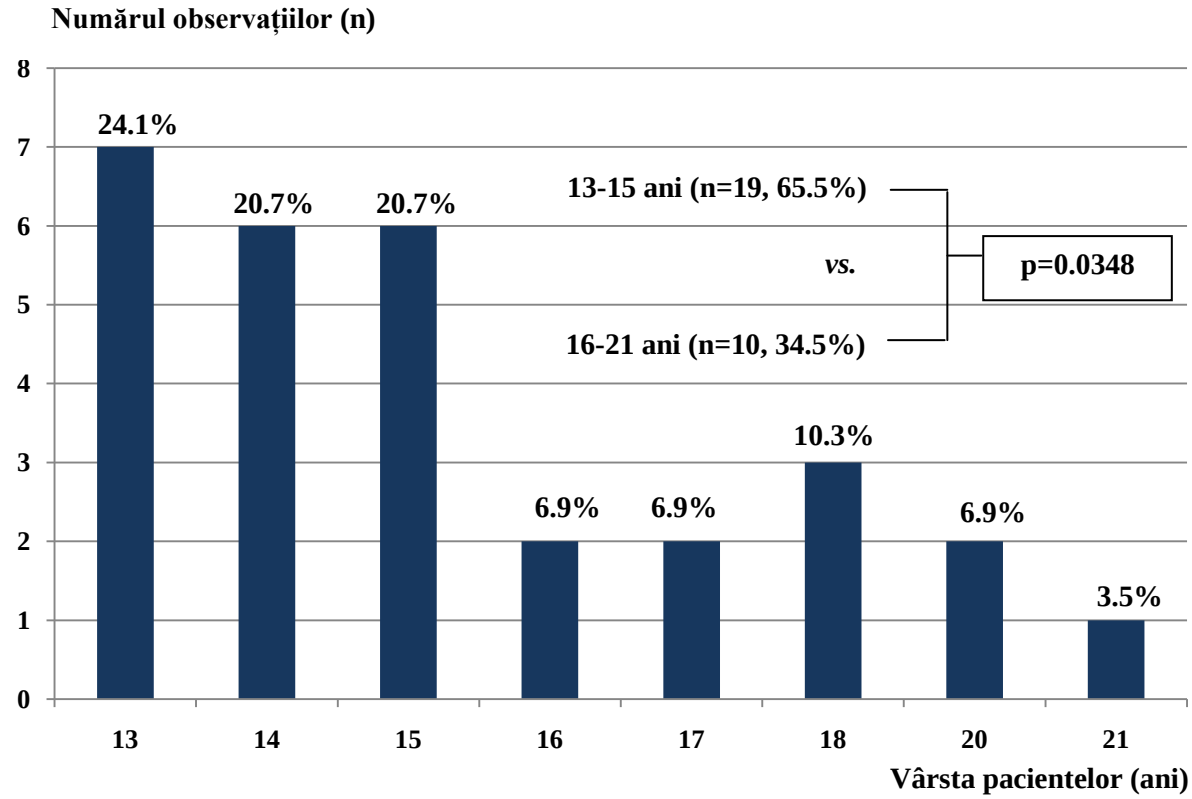

Fig. 4.1. Repartizarea pacientelor cu AH și hematocolpos conform vârstei

Valorile medii ale indexului masei corporale (Body Mass Index – BMI) au constituit 21.1±0.4 kg/m^2 (95% CI:20.27–21.96), iar pubertatea după scara Tanner JM. a fost apreciată ca fiind de gradul IV (n=13, 44.8%) și V (n=16, 55.2%). Examenul transrectal a depistat în toate cazurile prezența unei formațiuni chistice (lichidiene), dureroasă la palpare, iar în 9(31.03%) – formațiunea voluminoasă se palpa prin peretele abdominal anterior. Nivelul de eritrocite în sângele periferic al acestor paciente a constituit – 3.4±0.1x10^{12}/L, iar concentrația hemoglobinei – 123.3±1.6 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 (Fig. 4.2) și lipsa acestui semn în caz de sept vaginal transversal complet. Schema formării hematocolposului cauzat de atrezia himenului este prezentat în figura 4.3.

Fig. 4.2. Hematocolpos masiv cu prolabarea la introitul vaginal ca rezultat al *imperforate hymen*. Figura publicată anterior [6]

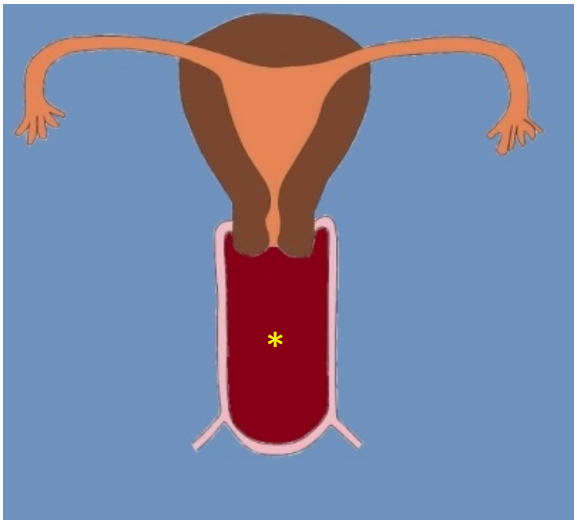

Fig. 4.3. Schema formării hematocol-posului (*) cauzată de *imperforate hymen*

În toate cazurile pentru diagnosticul hematocolposului s-a procedat la ultrasonografia transrectală șitransabdominală după protocolul elaborat pentru astfel de investigații ce prevede: (1) aprecierea dimensiunilor și gradului de răspândire a hematocolposului; (2) definirea stării uterului, anexelor și a sistemului urinar; (3) distanța de la intrarea în vagin până la limitanta distală a hematocolposului. În cazul datelor suspecte de la examenul ultrasonografic se indica efectuarea IRM, care permite precizarea particularităților de poziționare anatomică a organelor bazinului mic.

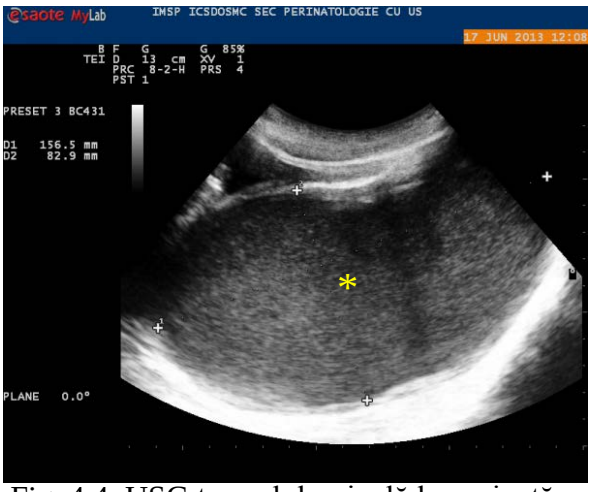

Fig. 4.4. USG transabdominală la pacientă de 14 ani: formațiune lichidiană (*) a bazinului mic 156x82.9 mm. Figura publicată anterior [6]

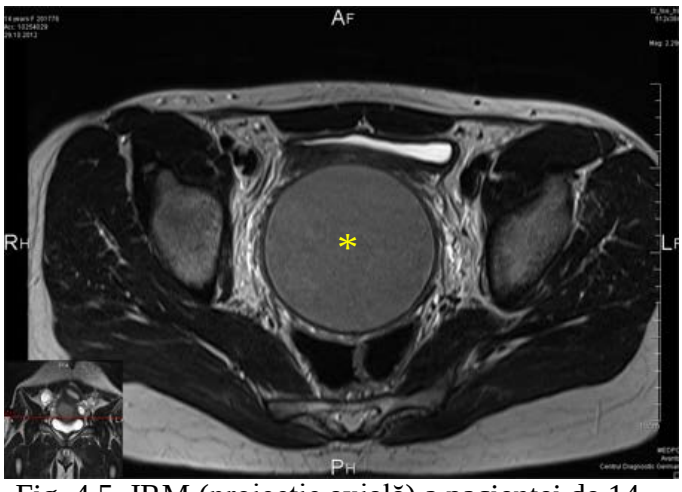

Fig. 4.5. IRM (proiecție axială) a pacientei de 14 ani – hematocolpos (*) ca rezultat al *imperforate hymen*. Figura publicată anterior [6]

După datele examinărilor radiologice în caz de AH complicat cu hematocolpos (Fig. 4.4-4.7) se determina o formațiune lichidiană situată între vezica urinară și rect. Cu referire la incidența variantelor de hematocolpos s-a stabilit că hematocolpos+hematometra se întâlnește statistic veridic mai des ($p<0.0001$) decât hematocolposul izolat, frecvența lor constituind 2(6.9%) și, respectiv, 27(93.1%) din totalul de 29 cazuri.

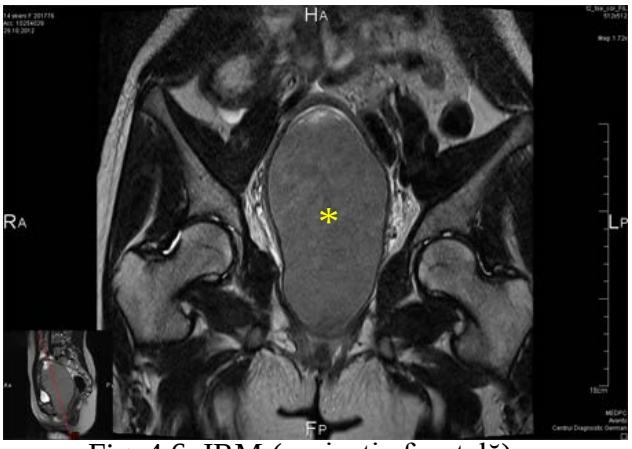

Fig. 4.6. IRM (proiecție frontală): hematocolpos (*) ca rezultat al *imperforate hymen*. Figura publicată antecedent [6]

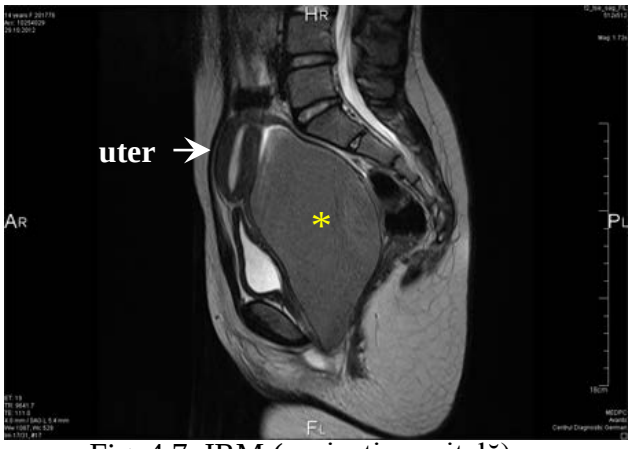

Fig. 4.7. IRM (proiecție sagitală): hematocolpos (*) cu dimensiunile 160x83 mm și volumul ≈1000 ml cu compresia vezicii urinare

Tradițional se admite că atrezia himenului este o anomalie Müllerianǎ izolată [6, 21, 68, 76, 124, 260]. Considerând datele sporadice din literatura de specialitate despre existența unor malformații combinate în caz de atrezia himenului [120], am efectuat un monitoring strict al prezenței anomaliilor asociate și am constatat, că în seria prezentată de paciente atrezia himenului a fost o anomalie congenitală izolată. Nu am depistat nici un caz de această anomalie la membri ai familiei, chiar dacă în literatură s-au raportat cazuri unice referitor la acest fenomen rar [6].

Fig. 4.8. Deschiderea și evacuarea hematocolposului. Figura publicată antecedent [6]

Fig. 4.9. Drenarea vaginului cu aplicarea cateterului Foley. Figura publicată antecedent [6]

Printre fenomenele des întâlnite în caz de AH complicată cu hematocolpos a fost prezentă creșterea markerilor oncologici (CA-125 – 47 IU/L (norma 0-35), CA 19-9 – 53 U/ml (norma 0-39), care în combinare cu detectarea unei formațiuni palpabile în bazinul mic [10] a eronat diagnosticul de internare în staționar pentru ”chist ovarian”. O revistă extinsă asupra literaturii de domeniu a constatat cum că hematocolposul asociat cu elevarea markerilor oncologici a fost prezentat și în alte observații publicate [299, 323], însă o explicație a acestui fenomen nu a fost emisă nici până în prezent.

Deschiderea hematocolposului (Fig. 4.8) s-a efectuat în zona membranei obliterante prin incizie orizontală semilunară – 22(75.9%) și în 7(24.1%) cazuri – prin incizie cruciformă. Unimomentan s-a evacuat de la 300 până la 2600 ml de sânge menstrual schimbat. Pe parcursul ultimilor ani, în cazul hematocolposului masiv, după deschiderea colecției se plasează un cateter Foley (16–18 Fr), vaginul este prelucrat cu ser fiziologic (sau antiseptice) pe masa de operație, iar drenajul se menține *in situ* 2–4 zile postoperator (Fig. 4.9). Înaintea extragerii cateterului se efectua ultrasonografia pentru aprecierea eficacității drenării și regresiei hematocolposului. Raționalitatea utilizării cateterului Foley pentru drenarea hematocolposului în caz de atrezie a himenului a fost demonstrată și în alte lucrări analogice [49].

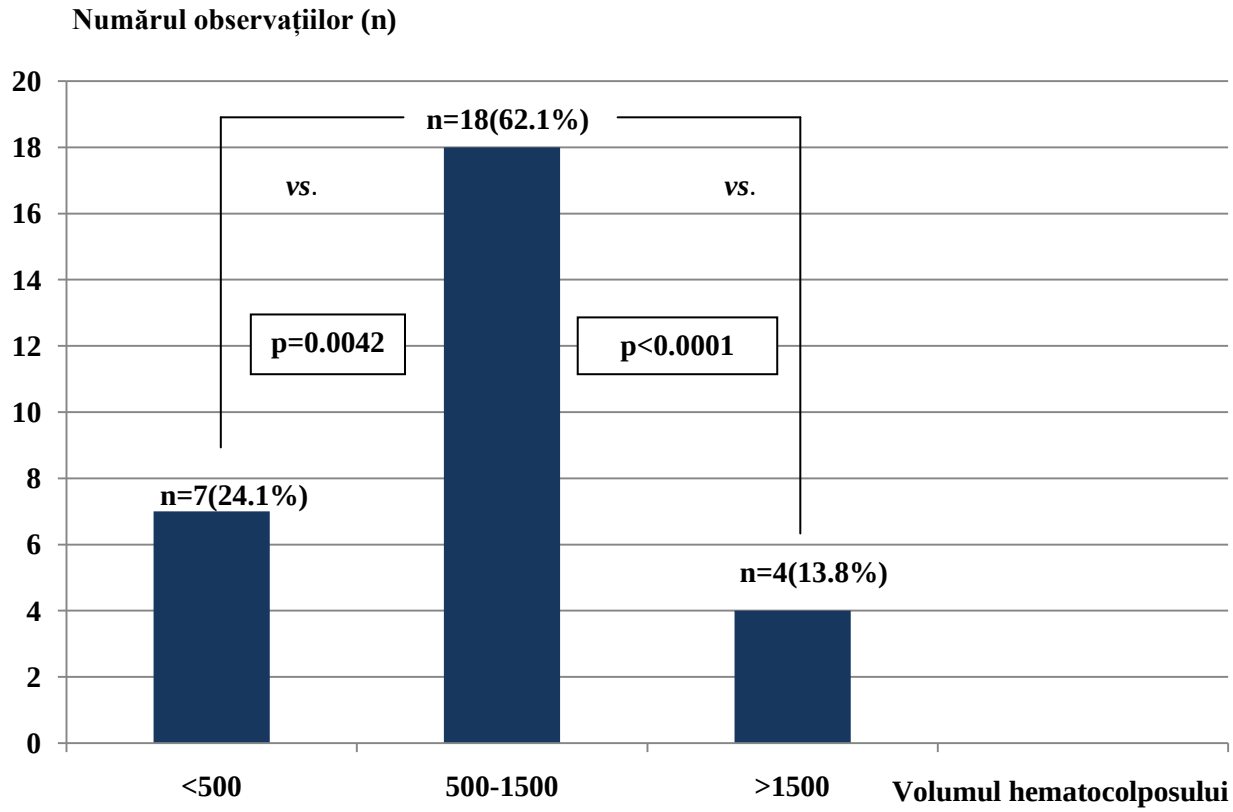

Fig. 4.10. Distribuirea pacientelor cu AH după volumul hematocolposului

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). Prezentarea grafică a volumurilor de hematocolpos produs pe fundal de atreziea himenului este redată în figura 4.10.

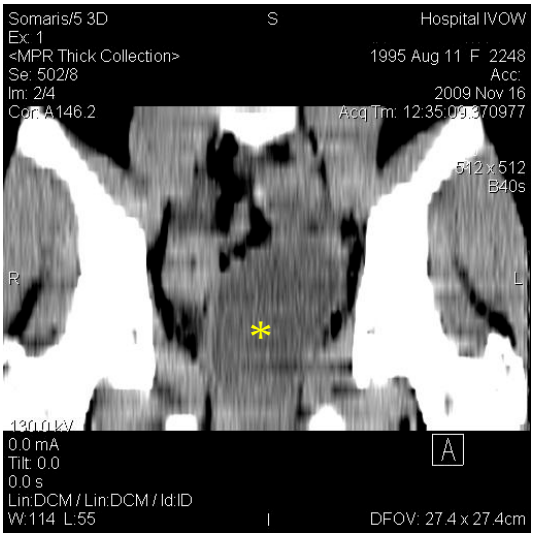

Fig. 4.11. TC (reconstrucție): piocolpos (*)

Fig. 4.12. Deschiderea și drenarea piocolposului

Într-un caz (3.4%) a fost înregistrată infectarea hematocolposului (piocolpos) cu *Escherichia coli*, ce a necesitat efectuarea terapiei antibacteriene după deschiderea și drenarea colecției (Fig.4.11, 4.12). În acest context ar fi de menționat că în literatura de specialitate au fost relatate doar cazuri unice despre apariția piocolposului ca rezultat al anomaliilor congenitale obstructive ale vaginului [373].

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*).

Din datele obținute să conchidem că,deși atrezia himenului este o anomalie congenitală obstructivă frecvent întâlnită, aceasta este totuși o anomalie izolată. IRM practicată în perioada preoperatorie permite o mai bună apreciere a caracterului anomaliei obstructive a vaginului, a gradului de răspândire a hematocolposului, ea atestă prezența anomaliilor posibile ale uterului cât ale altor organe și sisteme, ceea ce este foarte important pentru 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 diagnostico-curativ elaborat și testat de noi pentru atrezia himenului este protejat prin 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

Septul vaginal transversal complet (SVTC) se referă la o anomalie rară a ductului Müllerian (ADM). Frecvența acestei anomalii destul de rar întâlnite nu este cunoscută până la sfârșit și după datele literaturii această malformație poate fi întâlnită într-un diapazon destul de larg, de la 1/2100 până la 1/72000 [124, 277]. În literatura de specialitate sunt publicate doar cazuri unice [82, 160, 263] sau serii mici de observații asupra acestei anomalii congenitale [120, 274, 322, 372]. Specialiștii în domeniu optează pentru aplicarea metodelor radiologice (USG, TC, IRM) în precizarea anatomică a septului vaginal transversal complet și la depistarea anomaliilor satelite ale organelor și sistemelor [120, 263], însă numărul mic de cazuri nu permite sistematizarea informațiilor acumulate la acest capitol.

În dependență de localizarea și grosimea septului transversal pentru rezolvarea anomaliei sunt folosite diferite aborduri chirurgicale, inclusiv: vaginal, abdomino-perineal și laparoscopic [7, 82, 120, 160, 263, 372]. În același timp, există o serie de controverse privind volumul optimal al intervenției chirurgicale, siguranța rezultatelor imediate și la distanță ale corecției chirurgicale pentru această anomalie și standardizarea tratamentului chirurgical al septurilor vaginale transversale obstructive în dependență de caracteristicele lor anatomice [120, 160, 274, 309, 372]. Rezidă că rămân de actualitate studiile ulterioare în această direcție.

În cadrul acestui studiu septurile vaginale tansversale complete 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. Caracteristica generală a pacientelor cu sept vaginal transversal complet complicat cu hematocolpos este prezentată în tabelul 4.1. Această serie de anomalii congenitale ale vaginului a fost publicată anterior în literatura de specialitate [7].

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 ale hematocolposului cauzat de SVTC au fost: durerile ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și perineului, de diversă intensitate – 7/7(100%), amenoreea primară – 7/7(100%), retenția acută de urină – 1/7(14.3%) și constipațiile – 2/7(28.6%).

Valoarea medie a indicelui masei corporale (Body Mass Index – BMI a constituit 23.8±1.5 kg/m^2 (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. La aprecierea datelor de laborator numărul mediu de eritrocite în sângele periferic a constituit 3.2±0.1x1012/L, iar concentrația hemoglobinei – 115.9±3.1 g/L.

Tabelul 4.1. Caracteristica generală a pacientelor cu sept vaginal transversal complet

n	Vârsta (ani)	Manifestările clinice	Situarea septului vaginal transversal complet (mm)	Grosimea septului (mm)	ESHRE/ESGE (2013)
# 1	18	AP + DP + C	joasă (17 mm)	5	U0C0V3
# 2	21	AP + DP + RAU	medie (47 mm)	15	U3bC2V3
# 3	15	AP + DP	joasă (25 mm)	7	U0C0V3
# 4	17	AP + DP	joasă (15 mm)	6	U0C0V3
# 5	17	AP + DP + C	joasă (19 mm)	5	U0C0V3
# 6	17	AP + DP	joasă (28 mm)	8	U0C0V3
# 7	16	AP + DP	joasă (23 mm)	4	U0C0V3
M±m	17.3±0.7	NA	24.9±4.1	7.1±1.4	NA

NA – non available (non disponibile), AP – amenoree primară, DP – dureri pelvine, C – constipații, RAU – retenție acută de urină

După datele examenului radiologic (Fig. 4.13, 4.14) 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.

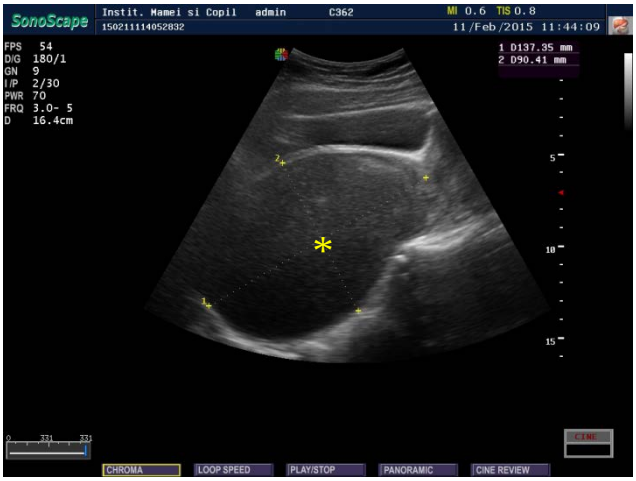

Fig. 4.13. Ultrasonografie: hematocolpos (137.35x90.41mm) ca rezultat al septului vaginal transversal complet. Figura publicată anterior [7]

Fig. 4.14. Ultrasonografie: se vizualizează uterul de dimensiuni și formă normale și răspândirea distală a hematocolposului (*). Figura publicată anterior [7]

Prin studiul anatomic (Fig. 4.15) al malformației congenitale, descrise după clasificarea Williams CE. et al., (2014) [372] 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 rspectiv 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). Trebuie de menționat faptul, că date analogice despre corelația anatomică a septurilor vaginale transversale totale au fost publicate și în alte studii analogice, care indică la o frecvență de 72% a septurilor joase, medii – 22% și înalte – 6% [372].

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). Despre posibila asociere a anomaliilor vaginului (sept vaginal transversal complet) și uterului este menționat și în alte studii analogice [120, 226, 263].

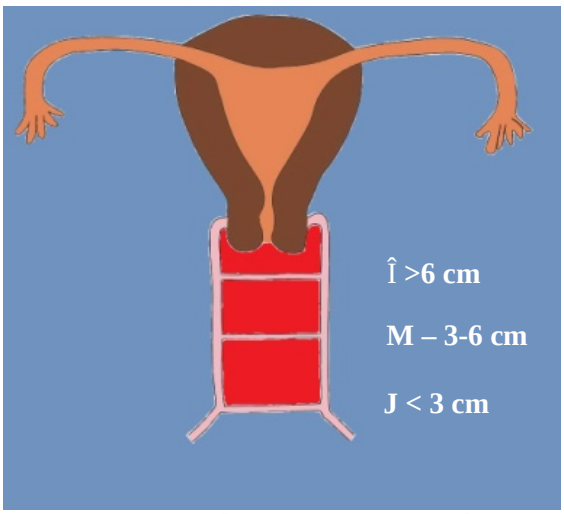

Fig. 4.15. Schema caracteristicilor anatomice ale septurilor vaginale transversale complete

Fig. 4.16. Hematocolpos ca rezultat a septului vaginal transversal complet. Figura publicată anterior [7]

La examenul organelor genitale externe în cazul septurilor vaginale transversale complete nu se constată prolabarea formațiunii lichidiene (de culoare cianotică) până la intrarea în vagin (Fig. 4.16), indice care este caracteristic pentru anomalia obstructivă a vaginului cauzat de atrezia himenului (*imperforate hymen*).

Experiența acumulată în cadrul acestui studiu pentru tratamentul septurilor vaginale transversale complete ne-a convins că pentru înlăturarea septurilor localizate în regiunea distală și medie a vaginului este mai indicat abordul vaginal. Concluzii similare, despre oportunitatea utilizării abordului vaginal în cazul septurilor vaginale transversale complete, se emit și în alte studii [68, 372]. La prima etapă s-a efectuat puncția de probă a hematocolposului (Fig.4.17) până la obținerea sângelui din cavitatea vaginului.

Următoarea etapa în tratamentul chirurgical al septurilor vaginale transversale totale a fost excizia acestuia în sens orizontal cu evacuarea hematocolposului. La deschiderea hematocolposului s-a evacuat ≈1057.1±163.1 ml (95% CI:658.1–1456) de sânge menstrual schimbat, fără cheaguri. După aceasta se efectua excizia subtotală a septului (până la nivelul mucoasei vaginului) cu suturarea marginilor pentru obținerea hemostazei definitive (Fig.4.18).

Fig. 4.17. Puncția de probă a colecției de sânge din vagin (hematocolpos). Figura publicată anterior [7]

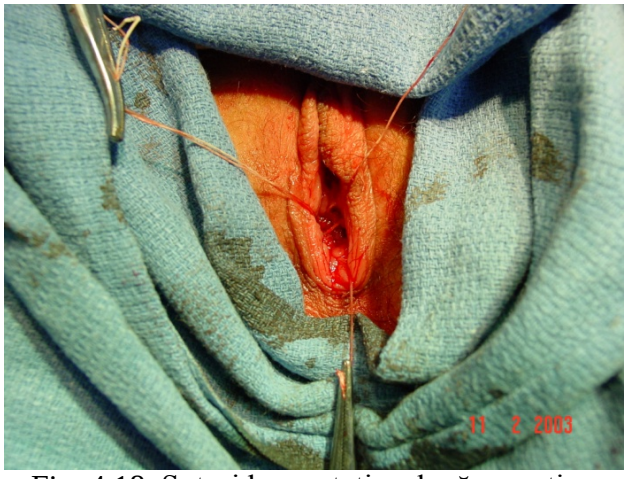

Fig. 4.18. Suturi hemostatice după rezecția subtotală a septului vaginal transversal complet jos, subțire. Figura publicată anterior [7]

În alegerea volumului intervenției chirurgicale am ținut cont de următoarele argumente: (1) excizia totală a septurilor transversale necesită formarea anastomozei circulare dintre porțiunea proximală și distală a mucoasei vaginale, conduce la mărirea timpului operator și are un risc potențial la formarea stenozei (stricturii) vaginului pe linia anastomozei, frecvența căreea atinge 7% [372]; (2) ținând cont de vârsta pacientelor, lipsa vieții sexuale active nu este necesară excizia totală a septurilor, dar este suficientă deschiderea și drenarea hematocolposului pentru lichidarea sindromului dolor, gest acceptat și de alți cercetători [160].

În literatura de specialitate sunt prezentate puține date cu referire la studiul morfologic al septurilor vaginale transversale [82]. Fiind absentă o informație sistematizată la acest subiect, am studiat mai atent acest compartiment. Astfel, studiul morfologic al septurilor vaginale transversale (Fig. 4.19, 4.20) a demonstrat că aceste formațiuni reprezintă un pliu/sept conjunctiv bine vascularizat cu o suprafață organizată în cripte și tapetată cu epiteliu care marchează o zonă

de tranziţie bine delimitată, prezentată de o zonă tapetată cu epiteliu pavimentos pluristratificat şi, în mare parte, prezentat de unstrat celular solid de grosime variabilă, rezultat din proliferarea componentului celular cambial (de rezervă) cu divizarea în epiteliu pavimentos şi, prin neoformarea de structuri cribroase cu epiteliu cilindric, caracteristic endocervixului. Pe unele arii pot fi întâlnite structuri glandulare chistice căptuşite cu mucus.

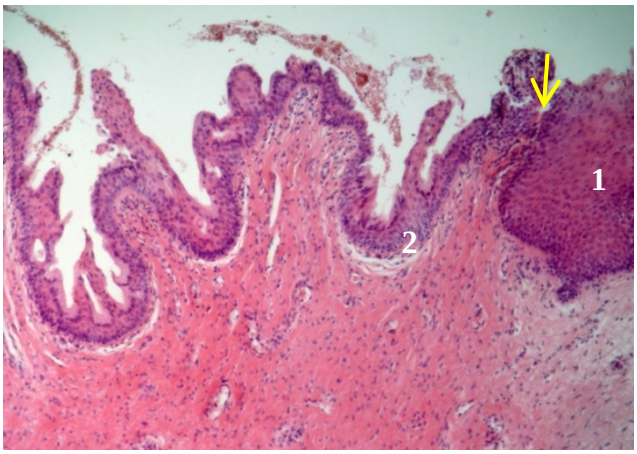

Fig. 4.19. Zona de tranziţie epitelială (→): 1) plachetă de epiteliu pavimentos pluristratificat; 2) plachetă proliferativă din celule cambiale cu diferenţiere în epiteliu pavimentos şi cilindric (coloraţie H&E, ×100). Figura publicată anterior [7]

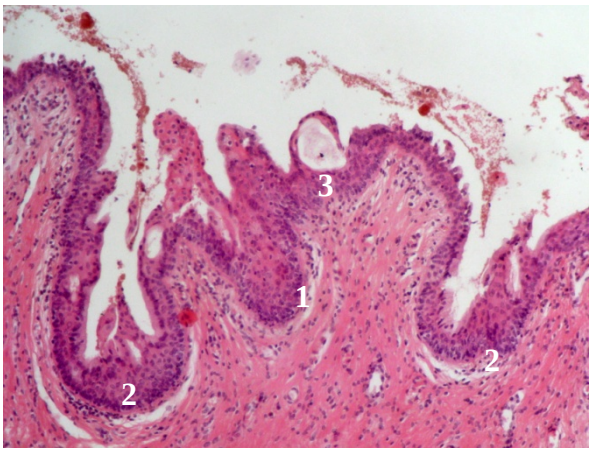

Fig. 4.20. La suprafaţa septului particularităţi proliferative a celulelor cambiale în plaste cu diferenţiere în epiteliu pavimentos (1) şi cilindric (2). Structuri glandulare chistice căptuşite cu mucus (3). (coloraţie H&E, ×100)

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).

Din rezultatele obținute după corecția chirurgicală a septurilor vaginale transversale complete (obstructive) am dedus că pentru excizia septurilor vaginale situate în partea distală și medie a vaginului este mai rațional abordul vaginal. Concluzii analogice au emis alți autori [68, 372]. Algoritmul diagnostico-curativ al septurilor vaginale transversale totale (obstructive) propus și aprobat de noi 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

Sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (sindromul HWW) se înscrie printre anomaliile sistemului genito-urinar foarte rar întâlnite. În literatura de specialitate sunt relatate doar cazuri unice sau serii mici de paciente [112, 150, 162, 182, 223, 287, 358, 365, 369, 383]. Sindromul HWW include: (1) hemivagin obstructiv; (2) agenezie ipsilaterală a rinichiului și (3) prezența

uterului dublu (*uterus didelphys*). În literatura anglo-saxonă sindromul HWW este bine cunoscut sub acronimul OHVIRA (*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*), care a fost introdus de Smith N.A. şi Laufer M.R. în anul 2007 [58, 75, 326, 344]. În literatura de specialitate este menționat faptul, că în afara simptomelor clasice (apariția durerilor și formațiunii palpabile), se întâlnește un spectru destul de larg de manifestări clinice [75, 162, 221, 252, 372, 383].

Actualmente, utilizarea IRM este considerată metoda de elecție în diagnosticul sindromului HWW, însă ținând cont de faptul rarității acestei anomalii, variantele posibile ale sindromului OHVIRA, accesul limitat la această metodă de investigație se schițază o tendință în acumularea semioticii radiologice a acestei anomalii rare [59, 71, 72, 75, 84, 162, 223, 287, 354, 376]. Diagnosticul oportun și corecția chirurgicală adecvată este metoda de elecție în profilaxia complicațiilor (endometrioza, proces aderențial în bazinul mic) care sunt strâns legate de anomaliile obstructive asimetrice ale vaginului și permit păstrarea funcției fertile la aceste paciente [59]. Una din problemele contradictorii ține de alegerea metodei de tratament în sindromul HWW deoarece diapazonul abordurilor chirurgicale include atât cel perineal (deschiderea și drenarea hematocolposului cu excizia parțială sau totală a septului) [72], cât și cel transabdominal (laparoscopic) [59]. Așa dar, studiile ulterioare ale particularităților diagnosticului și tratamentului chirurgical al sindromului HWW trebuie considerate actuale și oportune.

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). Caracteristica generală a pacientelor cu sindromul HWW este prezentată în tabelul 4.2. Pacientele luate în cercetare au fost publicate anterior în literatura din străinătate [3]. La internare pacientele din studiu au invocat acuze de dureri în abdomenul inferior și vagin de diferită intensitate, apărute odată cu debutul menstruațiilor – 13/13(100%); retenție de urină – 3(23.1%) și constipații – 1(7.7%). În 3(23.1%) cazuri intensitatea durerii simula un ”abdomen 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 se încadra în limita de 30.2±0.6 zile (95% CI:28.97–31.49). La toate pacientele algodismenorea 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±0.5 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.

Tabelul 4.2. Caracteristica generală a pacientelor cu sindromul HWW

№ d/o	Vârsta	Manifestările clinice	Tipul sindromului*	VCUAM (2005)	ESHRE/ESGE (2013)
#1	19	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului + RAU	II dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#2	19	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului + RAU	II dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#3	16	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului + constipație	II dextra	V2b C0 U2 A0 MR	U3a C1 V2
#4	19	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	II dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#5	17	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	II sinistra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#6	12	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	I sinistra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#7	13	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	I dextra	V2b C0 U2 A0 MR	U3a C1 V2
#8	14	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	I sinistra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#9	18	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	II sinistra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#10	18	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	II dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#11	11	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	I dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#12	14	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului + RAU	I dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2
#13	16	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	II dextra	V2b C1 U2 A0 MR	U3b C2 V2

*după Bian M.L. -Wang J. (2014) [369], RAU – retenție acută de urină

Examenul rectal a detectat la toate pacientele formațiuni chistice (lichidiene), dureroase la palpare. La 9(69.2%) paciente formațiunea se palpa și în cavitatea abdominală, iar la 4(30.8%) aceasta se poziționa mai sus de ombilic. Prin metode clinice și radiologice (USG, TC, IRM) s-a precizat volumul hematocolposului (Fig. 4.21 a, b). Testele de laborator au arătat: eritrocite– 3.6±0.1x1012/L, concentrația hemoglobinei – 121.1±2.8 g/L.

Ocluzia completă a hemivaginului s-a depistat în 5(38.5%) cazuri,iar în alte 8(61.5%) – obstrucție parțială, diferența fiind statistic invalidă (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 (Fig. 4.22).

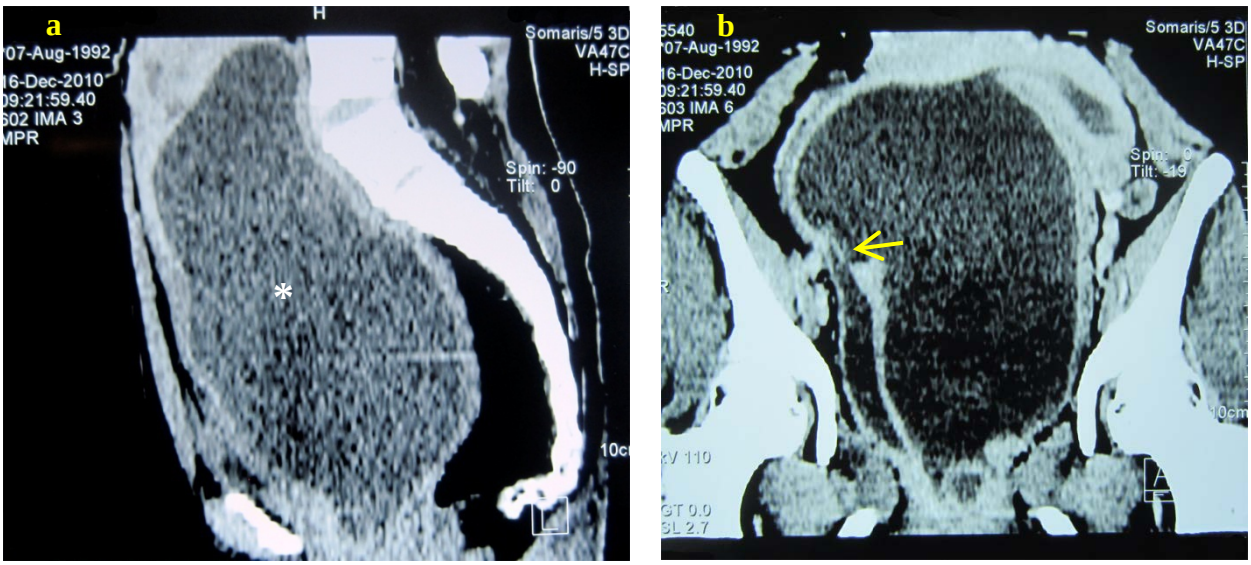

Fig. 4.21. (a, b). Tomografie computerizată: (a) proiecție sagitală – hematocolpos masiv, cauzat de sindromul HWW (*); (b) proiecție frontală – hematocolpos (*) cu perforarea septului (→)

Manifestări clinice analogice de sindrom OHVIRA, în dependență de varianta anatomică a septului vaginal asimetric, au fost menționate și în unele publicații din literatura anglo-saxonă [358, 369]. Prezența fistulelor vaginale (tipul II și III de sindrom HWW) a dus în toate cazurile la o interpretare eronată a manifestărilor clinice și ca urmare s-a indicat tratament conservator, pacientele fiind diagnosticate cu ”algodismenoree”. Asemenea erori au fost catalogate și de alți autori [358, 369, 383].

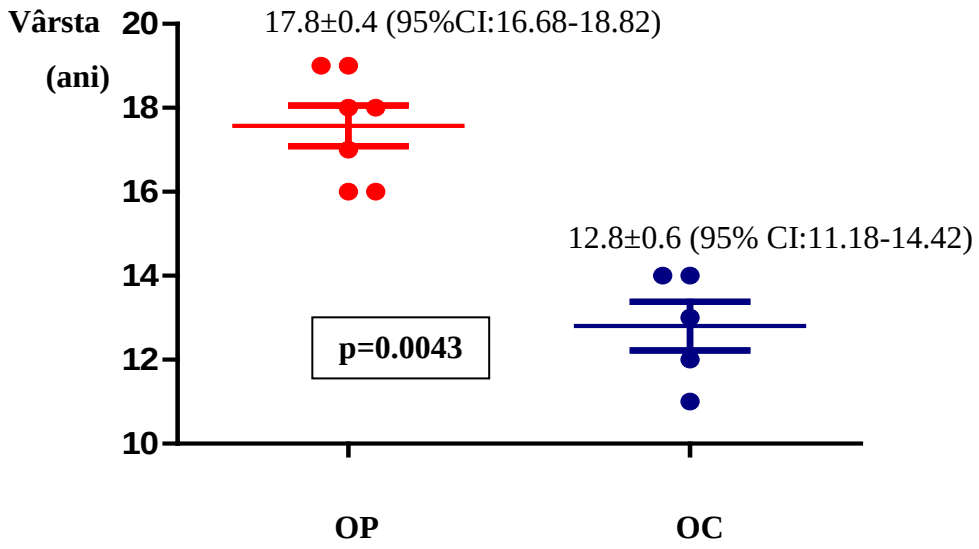

Fig. 4.22. Repartiția după vârstă a pacientelor cu obstrucție completă (OC) și parțială (OP) a hemivaginului în sindromul HWW

Examenul clinic a constituit modalitatea obișnuită de diagnostic în sindromulHWW, dar acesta s-a completat și cu metode imagistice ca USG și/sau TC, IRM care au permis o mai bună

configurare a prezenței și caracterului (Fig. 4.23-4.26) hematocolposuluicași a anomaliilor asociate – agenezia rinichiului ipsilateral (13/13,100%).

Poziționarea hematocolposului pe dreapta s-a atestat mai frecvent decât pe stângă și a constituit 9(69.2%) și, respectiv, 4(30.8%) cazuri pe dreapta, diferența este, însă, statistic invalidă (p=0.1152). Prevalența variantei dextre a sindromului HWW a fost menționată și în alte serii de paciente cu această malformație congenitală [150, 223, 326, 344, 358, 365, 369, 383]. Conform examenului radiologic, dimensiunile maximale alehematocolposului au variat de la 72 până la 176 mm și au constituit în medie 116.1±12.7 mm (95% CI:88.40–146.6), cele minime au fost de 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 – alte 3/13(23.1%) cazuri.

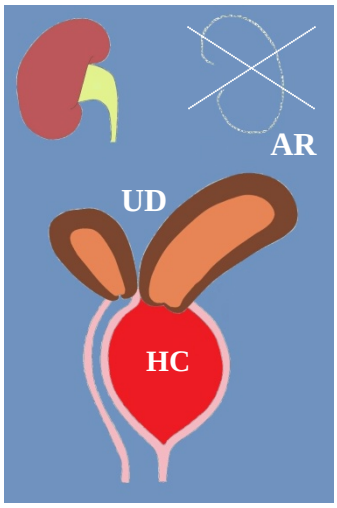

Fig. 4.23. Prezentarea schematică a sindromului OHVIRA sau HWW (AR– agenezie renală; UD – *uterine didelphys*, HC – hematocolpos). Figura publicată anterior [35]

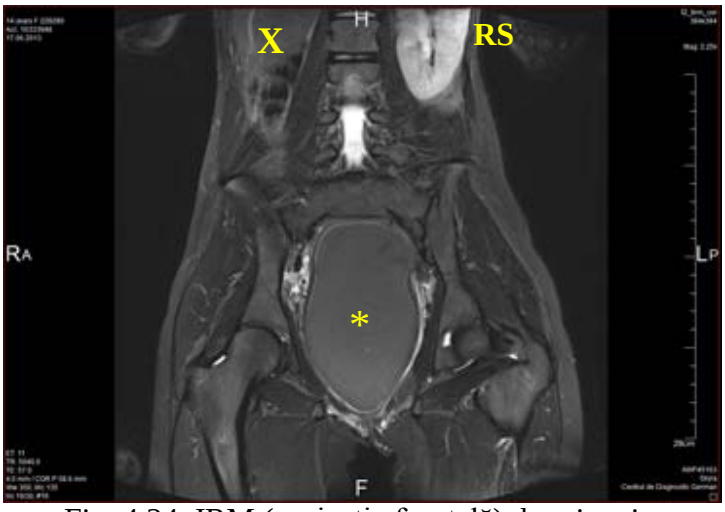

Fig. 4.24. IRM (proiecție frontală): hemivagin obstructiv dextra cu hematocolpos (*), agenezie ipsilaterală a rinichiului (X). Se vizualizează rinichiul stâng (RS) compensator hipertrofiat (133x62 mm). Figura publicată anterior [3]

Tratamentul chirurgical a fost obligatoriu în deschiderea și drenarea hematocolposului, împreună cu exereza parțială sau subtotală a septului vaginal asimetric. Volumul de sânge evacuat a fost de cca 780.8±155.2 ml (de la 150 până la 1800 ml).

Menționăm că varianta clasică a sindromului HWW (*uterus didelphys*) s-a întâlnit statistic net mai frecvent (p=0.0012) decât cea neclasică (uter bicorn) – 11 (84.6%) și, respectiv, 2 (15.4%) din cele 13 cazuri. Pacientele cu varianta a doua a sindromului HWW, după deschiderea și drenarea hematocolposului au beneficiat de metroplastia după Strassmann (Fig. 4.28). Tehnica de corecție într-o singură etapă a anomaliei de dezvoltare a uterului și a vaginului în sindromul

HWW este protejată prin certificatul de inovator (nr.412 din 06.02.2015, Institutul Mamei și Copilului).

În 2(15.4%) cazuri, după deschiderea hematocolposului prin abord laparoscopic, s-a efectuat asanarea cavității abdominale (Fig. 4.27), începând cu hemoperitoneumul pelvin (refluxul utero-salpingo-peritoneal) și pentru stadializarea unei posibile endometrioze. Endometrioza pelvină s-a depistat în trei cazuri (23.1%), inclusiv de gr. I (n=2) și de gr. II (n=1) după rAFS și cu punctajul mediu ce a constituit 5.3±0.9 puncte (de la 4 până la 7). Focarele de endometrioză peritoneală se lichidau cu utilizarea coagulatorului monopolar.

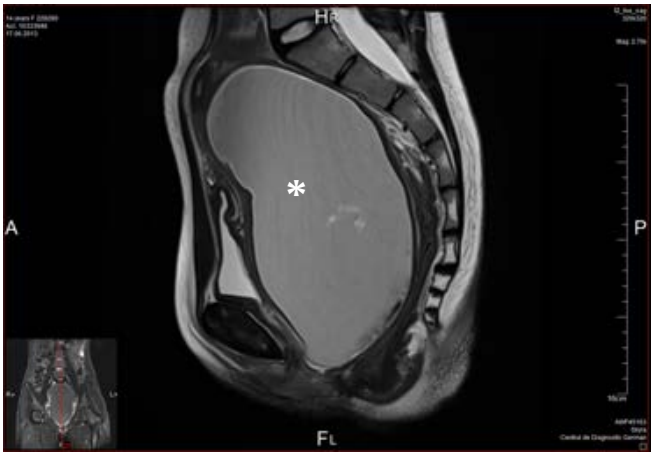

Fig. 4.25. IRM (proiecție sagitală): hematocolpos (*) volumul ≈1050 ml cu hematometră și compresia vezicii urinare. Figura publicată anterior [3]

Fig. 4.26. 3D USG: uter dublu (*uterus didelphys*)

Pentru a demonstra rolul utilizării consecutive a metodelor radiologice în diagnosticul sindromului HWW și a aspectelor tehnice ale tratamentului chirurgical (deschiderea și drenarea hematocolposului) prezentăm următorul caz clinic [35]. Particularitățile diagnosticului și corecției chirurgicale ale sindromului HWW au fost înregistrate prin certificat de inovator nr. 406, din 05.01.2015 (Institutul Mamei și Copilului).

Pacienta B.G., în vârstă de 16 ani, s-a prezentat în secția ginecologie chirurgicală fiind transferată din secția urologie pentru copii a Institutului Mamei și Copilului cu acuzele unui sindrom caracterizat prin dureri în regiunea inferioară a abdomenului și în vagin, care s-au manifestat după apariția menstruațiilor. Menarha de la 14 ani, durează 5-6 zile, sângerări moderate, cu senzații dolore. De repetate ori a fost internată în secția urologie pentru copii cu dureri acute în abdomenul inferior, urmate de nausee, vomă și care cedaula administrarea analgezicilor. Cu patru luni în urmă (în timpul menstruației) a suportat o intervenție chirurgicală la spitalul raional pentru diagnosticul de ”torsiune de chist ovarian”. Postoperator sindromul algic nu s-a diminuat.

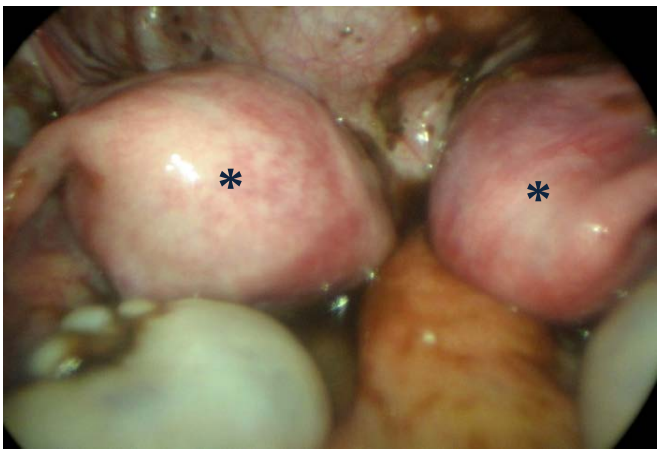

Fig. 4.27. Laparoscopia: uter dublu (*uterus didelphys* *) cu prezența refluxului de sânge în bazinul mic. Figura publicată anterior [3]

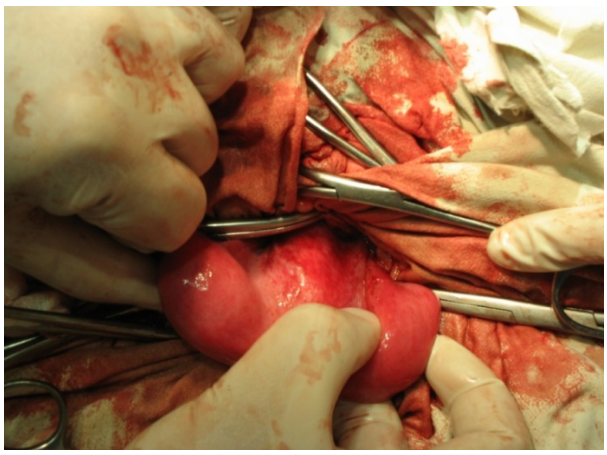

Fig. 4.28. Sindromul HWW: uter bicorn (poză intraoperatorie)

Examenul clinic – pacientă normostenică (masa – 58 kg, înălțimea – 162 cm, BMI – 20.8 kg/m^2). Organele genitale externe dezvoltate corect și conform vârstei. Examenul rectal a relevat la o distanță de aproximativ 4 cm în vagino formațiune dureroasă, imobilă, elastică.

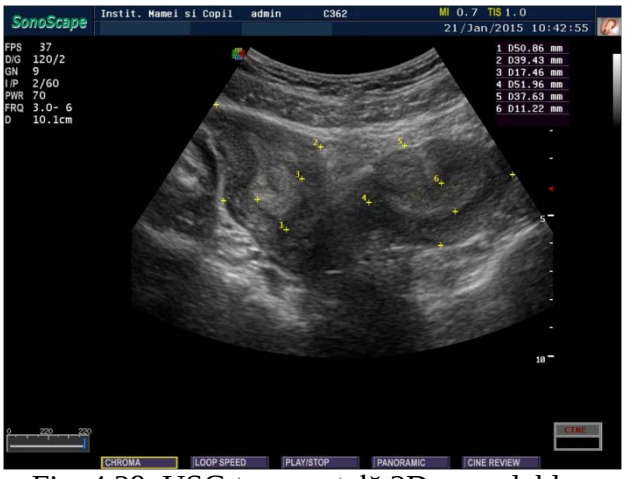

Fig. 4.29. USG transrectală 2D: uter dublu (*uterus didelphys*). Figura publicată anterior [35]

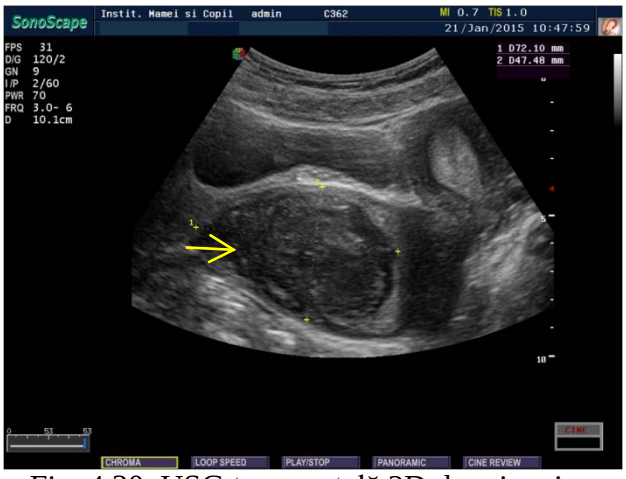

Fig. 4.30. USG transrectală 2D: hemivagin obstructiv din dreapta cu hematocolpos (→). Figura publicată anterior [35]

Examenul ultrasonografic transrectal 2D a pus incidental prezența uterului dublu (*uterus didelphys*). Uterul drept de dimensiunile 50.86x39.43 mm, cavitatea uterului 17.46 mm; iar cel stâng – 51.96x37.63 mm, cavitatea – 11.22 mm (Fig. 4.29**).** Consecutiv a fost diagnosticat și hemivagin obstructiv cu hematocolpos din dreapta – 72.10x47.28 mm la o distanță de 38.17 mm de la intrarea în vagin **(**Fig. 4.30). Rinichiul stâng cu semne de hipertrofie compensatorie. Concluzie: anomalie congenitală a tractului uro-genital, sindromul HWW? Examinarea prin IRM fără contrastare (Fig. 4.31) ne indică la prezența uterului dublu (*uterus didelphys*) cu două canale cervicale bine delimitate, care comunică cu formațiunea chistică cu conținut hemoragic (signal intensiv în T1W) cu dimensiunile 6.75 cm (antero-posterior) x 7.2 cm (vertical) x 8.65

(transversal); lipsa rinichiului drept. Concluzie: anomalie congenială uro-genitală (uter dublu, agenezia rinichiului drept, formațiune de volum între vezica urinară și rect). Cu diagnoza OHVIRA (varianta dextra), hematocolpos (tip I) cu anestezie generală se intervine chirurgical prin deschiderea și drenarea hematocolposului cu abord transvaginal (Fig. 4.32), deschiderea hemivaginului obstructiv din dreapta cu incizie longitudinală. S-a evacuat ≈ 100 ml sânge menstrual modificat. Cavitatea restantă a fost drenată cu cateterul Foley (18Fr, 30 CC) (Fig. 4.33) cu prelucrarea ulterioară a vaginului pe o perioadă de trei zile cu antiseptice. Treptat s-a constatat o micșorare considerabilă a eliminărilor hemoragice.

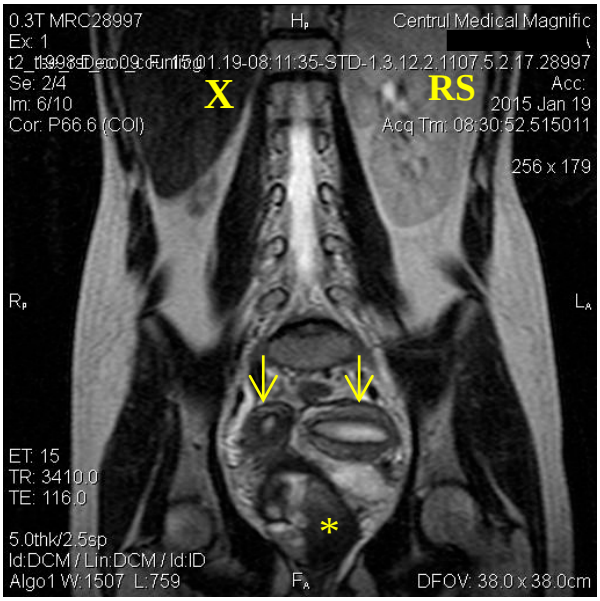

Fig. 4.31. IRM (T1W): agenezia rinichiului drept (X), rinichi solitar stânga, hipertrofiat (RS), uter dublu (→), hematocolpos (*). Figura publicată anterior [35]

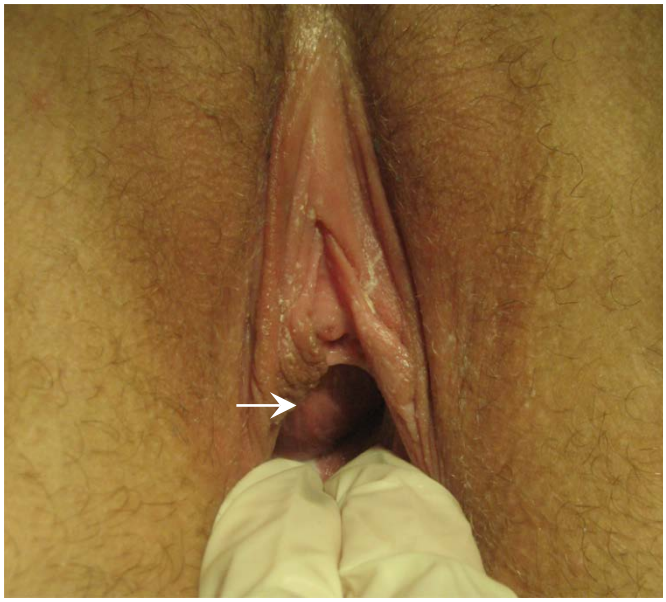
Fig. 4.32. Poză intraoperatorie: vizualizarea hemivaginului obstructiv din dreapta cu hematocolpos (→)

La examenul ultrasonografic transrectal repetat (Fig.4.34) – cavitatea hemivaginuluise prezintă asanată adecvat, cateterul Foley se află *in situ*, fiind extras în a 3-a zi postoperatorie. Examenul de control peste o lună – nu atestă acuze.

Utilizarea pentru drenare a cateterului Foley și utilitatea acestuia în anomaliile obstructive ale vaginului este demonstrată în alte cercetări similare, inclusiv în hematocolposul cauzat de *imperforate hymen* [49] și în cazul septurilor transversale vaginale complete [160]. Diferența dintre aceste studii este în durata drenării hematocolposului cu cateterul Foley, care a constituit 14 zile [49, 160]. Însă practica acumulată pe parcursul anilor a demonstrat, că termenul de 2-4 zile este suficient pentru drenarea adecvată a hematocolposului și fenestrării inciziei, fapt demonstrat de rezultatele precoce și tardive – recidive de hematocolpos nu s-au constatat (*zero*). 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).

Fig. 4.33. Poză intraoperatorie: drenarea cavității hematocolposului cu cateterul Foley

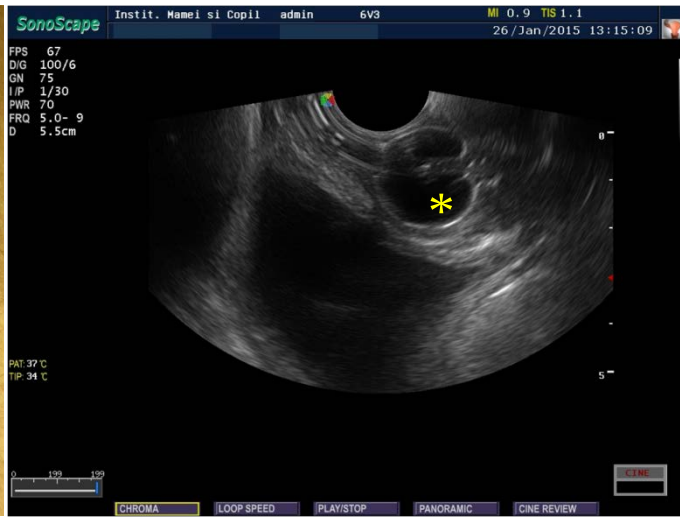

Fig. 4.34. Ultrasonografie transrectală: cavitatea hemivaginului obstructiv este drenată adecvat, cateterul Foley *in situ* (*)

Și din cele consemnate de noi rezultă că sindromul HWW (OHVIRA) rămâne în continuare o anomalie rarisimă a tractului uro-genital (anomalie combinată a ductului Müllerian și Wolffan). Manifestările clinice pot defini variantele anatomice ale sindromului OHVIRA. Diagnosticul oportun al sindromului HWW este decisiv pentruinițierea tratamentului și păstrarea funcției reproductive, pentru profilaxia complicațiilor posibile (endometrioza, procese inflamatorii, procesaderențial) la nivelul organelor pelvice. IRM practicată preoperator permite: (1) a evidenția caracterul precis a ADM; (2) a precizavolumul, gradul și sediulhematocolposului; (3) a depista anomaliile concomitente ale uterului și (4) poate diagnostica anomaliile posibile ale altor organe și sisteme. Astfel IRM constituie una dintre cele mai obiective metode în diagnosticul sindromului OHVIRA, fapt menționat și de alți autori [376, 378].

Deschiderea hematocolposului și exereza septului asimetric trebuie considerate ca o metodă de elecție, cu riscuri intraoperatorii moderate în variantele non-clasice de sindrom HWW (uter septat, uter bicorn), și la efectuarea operațiilor simultane pentru corecția malformației (deschiderea hematocolposului în combinare cu metroplastie). Algoritmul diagnostic și curativ propus pentru abordarea sindromului HWW este protejat prin certificatul de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (Seria OȘ nr.5214, din 16.11.2015).

4.4. Tratamentul septurilor vaginale neobstructive

Septurile vaginale neobstructive se referă la anomalii congenitale destul de rare ale tractului reproductiv și includ: septuri vaginale longitudinale (SVL) și septuri vaginale

transversale incomplete (SVTI) [67, 105, 184, 322, 372]. Până în prezent sunt publicate doar două serii de diagnostic și corecție chirurgicală a septurilor vaginale longitudinale [184, 322] și o singură serie referitor la SVTI [372]. În majoritatea cazurilor septurile vaginale longitudinale se combină cu diferite anomalii congenitale ale uterului [184] și diversitatea acestor anomalii continuă să se completeze. Un alt aspect destul de important este stabilirea indicațiilor pentru reconstrucția anomaliei, ținînd cont de faptul că 50-80% paciente cu această anomalie sunt asimptomatice [184, 195].

Septurile vaginale longitudinale prezintă anumite dificultăți în planificarea declanșării nașterii în cazul gravidităților la această categorie de paciente [67]. O întrebare discutabilă până în prezent rămâne să fie periodicitatea reconstrucțiilor în cazul anomaliilor asociate ale vaginului și uterului și aspectele efectuării lor [184, 372]. Așa dar, lipsa unui consensus în deciziile tactice și tehnice ale tratamentului anomaliilor neobstructive ale vaginului determină necesitatea studiilor ulterioare în acest domeniu.

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/m^2 (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).

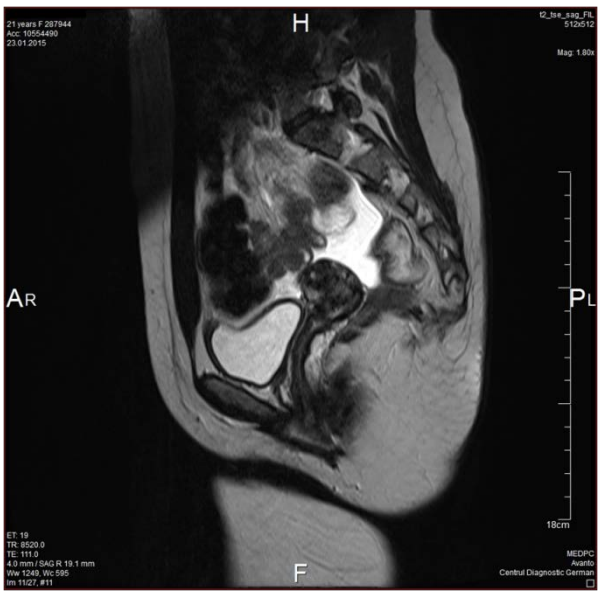

Fig. 4.35. IRM (proiecție sagitală): sept vaginal longitudinal complet în asociație cu *uterus didelphys*

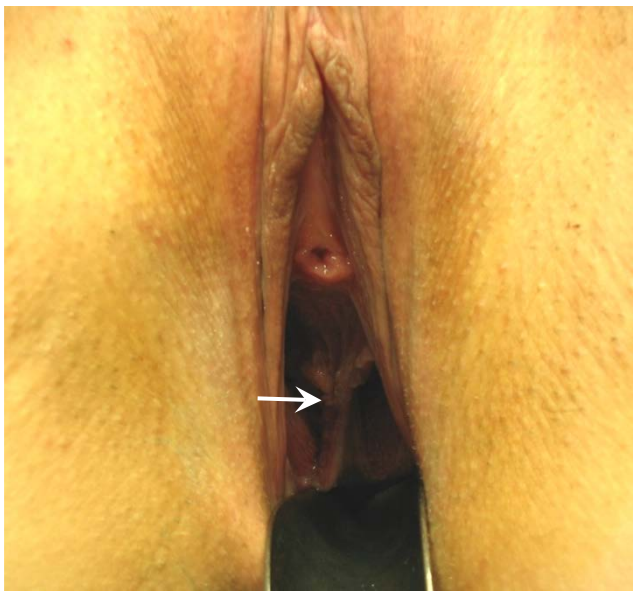
Fig. 4.36. Sept vaginal longitudinal complet (→) (poză intraoperatorie)

Menționăm faptul că SVL se întâlneau mai frecvent decât SVTI și au constituit 20(62.5%) *vs.* 12(37.5%), însă diferența între acestea nu este de semnificație statistică (p=0.0793). După caracteristicele anatomice, septurile vaginale longitudinale totale (de la colul uterin până la

intrarea în vagin), comparativ cu cele parțialeau fost mai numeroase – 18(90%) și, respectiv, 2(10%) cazuri, diferența este statistic veridică ($p<0.0001$). În ambele cazuri de septuri vaginale longitudinale incomplete malformațiile au fost clasificate ca înalte (de la colul uterin până la orice nivel a vaginului, dar nu ajunge până la *introitus).*Sub acest aspect ar fi demențional că prevalența septurilor totale în structura SVL a fost re,marcată și în alte studii similare [184].

Fig. 4.37. USG 3D: sept uterin total în combinație cu SVL (tip IV după Perino A. ș.a., 2014)

Fig. 4.38. USG 3D: uter dublu (*uterus didelphys*)

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 (Fig.4.35, 4.36).

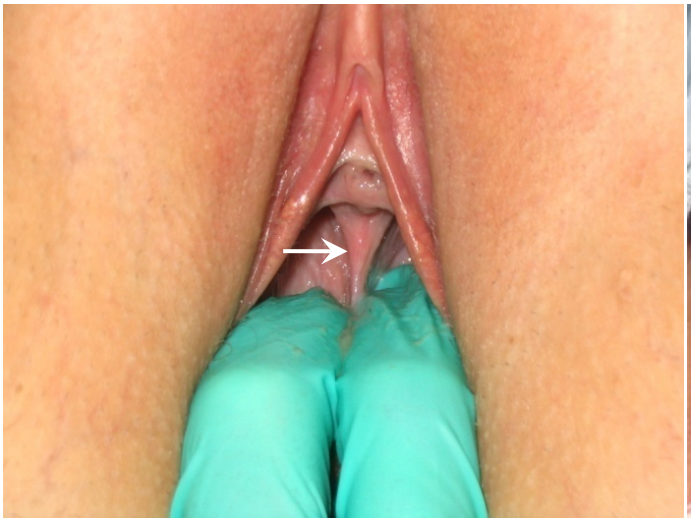

Fig. 4.39. Sept vaginal longitudinal complet (→)

Fig. 4.40. Septul vaginal longitudinal excizat cu aplicarea suturilor hemostatice (→)

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 ($p=0.0184$). Rezultatele obținute se conformă perfect

cu datele publicate anterior, referitor la manifestările clinice ale septurilor vaginale longitudinale [184].

Îndeosebi, trebuie de menționat că SVL ca o malformație izolată se întâlnește statistic veridic mai rar (p=0.0004), decât malformații combinate (asociate) și au alcătuit respectiv - 4(20%) *vs.* 16(80%) cazuri. Printre anomaliile combinate în toate cazurile a fost diagnosticată și anomalia uterului, inclusiv sept uterin total cu col septat (n=8, 50%), uterus didelphys (n=7, 43.8%) și uterul Robert's – sept uterin obstructiv asimetric (n=1, 6.2%). În cazul primelor două subcategorii ale anomaliilor Mülleriene, malformația uterului era depistată în baza metodelor radiologice de investigație (Fig.4.37, 4.38). În alte două cazuri suplimentar la uterus didelphys și SVL a fost stabilită și agenezia rinichiului.

Fig. 4.41. Macropreparatul septului vaginal longitudinal înlăturat

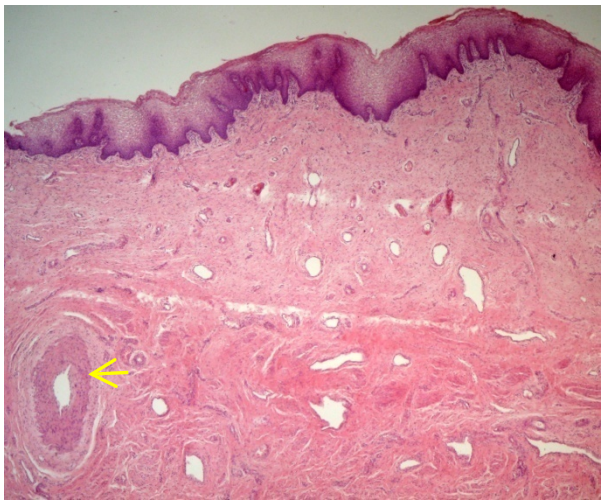

Fig. 4.42. Examenul histologic al SVL: Hipertrofia tunicii musculare (→) al vaselor arteriale de calibru mediu (coloraţia H&E, x25)

Toate pacientele cu septuri vaginale longitudinale simptomatice (n=18) au fost soluționate chirurgical în mod programat cu anestezie generală. La etapa primară a intervenției chirurgicale se asigură un acces adecvat și vizualizarea septului (Fig.4.39). Etapa următoare consta în aplicarea penselor de tip Billroth la nivelul mucoasei vaginale. După care septul longitudinal era excizat cu aplicarea suturilor hemostatice (Fig. 4.40) 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) (Fig. 4.41).

Examenul histologic a evidențiat o accentuare haotică a reacţiilor sclerogene în submucoasă şi parţial a musculare, pe parcursul dispozitivelor neuro-vasculare. Tulburări structurale ale vaselor arteriale, manifestate prin hipertrofia musculare (Fig. 4.42) şi/sau disjuncţie pe contul distrofiei mucoide cu pseudomixomatoză (Fig. 4.43) a componentei conjunctive. Pe unele arii la nivelul musculare s-au atestat reacţii sclerogene de diversă intensitate, pe alocuri cu subatrofia nesemnificativă a trunchiurilor nervoase, inclusiv cu

implicarea acestora (Fig. 4.44). Comparativ cu cele atestate s-au evidenţiat şi dispozitive cu manifestări morfologice în limita normei.

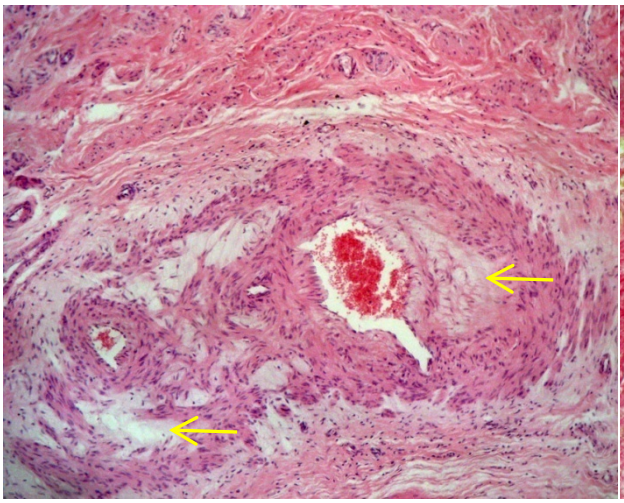

Fig. 4.43. Pseudomixomatoză (→) cu disjuncţie a componentei conjunctive arteriale la nivel muscular (coloraţia H&E, x75)

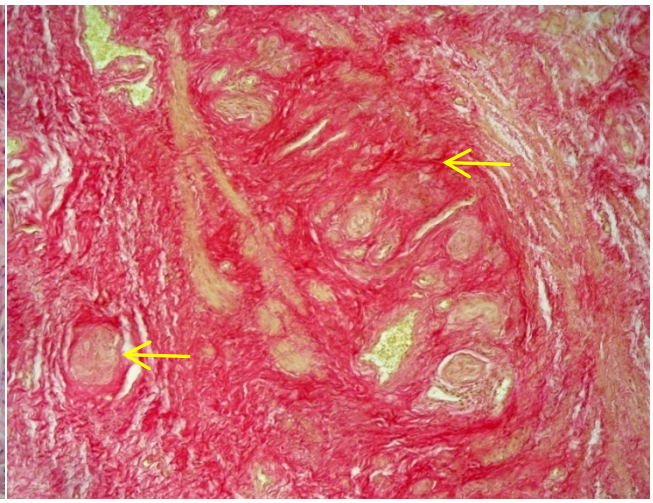

Fig. 4.44. Reacţii sclerogene de densitate accentuată în jurul dispozitivului neuro-vascular la nivelul musculare (VG, x75)

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. Această tactică este respectată și în alte clinici de frunte ce se specializează pe corecția chirurgicală a anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine [106, 184, 195].

Septurile vaginale transversale incomplete se manifestau în majoritatea cazurilor prin dispareunie (n=10, 83.3%) şi numai în două cazuri (16.7%) s-a depistat algodismenoree, diferența este statistic veridică (p=0.0033). După caracteristicele 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 prevedeau: (1) identificarea orificiului neobliterat al vaginului (Fig. 4.45) ; (2) incizia septului în sens orizontal la orele 3 și 9 cu excizia lui circulară până la nivelul mucoasei vaginale cu hemostază definitivă (coagulare monopolară, aplicarea suturilor hemostatice cu utilizarea firelor sinteticeresorbabile) ; (3) ca etapă finală – controlul eficacității corecției chirurgicale (Fig. 4.46).

Fig. 4.45. Sept vaginal transversal incomplet, jos, subțire

Fig. 4.46. Intrarea în vagin după rezectarea septului transversal incomplet, jos

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 (Fig. 4.47, 4.48).

Fig. 4.47. Sept vaginal transversal incomplet la o pacientă după corecția chirurgicală a extrofiei vezicii urinare

Fig. 4.48. Etapa finală după rezecția SVTI

Examenul histologic al septului (Fig. 4.49, 4.50) a relevat o structură conjunctivă laxă, dotată cu o rețea vasculară sanguină şi limfatică cu unele variaţii de ectazii tapetată cu epiteliu pavimentos pluristratificat cu zona bazală bine diferenţiată. Pe unele arii marcând proeminări

pseudopapilomatoase cu păstrarea şi diferenţierea straturilor epiteliale, este prezentă o acantoză variată şi o hipercheratoză şi paracheratoză, în aria ţesutului conjunctiv cu prezenţa infiltraţiei limfocitare. Pe unele arii fiind prezente imersiuni epiteliale în platouri în zonele conjunctive scontate cu proces inflamator discret s-au moderat limfocitar. La unele nivele în aria ţesutului conjunctiv s-au atestat structuri glandulare unice cu aspect chistic deformat, tapetate cu epiteliu de origine prismatică. Pe unele arii între epiteliu prismatic şi membrana bazală au fost observate celule cambiale.

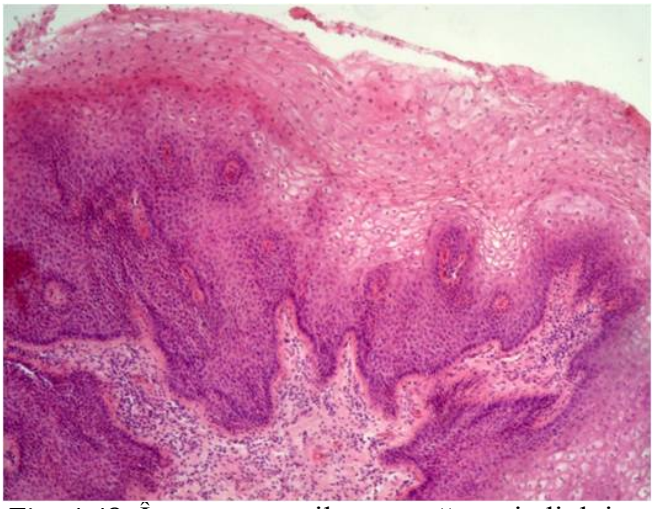

Fig. 4.49. Îngroşare papilomatoasă a epiteliului pavimentos pluristratificat cu acantoză şi paracheratoză (coloraţie H&E, ×75)

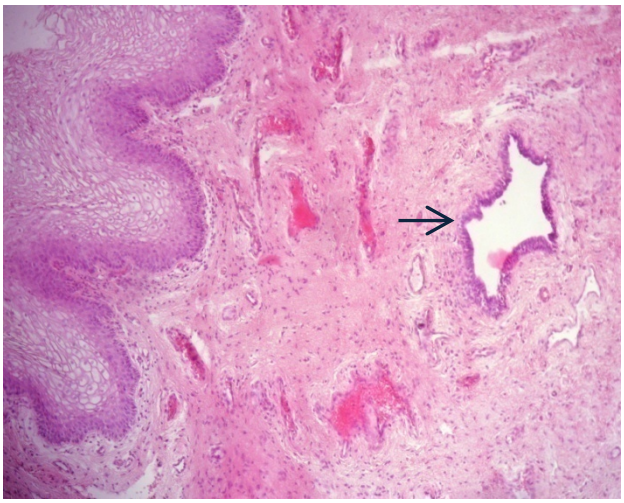

Fig. 4.50. Structuri glandulare chistice (→) deformate în aria ţesutului conjunctiv (colorația H&E, ×25)

Făcând bilanțul acestui subcapitol, sunt de menționat unele momente principial importante: (1) frecvența septurilor vaginale transversale obstructive este mai înaltă decât cea a septurilor parțiale; (2) aceste anomalii obstructive ale vaginului în majoritatea cazurilor se asociază cu malformații uterine (sept uterin total cu col uterin septat și uter dublu), de aceea în cazul depistării lor incidentale se cere suplimentarea investigațiilor radiologice (USG 3D, TC; IRM) pentru stabilirea sau excluderea anomaliilor combinate; (3) corecție chirurgicală necesită numai cazurile de septuri vaginale simptomatice.

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. În structura anomaliilor obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos, statistic veridic mai frecvent se întâlnesc atreziile himenului *(imperforate hymen)* comparativ cu sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich sau OHVIRA ($p=0.0009$) și septurile vaginale transversale complete ($p<0.0001$). În toate cazurile atrezia himenului este o anomalie izolată fiind însoțită de formarea hematocolposului mediu (de la 500 până la 1500 ml) comparativ cu cel mic ($p=0.0042$) și cel voluminos ($p<0.0001$).

2. Rezultatele obținute în cercetarea dată au demonstrat informativitatea înaltă a imagisticii prin rezonanța magnetică în diagnosticul anomaliilor obstructive ale vaginului complicate cu hematocolpos (Se–100, Sp–100%).
3. Trasarea inciziei orizontale semilunare în zona membranei obliterate permite o drenare adecvată a formațiunii în cazul AH, iar în cazul hematocolposurilor masive este oportună drenarea prolongată a vaginului cu cateterul Foley.
4. Au fost stabilite particularitățile anatomice ale septurilor vaginale transversale complete: statistic veridic mai des se întâlnesc septurile joase ($p=0.0291$) și subțiri ($p<0.05$). Rezultatele corecției chirurgicale a septurilor vaginale transversale totale (obstructive) obținute în cadrul acestui studiu mărturisesc că pentru excizia septurilor situate în porțiunea distală și medie a vaginului este rațional de a folosi abordul vaginal.
5. A fost stabilit, că după datele IRM este rațional de a deosebi patru grade de răspândire a hematocolposului: (1) hematocolpos izolat; (2) hematocolpos + hematometra; (3) hematocolpos + hematometra + hematosalpinx; (4) hematocolpos + hematometra + hematosalpinx + lichid liber (sânge menstrual) în cavitatea abdominală.
6. Varianta dextra a sindromului HWW se întâlnește mai des decât cea stângă și a constituit respectiv 9(69.2%) *vs*. 4(30.8%), însă această diferență este statistic neveridică ($p=0.2203$). În cazul sindromului OHVIRA este justificată devierea lui în câteva variante anatomice: (1) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstructiv; (2) sept vaginal asimetric cu hemivagin obstructiv și fistulizare (2a) în regiunea septului și (2b) în regiunea colului uterin.
7. S-a consemnat detaliul cum că în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich se pot întâlni două variante de uterbicorporal – uter dublu (ESHRE/ESGE clasa U3bC2) și uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0), frecvența cărora constituie 84.6% și respectiv 15.4% ($p=0.0012$). În varianta a doua este oportună corecția unimomentană a malformației uterului și vaginului.
8. S-a constatat că septurile vaginale longitudinale totale, în marea lor majoritate, se asociază cu malformații uterine (sept uterin total cu col septat și uter dublu).

5. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL ANOMALIILOR SIMETRICE ȘI ASIMETRICE ALE UTERULUI

5.1. Rolul ultrasonografiei tridimensionale și al imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul anomaliilor de dezvoltare a uterului

Pentru grupul pacientelor cu sterilitate, avorturi spontane sau nașteri premature forma anatomică a malformațiilor uterine, caracterul anomaliei sunt un factor determinant în selectarea pentru chirurgia reconstructivă pe uter [122, 214, 318, 378]. În mod tradițional, timp de mai mulți ani, tehnicile de diagnostic în clasificarea ADM îi aparțineau ultrasonografiei transvaginale 2D (USG 2D) și histerosalpingografiei. Experiența acumulată dea lungul timpului a demonstrat o rată joasă a informativității acestor metode, în special în diferențierea subcategoriilor ADM (și anume în cazul uterului septat și bicorn) [122, 142, 245, 247]. În marea majoritate a centrelor sunt utilizate metodele endoscopice (histeroscopia, laparoscopia) în diagnosticul anomaliilor uterine [144, 245, 247, 336], dar inaccesibilitatea acestor tehnologii și invazivitatea lor nu a permis utilizarea lor la scară largă în diagnosticul subcategoriilor anomaliilor uterine.

O etapă nouă în algoritmul diagnostic al anomaliilor dezvoltării uterului au constituit ultrasonografia 3D (USG 3D) [60, 61, 81, 144, 166, 247] și imagisticaprin rezonanță magnetică (IRM) [166, 240, 247, 271]. Experiența acumulată de la utilizarea acestor metode a sugerat estimarea gradului de informativitate diagnostică, inclusiv prin compararea rezultatelor în cazul utilizării lor combinate etc. [80, 81, 142, 245, 317]. Și în cadrul prezentei cercetări s-a apelat la USG 3D, care s-a efectuat la 31 de paciente cu anomalii de dezvoltare a uterului, iar rezultatele au fost comparate: (1) cu datele IRM în cazul folosirii lor combinate (n=30) și (2) cu rezultatele reviziei intraoperatorii practicate în cadrul 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) care prevăd: (1) pentru uterul septat – fundul uterin uniform convex sau o indentație <10 mm, iar pentru conturul intern – distanța dintre linia dintre ostiile tubare și segmentul prolabat al fundului uterin în cavitatea uterului >15 mm; (2) pentru uterul bicorn – indentația fundică >10 mm, iar conturul intern – distanța dintre ostiile tubare și segmentul prolabat al fundului uterin în cavitate >15 mm; (3) pentru uterul arcuat – fundul uterin uniform convex sau indentație <10 mm, conturul intern – distanța dintre ostiile tubare și segmentul prolabat al fundului uterin în cavitate >10 mm – <15 mm [247].

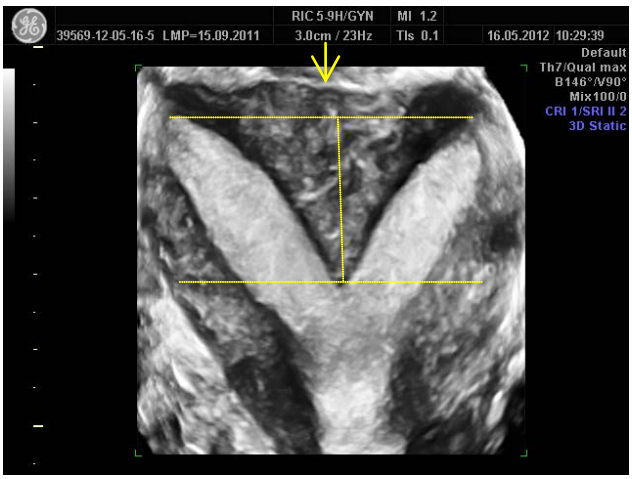

Fig. 5.1. USG 3D: sept intrauterin (clasa U2aC0), contur uterin extern normal (→)

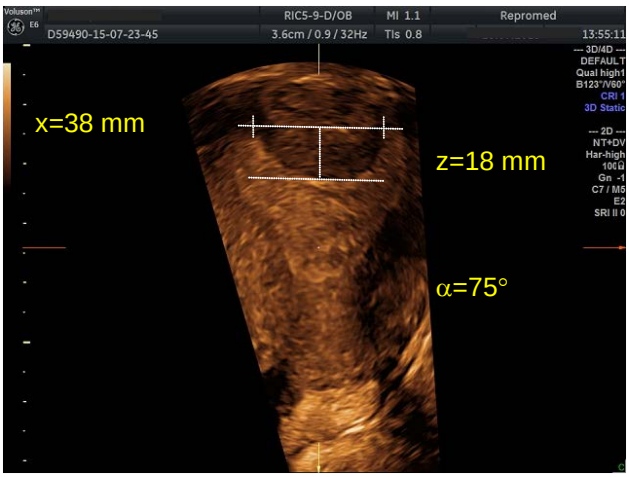

Fig. 5.2. USG 3D: sept intrauterin parțial (clasa U2aC0)

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%) (Fig. 5.1, 5.2), sept intrauterin total (clasa U2bC0) – 4(30.8%) (Fig.5.3), 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.5.4).

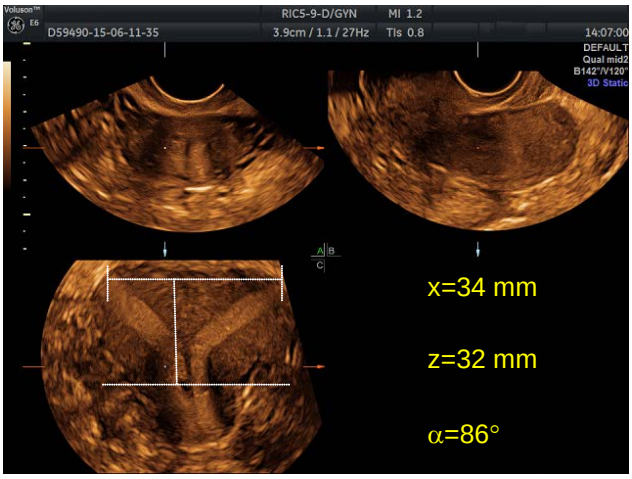

Fig. 5.3. USG 3D: uter septat (clasa U2bC)

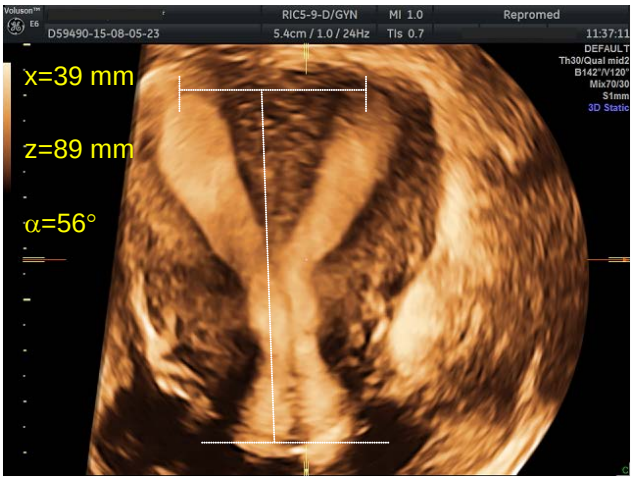

Fig. 5.4. USG 3D (plan coronal): uter septat (clasa U2bC1V1)

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%). Indicii medii ai caracteristicilor anatomice al acestui tip de ADM au constituit: indexul X (distanța dintre ostiile tubare) – 36.5±1.2 mm (95% CI:32.71–40.29) și indexul α (unghiul dintre cavități) – 77.3±7.9° (95% CI:52.08–102.4). În baza datelor prezentate s-a determinat că în cazul conturului uterin extern normal, indexul X și α nu trebuie luați în considerație, deoarece în cazul unei baze lărgite a septului ei pot fi interpretați greșit.

A doua după frecvență anomalie a uterului a fost uterul bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0, n=12), care afost determinat în trei variante: parțial bicorn (clasa U3aC0) – 8(66.7%) (Fig.5.5), total bicorn (clasa U3bC0) – 3(25%) (Fig.5.6) 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).

Fig. 5.5. USG 3D: uter bicorn parțial (ESHRE/ESGE clasa U3a)

Fig. 5.6. USG 3D: uter bicorn total (ESHRE/ESGE clasa U3b)

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) (Fig.5.7). 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.5.8).

Fig. 5.7. USG 3D: uter arcuat (clasa U1c)

Fig. 5.8. USG 3D: uter dublu (*uterus didelphys**)

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%. Informativitatea înaltă a acestei metode a fost menționată și de alți autori [60, 61, 70, 79, 80, 122].

În studiul prezent examinarea cu IRM a constituit o etapă din algoritmul de diagnostic al anomaliilor utetrine 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.

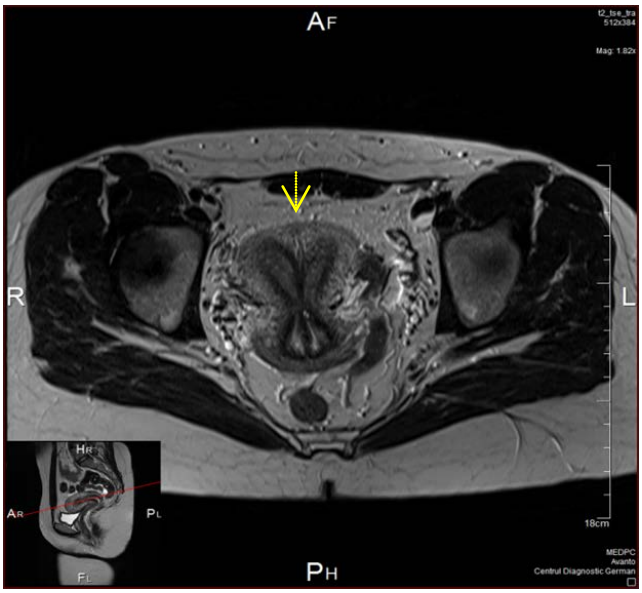

Fig. 5.9. IRM (proiecție axială): uter septat total cu implicarea colului uterin (ESHRE/ESGE clasa U2bC1). Conturul extern a uterului (→)

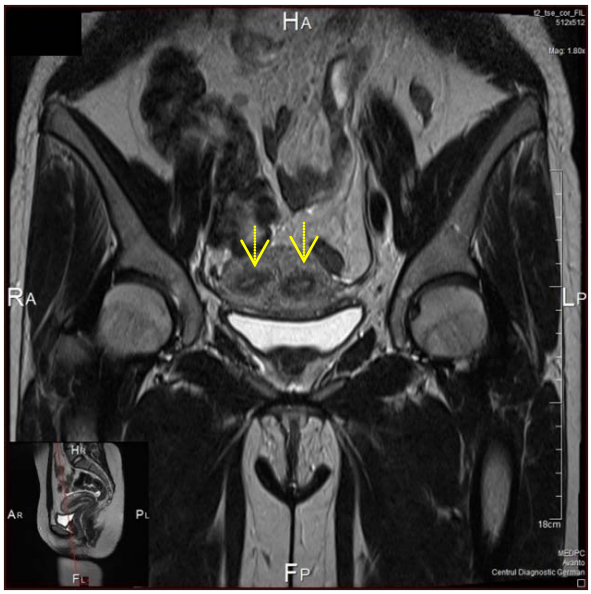

Fig. 5.10. IRM (proiecție frontală): două cavități uterine (→), despărțite de sept muscular (ESHRE/ESGE clasa U2b)

Uterul septat (ESHRE/ESGE clasa U2, n=34) la IRM (Fig. 5.9, 5.10) 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 [171, 172]. 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 spre porțiunea distală.

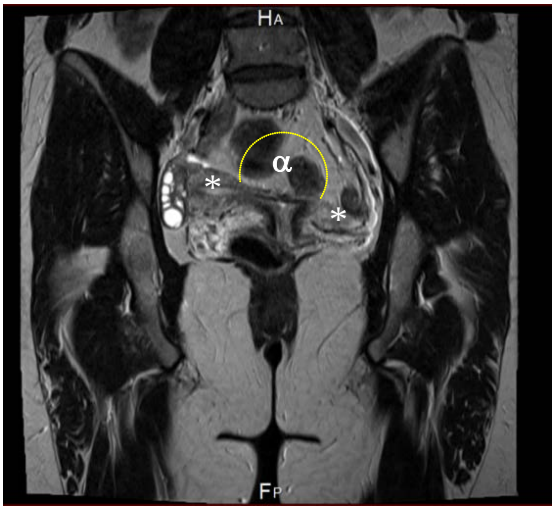

Fig. 5.11. IRM (proiecție frontală): uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3b), cornul drept (*)

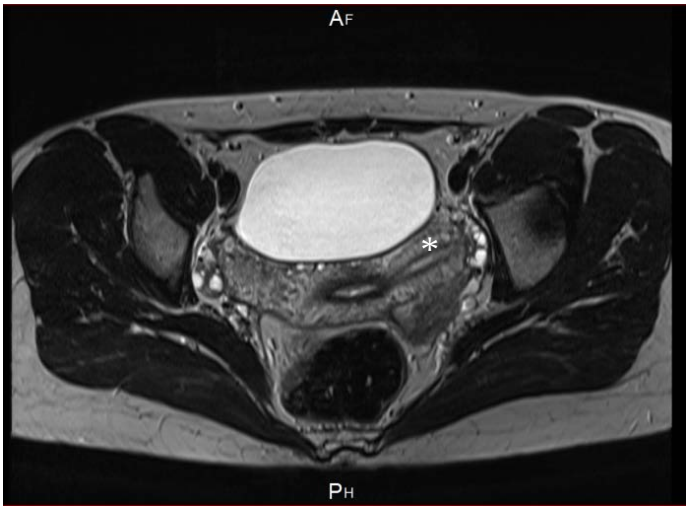

Fig. 5.12. IRM (proiecție axială): uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3b), cornul stâng (*)

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. 5.11, 5.12) 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). Frercvența 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 celălat (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.

A treia grupă după frecvența a inclus uterul arcuat (ESHRE/ESGE clasa U1c, n=6) care se caracterizează prin prezența unei indentații fundale externe a uterului care interesează ≈50% din grosimea miometrului (Fig.5.13).

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.5.14-5.16) 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).

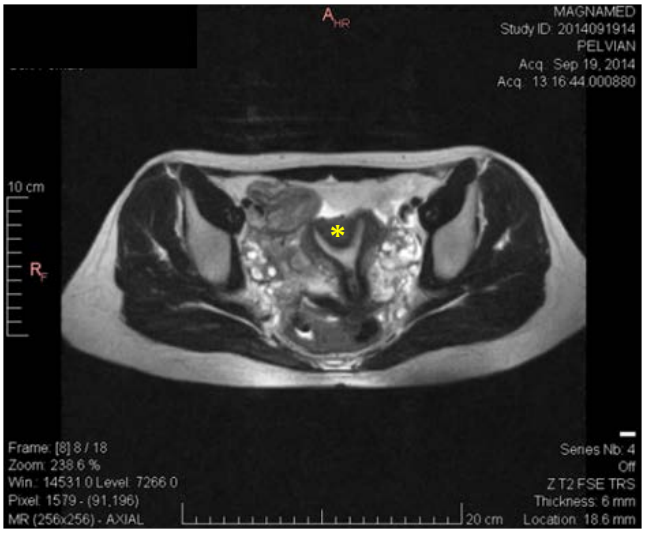

Fig. 5.13. IRM (proiecție axială): uter arcuat (ESHRE/ESGE clasa U1c)

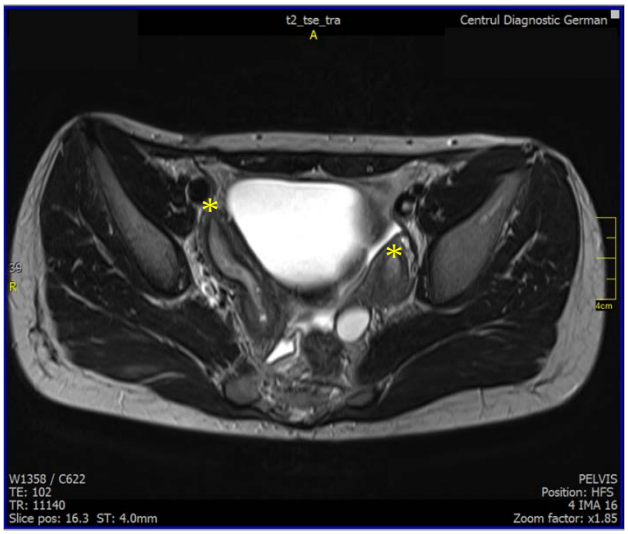

Fig. 5.14. IRM (proiecție axială): uter dublu (*)

La revizia intraoperatorie a organelor bazinului mic (n=54) a fost depistată o coincidență deplină a subcategoriilor anomaliilor uterine cu datele IRM preoperator (Cohen's kappa index=1) astfel, indicii informativității pentru această metodă au constituit: Sensibilitatea (Se) = a/(a+c) = 54/54+0 = 100% și Specificitatea (Sp) = d/(b+d) = 54/0+54 = 100%.

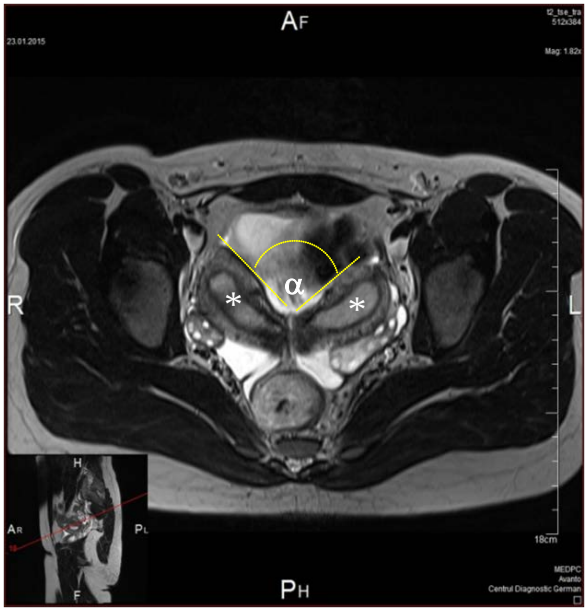

Fig. 5.15. IRM (proiecție axială): uter dublu (*uterus didelphys**), tip ESHRE/ESGE clasa U3C2V1

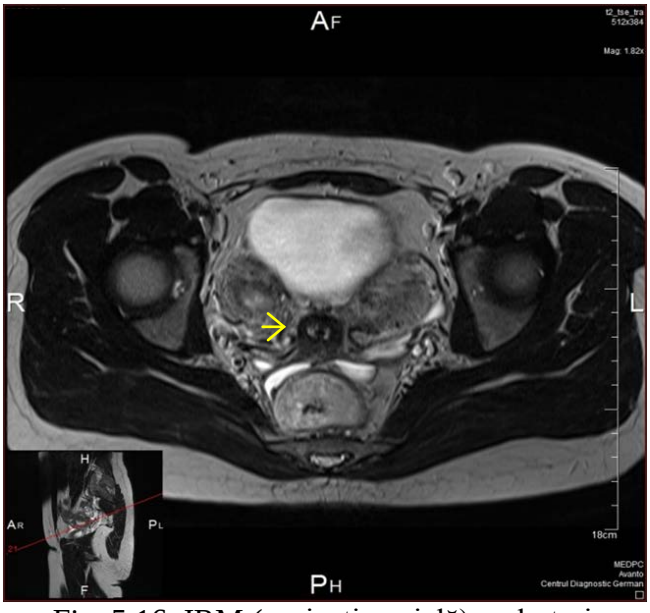

Fig. 5.16. IRM (proiecție axială): col uterin dublu (→) (ESHRE/ESGE clasa U3C2)

Date despre sensibilitatea și specificitatea înaltă a IRM în anomaliile uterului au fost raportate și în alte studii similare [77, 79, 104, 110, 122, 346]. Mai mult ca atât, compararea rezultatelor IRM și USG 3D a demonstrat o coincidență deplină a acestor metode radiologice în diferențierea subcategoriilor anomaliilor uterine.

Așa dar, rezumând datele acestui studiu trebuie de menționat că rezultatele obținute demonstrează oportunitatea și necesitatea utilizării USG 3D și IRM în diagnosticul variantelor anomaliilor de dezvoltare a uterului, aprecierea subcategoriilor lor și selectarea pacientelor pentru intervenții reconstructive. Așa numitele metode „tradiționale" de diagnostic al anomaliilor asimetrice uterine (USG 2D și HSG) au un caracter destul de orientativ și pot fi folosite la etapele inițiale de diagnostic în grupul pacintelor cu sterilitate, avorturi spontane sau nașteri premature (ca o metodă de screening). Mai mult ca atât, nu poți să nu fii de accord cu părerea că USG 3D și IRM contribuie la micșorarea numărului de metode invazive în diagnosticul anomaliilor uterine (histeroscopia, laparoscopia) [77, 79, 104, 110, 122, 346].

5.2. Particularitățile tratamentului chirurgical al anomaliilor simetrice al uterului

Pe parcursul a mai multor ani, în anomaliile simetrice metroplastia transabdominală a fost considerată drept metodă de bază de intervenții reconstructive pe uter [244, 279, 294, 314]. În septurile longitudinale, ca tehnică alternativă pe scară largă se folosește rezecția histeroscopică („metroplastie histeroscopică") [78, 291, 295, 296, 298, 332, 333, 359, 384]. Dar și actualmente nu a fost determinată eficacitatea acestor intervenții în special a medicinei bazate pe dovezi (Grade de recomandare B, C) [225, 306, 362]. În corecția chirurgicală a uterului bicorn este raportată o tendință a clinicilor din domeniu în modificarea și dezvoltarea unor gesturi tehnice ale metroplastiilor, inclusiv cu utilizarea tehnicilor laparoscopice [64, 83, 342] sau în combinare cu histeroscopia [137]. Însă, trebuie de menționat că numărul operațiilor este destul de limitat și mai mult ca atât aspectele intervențiilor laparoscopice nu se deosebesc de cele tradiționale. Așa dar, cercetările ulterioare sunt direcționate spre: (1) precizarea indicațiilor (criterii de selectare a pacientelor) pentru efectuarea operațiilor reconstructive pe uter în anomaliile de dezvoltare; (2) definirea tehnologiilor raționale în efectuarea metroplastiilor și trebuie considerate actuale [350].

Operații reconstructive pe uter (metroplastiile transabdominale) s-au efectuat la 171 de paciente cu anomalii simetrice, ceea ce a constituit 54.9% din numărul total de ADM incluse în studiu. În cercetare nu au fost incluse două cazuri ale pacientelor cărora li s-a efectuat corecția anomaliilor uterului în timpul operației cezariene și care urmează a fi analizate la capitolul respectiv al lucrării. Vârsta pacientelor selectate pentru metroplastia transabdominală a constituit în mediu 27.7±0.4 ani (95% CI:26.96–28.51). La analiza indicațiilor pentru efectuarea metroplastiilor a fost stabilit că boala avortivă a servit cel mai frecvent (p=0.0304) ca și indicație pentru efectuarea operațiilor reconstructive pe uter comparativ cu sterilitatea (I+II) constituind respectiv 96(56.1%) *vs.* 75(43.9%). O tendință similară se păstrează și la compararea acestor subgrupuri: boala abortivă *vs.* sterilitatea I ($p<0.0001$), boala abortivă *vs.* sterilitatea II ($p<0.0001$) și sterilitatea I *vs.* sterilitatea II ($p<0.0001$). Caracteristica detaliată a indicațiilor

pentru intervenții reconstructive pe uter în dependență de subcategoriile anomaliilor este prezentată în tabelul 5.1. La selectarea pacientelor cu sterilitate pentru metroplastia transabdominală ne-am condus de accesibilitatea programului de fertilizare *in vitro* (FIV) și recomandările despre necesitatea corecției anomaliilor dezvoltării uterului până la includerea în protocolul efectuării FIV [48].

Tabelul 5.1. Indicații pentru metroplastie transabdominală în anomaliile de dezvoltare ale uterului (n=171)

Indicații pentru metroplastie	Uter septat n (%)	Uter bicorn n (%)	Uter arcuat n (%)	Numărul total n (%)
Boala avortivă	56 (32.7%)	25 (14.6%)	15 (8.8%)	96 (56.1%)
Sterilitate I	30 (17.5 %)	24 (14.1%)	6 (3.5%)	60 (35.1%)
Sterilitate II	12 (7.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	15 (8.8%)
Total	98 (57.3%)	51 (29.8%)	22 (12.9%)	171 (100%)

În grupul pacientelor cu boala avortivă numărul total de avorturi la paciente a constituit 224 de episoade iar numărul mediu la o pacientă constituind 2.3±0.1 (de la 1 până la 6). Câte un avort spontan s-a înregistrat la 25(26.1%) paciente; mai mult de 2 avorturi spontane la 71(73.9%) inclusiv 2 avorturi – 42(43.7%) cazuri, 3 avorturi – 10(10.4%), 4 – 12(12.5%), 5 – 5(5.2%) și 6 avorturi spontane – 2(2.1%). La majoritatea pacientelor avorturile spontane au avut loc în primul trimestrul al sarcinii (n=205, 91.5%) ceea ce este statistic veridic mai frecvent ($p<0.0001$) comparativ cu trimestrul II (n=14, 6.3%) și III (n=5, 2.2%). Termenul mediu a întreruperii spontane a sarcinii în I trimestru a constituit 7.9±0.1 săptămâni (95% CI:7.95–8.18), pentru trimestrul II – 19.5±1.2 săptămâni (95% CI:16.91–22.09) și pentru trimestrul III – 29.1±0.8 săptămâni (95% CI:26.85–31.15).

Conform clasificării lui Perino A. ș.a. (2014) [304] dintre 98(57.3%) de cazuri de uter septat, au fost determinate următoarele variante: tip I (uter septat parțial sau clasa U2aC0 după ESHRE/ESGE, 2013) – 66(67.3%) cazuri; tip II (sept intrauterin total pînă la nivelul colului uterin sau clasa U2bC0 după ESHRE/ESGE, 2013) – 14(14.3%); tip III (sept intrauterin total cu implicarea colului uterin sau clasa U2bC1 după ESHRE/ESGE, 2013) – 10(10.2%); și tip IV (sept intrauterin total cu implicarea colului și sept vaginal longitudinal total sau clasa U2bC1/2V1 după ESHRE/ESGE, 2013) – 8(8.2%). Așadar, uterul septat parțial (tip I) se înregistra statistic veridic mai des ($p<0.0001$), decât toate celelalte variante sumar (II+III+IV).

Conform clasificării ESHRE/ESGE (2013), am dedus cum că în clasa U2bC1/2V1, printre cazurile cu sept intrauterin total în combinare cu sept vaginal longitudinal total (n=8), statistic veridic mai des ($p=0.0101$) se înregistra varianta cu sept în colul uterin (Fig.5.17 a,b) în

comparație cu duplicarea colului uterin (Fig.5.17c), acestea constituind 7(87.5%) și, respectiv, 1(12.5%) cazuri. De consemnat că prima variantă (Fig.5.17a) a uterului septat s-a întâlnit mai frecvent decât a doua (Fig.5.17 b) și a constituit – 85.7% *vs*. 14.3%, diferența apreciată fiind și statistic validă (p=0.0291). Datele obținute nu se diferă de cele relatate în alte studii [99, 106, 246] și metodologic corectă ar fi să se facă diferență între duplicarea unicului col de colul uterin dublu.

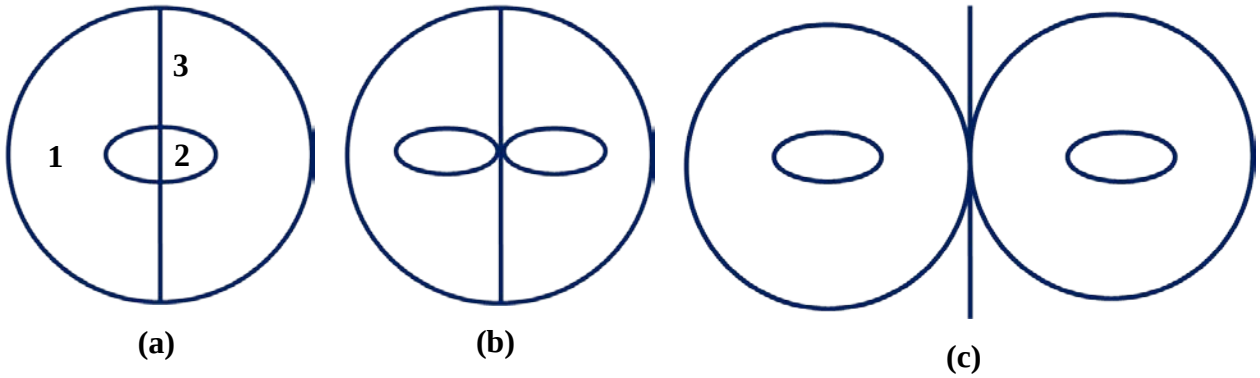

Fig. 5.17. Schema variantelor relațiilor dintre septul intrauterin total și vaginului cu colul uterin: (a, b) – col uterin unic (anomalie des întâlnită); (c) – col uterin dublu (1 – colul uterin, 2 – canalul cervical, 3 – septul)

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) (Fig.5.18, 5.19) a fost diagnosticat statistic veridic mai des (p<0.0001) decât cel total (Fig.5.20, 5.21) (clasa U3b) și așa numitul uter hibrid – uter bicorporal cu sept longitudinal (clasa U3c), aceste sbcategorii au alcătuit respectiv – 41(80.3%) *vs.* 5(2.9%) *vs.* 5(2.9%).

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat în mod programat, sub anestezie generală sau peridurală. Abordul chirurgical a fost după Pfannenstiel sau varianta ei – 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: excereze de ovare – 22(32.4%), miomectomii – 16(23.5%), salpingoovarioliză – 13(19.1%), diatermocoagularea ovarelor – 11(16.2%) și tubectomii – 6(8.8%).

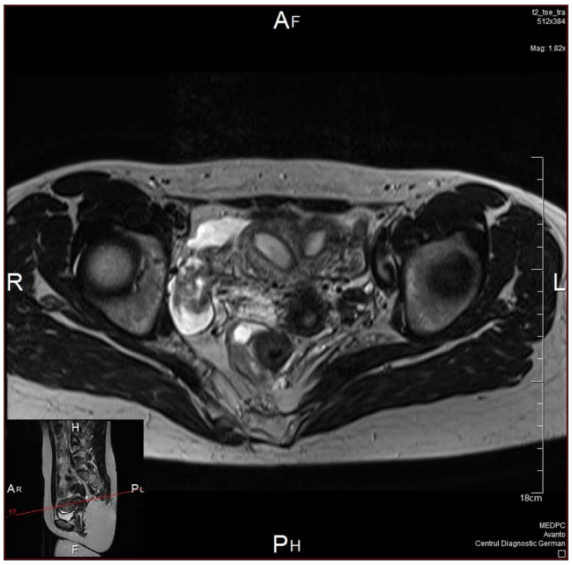

Fig. 5.18. IRM (proiecție axială): uter bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3aC0)

Fig. 5.19. Aspectul uterului bicorn parțial (ESHRE/ESGE clasa U3a)

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* şi 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%).

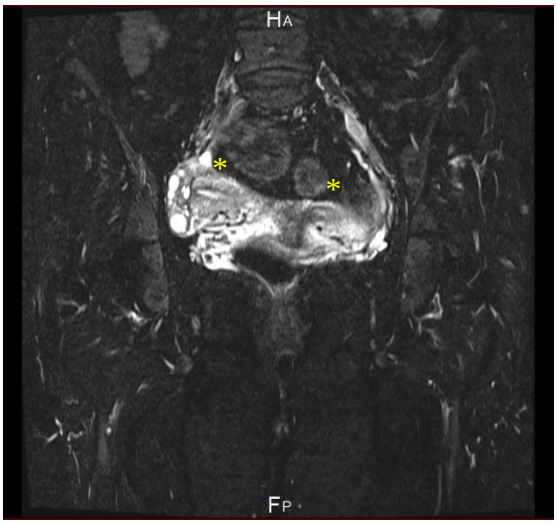

Fig. 5.20. IRM (proiecție frontală): uter bicorn (*), cavitățile se unesc distal, col uterin unic (ESHRE/ESGE clasa U3bC0)

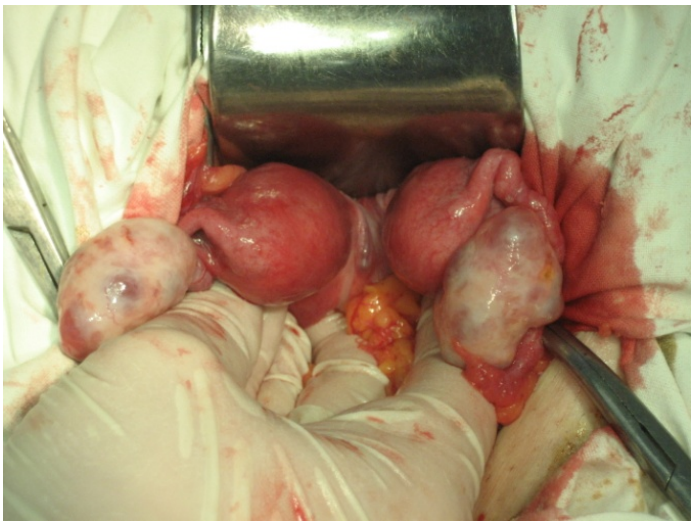
Fig. 5.21. Poză intraoperatorie: uter bicorn total (U3b)

Prima etapă a reviziei aprecia configurarea fundului uterin iar în cazul corecției uterului bicorporal se efectua histerotomie transversală (Fig.5.22) între unghiurile uterului (0.5–0.7 cm de la partea uterină a trompelor), cu deschiderea ambelor cavităţi. În tipul hibrid (clasa U3c) a uterului bicorporal următoarea etapă a operației era disecarea septului longitudinal iar etapa

finală se remodela cavitatea uterină prin suturarea pereților ei cu folosirea suturii „de cojocar” în sens opus inciziei (Fig.5.23).

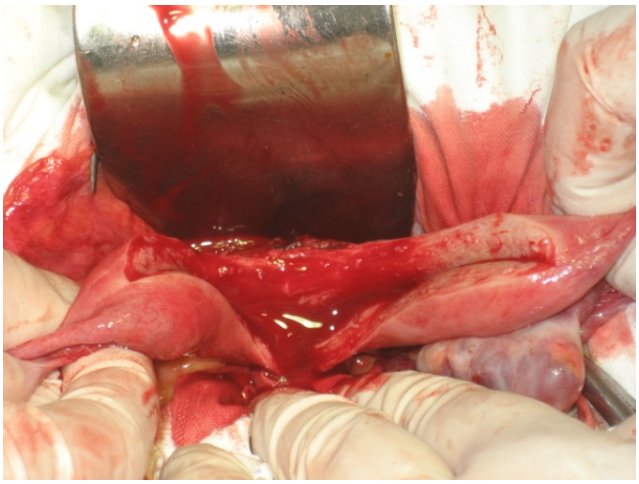

Fig. 5.22. Histerotomie transversală – etapa inițială a metroplastiei după Strassmann

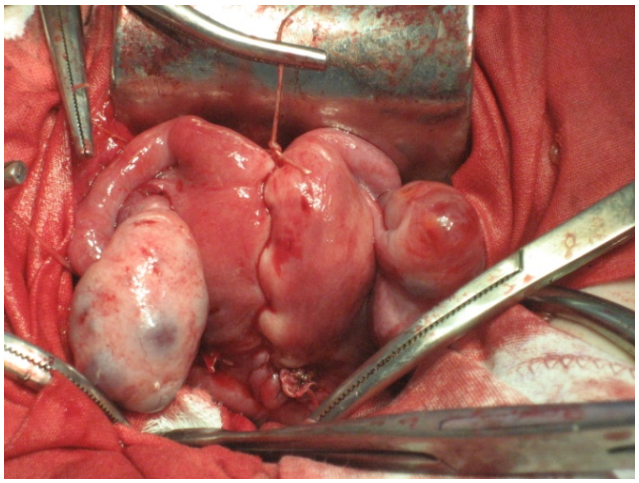

Fig. 5.23. Etapa finală a metroplastiei după Strassmann (poză intraoperatorie)

În cazul uterului septat etapa inițială era cu histerotomie în direcție antero-posterioară (Fig.5.24, 5.25). După revizia cavității uterine în subgrupurile U2aC0 și U2bC0 se efectua excizia septului intrauterin simetric. În grupul U2bC1 – se exciza subtotal septul intrauterin până la nivelul colului uterin. Etapa finală – remodelarea uterului prin suturarea lui în direcție antero-posterioară.

Fig. 5.24. Uter parțial septat (ESHRE/ESGE clasa U2a)

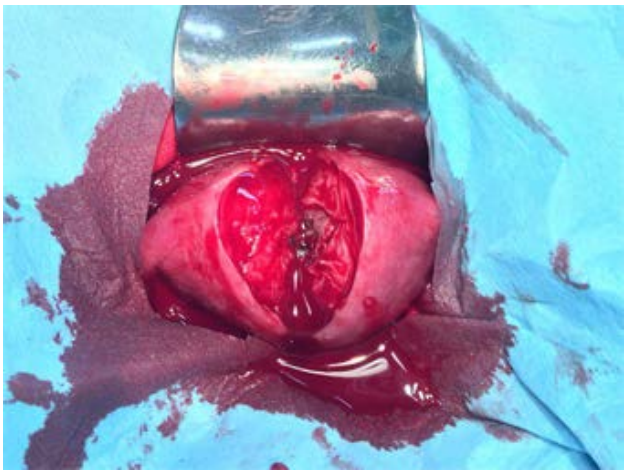

Fig. 5.25. Metroplastie după Bret – Guillet: histerotomie antero-posterioară cu excizia septului intrauterin

În grupul U2bC1V1 (ESHRE/ESGE, 2013) la efectuarea corecției simultane a anomaliei, în prima etapă se efectua excizia septului vaginal longitudinal (prin abord vaginal) iar în etapa a doua – metroplastie transabdominală. O etapă comună pentru toate metroplastiile a fost drenarea cavității uterine cu dren de silicon în formă de T (Fig.5.26), pe o durată de 4-5 zile postoperator și se considera ca o metodă de profilaxie a formării hematometrei.

O problemă semnificativă în efectuarea operațiilor reconstructive pe uter a fost selectarea materialului de sutură, și conform tendințelor unanim acceptate, în majoritatea cazurilor a fost preferată folosirea materialelor de sutură sintetice, inclusiv Vicryl® (polyglactic 910) – 88(51.5%), Dexon® (polyglycolic acid) – 37(21.6%), Maxon® (polyglyconate) – 1(0.6%). Catgutul a fost folosit în 45(26.3%) metroplastii, predominant la etapele inițiale ale studiului.

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).

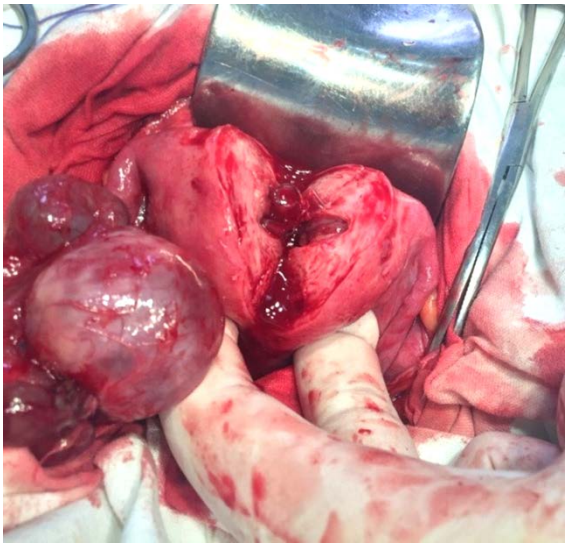

Fig. 5.26. Drenarea cavității uterine cu drenaj din silicon în formă de T. Figura publicată anterior [12]

Fig. 5.27. Etapa finală a metroplastiei după Bret – Guillet: linia de sutură se acoperă cu adeziv fibrinic

În scopul hemostazei definitive și profilaxia procesului aderențial 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%) (Fig.5.27), plăci de colagen (Stypro®, Germany) în combinare cu trombina – 7(6.3%) (Fig.5.28), celuloză oxigenată (Pahacel®, Turkey; Equitamp®, The Netherlands) – 7(6.3%) (Fig.5.29), plăci de colagen – 6(5.4%), combinarea colagenului cu adeziv fibrinic (TachoComb®) – 3 (2.7%).

La folosirea trombinei, preoperator se pregătea soluția apoasă în concentrație de 300-500U/ml. În grupul adezivului fibrinic se folosea preparatul necomercial, pregătit *ex tempore,* care conținea patru componente: fibrinogen (30 mg/ml), trombină (400 U/ml), clorură de calciu (40 mmol/L) și aprotinină (3000 KIU/ml). Cantitatea de adeziv necesară pentru aceste operații constituie în mediu 2.17±0.17 ml (de la 1 până la 3,6 ml). În toate cazurile se instala o hemostază definitivă pe parcursul primelor 1–2 min, ceea ce diminua traumatizarea țesuturilor la folosirea coagulării și micșora hemoragia intraoperatorie și necesitatea hemotransfuziilor. 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).

Fig. 5.28. Etapa finală a metroplastiei după Bret – Guillet: linia de sutură este acoperită de placă din colagen și trombină

Fig. 5.29. Etapa finală a metroplastiei după Strassmann: linia de sutură este acoperită cu celuloză oxigenată

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 în comparație cu grupul unde aceste substanțe nu s-au folosit (Fig.5.30).

Durata medie a intervențiilor chirurgicale a constituit – 57.7±1.3 min. (95% CI:55.25–60.29). Complicații postoperatorii nu s-au constatat *(zero).* Durata medie de aflare în staționar a fost de 7.1±0.1 zile (95% CI:6.73–7.28).

Una din cele mai dificile întrebări din literatura de specialitate ține de structura histologică a septurilor intrauterine și gradul lui de vascularizare. Tradițional, se considera că septul intrauterin prezintă o formațiune fibro-elastică cu un grad mic de vascularizare cu dereglarea interacțiunii dintre vasele miometrului și endometrului [362]. Studiile ulterioare au demonstrat date absolut contradictorii [47]. Ținând cont de cele expuse mai sus, în limitele acestui studiu au fost efectuate cercetări histologice ale septurilor intrauterine și a fost stabilit că componentul muscular se vizualizează mai frecvent (p<0.0001) comparativ cu cel conjunctiv sau cel mixt. Mai mult ca atât, în unele cazuri a fost prezent un endometru cu particularităţi glandulare pseudopolipoase, dereglarea zonei de frontieră endomiometrială cu penetrarea stromei

glandulare, predilect glandulare în zonele miometrului subiacent, vascularizarea manifestă un aspect dispersat (Fig. 5.31). Miometrul fără particularităţi.

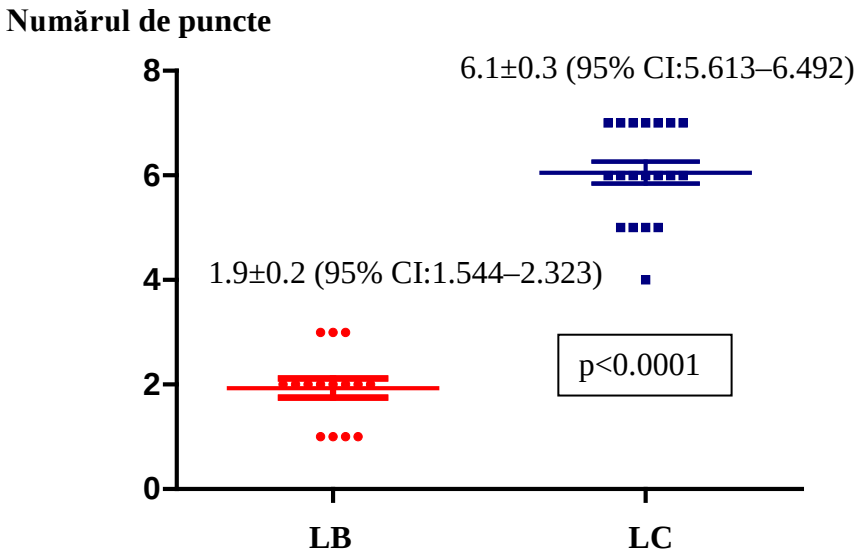

Fig. 5.30. Semnificația indexului aderențelor peritoneale (IAP) după Coccolini F. ș.a. (2013) în lotul de bază (LB) și în lotul de control (LC)

Particularitățile gradului de vascularizare a septurilor intrauterine cu component muscular au fost confirmate și în cazul examinării imunohistochimice cu anticorpi monoclonali specifici endoteliului vaselor (Fig.5.32). În cazul septurilor din țesut conjunctiv este menționată scăderea bruscă a gradului lor de vascularizare.

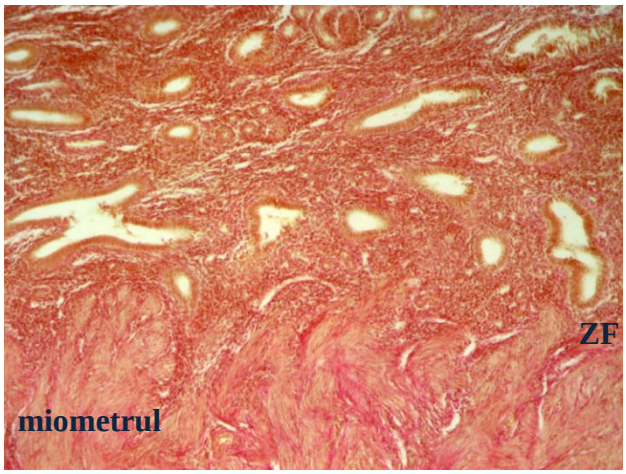

Fig. 5.31. Dereglarea zonei de frontieră (ZF) endomiometrială, glande moderat dilatate, reţea vasculară dispersată (colorația VG ×100)

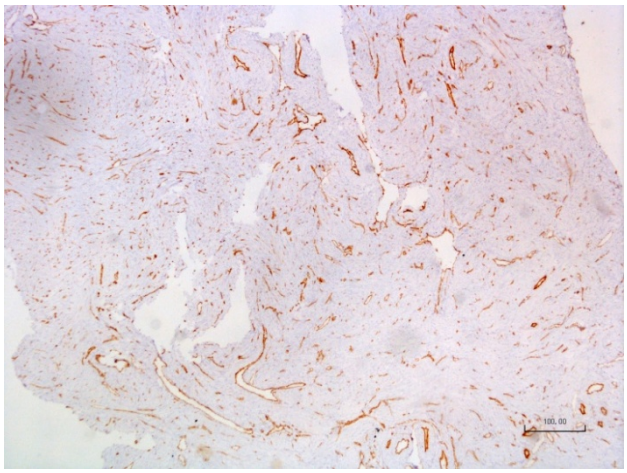

Fig. 5.32. Imunohistochimia (CD 31): expresie difuză membranoasă și citoplasmatică a celulelor endoteleale din vasele septului intrauterin (DAB x4)

În acest aspect am cita ultima publicație a lui Abdel Moety GA. ș.a. (2016), unde a fost stabilit, că în boala avortivă este caracteristică prezența septurilor din țesut muscular cu o

vascularizare bună, iar în cazul sterilității – septuri din țesut conjunctiv cu o vascularizare scăzută [47]. Așadar, analiza rezultatelor obținute ale operațiilor reconstructive pe uter (metroplastiile) în cazul anomaliilor simetrice a demonstrat raționalitatea tehnicilor chirurgicale aplicate: (1) blocarea fluxului sangvin uterin cu folosirea turnichetului mecanic sau farmacologic (Misoprostol); (2) drenarea cavității uterine cu folosirea drenului în formă de T; (3) aplicarea substanțelor hemostatice și antiaderențiale pe linia de sutură. Drept rezultat final al aplicării acestor tehnici în metroplastii a fost micșorarea confirmată a hemoragiei intraoperatorii, lipsa formării hematometrei și minimizarea gradului de aderențe în bazinul mic în perioada postoperatorie tardivă.

5.3. Rezultatele corecției chirurgicale a anomaliilor asimetrice al uterului

Uterul unicorn reprezintă o anomalie rară și datele literaturii indică o frecvență 2.5 la 13%, ceea ce relevă o informație modestă referitor la diagnosticul și tratamentul acestei malformații [100, 220]. Embriologic, anomalia dată este cauzată de dezvoltarea normală a ductului Müllerian pe de o parte și lipsa dezvoltării acestuia din partea contralaterală, iar în cazul dezvoltării lui parțiale uterul unicorn se asociază cu un corn rudimentar [145]. Conform datelor literaturii de specialitate cornul rudimentar se asociază cu uterul unicorn în 74-90% cazuri [100, 191, 208]. Diagnosticul prezenței cornului uterin rudimentar este destul de dificil și actualmente cu acest scop tot mai frecvent se apelează la virtuțile ultrasonografiei 3D, imagisticii prin rezonanță magnetică și cele ale tehnologiilor endoscopice (laparoscopia, histeroscopia) [123, 220, 378]. În câmpul de vedere a mai multor clinici din străinătate rămâne elaborarea aspectelor tehnice ale tratamentului chirurgical al cornului uterin rudimentar [145, 290]. Astfel, ținând cont de raritatea acestei anomalii, până în prezent rămân actuale tendințele studierii rolului metodelor radiologice (USG 3D și IRM) în diagnosticul și planificarea volumului presupus al intervenției chirurgicale, cât și aspectele tehnice ale acestor operații în dependență de subclasele uterului unicorn cu corn rudimentar.

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), cea ce corespunde datelor literaturii, unde este menționat faptul că uterul unicorn cu corn rudimentar în 78% cazuri se depistează în decada a treia de viață [208]. Caracteristica generală a pacientelor cu uter unicorn este prezentată în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Caracteristica generală a pacientelor cu variantele uterului unicorn

Nr. d/o	Vârsta	Diagnoza	Clasa după AFS (din care parte)	Nomenclatura după clasificarea Khati NJ ș.a. (2012)	ESHRE/ESGE (2013)
# 1	37	HSG + USG 2D	IId	B	U4b
# 2	29	HSG + USG 2D	IId	B	U4b
# 3	25	USG 2D	IIa (dextra)	A1a	U4a
# 4	16	USG 2D + IRM	IIb (dextra)	A1b	U4a
# 5	32	HSG + USG 3D	IId	B	U4b
# 6	31	HSG + USG 3D	IId	B	U4b
# 7	30	HSG + USG 2D	IId	B	U4b
# 8	31	HSG + USG 2D	IId	B	U4b
# 9	30	USG 2D + IRM	IIb (sinistra)	A1b	U4a
#10	29	HSG + USG 3D	IIc (sinistra)	A2	U4b*
#11	27	HSG + USG 3D	IId	B	U4b

* corn rudimentar necavitar

Manifestările clinice ale acestei anomalii depind totalmente 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 combinare cu sarcină stagnată în cornul rudimentar și într-un caz boala abortivă (p=0.4857). Numărul mediu al episoadelor de avorturi spontane a constituit 1.4±0.2 la termenul de 9.7±0.6 săptămâni.

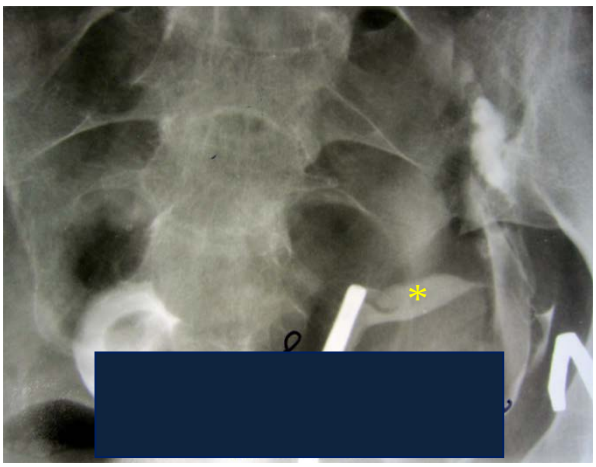

Fig. 5.34. HSG: uter unicorn (*) cu trompă permeabilă

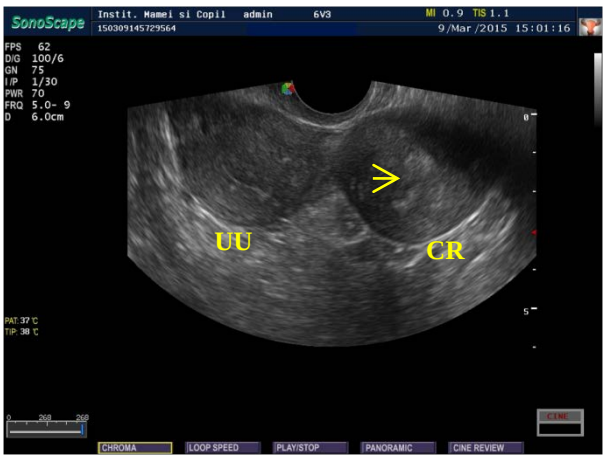

Fig. 5.35. USG 2D: uter unicorn (UU) cu corn rudimentar cavitar (→) din stânga (CR)

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.

În cazul efectuării histerosalpingografiei (HSG) pentru uterul unicorn au fost identificate cele trei caracteristici radiologice specifice: (1) orientarea practic orizontală a axei uterine longitudinale (în literatura de specialitate aceasta a primit denumirea de „formă de banană”; (2) contur uterin neted sau clar; (3) contrastarea doar a unei trompe uterine.

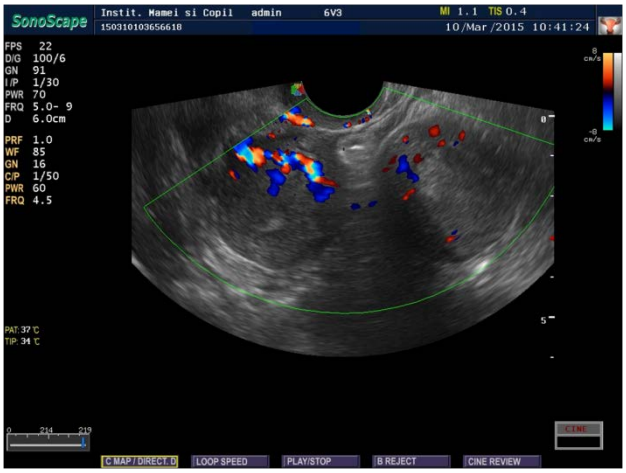

Fig. 5.36. Dopplerografie: vascularizare asimetrică a uterului unicorn și a cornului rudimentar. Figura publicată anterior [5]

Fig. 5.37. USG 3D: uter unicorn fără corn rudimentar – clasa B

La analiza datelor radiologice obținute după HSG (Fig.5.34) 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 anomaliei, următoarea etapă a examinării a inclus obligator efectuarea USG și/sau IRM.

În literatură există opinia că în cazul acestei malformații rolul USG 2D este destul de limitat și conform dateleor publicate sensibilitatea acestei metode constituie numai 30% [208]. Totodată, în baza datelor preventive ale HSG, efectuarea USG 2D a permis de a determina prezența cornului rudimentar, a cavității endometriale, lipsa legăturii acestuia cu cavitatea uterului unicorn și prezența unei vascularizări asimetrice după datele dopplerografiei (Fig.5.35, 5.36). În același timp, utilizarea USG 3D a permis de a stabili exact subcategoria uterului unicorn (Fig.5.37).

Folosirea IRM (Fig.5.38, 5.39) 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 cavitar 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. Datele obținute sunt în concordanță cu părerea majorității cercetătorilor care

consideră că IRM este metoda de elecție în diagnosticul uterului unicorn cu corn rudimentar, deoarece permite de a determina subcategoria acestei anomalii (gradul de contact a cornului rudimentar și uterul unicorn) [220, 378].

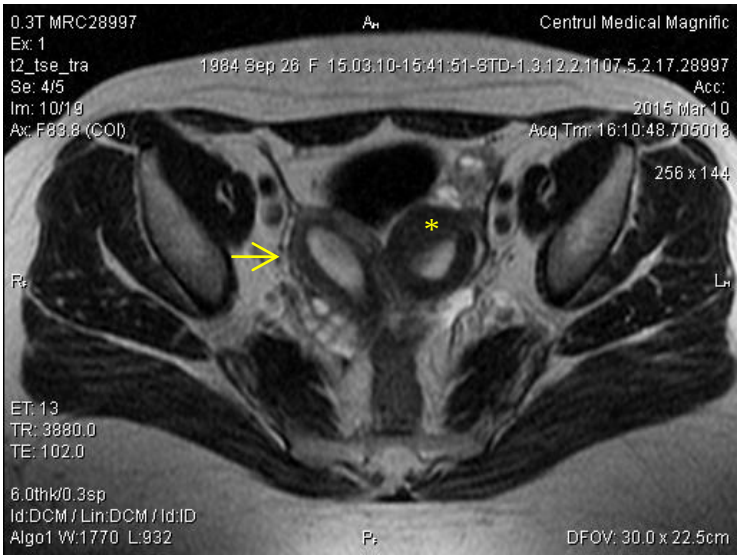

Fig. 5.38. IRM (proiecție axială): uter unicorn (→) și corn rudimentar cavitar (*), clasa A1b. Figura publicată anterior [5]

Fig. 5.39. IRM (proiecție frontală): corn rudimentar cavitar din stânga (*)

La aprecierea distribuirii acestei anomalii în clase a fost stabilit: 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 cavitar, acoperit cu endometru funcțional (IIb sau A1b) – 2(18.2%), uter unicorn care comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (IIa sau A1a) – 1(9.1%) caz și uter unicorn cu corn rudimentar necavitar, 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). La analiza poziției cornului rudimentar a fost stabilită o rată echivalentă, în pofida faptului că în literatura de specialitate s-au publicat date despre prevalența dextropoziției cornului rudimentar (aceasta poate atinge 62–80%) [145, 191, 208, 290].

În baza metodelor radiologice la 3/11(27.3%) paciente au fost depistate anomalii ale tractului urinar (agenezia rinichiului). A fost stabilită lipsa rinichiului din partea contralaterală a uterului unicorn. În acest context trebuie de menționat că date analogice au fost obținute și în alte studii similare [191, 290].

În aspect tactic am ținut cont de principiul că prezența cornului rudimentar cu cavitate, 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. Aplicarea acestor principii în decizia privind tratamentul chirurgical pentru uterul unicorn cu corn rudimentar poate fi observată și în alte studii analogice [145, 290].

Trebuie remarcat că aspectele tehnice ale înlăturării cornului rudimentar în dependență de subclase (A1a, A1b, A2) își au particularitățile sale specifice și sunt cauzate de: (a) vascularizarea cornului rudimentar din *a. uterinae* ipsilaterală și *arcuatam vasa uteri*; (b) în dependență de lățimea conexiunii dintre cornul uterin și uterul unicorn se prevede suturarea lui la etapa finală a intervenției chirurgicale [145]. În prezent se apelează frecvent și la tehnologii laparoscopice pentru excizia cornului rudimentar, însă, cu excepția abordului chirurgical, aspectele tehnice sunt absolut identice [63, 145].

În toate cazurile intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin abord transabdominal cu folosirea laparotomiei după Pfannenstiel. La revizia organelor bazinului mic (Fig. 5.40, 5.41) în două cazuri s-a determinat endometrioză peritoneală (endometriom, ectopii pe peritoneu), gradul de severitate după rAFS au fost clasate ca I și II. În ambele cazuri focarele de endometrioză erau situate din partea ipsilaterală a cornului rudimentar, fapt stabilit și în alte studii analogice [145, 208, 290].

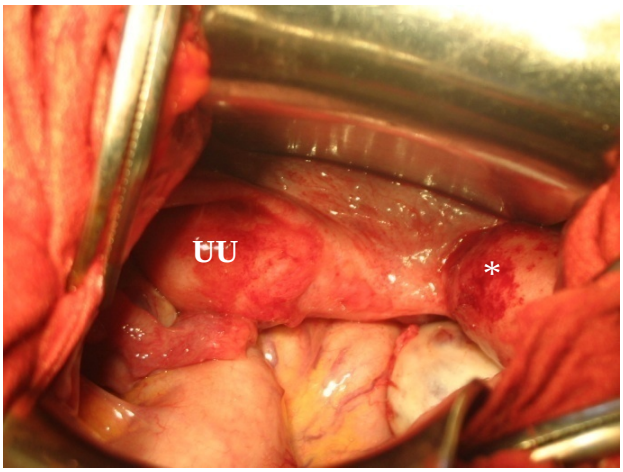

Fig. 5.40. Uter unicorn (UU) și corn uterin rudimentar din dreapta – clasa A1b (*)

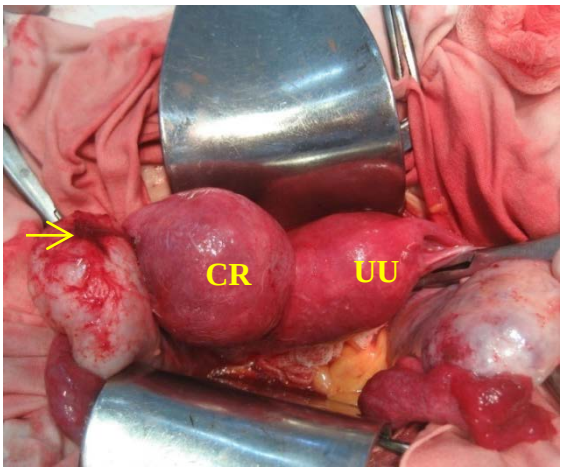

Fig. 5.41. Uter unicorn (UU), corn uterin rudimentar din stânga cu semne de adenomioză (CR) și endometrioza ovarului stâng (→)

Am observat că în plan chirurgical are importanță nu doar lățimea, dar și caracterul conexiunii dintre cornul uterin rudimentar cu uterul unicorn. Astfel, în cazul subclasei A1b/IIb (n=2) aprecierea liniei de transecție (Fig.5.42) nu prezintă careva deficultăți, deoarece conexiunea dintre corn și uter este prezentată printr-un cordon din țesut conjunctiv, ceea ce a fost menționat și în alte studii similare [145, 290]. În același timp, în cazul variantei A1a/IIa (n=1), această conexiune prezintă unele dificultăți tehnice, deoarece nu există o frontieră clară dintre uterul unicorn și cornul uterin rudimentar și vizualizarea ei nu este posibilă. Un moment tehnic important este asigurarea unei hemostaze definitive la înlăturarea cornului uterin rudimentar,

deoarece vascularizarea lui este asigurată de artera uterină ipsilaterală și arterele arcuate ale miometrului [145]. În toate cazurile s-a efectuat rezecția totală a cornului rudimentar în cazul subclasele A1b/IIb, ca etapă definitivă – aplicarea suturilor ermetice pe perimetru, iar în A1a/IIa – suturarea în straturi a peretelui uterin (de la cavitatea endometrială până la perimetru) cu folosirea materialelor de sutură sintetice. Ectopiile de endometrioză peritoneală (ovarul, peritoneul pelvin) au fost supuse distrucției cu aplicarea electrocoagulării monopolare.

Macroscopic (Fig.5.43): la o margine se marchează prezenţa unui segment de structură ligamentară. În secţiune, se atestă prezenţa unei cavităţi în formă de fisură, grosimea miometrului 1.2 cm, endometrul cu grosime variabilă 0.5-0.3 cm, anemizat. În zona apicală a cornului, cavitatea prin percontinuitate părea cu un aspect de lumen tubular care se termină orb.

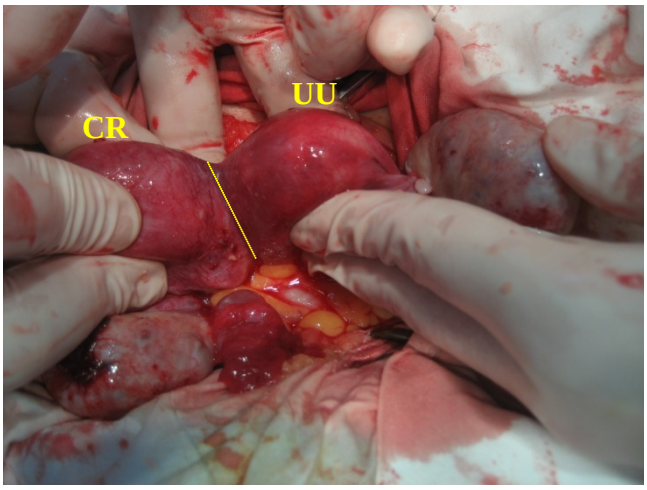

Fig. 5.42. Uter unicorn (UU) cu corn rudimentar (CR). Prin linie punctată este marcat locul de transecție. Figura publicată anterior [5]

Fig. 5.43. Tabloul macroscopic al cornului uterin rezectat: 1 – cavitate în aspect de fisură cu endometru variabil în grosime; 2 – cavitatea endometrială cu percontinuitate a cavităţii în aspect tubular orb; 3 – miometrul

La examenul histologic la nivelul segmentului orb al cornului se atestă o subatrofie hiperplazică a endometrului marcată prin aspectul diminuat şi aglandular cu proieminări micropolipoase, unele proieminente în lumen cu aspect de pliu-polip. Per continuitate spre cavitate se observă persistența unui endometru de tip displazic și prezența numărului redus de glande, cu lumen chistic sau fisurat, deformate cu un epiteliu inactiv sau cu o proliferare joasă în coloraţia HE.

Spre zona cavitară şi la nivelul ei - endometrul mixt, este marcat cu un aspect normal caracterizat prin endometru înalt bogat în structuri glandulare ordonate, uşor hiperplazic, tapetat cu epiteliu „indiferent” sau cu unele manifestări nesemnificative focare proliferative. În alte zone glandele marchează forme ovale sau chistice cu prezenţa unui epiteliu „afuncţional” aplatizat (Fig.5.44), stroma mai laxă, iar în regiunea bazală la frontiera endomiometrială având un aspect

de mozaic, pe alocuri structurile glandulare reflectă o frontieră endomiometrială dezordonată şi/sau haotică.

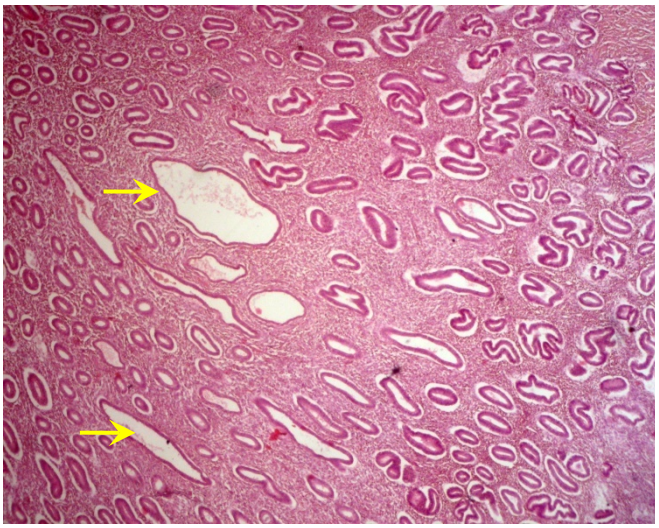

Fig. 5.44. Zona cavitară a cornului: Endometrul cu dezorganizare glandulară, glande chistice (→), ovale sau fisural deformate, tapetate cu epiteliu „afuncţional" ordonat (coloraţia H&E x25). Figura publicată anterior [5]

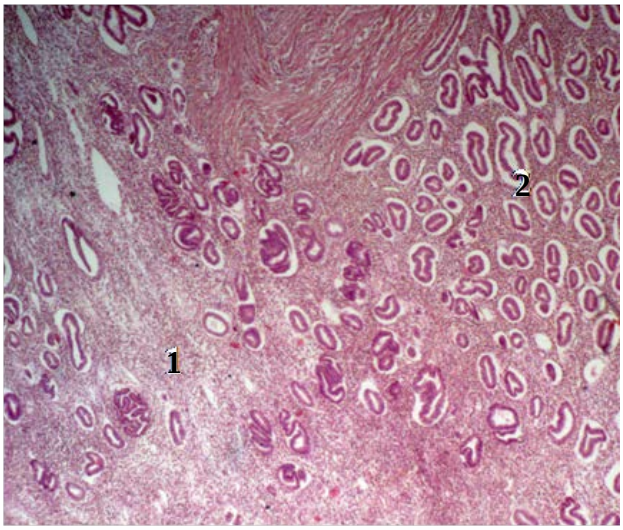

Fig. 5.45. Zona cavitară a cornului: (1) endometrul cu particularităţi de hipoplazie şi (2) hiperplazie nesemnificativă (coloraţia H&E x25). Figura publicată anterior [5]

În unele zone care au marcat în aspect macroscopic o disconcordanţă în grosime cu o diminuare până la 0,3, endometru avea o stromă mai abundentă, iar structurile glandulare marcau un aspect de „dismaturiţie„ sau monstruos displazice cu aspect afuncţional (Fig.5.45).

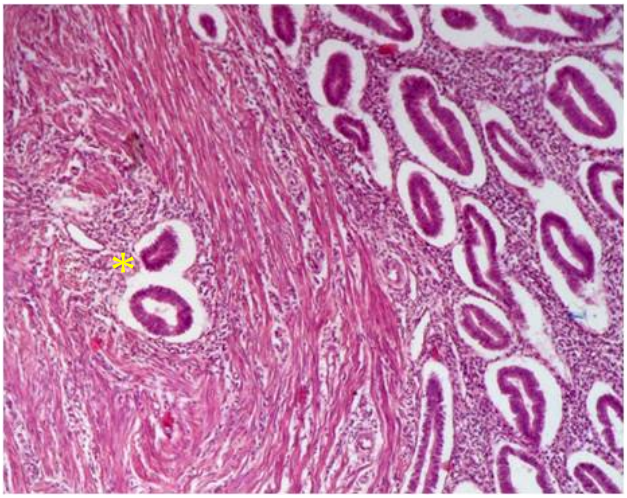

Fig. 5.46. Adenomioză (*) în zonele subiacente endometrului (coloraţia H&E x75). Figura publicată anterior [5]

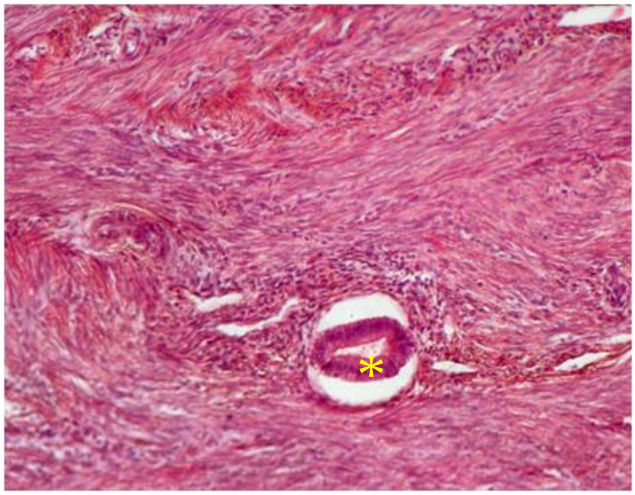

Рис. 5.47. Adenomioză (*) microfocară intramurală la distanţă de frontiera endomiometrială (coloraţia H&E x100). Figura publicată anterior [5]

Examinările în zona miometrului nu au relevat careva particularităţi sau devieri arhitectonice ale musculaturii miometrului sau a dispozitivului vascular cu excepţia zonei subiacente frontierei endo-miometriale unde s-au atestat structuri glandular-stromale

endometriale vizualizate şi la distanţă (Fig. 5.46) iar unele fiind întâlnite la distanţe semnificative intramurale (Fig.5.47).

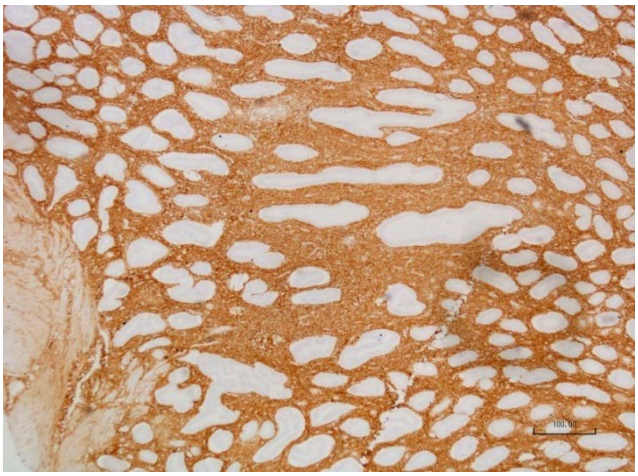

Fig. 5.48. Imunohistochimie (CD 10): expresie membranoasă difuză a stromei citogene +++ (DAB x4)

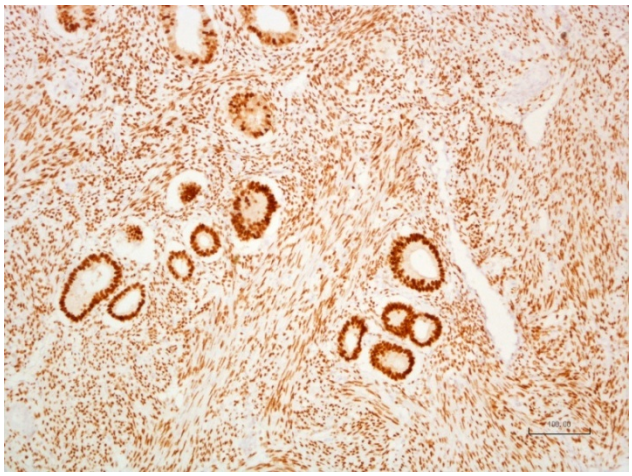

Fig. 5.49. Imunohistochimie (PrR): colorarea intensivă a nucleelor în glandele endometriale și stroma citogenă (DAB x10)

Fiind absentă informația despre componenta morfologică a cornului uterin rudimentar, am efectuat și o serie de studii imunohistochimice suplimentare (anticorpi monoclonali la expresia CD10, desmina, CK7, PrR, ERα, Ki67) 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 +++ (Fig.5.48). 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.

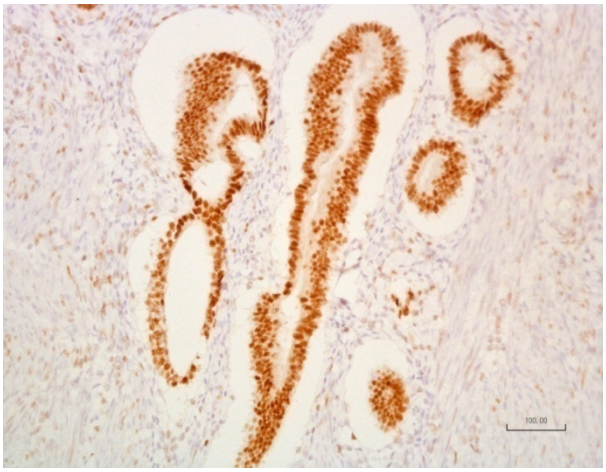

Fig. 5.50. Imunohistochimia (ERα): colorație difuză pozitivă (DAB x20)

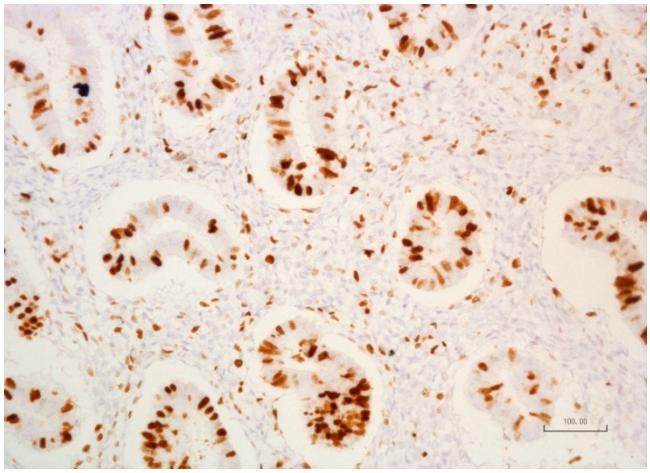

Fig. 5.51. Imunohistochimia (Ki-67): >50% (DAB x20)

În cazul când se foloseau anticorpii monoclonali la PrR apare colorarea intensivă a nucleelor în glandele endometriale și stroma citogenă (Fig.5.49). 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 ERα - colorare difuză pozitivă în stroma citogenă și glandele endometriale (Fig.5.50).

Indexul calculat după 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% (Fig.5.51). 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 cavitar 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.

În concluzie la acest capitol ar fi de subliniat: (1) uterul unicorn se referă la o anomalie rară a ductului Müllerian; (2) divizarea lui în subcategorii este o condiție necesară pentru aprecierea tacticii de conduită; (3) în cazul diagnosticului uterului unicorn după datele histerosalpingografiei sunt necesare investigații suplimentare pentru precizarea subclasei anomaliei; (4) USG 3D și/sau IRM sunt investigații necesare în algoritmul diagnostic, ce permite depistarea cornului uterin rudimentar, cavității lui endometriale și gradul de conexiune cu uterul unicorn; (5) în cazul prezenței cornului uterin rudimentar cu cavitate endometrială funcțională (subclasele IIa, IIb) este justificată înlăturarea lui pentru eliminarea cauzei dismenoreei, profilaxiei endometriozei pelvine și posibilei sarcini în cornul rudimentar.

5.4. Forme rare de anomalii ale ductului Müllerian (uterul Robert)

Uterul Robert (sau sept asimetric cu formarea unei cavități închise în uter) se referă la o anomalie a dezvoltării ductului Müllerian extrem de rar întâlnită, iar embriogeneza lui nu este până la sfârșit clară [181]. Pentru prima dată această anomalie a fost descrisă în 1970 de ginecologul francez Robert H. în revista germană Chirurgie și până în prezent în literatura de specialitate au fost publicate date despre 19 paciente [97, 181, 340, 367]. Diagnosticul uterului Robert este dificil, deoarece la pacientele cu funcție menstruală normală se poate manifesta dismenoree de diferită intensitate [181] și a fost descris un caz de diagnostic incidental al acestei anomalii în timpul operației cezariene [240]. Folosirea tot mai largă a TC și IRM au permis de a diagnostica uterul Robert preoperator, însă datele literaturii la acest capitol au un caracter epizodic [97, 181]. Mai mult ca atât, până în prezent nu există un consens unanim acceptat despre metodele optimale de tratament al uterului Robert [97, 181, 340, 367]. Ținînd cont de patologia extrem de rară și informația insuficientă despre diagnosticul și tratamentul uterului Robert considerăm că cercetările suplimentare sunt actuale.

În limitele acstui studiu uterul Robert a fost observat în două cazuri, ce a constituit 0.6% din numărul total de paciente cu ADM. Luând în considerație diferitele situații în diagnosticul uterului Robert considerăm rațională descrierea separată a cazurilor clinice, urmate de discuții în contextul datelor publicate în literatură.

În primul caz uterul Robert a fost diagnosticat în timpul operației cezariene și a fost relatat într-o publicație anterioară ce ne aparține [2]. Mai mult ca atât, acest caz este unical deoarece uterul Robert cu sept vaginal longitudinal complet, în literatură este prezentat pentru prima dată. Ținând cont de cele expuse mai sus prezentăm următorul caz clinic (propunere de inovator nr.408 din 5.01.2015, Institutul Mamei și Copilului).

Pacienta M.D. de 26 ani, a fost internată în IMSP IM și C cu sarcină 40-41 săptămâni, aceasta fiind prima graviditate. Gravida acuza eliminare pe cale vaginală de lichid amniotic fără activitate de naştere. Anamneza somatică şi ginecologică a gravidei nu erau complicate, în special, la culegerea activă a anamnezei pacienta neagă prezenţa dismenoreei în trecut.

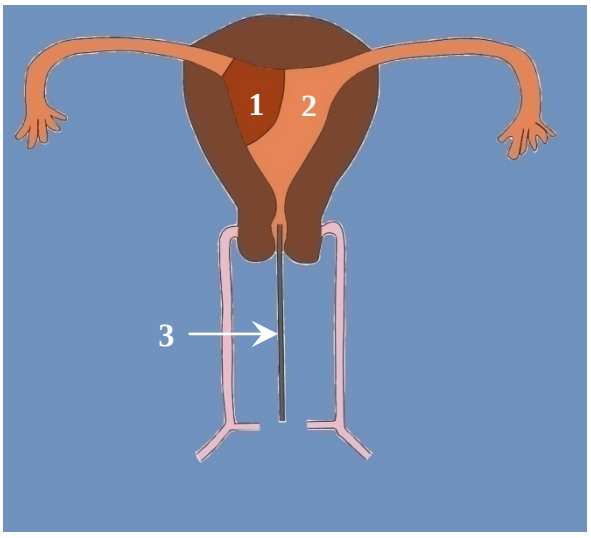

Fig. 5.52. Uterul Robert: (1) cavitate uterină închisă; (2) cavitate uterină deschisă; (3) sept vaginal complet

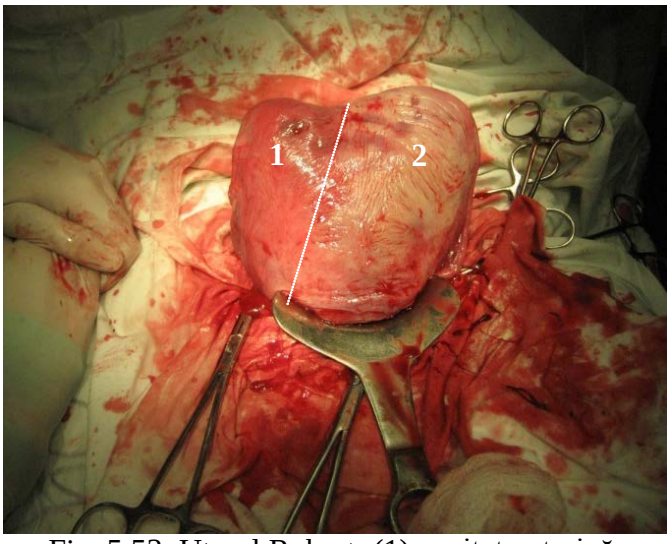

Fig. 5.53. Uterul Robert: (1) cavitate uterină închisă; (2) cavitate uterină deschisă (poză intraoperatorie)

În sala de naştere s-a constatat starea generală satisfăcătoare, T⁄A-110⁄60 mmHg, Ps-75 b⁄min, t˚-36,7˚. La examinare s-a constatat uter gravid corespunzător termenului; situarea fătului - longitudinală, prezentaţie pelvină completă, polul pelvin aplicat la strâmtoarea superioară a bazinului mic; BCF-140 b⁄min, ritmice, clare. Examenul în valve a stabilit scurgerea prenatală de lichid amniotic, primar s-a depistat sept vaginal complet, colul uterin - excentric, închis.

Astfel, situaţia clinică fiind complexă - ruperea prenatală de membrane în lipsa activităţii de naştere, prezentaţia pelvină, col imatur şi sept vaginal complet, în mod consultativ s-a decis finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană.

S-a efectuat laparatomie Pfannenstiel, operaţie cezariană în segmentul inferior. S-a extras de polul pelvin o fetiţă vie cu masa 2880g, lungimea 50 cm, scor Apgar 7⁄8 puncte. În timpul operaţiei atrage atenţia septul complet, care divizează uterul în două hemicavităţi (Fig.5.52, 5.53). Fătul se localiza în hemiuterul deschis. După înlăturarea placentei şi a membranelor fetale s-a efectuat secţionarea completă a septului, înlăturarea ţesutului decidual şi din a doua cavitate. Astfel, s-a format un uter monocavitar, care ulterior a fost drenat pentru evitarea hematometrei.

Evoluţia perioadei postoperatorii nu s-a deosebit de cea obişnuită. Atât la mamă, cît şi la nou-născut nu s-au constatat complicaţii în perioada aflării în staţionar, iar externarea a avut loc în termen regulamentar, la a 6-a zi postoperator. Supravegherea pacientei pe parcursul ultimilor 11 ani a demonstrat lipsa simptomelor ce țin de prezența septului vaginal longitudinal complet, în legătură cu ce corecția lui nu s-a efectuat.

În opinia autorilor Musset R. şi Peitout P. (citat după Singhal S. ș.a.) [340] clinica uterului Robert se anunță cu (i) dismenoree primară; (ii) divergența dintre datele laparoscopiei, unde se vizualizează anatomie uterină normală şi datele histerosalpingografiei, care atestă uter unicorn; (iii) absența anomaliilor concomitente ale tractului urinar. Teoretic vorbind, dismenoreea poate fi determinată de reţinerea sângelui menstrual în hemicavitatea blocată şi de refluxul acestuia prin trompa uterină deviantă. Analiza retrospectivă a cazului observat de noi a demonstrat cum că criteriile descrise nu sunt obligatorii în toate cazurile.

Din cauza înregistrării cazuistice a uterului Robert, fertilitatea la această categorie de paciente nu poate fi apreciată. Recent în literatura anglo-saxonă a fost descris un caz unic de graviditate în hemiuterul necomunicant, ce s-a finisat cu deces fetal la termenul de 26 săptămâni, greutatea fătului atingând 500 gr [340]. Autorii au soluţionat această situaţie clinică prin extragerea fătului şi a placentei prin laparatomie cu histerotomie, septul fiind prezervat *in situ*, iar operaţia completându-se cu ligaturaea unilaterală a trompei derivate din uterul necomunicant. Tactica respectivă este discutabilă. În viziunea noastră înlăturarea septului este necesară din motive de prevenire a hematometrei, ca tentativă de tratament al dismenoreei, dar şi din consideraţiuni reproductive ulterioare (formare de cavitate uterină integrală cu reducerea riscului de infertilitate, de avort spontan, naştere prematură, poziţii fetale vicioase). În acest caz nu este nevoie de blocarea trompei, care deteriorează considerabil şansele de păstrare a fertilităţii.

De subliniat încă odată că: (1) anomalia descrisă ca uterul Robert în combinare cu sept vaginal longitudinal total în antecedente în literatura de specialitate din străinătate nu a fost publicată, fapt despre care vorbește căuterea computerizată prin PubMed cu cuvintele-cheie (MeSH Terms): “mullerian anomaly”, “septate uterus”, “Robert's uterus”, “asymmetric septate uterus”, “complete septate vagina”; (2) această anomalie se referă la una „neclasificată” conform clasificărilor unanim acceptate de American Fertility Society (1988), Acien P. ș.a. (2004) și

Oppelt P. ș.a. (2005); (3) folosind clasificrea VCUAM (2005) această anomalie poate fi clasificată ca V2b,C0,U+,A0,M0.

Cel de al doilea caz de uter Robert prezintă interes din câteva puncte de vedere: (1) manifestarea precoce a malformației uterine; (2) folosirea rațională a IRM în determinarea formei anomaliei; (3) corespunderea completă a datelor radiologice cu cele intraoperatorii. Metoda de diagnostic și corecție chirurgicală a uterului Robert este înregistrată în calitate de propunere de inovare nr. 407 din 5.01.2015 (Institutul mamei și copilului).

Pacienta de 14 ani s-a adresat în secția de ginecologie chirurgicală a IMSP IM și C cu acuze la algodismenoree pe parcursul ultimilor 6 luni după menarhă. Durerile din regiunea inferioară a abdomenului în timpul menstruațiilor erau însoțite de grețuri, uneori vomă și necesitau administrarea preparatelor analgezice.

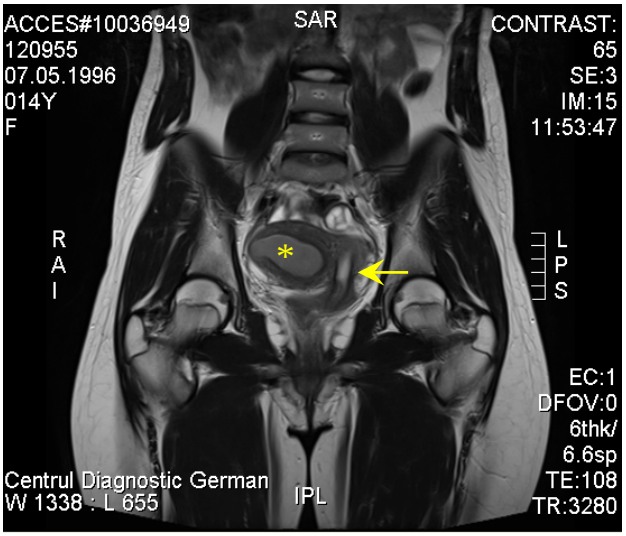

Fig. 5.54. IRM (proiecție frontală): se vizualizează hematometra în cavitatea închisă a uterului (*), cavitatea principală a uterului (→). Figura publicată anterior [11]

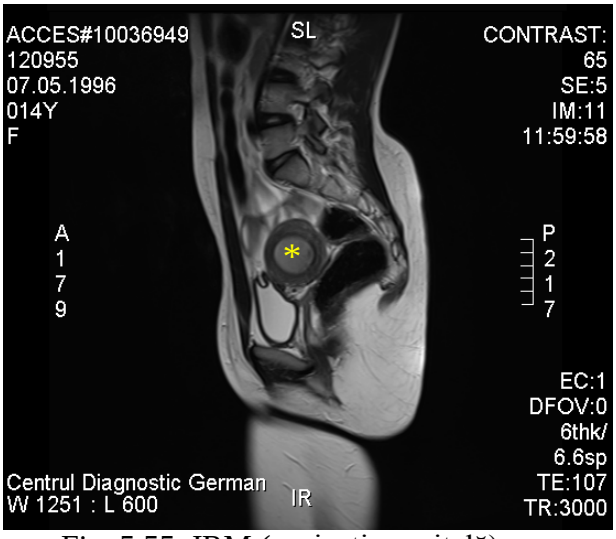

Fig. 5.55. IRM (proiecție sagitală): se vizualizează hematometra în cavitatea închisă a uterului (*). Figura publicată anterior [11]

La IRM (Fig.5.54, 5.55) se determină două cavități uterine, una dintre care cu semne de hematometră, hematosalpinx ipsilateral lipsește, lichid liber în cavitatea peritoneală lipsește. Concluzia medicului-imagist: anomalie de dezvoltare a uterului, hematometră în cavitatea uterină închisă.

Pacienta spitalizată în secția ginecologie chirurgicală pentru intervenție chirurgicală planică. Sub anestezie generală i s-a efectuat minilaparotomie după Pfannenstiel, la revizie se apreciază hematometră în hemiuterul drept (Fig.5.56), trompa uterină ipsilaterală fără semne de hematosalpinx, eliminări sangvinolente în cavitatea bazinului mic lipsesc. Semne de endometrioză a organelor bazinului mic lipsesc. Se apreciază o corespundere absolută a datelor IRM preoperatorii și reviziei intraoperatorii.

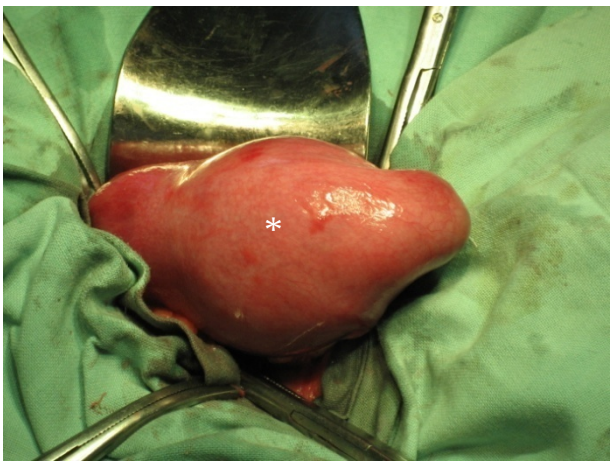

Fig. 5.56. Hematometra (*) în cavitatea inchisă a uterului cu sept asimetric (poză intraoperatorie). Figura publicată anterior [11]

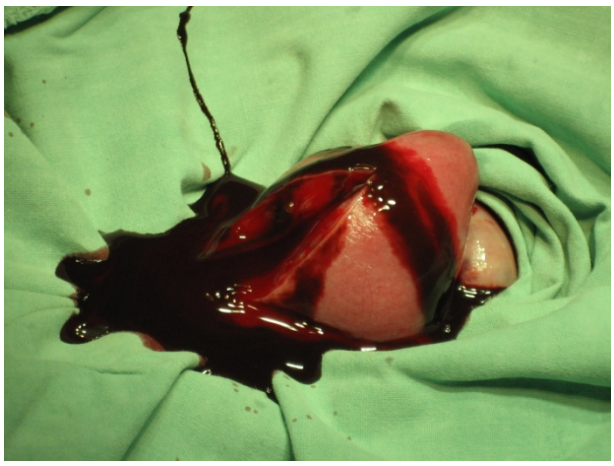

Fig. 5.57. Deschiderea și evacuarea hematometrei. Figura publicată anterior [11]

A fost efectuată histerotomia transversală în regiunea fundică deasupra hematometrei, s-a evacuat 10-15 ml sânge menstrual întunecat (Fig.5.57). Revizia cavității uterine a confirmat prezența unui sept intrauterin asimetric, a fost efectuată excizia totală a septului cu formarea unei cavități uterine comune (Fig.5.58). Peretele uterului suturat în sens opus cu folosirea materialului de sutură sintetic resorbabil (Vicryl®) (Fig.5.59).

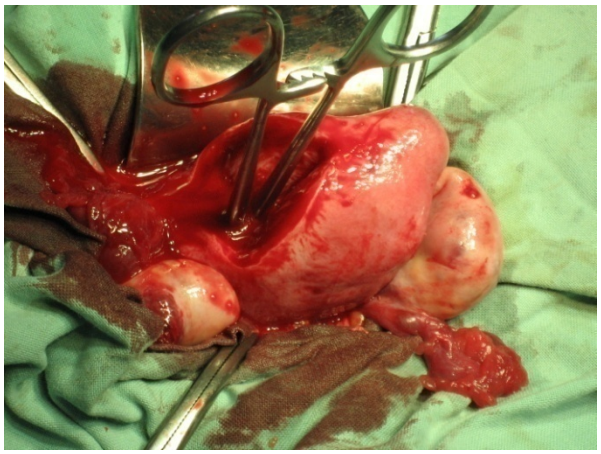

Fig. 5.58. Unificarea cavității uterine cu excizia totală a septului. Figura publicată anterior [11]

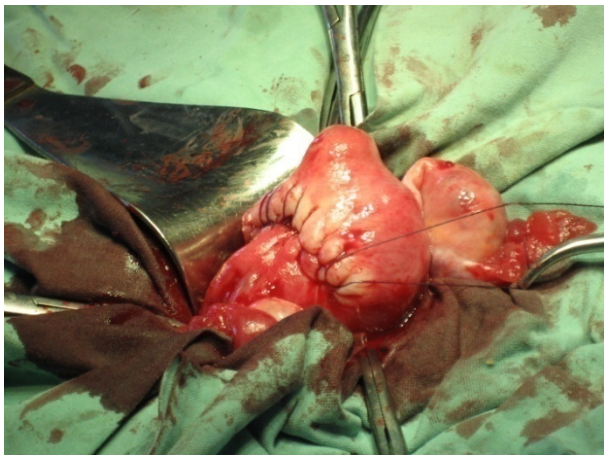

Fig. 5.59. Metroplastie finisată. Figura publicată anterior [11]

Diagnosticul postoperator: uterul Robert (tip V0, C0, U+, A0, M0 după clasificarea VCUAM, 2005). Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Externată în stare satisfăcătoare. La examenele de control acuze nu prezintă. Despre funcția reproductivă nu ne putem exprima, deoarece la momentul încheierii studiului pacienta este în vârsta de 19 ani, necăsătorită.

Analiza cazurilor clinice prezentate a uterului Robert a demonstrat o diferență principială în comunicarea cavității uterine închise cu trompa ipsilaterală, așa în primul caz lipsa

dismenoreei demonstrează că aceste două formațiuni anatomice sunt legate între ele și în timpul menstruațiilor are loc regurgitarea retrogradă a sângelui în cavitatea abdominală. În al doilea caz prezența algodismenoreei și lipsa hematosalpinxului după datele radiologice și revizia intraoperatorie vorbește despre lipsa comunicării dintre cavitatea închisă și trompa uterină. Variante analogice au fost menționate și în alte studii despre uterul Robert [97, 181]. Mai mult ca atât prima variantă a uterului Robert poate explica prezența endometriozei pelvine în cazul acestei anomalii [181]. Ținând cont de raritatea acestei anomalii am efectuat o analiză sistematică a cazurilor documentate de uterul Robert publicate în literatura de specialitate și caracteristica generală a pacientelor este prezentată în tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Caracteristica generală a pacientelor cu uterul Robert [11]

Autorul, anul	Vârsta	Manifestările	Diagnosticul	Corecția chirurgicală
Rebelo T. ș.a. (1997)	17	algodismenoree	USG+HSG+ LSC	HT+evacuarea hematometrei+excizia septului
Singhal S. ș.a. (2003)	18	nu	Operație cezariană	ligaturarea trompei ipsilaterale
Gupta N. ș.a. (2007)	19	algodismenoree	USG+IRM	HT+evacuarea hematometrei+excizia septului
Gladun E. ș.a. (2009)	26	nu	Operație cezariană	excizia septului
Capito C, Sarnacki S. (2009)	15	algodismenoree	USG+TC+RMN	ablația endometrului în cavitatea obstructivă
Maddukuri SB. ș.a. (2014)	16	algodismenoree	USG+IRM	HT+evacuarea hematometrei+excizia septului
Li J. ș.a. (2015)	26	algodismenoree	USG+HSC	excizia septului (HSC+LSC)
Di Spiezio Sardo A. ș.a. (2016)	30	Dismenoree, sterilitate primară	3D USG+IRM	excizia septului (HSC+LSC)
Mișina A. (2016)	14	algodismenoree	USG+IRM	HT+evacuarea hematometrei+excizia septului

3D USG – ultrasonografia tridimensională, IRM – imagistică prin rezonanța magnetică, TC- tomografia computerizată, HSC – histeroscopia, LSC – laparoscopia, HT – histerotomia, HSG - histerosalpingografia

Așadar, în concluzie la acest subcapitol trebuie de menționat că această anomalie (uterul Robert) fiind foarte rară prezintă un interes destul de mare în vederea standardizării algoritmului diagnostic-curativ și studierea funcției fertile după corecția chirurgicală.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. Rezultatele obținute în acest studiu au demonstrat informativitatea înaltă a USG 3D și IRM în diagnosticul subcategoriilor anomaliilor uterine (Se–100, Sp–100%). La comparația

datelor USG 3D, IRM și a datelor reviziei intraoperatorii a fost stabilită corespunderea lor completă (Cohen's kappa index=1), ceea ce influențează semnificativ aprecierea subcategoriilor uterului septat (ESHRE/ESGE clasa U2) și uterului bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0).

2. Așa numitele metode „tradiționale" de diagnostic al anomaliilor uterine asimetrice (USG 2D și HSG) au un caracter orientativ și pot fi folosite la etapele inițiale de diagnostic în grupul pacientelor cu sterilitate, avorturi spontane repetate sau nașteri premature (screening). La etapele finale ale algoritmului diagnostic în cazul anomaliilor uterine sunt obligatorii efectuarea USG 3D și/sau IRM.
3. Anomaliile uterine de clasa U2bC1/2V1 (ESHRE/ESGE, 2013) statistic veridic mai des ($p=0.0101$) se întâlnea varianta cu sept în colul uterin (C1) comparativ cu un col uterin dublu (C2) și au constituit respectiv – 7(87.5%) *vs*. 1(12.5%). Analiza ulterioară a dovedit că varianta septului în unicul canal cervical se întâlnește statistic veridic mai des ($p=0.0291$) decât septul cu formarea a două canale cervicale și frecvența lor a fost respectiv de – 85.7% *vs*. 14.3%.
4. La efectuarea intervențiilor reconstructive în cazul anomaliilor simetrice ale uterului (metroplastii) este indicată folosirea unor metode eficiente de reducere a fluxului sangvin (turnichete mecanice sau farmacologice), manevră care diminuează statistic important volumul hemoragiei intraoperatorii ($p<0.0001$).
5. S-a argumentat rațiunea aplicării de substanțe cu acțiune hemostatică și antiaderențială pe linia de suturi la etapa finală a metroplastiilor, care asigură o hemostază definitivă și scade substanțial ($p<0.0001$) procesul aderențial în bazinul mic.
6. În cazul diagnosticării uterului unicorn după datele HSG este necesară efectuarea USG 3D și/sau a IRM pentru stabilirea subcategoriilor anomaliei (prezența cornului rudimentar). Este dovedit că în cazul anomaliilor din clasa U4 (ESHRE/ESGE, 2013) statistic veridic ($p<0.05$) mai des se întâlnește uter unicorn fără corn rudimentar decât combinarea lui cu corn cavitar (U4a) sau necavitar (U4b). Prezența cornului uterin cavitar este indicație absolută pentru înlăturarea lui cu scopul profilaxiei dezvoltării adenomiozei (dismenoreei) și a dezvoltării potențiale în el a sarcinii.
7. S-a demonstrat că septul uterin asimetric cu formarea unei cavități închise (uterul Robert) se referă la o malformație extrem de rară a ADM, în studiu fiind reperate două cazuri, ceea ce a constituit 0.6% din numărul total de paciente cu anomalii ale organelor genitale feminine. S-au apreciat două variante de uter Robert, funcție de relațiile existente între cavitatea uterină și trompa ipsilaterală, care sunt și cele ce determină expresia clinică a

malformației. A fost prezentat un caz inedit de combinare a uterului Robert cu septul vaginal longitudinal total (primul caz descris în literatura mondială de specialitate).

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

Evaluarea rezultatelor tardive ale metroplastiilor realizate pentru indicații judicioase la pacientele cu anomalii simetrice ale uterului atestă restabilirea funcției reproductive [206, 244, 279, 294, 314]. Indiferent de metodica metroplastiilor (transabdominală sau histeroscopică) practicate în cazul uterului septat asociat cu boala abortivă, ameliorarea funcției reproductive în perioada postoperatorie se atestă evidentă la 65-80% din paciente [225, 348, 350]. Se consideră, însă, că pentru corecția uterului bicorporal metroplastia transabdominală este metoda de elecție [206, 279, 294]. Interesul pentru eficacitatea metroplastiilor în cazul anomaliilor uterine combinate cu sterilitate a sporit esențial [267, 294, 295] în legătură cu folosirea la scară largă a metodelor de fertilizare *in vitro* [48, 359]. Astfel, sunt de actualitate și oportune studiile care să precizeze indicațiile corecției chirurgicale a anomaliilor uterine simetrice și mai ales a subcategoriilor rar întâlnite și să estimeze judicios rezultatele tardive ale acestor intervenții [300, 348].

În cadrul studiului prezentat au fost analizate rezultatele metroplastiilor transabdominale la 161 din 171(94.2%) paciente sub aspectul restabilirii funcției reproductive în perioada postoperatorie. La 121(75.2%) paciente sarcina a survenit în medie peste 23.7±2.3 luni (95%CI:19.17-28.23). De consemnat faptul că apariția sarcinilor după corecția chirurgicală a anomaliilor uterine *de facto* corespunde și prognozării acestora după metoda Kaplan-Meier. Conform acestui pronostic, maxima de sarcini se produce în primele 24 luni după metroplastie (Fig.6.1). Rezultatele de restabilirea funcției reproductive după metroplastiile abdominale corespund cu datele literaturii de specialitate [294, 350].

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, s-a constatat că după metroplastiile efectuate pentru anomalia de uter septat, au rămas însărcinate 79(83.2%) din 95 de paciente. Acest rezultat se diferă de redresarea funcției reproductive postoperatorii după corecția chirurgicală a uterului arcuat și bicorporal, unde sarcinile s-au produs la 15/20(68.2%) și, respectiv, 27/46(58.7%) paciente (diferențele sunt statistic concludente - $p<0.05$).Comparând datele prezentate cu procentul de sarcini instalate după metroplastia transabdominală și raportat de alte studii de specialitate, apreciem similitudinea acestora [294, 350]. Date mai detaliate despre parametrii de restabilire a funcției reproductive după metroplastiile transabdominale în funcție de indicațiile pentru operație și subcategoriile anomaliilor congenitale ale uterului sunt prezentate în tabelul 6.1.

De menționat faptul că după metroplastiile efectuate pentru uter septat asociat cu boală abortivă frecvența sarcinilor s-a atestat mai înaltă decât în cazul combinării uterului septat cu sterilitate primară: 94.5% *vs.* 57.1%, discrepanță validă statistic (p<0.0001).

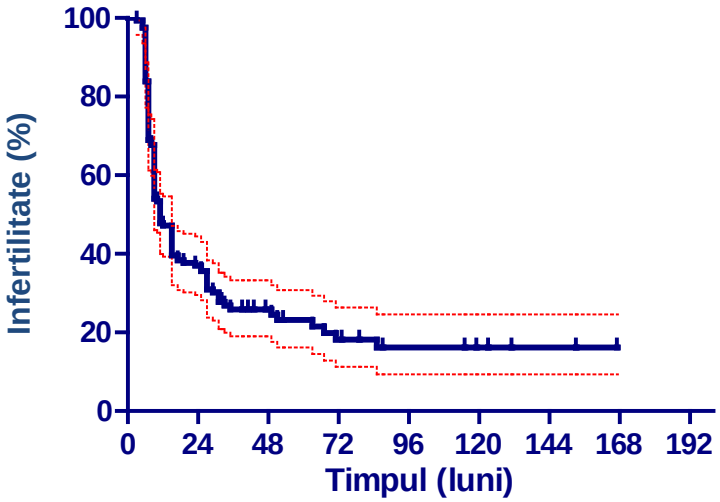

Fig. 6.1. Prognozarea sarcinilor după metroplastii (metoda Kaplan-Meier)

O regularitate analogică a fost stabilită și în cazul uterului bicorn, unde în boala avortivă după metroplastii sarcinile s-au întâlnit mai des decât în cazul asocierii acestei anomalii cu sterilitate I și restabilirea funcției fertile în ambele grupuri de paciente a constituit 17/23(73.9%) *vs.* 8/21(38.1%) respectiv, ceea ce este statistic veridic (p=0.0319). După metroplastiile efctuate pentru uter arcuat acești indici au fost de 86.7% *vs.* 50% (p=0.1783) respectiv.

Tabelul 6.1. Funcția reproductivă după metroplastii în funcție de subcategoriile ADM și indicațiile la operație

Subcategoriile ADM	Boala avortivă	Sterilitate I	Sterilitate II	Total
Uter septat (n=95)*	52/55	16/28	11/12	**79/95 (83.2%)**
• Tipul I (n=65)	37/40	10/20	4/5	51/65
• Tipul II (n=14)	8/8	1/1	5/5	14/14
• Tipul III (n=10)	3/3	5/7	–	8/10
• Tipul IV (n=6)	4/4	–	2/2	6/6
Uter bicorn (n=46)	17/23	8/21	2/2	**27/46 (58.7%)**
• parțial (n=39)	15/21	5/17	1/1	21/39
• total (n=4)	2/2	1/2	–	4/4
• hibrid (n=3)	–	1/2	1/1	2/3
Uter arcuat (n=20)	13/15	2/4	0/1	**15/20 (68.2%)**
Total	**82/93 (88.2%)**	**26/53 (49.1%)**	**13/15 (86.7%)**	**121/161 (75.2%)**

*După clasificarea Perino A. ș.a. (2014) [304]

Sumarizând datele restabilirii funcției fertile în perioada postoperatorie *de facto* a fost stabilit că sarcinile au fost întâlnite statistic veridic mai des ($p<0.0001$) în grupul cu boala avortivă (82/93, 88.2%) și sterilitate II (13/15, 86.7%) în comparație cu grupul pacientelor cu sterilitate I (26/53, 49.1%).

Am consemnat și faptul că intervalul de timp după metroplastiile pentru uter septat și arcuatși până la instalarea sarcinilor este statistic veridic mai mic ($p=0.0344$, testul ANOVA), decât în cazul uterului bicorn. Acest indice s-a prezentat precum urmează: 20.1±2.4 luni (95% CI:15.40–24.83), 19.2±3.9 luni (95% CI:10.99–27.41) și, respectiv, 33.1±5.9 luni (95% CI:21.04–45.09) în uterul bicorn.

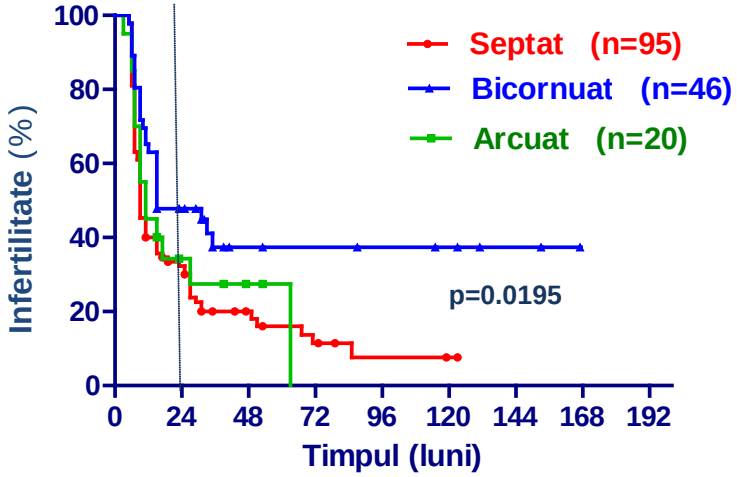

Fig. 6.2. Prognozarea sarcinilor după metroplastii în funcție de forma anomaliei (Kaplan-Meier,testul Log-Rank)

Prognozarea sarcinilor după metroplastii în funcție de subcategoriile anomaliilor uterului cu folosirea metodei Kaplan-Meier a constatat că rezultatele se conformă perfect cu cele reușite de facto. Adică restabilirea funcției reproductive este mult mai scăzută în cazul uterului bicorporal, ceea ce este statistic veridic ($p<0.05$), prin urmare conform acestui scenariu ≈40% de paciente nu vor concepe un copil după corecția chirurgicală a anomaliei. Mai mult ca atât, în toate grupurile de anomalii uterine maxima de vârf a sarcinilor, conform prognozării, revine primilor doi ani după metroplastie (Fig.6.2).

O problemă destul de necunoscută este acțiunea potențială asupra funcției reproductive a subcategoriilor anomaliilor uterine după corecția chirurgicală [279, 300]. 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 metroplastie 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).

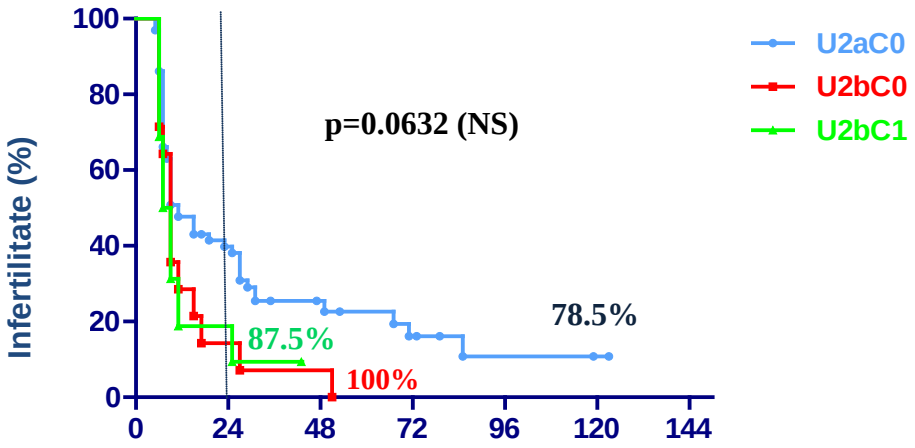

Fig. 6.3. Prognozarea sarcinilor după metroplastii în funcție de subcategoriile uterului septat (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

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 (Fig.6.3).

Compararea ulterioară a acestor indicii cu rezultatele metroplastiilor transabdominale pentru diferite subcategorii de uter 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 de clasa U3b – la 4(100%) și în cazul uterului hibrid (U3c) – la 2(66.7%) paciente, diferența fiind iarăși insugestivă statistic (p>0.05, NS). Comparând termenele de survenire a sarcinii după metroplastie în aceste categorii, am estimat că în cazul U3a acest indice a constituit în medie 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). Prognoza de viitoare sarcină după metroplastiile efectuate pentru diferite subcategorii de uter bicorporal a sesizat o tendință analogică cu cea a rezultatelor obținute *de facto* (Fig.6.4).

Rezultatele de pronostic al gravidităților după metroplastii în funcție de disfuncția reproductivă prezentă anteoperator cu utilizarea metodei Kaplan-Meier au coincis cu rezultatele obținute *de facto*, adică restabilirea funcției fertile este mai favorabilă în cazul bolii abortive cu

sterilitate II, maxima de sarcini fiind prognozată în primii doi ani după reconstrucția anomaliei uterine, constatare statistic veridică (p<0.0001).

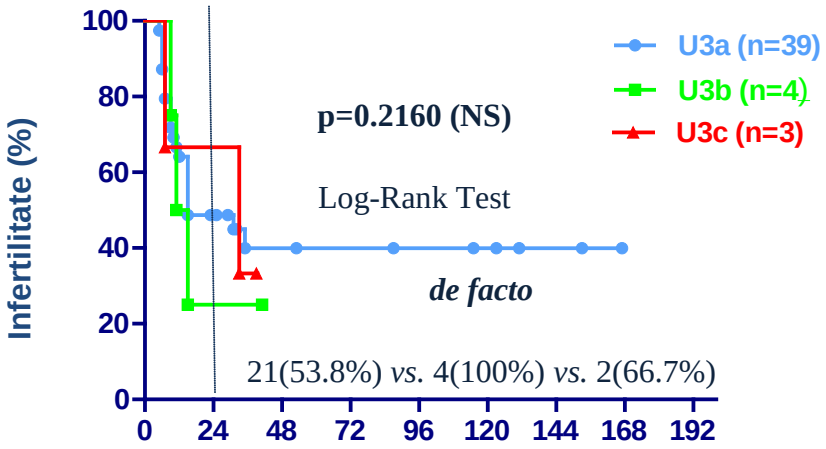

Fig. 6.4. Prognozarea sarcinilor după metroplastii în funcție de subcategoriile uterului bicorporal (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

În același timp, în cazul sterilității primare se prognozează lipsa sarcinilor în ≈50% cazuri (Fig.6.5). Concomitent a fost stabilit că gravidițăile 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).

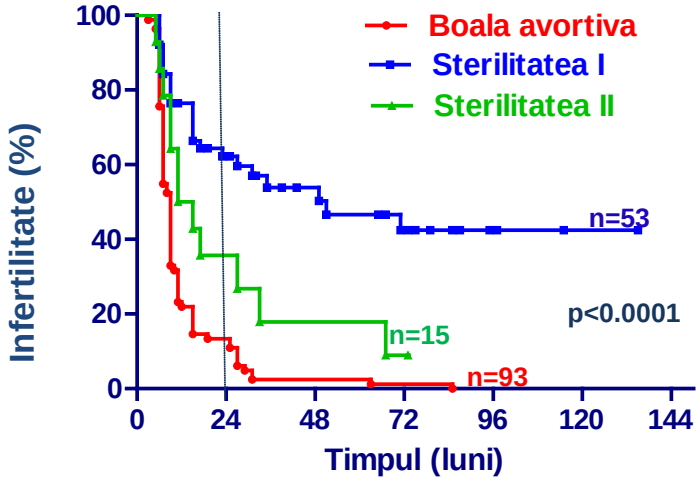

Fig. 6.5. Prognozarea sarcinilor după metroplasii în dependență de schimbările funcției reproductive în perioada preoperatorie (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

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, ne-am propus o analiză la acest subiect. Astfel am constatat că procentul sarcinilor survenite după metroplastia izolată este cu mult mai înalt decât după intervențiile simultane (pe ovare și trompe)– 87/98(88.8%) *vs.* 34/63(53.9%) – un decalaj de semnificație statistică (p<0.0001). Mai mult ca atât, s-a constatat faptul că termenul de concepere după metroplastiile izolate este mai scurt decât după operațiile simultane pe organele bazinului mic – 11.5±0.9 luni (95% CI:9.63–13.45) *vs.* 20.4±3.6 luni (95% CI:13.14–27.36), iarăși fiind evident un decalaj statistic valid (p=0.0057).

Prognozarea gravidităților după metroplastii și operații simultane pe organele bazinului mic cu folosirea metodei Kaplan-Meier (Fig.6.6) a demonstrat că rezultatele scontate (frecvența și intervalul de timp) sunt similare cu cele reale (*de facto*) și demonstrează o restabilire veridic mai bună a funcției reproductive după metroplastiile izolate decât după operațiile combinate.

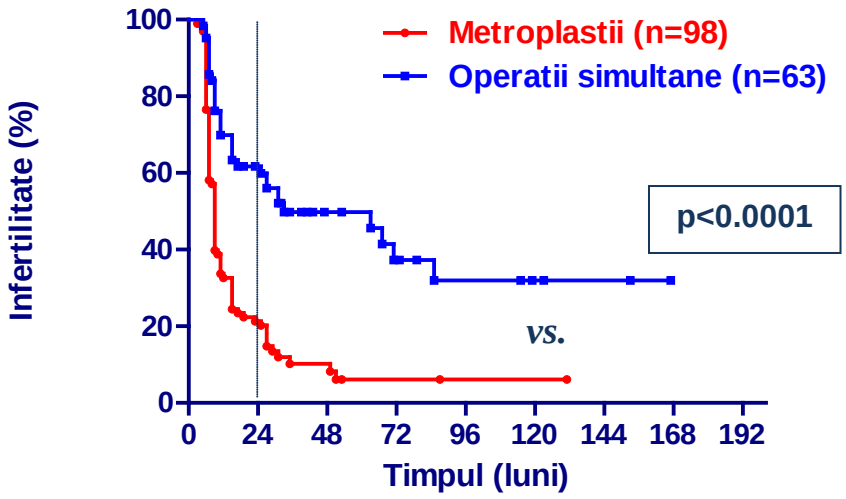

Fig. 6.6. Prognozarea graviditășilor după metroplastiile izolate și operațiile simultane pe organele bazinului mic (Kaplan-Meier, testul Log-Rank)

Urmărind evoluția sarcinilor survenite după metroplastii, am dedus cum sarcinile cu evoluție complicată sunt mult mai frecvente (p<0.0001) decât sarcinile normal evolutive. Această corelație a constituit 113(93.4%) *vs.* 8(6.6%) cazuri. De menționat că pe parcursul sarcinii complicațiile singulare s-au întâlnit mai rar decât cele multiple (≥2) și au constituit 21(18.6%) și, respectiv 92(81.4%) cazuri (p<0.0001). Parametrii de ansamblu ai sarcinilor

produse după operațiile reconstructive pe uter prezentați analizați în dependență de subcategoria malformației sunt redați în tabelul 6.2.

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 ($p<0.0001$), îar cea mai des întâlnită complicație a fost iminența de întrerupere a sarcinii în comparație cu disgravidia precoce ($p=0.0027$).

A fost stabilit că după corecția chirurgicală al anomaliilor uterului nașterile la termen se constatau statistic veridic mai des ($p=0.0003$) decât cele premature, constituind – 75(61.9%) *vs.* 46(38.1%) respectiv. În grupul sarcinilor premature la 44(36.7%) paciente gravidităţile s-au finisat prin naștere prematură (32-37 săptămâni) și la 2(1.7%) – sarcini oprite în evoluție (la termenul 8 și 16 săptămâni). Sarcinile premature s-au întâlnit statistic mai des după metroplastiile din grupul uterului septat (n=24, 54.5%), decât în grupul uterului bicorporal (n=11, 25%) și a celui arcuat (n=9, 20.5%), veridicitatea din grupuri fiind respectiv – $p=0.0038$ și $p=0.0005$. Masa corporală a nou-născuților în cadrul nașterilor premature a fost de 2420±52.3 g (95% CI:2315–2526) și scorul după Apgar - 6.3±0.1 puncte (95% CI:5.979–6.521)

Tabelul 6.2. Caracteristicele sarcinilor survenite după corecția chirurgicală a anomaliilor de dezvoltare a uterului

Caracteristica	Grupul 1* (n=79)	Grupul 2** (n=27)	Grupul 3*** (n=15)	Total n (%)
Gestoză a I trimestru	41 (10.2%)	21 (5.2%)	11 (2.7%)	73 (18%)
Preeclampsie	46 (11.4%)	14 (3.5%)	9 (2.2%)	69 (17.1%)
Iminență de întrerupere a sarcinii	67 (16.5%)	22 (5.4%)	13 (3.3%)	102 (25.2%)
HTA indusă de sarcină	30 (7.4%)	12 (2.9%)	11 (2.7%)	53 (13.1%)
Diabetul gravidelor	5 (1.2%)	0	0	5 (1.2%)
Pielonefrita	25 (6.1%)	10 (2.5%)	14 (3.5%)	49 (12.1%)
Rupere prematură a pungii amniotice	23 (5.7%)	7 (1.7%)	6 (1.5%)	36 (8.9%)
Placenta previa	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)
Hipotrofia fătului	11 (2.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	16 (3.9%)
Total	248 (61.2%)	90 (22.2%)	67(16.6%)	405 (100%)

Sarcini după metroplastii a uterului septat (*), bicorporal (**) și arcuat (***)

Anterior o serie de studii similare au observat faptul, că în cazul sarcinilor survenite pe fundalul anomaliilor de dezvoltare a uterului destul de des se întâlnește poziționarea vicioasă a fătului [179, 201]. Analiza acestei particularități în lotul nostru de studiu a stabilit că pozițiile vicioase ale fătului se întâlneau mai des decât prezentația craniană și pentru acestea s-a estimat o rată de 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 cea transversală (n=9, 13.1%) și oblică (n=7, 10.1%), diferențele sunt de semnificație statistică (p<0.0001).

În majoritatea cazurilor (p<0.0001) nașterile s-au finisat prin operație cezariană (n=102, 85.7%) și numai la 17(14.3%) – prin căile naturale. Preferința de utilizare la scară largă a operației cezariene pentru nașterile survenite după operațiile reconstructive pe uterul cu anomalie de dezvoltare a fost menționată și în alte studii analogice [155, 244]. Greutatea medie a nou-născuților la termen a constituit 3158±33.5 g (95% CI: 3091–3225), iar nota după scorul Apgar– 7.7±0.1 puncte (95% CI:7.539–7.785). Nivelul mortalității perinatale a constituit 23.3‰, inclusiv mortalitate ante- și intranatală - 5.84‰ și mortalitate neonatală precoce – 11.8‰.

În rezumatul acestui subcapitol menționăm următoarele: (1) cele mai bune rezultate de restabilire a funcției reproductive prin metroplastie transabdominală se obțin pentru clasa U2 de anomalie de dezvoltare a uterului comparativ cu clasa U1c și U3; (2) intervențiile reconstructive pe uterul cu anomalie de dezvoltare permit obținerea unui procent înalt de sarcini la pacientele ce asociază boală abortivă comparativ cu cele ce prezintă sterilitate primară și secundară; (3) intervențiile reconstructive simultane pe organele bazinului mic defavorizează funcția reproductivă comparativ cu operațiile izolate pe uter; (4) în evoluția sarcinilor produse după metroplastii este însoțită de un șir de complicații; (5) în majoritatea cazurilor se stabilește o malprezentație a fătului, adeseori – fesieră; (6) finisarea sarcinilor după metroplastii necesită în marea majoritate efectuarea operației cezariene și (7) pe fond de sarcină această categorie de paciente urmează a fi supravegheate ca și pacientele de risc înalt.

6.2. Funcția reproductivă în uterul didelf, unicorn și anomaliile necorijate ale uterului

O prolemă complexă și de perenă actualitate este realizarea funcției reproductive în cazul defectelor de dezvoltare (uterul unicorn), de unificare (uterul bicorporal și *uterus didelphys*) și de canalizare (resorbția incompletă a septului uterin median) a ductuluiMüllerian [102, 310, 315, 353]. Anomaliile ductului Müllerian se asociază potențial cu sterilitatea [239, 311], boala abortivă [239, 310], sarcina ectopică [191, 315], nașterile premature [198, 201, 239], cu malprezentările [155, 179, 198, 201], cu retardul de dezvoltare a fătului [155, 201] și cu o serie de probleme de decolare a placentei [198, 201, 239]. Mai mult ca atât, s-a observat că anomaliile legate de defectele unificării ducturilor se asociază cu un șir de probleme inagreabile în timpul sarcinii, ce cresc semnificativ numărul nașterilor abdominale [155], care în cazul uterului bicorporal atinge în unele studii 84–91% [192, 198, 353]. Până în prezent, însă, acest compartiment al obstetricii contemporane se află la etapa de acumulare a informației, momentele tactice fiind abordate în baza deciziilor individuale ale experților din acest domeniu, astfel că se resimte absența unor recomandări clare ce țin de conduita sarcinii și travaliului în cazul

malformațiilor uterine [155, 201]. Studiile ulterioare în acest domeniu trebuie considerate actuale, iar experții cu renume mondial în domeniul sănătății reproductive optează pentru elaborarea și adoptarea unui consens internațional pentru abordarea anomaliilor ductului Müllerian.

În cadrul prezentului studiu au fost analizate particularitățile funcției reproductive la 23/311(7.4%) de paciente cu ADM inclusiv cu 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 a acestui grup de paciente: (1) anomaliice nu se supun corecției chirurgicale sunt cele de clasa U3C2 și U4b (n=16, 5.1%); (2) anomalii supuse corecției chirurgicale – clasele U4a (n=3, 0.9%) și (3) sarcină progresivă pe fond de anomalii necorijate chirurgical – clasele U2bC1, U3aC0, U3bC0V1, U4b (n=4, 1.3%).

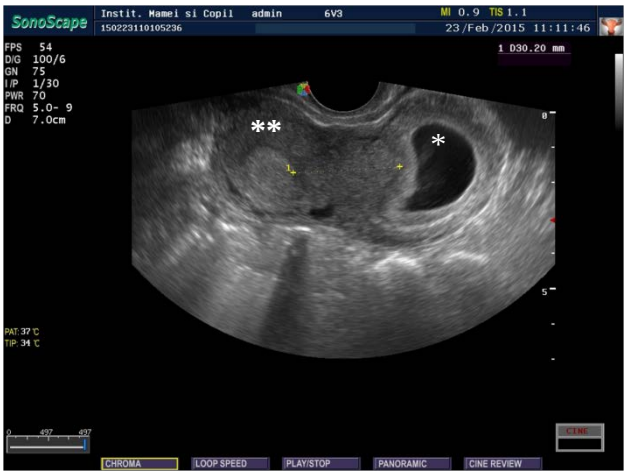

Fig. 6.7. USG 2D: sarcină 7 săptămâni în uterul stâng (*) în cazul *uterus didelphys* (** uterul drept)

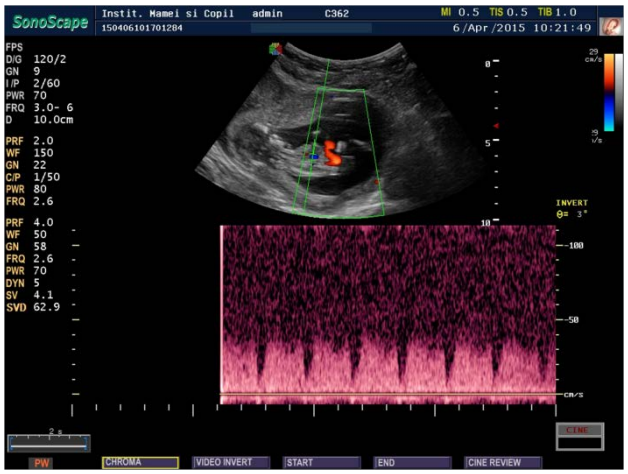

Fig. 6.8. Dopplerografie: sarcină 7 săptămâni în uterul stâng în cazul *uterus didelphys*

Sarcina s-a constatat la 8(88.9%) paciente pe fond de uter dublu (clasa U3C2), numărul total de sarcini atestate a fost de 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. Un alt caz (8.3%) de sarcină tubară în evoluție s-a asistat prin aplicarea tehnologiilor laparoscopice, cazul fiind publicat anterior în literatura anglo-saxonă [261]. Analizând localizarea fătului în situația unui uterdidelf, am observat că în majoritatea cazurilor fătul era situat în uterul din stânga – 9(81.8%) *vs.* 2(18.2%) cazuri pe dreapta (p=0.0089) (Fig. 6.7-6.9). Această particularitate se poate parțial explica prin relațiile anatomice ale colurilor uterine – colul din dreapta se află mai jos și în sens posterior de colul stâng (Fig.6.10). Această particularitate a relațiilor anatomice ale colurilor duble a fost stabilită în toate cazurile uter didelf. Poziționarea predilectă a fătului în uterul din stânga constatată de noi în această anomalie contravine total datelor publicate anterior în

literatura de specialitate, în care sarcina s-a situat preponderent în uterul drept - în 76% de cazuri [192].

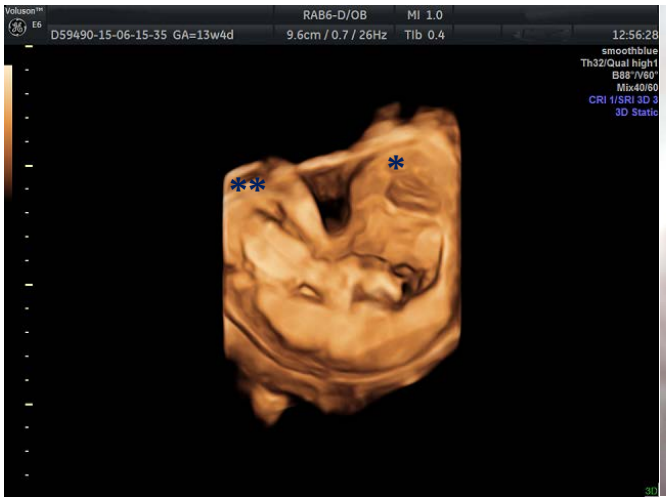

Fig. 6.9. USG 3D: sarcină 14-15 săptămâni în uterul din stânga (*) în *uterus didelphys* (** uterul din dreapta)

Fig. 6.10. Col uterin dublu (*) în *uterus didelphys*: 15 zile după naşterea *per vias naturalis*

De menționat că în toate cazurile pe parcursul sarcinilor s-au înregistrat complicații, în majoritatea cazurilor (88.9%) reprezentate de iminența întreruperii sarcinii. A doua ca frecvență complicație în cazul uterului didelf au fost gestozele – 6(66.7%), inclusiv două în primul trimestru de sarcină și într-o treime (50%) de cazuri s-a constatat dezvoltarea preeclampsiei.

Pe fundalul acestor anomalii au prevalat prerezentările vicioase ale fătului. Astfel, statistic veridic mai des ($p<0.01$) s-a constatat prezentația fesieră și cea podalică, comparativ cu cea craniană: 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 ($p=0.0034$). Despre rata înaltă a nașterilor premature în cazul uterului didelf este menționat și în alte studii similare [201].

În șase cazuri s-a constatat ruperea prematură a pungii amniotice. În majoritatea cazurilor (n=6, 66.7%) pentru finisarea sarcinii s-a impus efectuarea operației cezariane și doar în trei cazuri (33.3%) naşterea s-a produs prin căile naturale. Masa copiilor născuți a fost de 2180±129.3 g (95%CI: 1881–2478), ei fiind apreciați prin scorul Apgar cu 6.2±0.3 puncte (95% CI:5.509–6.991). În acest grup de paciente nu s-au produs decese perinatale (*zero*). Toate cele consemnate pentru realizarea funcției reproductive în cazul uterului didelf se conformă întocmai cu datele literaturii de specialitate [102, 310, 311].

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). Datele obținute despre caracterul funcției reproductive în grupul uterului unicorn coincid cu datele similare publicate în literatura anglo-saxonă [169, 315]. Din literatura din străinătate este bine cunoscut faptul că principalele probleme de reproducere în cazul uterului unicorn în primul trimestru sunt legate de fluxul sangvin uterin anormal (lipsa sau fluxul limitat prin *a. uterinae* și *a. ovarica* contralaterale). Întreruperea sarcinilor în trimestrul doi sunt cauzate direct de particularitățile anatomice ale uterului unicorn: (1) corelația anormală a țesutului muscular (mărirea volumului fibrelor musculare) și conjunctiv (micșorarea lui) în colul uterin; (2) particularitățile contractile asimetrice a uterului care se intensifică în timpul sarcinii; (3) rămolirea indusă hormonal a colului uterin hipermuscular [315].

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 parcurtsul sarcinii.

Pentru poziționarea fătului în majoritatea cazurilor se constata prezentație pelvină: comparativ cu prezentația craniană această corelație a constituit 4/5(80%) și, respectiv, 1/5(20%). Durata medie a sarcinii în uterul unicorn a fost de 36.2±1.7 săptămâni (95% CI: 31.36-41.04), în 3(60%) cazuri au survenit nașteri premature, iar în 40% de cazuri – nașteri la termen. Finisarea sarcinii prin operație cezariană s-a impus la 2/5(40%) paciente. În celelalte cazuri nașterea s-a produs *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).

Un interes deosebit în acest grup de paciente prezintă cazul clinic al uterului unicorn (clasaU4b) în combinare cu trombofilie, cu finisarea sarcinii la termen, caz publicat de noi anterior [9].

Pacienta I., cu vârsta de 29 ani, caucaziană, s-a adresat ambulator invocând sterilitate secundară de trei ani, boală abortivă. Pacienta este căsătorită de cinci ani, a avut 2 avorturi spontane la primul trimestru de sarcină (10 şi 11 săptămâni), după care a fost diagnosticată cu anomalia de uter unicorn (clasa U4b), relevată prin metrosalpingografie (Fig.6.11) şi la USG 3D.

Fig. 6.11. Histerosalpingografie: uter unicorn (*), clasa B/IId. Publicat anterior [9]

Fig. 6.12. USG 3D: sarcina în uterul unicorn

Din 2013 s-a stabilit trombofilie congenitală. Prin aplicarea diagnosticului molecular (PCR/RFLP) s-a dovedit că pacienta este homozigotă după alela normală a FV (factorul V de coagulare, factorul Leiden), F II (factorul II de coagulare, protrombin), MTR (methionine synthase) A2756G şi MTRR (methionine synthase reductase) A66G, heterozigotă după mutaţia PAI-I (plasminogen activator inhibitor-1), MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T și MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) A1298C. În comun cu medicul ginecolog şi genetician din 2013 este programată sarcina, administrând terapia anticoagulantă cu fracţia moleculară mică (Clexan® şi Fraxiparin®).

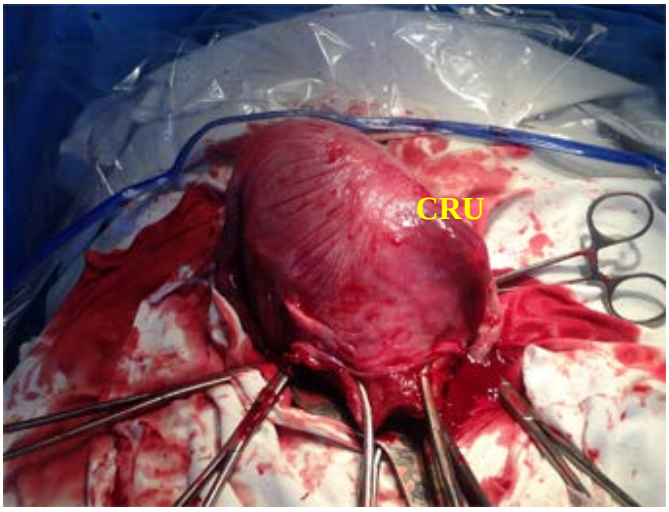

Fig. 6.13. Operație cezariană în sarcină la termen în uter unicorn (tupul A2). CRU – corn rudimentar uterun. Publicat anterior [9]

Fig. 6.14. Etapa finală a operației cezariene – suturarea peretelui uterin. Publicat anterior [9]

În ianuarie 2015 s-a instalat sarcina (Fig.6.12), pacienta fiind luată la evidenţă de la termenul de 5 săptămâni. Primul și al doilea trimestru de sarcină s-a complicat cu risc de iminenţă de întrerupere a gestației, urmând terapia tocolitică în condiţii de ambulator cu efect pozitiv. Pacienta a urmat terapie cu gestagene până la termenul de 36 de săptămâni şi

anticoagulantă cu Clexan® în doza de 0.8 mg subcutan sub controlul coagulogramei şi ajustarea dozei la necesitate.

La termenul de 37-38 de săptămâni amenoree a fost internată în secţia de terapia sarcinii a IMSP Institutul Mamei şi Copilului pentru pregătirea prenatală cu diagnosticul clinic: Sarcină 37 -38 săptămâni amenoree. Graviditatea III. Naşterea I. Antecedente Obstetricale Complicate (2 avorturi spontane). Uter unicorn. Trombofilie congenitală. Oligoamnios. Adaos ponderal patologic. În mod consultativ s-a luat decizia de rezolvat sarcina prin operaţie cezariană programată. Terapia anticoagulantă a fost sistată cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.

În regim de program i-a fost efectuată operaţia cezariană sub anestezie generală endotraheală. Cu incizie transversală după Pfannenstiel s-a deschis strat cu strat cavitatea abdominală și s-a trasat o incizie transversală pe segmentul inferior al uterului (Fig. 6.13, 6.14), iar din partea craniană a fost extras un făt viu, de sex masculin cu masa de 3500 g, lungimea de 51 cm, notat cu scorul după Apgar cu 8/8 puncte. Intraoperator s-a constatat ca fiind definitiv diagnosticul de uter unicorn cu corn uterin rudimentar necavitar.

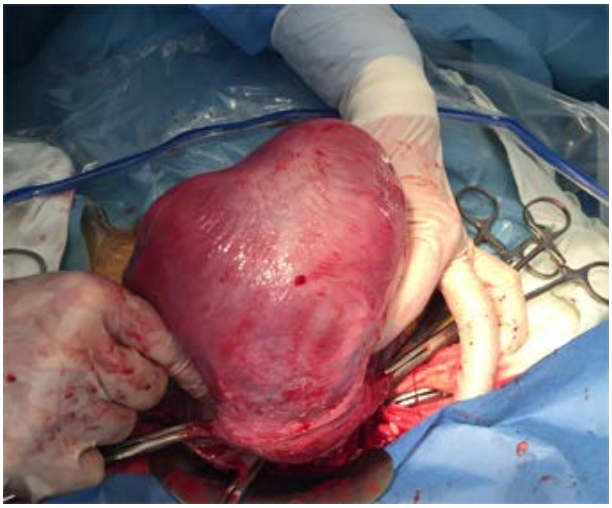

Fig. 6.15. Operație cezariană în sarcină matură (aspectul extern al uterului după extragerea fătului)

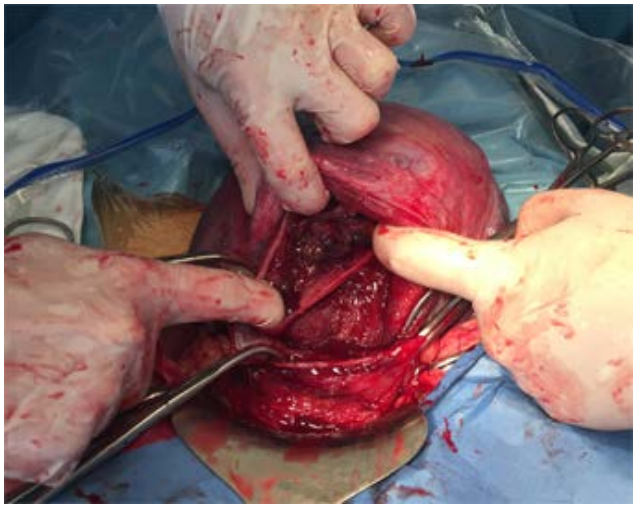

Fig. 6.16. Excizia septului longitudinal uterin

Perioada postoperatorie a decurs fără complicaţii (regresul uterului satisfăcător, cicatrizarea plăgii per primam). Pacienta în stare satisfăcătoare a fost externată la domiciliu la a 5 zi postoperator. Timp de 6 săptămâni postpartum pacienta a urmat tratament anticoagulant cu Clexan®.

A fost efectuată o analiză extinsă a bazei de date PubMed, MedLine și Google Scholar cu cuvintele cheie (MeSH Terms): ”unicornuate uterus”, „thrombophilia”, „pregnancy”, „cesarean section”. În literatura anglo-saxonă asocierea acestor afecțiuni nu este publicată anterior.

În ultimul grup au fost incluse pacientele cu sarcină progresantă pe fon de anomalii uterine necorijate chirurgical, clasa U2bC1 (G–1, P–1), U3aC0 (G–1, P–1) și U3bC0V1 (G–4, P–4). În

primele două cazuri sarcina a fost finisată prin operație cezariană, inclusiv cu corecția intraoperatorie a anomaliei (U2bC1) prin excizia totală a septului uterin longitudinal (Fig.6.15, 6.16).

În concluzie ar fi 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. Important și detaliul că și până în prezent în literatura de specialitate nu au fost emise recomandări clare, conform principiilor medicinii bazate pe dovezi, pentru conduita sarcinilor produse pe fundalul anomaliilorde dezvoltare a uterului.

6.3. Rezultatele tardive ale tratamentului malformațiilor congenitale ale vaginului

Printre aspectele mai puțin studiate în anomaliile obstructive și neobstructive ale vaginului se poate invoca aprecierea complexă a rezultatelor curative la distanță prin prisma activității sexuale, a funcției menstruale și reproductive și posibilitatea dezvoltării endometriozei pelvine. În literatura de specialitate se întâlnesc doar publicații unice cu acest subiect de preocupări și numai în raport cu câteva subcategorii de malformații congenitale ale vaginului [112, 372]. Mai mult ca atât, în legătură cu raritatea anomaliilor asimetrice de vagin (de tipul OHVIRA) în literatură sunt publicate numai cazuri unice, având raportate rezultate destul de controversate cu referire la funcția reproductivă după corecția chirurgicală a septului vaginal obstructiv în sindromul HWW [96, 112, 196, 209, 358, 369, 383]. Ținând cont de această lacună, am evaluat în timp toate pacientele care au suportat corecție chirurgicală pentru anomalii obstructive și neobstructive de dezvoltare a vaginului după următoarele criterii: (1) funcția menstruală; (2) funcția sexuală și fertilă și (3) prezența și gradul severității endometriozei organelor bazinului mic.

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 dismenorea, 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. În acest aspect trebuie de menționat că frecvența endometriozei în sindromul HWW în studii similare a

fost de 17.1% până la 35% și majoritatea autorilor tratează aceasta ca un factor prognostic nefavorabil pentru funcția reproductivă la această categorie de paciente [96, 358, 383].

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).

Fig. 6.17. USG 3D: sarcina (*) în termenul de 16 săptămâni situată în uterul stâng în *uterus didelphys*

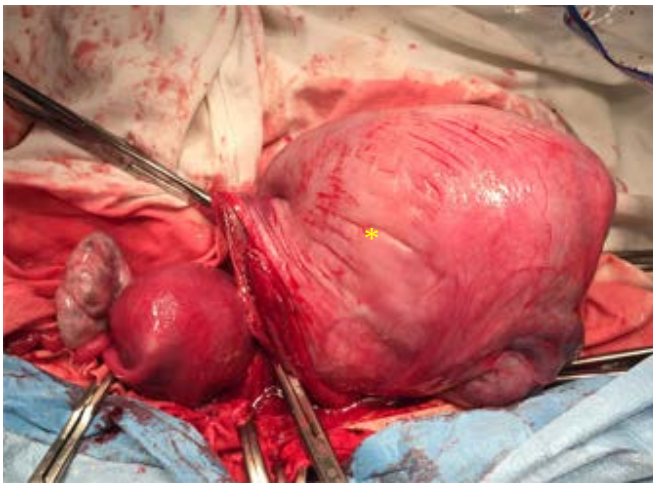

Fig. 6.18. Operație cezariană în cazul sarcinii din uterul stâng (*) - *uterus didelphys*

La analiza localizării sarcinii în uterul didelf în sindromul HWW (Fig.6.17) 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 ($p=0.0286$). Această particularitate a fost stabilită și în alte studii unde raportul dintre sarcinile contralaterale și ipsilaterale a fost de – 2:1 [196, 358, 383] și numai într-o singură publicație acest raport a fost de 1:1 [369].

În studiile publicate anterior a fost stabilit că pacientele cu malformații uterine și agenezia asociată a rinichiului sunt predispuse la boala hipertonică și preeclampsie în timpul sarcinii [194, 290]. În acest aspect am 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 situării 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).

Tabelul 6.3. Caracteristica generală a sarcinilor după corecția chirurgicală a AH, SVTC și sindromul HWW (n=28)

	Grupul AH + SVTC (n=24)	Grupul HWW (n=4)	Veridicitatea
Termenul finisării sarcinii (săptămâni)	38.6±0.4 (95% CI:37.69–39.47)	37.8±0.4 (95% CI:34.23–37.23)	p=0.0276*
Frecvența operației cezariene	2(8.3%)	2(50%)	p=0.0856**
Masa nou-născuților (g)	3110±84.9 (95% CI:2935–3286)	2638±85.1 (95% CI:2367–2908)	p=0.0450*
Aprecierea după scorul Apgar	7.1±0.2 (95% CI:6.568-7.515)	6.3±0.5 (95% CI:4.727-7.773)	p=0.1271**

*p<0.05, **p>0.05

În tot acest grup sarcinile s-au finisat în medie la termenul de 38.2±0.4 săptămâni (95% CI: 37.32–39.04), nașterile la termen fiind mai frecvente decât cele premature (<37 săptămâni) și au alcătuit 21(75%) și, respectiv, 7(25%) cazuri, 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 cu sindrom HWW comparativ cu AH și SVTC – 3/4(75%) *vs.* 4/24(16.6%). Caracteristica generală a sarcinilor produse la pacientele după corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive de vagin este prezentată în tabelul 6.3.

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 (Fig.6.18) 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% [196, 358].

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 ($p<0.05$).

În concluzie la acest subcapitol apreciem că rezultatele tardive de restabilire a funcției sexuale și reproductive în cazul AH și SVTC nu se diferă de cele din populația femeilor fără ADM. De consemnat totuși că sindromul HWW, comparativ cu grupul AH și SVTC, se distinge printr-o serie de particularități definite de complexul (*uterus didelphys* + agenezia rinichiului) de malformații uro-genitale: (1) apariția mai frecventă a endometriozei pelvine; (2) frecvența scăzută a sarcinilor; (3) dezvoltarea mai frecventă a preeclampsiei în timpul sarcinii; (4) poziționarea anormală a fătului; (5) frecvența crescută a nașterilor premature; (6) frecvența înaltă a operației cezariene și masa mică a copiilor nou-nascuți.

6.4. Concluzii la capitolul 6

1. Rezultatele cercetărilor proprii au demonstrat că după operațiile reconstructive pe uter (metroplastii) 121(75.2%) din cele 161 paciente au rămas însărcinate în medie peste 23.7±2.3 luni (95% CI:19.17-28.23). Rezultatele privind frecvența și termenul de survenire a sarcinilor după corecția chirurgicală a anomliilor de dezvoltare a uterului *de facto* corespund în mare măsură prognosticului emis după metoda Kaplan-Meier. Conform acestui prognostic maxima de vârf a gravidităților se încadrează în primele 24 de luni după metroplastie.
2. În studiul nostru după metroplastia efectuată pe uterul septat (clasa U2a) sarcinile au survenit la 79(83.2%) din cele 95 paciente, rezultate ce se diferă statistic concludent ($p<0.01$) de refacerea funcției reproductive reușite după corecția chirurgicală a uterului arcuat (clasa U1c) și a uterului bicorn (clasa U3C0), situații în care indicele considerat a constituit 15/20(68.2%) și, respectiv, 27/46(58.7%) de cazuri. Prognosticul de sarcină emisdupă metoda Kaplan-Meier în funcție de categoria anomaliei uterine a coincis perfect cu rezultatele obținute *de facto*, inclusiv că restabilirea funcției reproductive este semnificativ inferioară ($p<0.05$) în cazul uterului bicorn, pentru care prognoza anunța cum că ≈40% din femei nu vor rămâne însărcinate după corecția chirurgicală a anomaliei. Per ansamblu, în cazul tuturor anomaliilor uterine apogeul sarcinii se prognozează pentru primele 36 luni după metroplastie.

3. S-a reiterat faptul cum că rezultatele de restabilire a funcției fertile după metroplastiile transabdominale nu depind de subcategoriile uterului septat (U2a, U2bC0 și U2bC1) și nici de cele ale uterului bicorporal (U3a, U3b și U3c).
4. S-aobservat și faptul că sarcinile survin mult mai frecvent ($p<0.0001$) în grupurile de paciente cu boală abortivă (88.2%) și sterilitate secundară (86.7%) decât în grupul de paciente cu sterilitate primară (49.1%). Cât privește termenul de instalare a sarcinilor după metroplastie pe uterul septat și cel arcuat este statistic semnificativ mai restrâns ($p<0.05$) decât în cele de plastie a uterului bicorn: 20.1±2.4 luni (95% CI:15.40–24.83) *vs.* 19.2±3.9 luni (95% CI:10.99–27.41) *vs.* 33.1±5.9 luni (95% CI:21.04–45.09).
5. În baza materialului propriu s-a demonstrat că operațiile simultane pe organele bazinului mic în anomaliile uterine în timpul metroplastiilor acționează negativ refacerea funcției reproductive comparativ cu intervențiile reconstructive izolate.
6. În cazul sarcinii pe fond de uter didelf (clasa U3C2) fătul se localizează preponderent în uterul stâng, iar în sindromul HWW - în uterul ipsilateral de unicul rinichi. În majoritatea cazurilor de sindrom HWW sarcina se complică cu preeclampsie, iar sindromul dat se caracterizează de prezența statistic veridic mai frecventă a endometriozei organelor pelvine comparativ cu alte anomalii obstructive ale vaginului.
7. Toate pacientele care au rămas însărcinate pe fond de anomalii uterine (soluționate prin metroplastii și cele fără corecție chirurgicală) trebuie să fie referite în grupul de risc înalt și evaluate pentru a surprinde iminența de întreruperea sarcinii, poziția anormală a fătului (fesieră, podalică, transversă) și pentru de a reduce procentul înalt de operații cezariene.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Anomaliile congenitale ale organelor genitale feminine comparativ cu alte malformaţii sunt relativ mai rar întâlnite și constituie 5.5% în populația neselectată, 8% în grupul cu sterilitate, 13.3% la pacientele cu avorturi spontane și la 24.5% la pacientele cu sterilitate și avort spontan [101]. La momentul actual există noi clasificări ale anomaliilor de dezvoltare a organelor genitale feminine și ale tehnicilor de corecție chirurgicală (American Fertility Society, VCUAM, 2005; ESHRE/ESGE, 2013) [54, 171, 172, 283, 327]. Datele publicate în literatura de specialitate arată că există lacune atât în cunoaşterea malformaţiilor neclasificate, cât şi criteriilor de diagnostic al anomaliilor simetrice, ce au permis conform recomandărilor experţilor o intensificare a testării lor. Marea majoritate a autorilor optează pentru studii suplimentare [126, 175, 248-250].

Sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) este unul dintre cele mai complexe şi rare anomalii de dezvoltare ale organelor genitale feminine şi se întâlnește la 1 dintre 4500 fetiţe nou-născute [87, 284, 286]. Actualmente în literatura anglo-saxonă există o tendinţă de a studia variantele radiologice ale sindromului MRKH (rudimentele uterine, ovarele etc.), în prezent publicaţiile sunt unice, cu un spectru destul de larg de contraziceri, dileme, recomandări referitor la continuarea studiilor în domeniul dat [18, 19, 164, 185, 215, 238, 305, 307, 377]. Și astăzi cercetările demonstrează că supravegherea pacientelor date pe parcursul anilor a demonstrat posibilitatea apariţiei proceselor patologice în rudimentele uterine și chiar în ovarele normal dezvoltate și trompele uterine [4, 36, 74, 262, 297, 366]. Una din obiectivele importante este elaborarea tacticii chirurgicale în rudimentele uterine, în special a celor cavitare [256, 307, 312]. În astfel cercetări cu acumularea materialului şi sistematizarea lui rîmâne o direcţie 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 [45, 73, 87, 93, 94, 131, 132, 258, 268, 272]. Totodată criteriile de selectare a pacientelor, rezultatele anatomice funcţionale la distanță sunt controversate.

În pofida spectrului destul de larg al colpopoiezei, chiar și în prezent nu este stabilită metoda optimă de formare a vaginului artificial [95, 131, 258, 371]. În afara stabilirii rezultatelor anatomice funcţionale s-au schiţat tendinţe în studierea calităţii vieţii (rezultatul funcţional) după diferite metode de colpopoeză, însă numărul acestor publicaţii este destul de limitat [65, 229, 303, 371]. În acest context rămân insuficient studiate modificările structurale şi mecanismele epitelizării neovaginului în baza rezultatelor morfologice, imunohistochimice şi microscopiei

electronice, însă datele publicate se referă doar la câteva metode de colpopoeză [128, 146, 211, 368], ceea ce argumentează necesitatea studierii în acest domeniu.

Este foarte actuală diagnosticarea oportună şi tratamentul chirurgical adecvat al anomaliilor obstructive a vaginului (atrezia himenului, septuri vaginale transversale), care se referă la anomalii destul de rare [19, 124]. Un interes deosebit prezintă sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) care este descris în literatură ca cazuri clinice sau serii mici de cazuri [150, 162, 182, 223, 287, 358, 365, 369, 383]. În literatura de specialitate din străinătate s-a stabilit tendinţa de studiere a rolului metodelor radiologice (USG, TC; IRM) în diagnosticarea precoce al anomaliilor vaginale obstructive şi mai ales sindromul HWW [59, 71, 72, 75, 84, 162, 223, 287, 354, 376], însă anatomia radiologică nu este detaliat stabilită. Rămâne discutabilă problema ce ţine de volumul intervenţiilor chirurgicale în cazul anomaliilor obstructive a vaginului, inclusiv şi etapele operaţiei în cazul malformaţiilor uterine concomitente [49, 76, 82, 120, 160, 323, 356]. În legătură cu aceste momente continuarea studiilor în acest domeniu este necesară şi de perspectivă.

Cea mai des întâlnită anomalie a organelor genitale feminine este anomalia simetrică a uterului [171, 174, 336]. În literatură sunt conturate tendinţele principale în acest domeniu: aprecierea conţinutului informaţional şi comparabilitatea metodelor radiologice de examinare (ultrasonografia 3D, IRM) în aprecierea subcategoriilor malformaţiilor [60, 80, 104, 144, 166, 377] elaborarea aspectelor tehnice a metroplastiilor [64, 83, 342]; restabilirea fertilităţii după operaţie, stabilirea factorilor ce negativ acţionează asupra rezultatelor la distanţă [225, 348, 349]. Aşa dar studiile ulterioare în această direcţie sunt de perspectivă şi corespund cerinţelor actuale.

Diagnosticul corect şi oportun, corecţia chirurgicală a anomaliilor ductului Müllerian reprezintă una dintre problemele importante şi destul de dificile ale ginecologiei chirurgicale contemporane. Importanţa ştiinţifică, practică şi socială a problemei luate în cercetare este datorată lipsei unui consens în privinţa abordărilor nestandard a principiilor de bază, referitor la diagnosticul şi tratamentul anomaliilor ductului Müllerian, ceea ce influenţează semnificativ atât funcţia reproductivă cât şi calitatea vieţii viitoarei mame.

Prezenta cercetare s-a ancorat în profunzimea acestei probleme, trasându-şi drept *scop:* 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 şi aprecierii rezultatelor precoce şi la distanţă.

În conformitate cu aceste deziderate ne-am concentrat pe câteva paliere de studiu: (1) Studierea particularităților imagistice ale anatomiei organelor bazinului mic în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, cât și a structurii anomaliilor satelite ale tractului urinar și aparatului locomotor. (2) Evaluarea rezultatelor anatomice şi fiziologice ale colpopoezei peritoneale și ale

colpoelongării progresive în corecția ageneziei vaginului. 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. Stabilirea variantelor satelite ale anomaliilor uterine și a tractului urinar. (4) Aprecierea informativității ultrasonografiei tridimensionale și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul diferitor variante ale anomaliilor uterine simetrice. (5) Elaborarea și modificarea unor aspecte tehnice ale intervențiilor chirurgicale în anomaliile simetrice și asimetrice ale uterului. (6) Studierea rezultatelor tardive ale tratamentului 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 chirurgical necorijate (uter unicorn, uter dublu).

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. 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 combinare 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 combinare cu *uterus didelphys*; (3) sept intrauterin longitudinal (uter septat) (n=99, 31.8%) inclusiv în 8(2.6%) cazuri – în combinare cu sept vaginal longitudinal total; (4) uter bicorn (n=48, 15.4%) inclusiv 1(0.3%) – în combinare 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 combinare cu sept vaginal longitudinal total; (9) uterul Robert (sept intrauterin asimetric – 2(0.6%), inclusiv 1(0.3%) caz – în combinare cu sept vaginal longitudinal complet; și (10) septuri vaginale neobstructive (n=16, 5.1%), inclusiv transversale – 12(3.9%) și longitudinale – 4(1.3%).

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). 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 vârsta 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 cu sindrom 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 frcvent ($p<0.0001$) 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 (coarctația 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 elective – 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 cavitar (n=8), *uterus didelphys* fără anomalii asociate ale vaginului (n=2) și uter bicorn (n=2).

Complexul metodelor de investigare a constat 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, rezonanța magnetică nucleară, histerosalpingografia); (4) metode endoscopice (histeroscopia,

laparoscopia) și (5) metode patomorfologice (microscopia cu lumină, microscopia electronică, imunohistochimia).

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.

IRM a cavității abdominale a fost efectuată respectând protocoalele standard și au fost evaluate formațiunile anatomice ca: (i) rudimentele Mülleriene; (ii) ovarele; și (iii) vaginul. Pentru analiza rudimentelor Mülleriene au fost evaluate trei componente structurale: (1) rudimentele uterine; (2) cordon fibros ce unește rudimentele uterine; și (3) prezența formațiunii triunghiulare de țesut conjunctiv pe linia medie. În evaluarea rudimentelor uterine au fost depistați următorii parametri: (a) aplazie – prezența rudimentelor (uni- sau bilaterală) sau agenezie – absența acestora; (b) localizarea; (c) prezența sau absența cavității endometriale; (d) mărime ale rudimentelor. Vaginul a fost studiat la două nivele, avînd în vedere originea embrionară diferită: 2/3 superioară și 1/3 inferioară prin utilizarea imaginii T2W ponderate. Pentru descrierea ovarelor au fost apreciate următoarele criterii: prezența lor, localizarea (în bazinul mic sau în afara acestuia) și prezența formațiunilor chistice sau solide. Suplimentar a fost studiată prezența concomitentă a anomaliilor tractului urinar și a coloanei vertebrale.

Astfel, rezultatele cercetării obținute prin IRM (categoriile U după VCUAM) relevă că agenezia uterină se întîlnește 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 necavitare s-au întîlnit statistic veridic mai frecvent ($p<0.0001$), comparativ cu cele cavitare și au constituit 25(92.6%) *vs*. 2(7.4%). În toate cazurile rudimentele uterine au fost localizate în bazinul mic: dimensiunile medii maximale au constituit 15.8±0.9 mm (95% CI:14.03–17.54) și cele minimale – 9.1±0.7 mm (95% CI:7.48–10.51). În acest context, trebuie remarcat faptul că tendința prevalenței rudimentelor necavitare asupra celor cavitare a fost observată și în alte studii similare, și cu o diferență procentuală minoră [185, 377].

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). Adițional, 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). Rezultatele obținute sunt în deplină concordanță cu studiile similare privind anatomia radiologică a sindromului MRKH [377, 378].

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 întîlnită (p<0.0001) comparativ cu cele micropolichistice – 23(82.1%) *vs*. 5(17.9%). 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 atît, analizînd 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). Rezultatele anatomiei radiologice în cazul sindromului MRKH corespund cu datele din alte studii [305, 377, 378] și se explică prin faptul că uterul și ovarele au origine embrionară diferită [103, 104]. Suplimentar, prezența bilaterală a ovarelor normal dezvoltate în cazul sindromului MRKH este menționată și în alte publicații [103, 164, 231, 233, 305].

La investigarea vaginului (categoria V după VCUAM) în toate cazurile s-a constatat lipsa lui în două treimi superioare, iar treimea inferioară se vizualiza în două variante: segment ultrascurt neobliterat (<1cm) cu lungimea medie de 7.1±05mm (95% CI:6.062–8.160) și segment neobliterat scurt (>1cm) – 23.4±1.8mm (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). Treimea inferioară neobliterată identificată sugerează o diferență în originea sa embrionară comparativ cu alte regiuni ale tractului genital (uterul, colul uterin și 2/3 superioare ale vaginului) [103, 104]. În acest context, este important de a menționa că în alte studii similare, prezența treimii inferioare neobliterate după datele IRM a fost de la 72.1% pînă la 93% cazuri [151, 185, 377].

În timpul efectuării examenului prin IRM, a fost pus accentul pe identificarea posibilelor anomalii concomitente ale scheletului și tractului urinar, ceea ce permite diferențierea între sindromul MRKH tip I (izolat) și tip II (MURCS) [163, 377]. Sindromul MRKH reprezintă o malformație Müllerianã multicomponentă și frecvent se asociază cu malformații ale altor sisteme și organe (tractul urinar, sistemul cardiovascular, scheletul, organele auditive, tractul gastrointestinal) [87, 88]. 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 se întîlnește statistic veridic mai frecvent comparativ cu tipul II ($p<0.0001$). Comparînd datele obținute despre incidența diferitor tipuri ale sindromului MRKH cu studiile similare publicate, a fost stabilit că pentru frecvența MURCS se raportează cifra de 27.8 – 37.5% [215, 284, 307].

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). Adițional, 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%). Date despre o sensibilitate înaltă (100%) și specificitate a IRM în sindromul MRKH au fost obținute și în alte studii similare [305].

În literatura mondială au fost publicate studii care demonstrează că ADM pot fi la mai mulți membri ai familiei, datorită moștenirii poligenice și multifactoriale [187]. Prezența rezultatelor unui reviu amplu a literaturii de specialitate a stabilit 67 cazuri de sindrom MRKH familial [197]. În cercetarea noastră am analizat această afirmație și a fost constatat că sindromul MRKH sporadic se întâlnește statistic veridic mai frecvent decât cel familial, și a constituit 97.3% *vs*. 2.7% ($p<0.0001$), respectiv. Sindromul MRKH familial în studiul dat a fost înregistrat la două surori, născute cu o diferență de cinci ani.

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. Nu excludem faptul că prezența rudimentelor uterine

cavitare poate explica prezența durerilor pelvine în sindromul MRKH, dar chiar și în prezent lipsesc date concrete reeșind din principiile medicinii bazate pe dovezi despre oportunitatea înlăturării lor profilactice. Suntem de acord cu părerea [305, 377], că IRM poate fi considerată o alternativă laparoscopiei în stabilirea particularităților anatomice ale organelor bazinului mic 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 al dilatării progresive în sindromul MRKH, a relevat că lungimea neovaginului s-a mărit cu 39.6±1.5 mm (95% CI:36.42-42.81), minimal cu +34 mm, și maximal cu +53 mm. Lățimea neovaginului în toate cazurile a constituit ≈30-40 mm, liber permeabil pentru două-trei degete. Mai mult ca atît, este important de a menționa faptul, că în 9/13 (69.2%) cazuri, la momentul finisării colpoelongației, lungimea neovaginului a fost >65 mm. Rezultatele anatomice obținute în urma dilatării progresive în cazul ageneziei vaginului în sindromul MRKH corespund complet cu datele din literatura de specialitate [45, 93, 94, 258] și sunt comparabile cu rezultatele corecției chirurgicale [146-148].

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). Evaluând pH-ului am determinat că acesta a constituit 6.6±0.1, ceea ce diferă de rezultatele altor studii similare [190].

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. 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 incadrați în categoria de „nesatisfăcătoare” (din engleză – „bad”) după gradațiile convenționale

[147, 148]. În același timp, după metoda Frank s-a stabilit îmbunătățirea statistic veridică al acestui indice – 20.1±0.9 (95%CI:18.09–22.21) *vs*. 31.8±0.7 (95% CI:30.31–33.28).

După finisarea dilatării progresive valorile indicelui FSFI au variat de la 24.7 până 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, până 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 până 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.

Una dintre problemele insuficient studiate în sindromul MRKH este conduita pacientelor cu rudimente uterine cavitare, frecvența cărora constituie de la 4 până la 10% [256, 312, 371]. Este cunoscut că prezența rudimentelor cavitare sunt potențial responsabile de durerile ciclice în regiunea inferioară a abdomenului, iar pe de altă parte în prezent nu există o tactică unică referit la necesitatea înlăturării lor în timpul colpopoezei sau la etapele de supraveghere a acestei categorii de paciente. În cadrul cercetării noastre rudimentele cavitare prin examen ecografic au fost prezente în 2/50 (4%) cazuri și la IRM, în ambele cazuri în grupul cu dilatare progresivă. Lipsa dismenoreelor grave a servit un argument în favoarea tratamentului nonchirurgical respectând protocolul supravegherii la distanță a acestor paciente.

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 colpoelongare trebuie de luat în cercetare următoarele criterii: factorii anatomici, stabilitatea emoțională și motivația nemijlocită a pacientelor cu 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), şi marea majoritate a pacientelor ($p<0.0001$) la momentul operației au fost în vârsta de >20 ani (n=28, 77.8%), iar <20 ani – 8(22.2%). Este predominat manifestările clinice ca: amenorea primară (36/36, 100%) și la 29/36 (80.6%) – imposibilitatea vieții sexuale. Cariotiparea tuturor pacientelor a stabilit setul de cromozomi de sex feminin – 46, XX .

Conform rezultatelor radiologice preoperator (USG, TC și IRM) s-a vizualizat lipsa uterului (rudimente uterine, categoria U4b sau U4a, conform VCUAM) și agenezia vaginului (V5b). În acest grup de paciente tipul I al sindromului MRKH (izolat, M0) se vizualiza statistic veridic ($p<0.0001$) mai frecvent, decât al doilea (MURCS) și a constituit respectiv – 28(77.8%) *vs.* 8(22.2%). În structura sindromului MURCS în 6(75%) cazuri au fost determinate malformații asociate ale sistemului urinar (categoria MR), ce a constituit 16.6% din numărul total de cazuri cu sindromul MRKH. Adăugător în două cazuri (25% în grupul MURCS și 5.6% din grupul total al sindromului MRKH) – au fost înregistrate anomalii asociate a sistemului urinar și a sistemului locomotor (categoria MRS). Printre uropatiile malformative ale tractului urinar (n=8) mai frecvent s-a întâlnit agenezia rinichiului (7/8, 87.5%) și într-un caz (12.5%) – agenezia rinichiului cu ectopia pelvină a rinichiului unic ($p=0.0101$). Frecvența stabilită a anomaliilor asociate în sindromul MRKH pe deplin corespunde rezultatelor studiilor similare din acest domeniu [284, 286, 371].

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. Experiența acumulată în corecția chirurgicală a ageneziei vaginului cu folosirea abordurilor prin laparoscopie sau laparotomie a demonstrat un spectru destul de larg al variantelor anatomice ale localizării organelor bazinului mic în sindromul MRKH şi actualmente s-a creat o tendință în studierea mult mai detaliată a subcategoriilor acestei malformaţii [286]. Astfel, 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) şi 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) şi se întâlneau respectiv în 16(84.2%) *vs*. 3(15.8%) cazuri ($p=0.0017$). O tendinţă similară se urmărea şi în aprecierea vizuală a ovarelor. În majoritatea cazurilor se determinau ovare normale situate bilateral şi foarte rar hipoplazia unilaterală (categoria A2a, n=1) sau aplazia (categoria A3a, n=1), respectiv - 17/19(89.5%) *vs*. 2/19(10.5%), diferenţa 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) şi în special în tipul II (MURCS) din partea ageneziei rinichiului (categoria MR).

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 a fost stabilit că miometrul rudimentelor uterine are o structură normală. Aceste evidențe au fost confirmate mai târziu în literatura din străinătate în baza studiilor imunohistochimice [17, 312].

În timpul efectuării colpopoezei peritoneale, în 3(8.3%) cazuri au survenit unele accidente la etapa formării tunelului în spaţiul recto-vezical, inclusiv în 2(5.6%) – lezarea vezicii urinare iar în alt caz (2.8%) – lezarea vezicii urinare şi rectului. În toate cazurile a fost efectuată suturarea leziunilor cu aplicarea suturilor sintetice monofilamente, fără complicaţii în perioada postoperatorie precoce şi la distanţă. Frecvenţa lezării vezicii urinare şi rectului nu deferă de alte studii analogice [258, 371]. Pacientele au fost externate la domiciliu la a 8-a a 11-a zi postoperator în stare satisfăcătoare, în mediu 8.9±0.2 zile, cu examinare trimestrială ulterioară.

În acest context a fost efectuată evaluarea rezultatului anatomic al colpopoezei 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±0.9mm (95% CI:8.50–12.22), iar postoperator indicele dat a constituit – 99.4±1.1mm (95% CI:97.28–101.6), diferența este statistic veridică (p<0.0001). Lungirea medie a vaginului a constituit + 89.1±1.3mm (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 permiabil pentru două degete (≈ 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 ≈ 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. Datele obținute a termenilor de epitelizare finisată după colpopoeza peritoneală corespund întocmai cu datele studiilor similare, publicate în literatura de specialitate anglo-saxonă [85, 148]. În acest aspect trebuie de precizat că în unele studii se raportează despre finisarea epitelizării neovaginului spre sfârșitul lunilor 3-6 [174]. Însă

cauzele unei transformări atît de rapide nu sunt pe deplin elucidate și se presupune o posibilă acțiune a vascularizării lambourilor peritoneale în procesul de epitelizare [148].

Una din complicațiile locale potențiale a neovaginoplastiei este apariția granulațiilor pe linia de sutură și a căror frecvență după datele literaturii este de 23% [258, 371]. În cercetarea noastră această complicație s-a întâlnit în 2/36 (5.6%) cazuri și doar la utilizarea așa numitelor materiale de sutură „clasice" (catgut) pe când la utilizarea celor sintetice (Vicryl®, Dexon®) (2/23, 8/7% *vs.* zero, p=0.5254) nu au fost prezente. Totodată, granulațiile pe linia de sutură erau prezente numai în perioada epitelizării incomplete a neovaginului, ce a necesitat aplicarea locală repetată a azotatului de argint. Printre complicațiile din perioada tardivă după toate metodele de colpopoeză au fost stenozele (obliterările) neovaginului, care au constituit 12% [258]. La pacientele care au efectuat colpopoeza peritoneală astfel de complicații nu s-au înregistrat *(zero).*

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%) – cocică (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), ce corespunde datelor altor studii, unde a fost utilizată metoda formării neovaginului după McIndoe [190].

Una dintre cele mai intensiv sudiate probleme se referă la procesul (mecanismul) epitelizării neovaginului după diferite metode de colpopoeză [85, 148, 211, 212]. Este cunoscut faptul, că trofica și generarea epiteliului vaginal este în dependență directă de nivelul hormonilor sexuali și în primul rând al estrogenilor. Din cele două tipuri de receptori de estrogeni cunoscuți (ERα și ERβ) cea mai mare importanță o are primul, deoarece este dovedită responsabilitatea lor pentru acțiunea estrogenilor. Ținând cont de acest fapt se poate de presupus participarea estrogenilor în procesul de epitelizare a neovaginului după colpopoeză. Cu toate acestea, expresia ERα în țesuturile neovaginului rămâne să fie o problemă foarte puțin studiată și până în prezent în literatura de specialitate acest aspect este descris numai după metoda Abbé-McIndoe cu aplicarea celulozei oxigenate [211, 212].

Fiind absente comunicările ce se referă la expresia ERα în țesuturile neovaginului după colpopoeza peritoneală, în cadrul acestui studiu am ordonat o serie de examinări imunohistochimice (a receptorilor de estrogeni – ERα și progesteron – Pr) la șapte paciente în diferite perioade după intervenția chirurgicală și rezultatele au fost comparate cu bioptatele neovaginului de la pacientele de aceeași vârstă, care au suportat intervenții pe vagin (n=7). În

ambele grupe bioptatele 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 bioptatelor neovaginului după colpopoeza peritoneală, a fost stabilit că în toate cazurile pereții sunt acoperiți cu epiteliu scuamos stratificat 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 ERα în stratul celulelor bazale (SCB) și zona profundă (ZP) a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului. Totodată, în țesutul stromal se determina expresia ERα cu fibroblaști și celule endoteliale. În cazul evaluării cantitative a expresiei ERα în epiteliul neovaginului în comparație cu norma au fost stabilite diferențe statistic veridice în dependență de zona localizării acestora. Astfel, în stratul celulelor bazale (SCB) acest indice a constituit – 36.1±3.6% (95% CI:27.11–44.89) *vs*. 76.1±3.1% (95% CI:68.35–83.65) (p=0.0006), în zona profundă (ZP) respectiv – 33.1±3.5% (95% CI:24.48–41.81) *vs*. 81.1±2.4% (95% CI:75.13–86.87) (p<0.001) iar în zona medie (ZM) – 27.4±2.8% (95% CI:20.61–34.24) *vs*. 64.5±3.4% (95% CI:55.92–72.94) (p=0.0021). În același timp în zona superficială (ZS) – a fost înregistrată lipsa sau nuclee unice. Astfel, trebuie de menționat, că pentru această perioadă este caracteristică o hipoestrogenie locală relativă (↓ ERα), care coincide cu o grosime mai mică a epiteliului scuamos stratificat al neovaginului. În același timp, examenul imunohistochimic al expresiei ERα în mucoasa neovaginului (>10 ani după operație) a demonstrat egalarea raportului numărului celulelor pozitive din diferite zone ale epiteliului scuamos stratificat al neovaginului în comparație cu micropreparatele de control. Evaluarea studiului imunohistochimic la receptorii de progesteron a stabilit o expresie slabă a celulelor unice, plasate în stratul bazal și stromă.

Reeșind din datele obținute putem conchide, că epitelizarea neovaginului în colpopoeza peritoneală este cauzată de câteva mecanisme principale: (1) colonizarea și proliferarea keratinocitelor din vestibulul vaginului; (2) metaplazia mezoteliului peritoneului; (3) metaplazia țesutului stromal și a celulelor stem. După finisarea epitelizării neovaginului, trofica și generarea epiteliului vaginal se află în dependență directă de nivelul estrogenilor.

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) a QOL în perioada postoperatorie după colpopoeza peritoneală- 13.7±0.6 (95%CI: 12.43–15.05) *vs*. 27.9±0.5 (95%CI:26.83–28.97).

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” ($p<0.001$). Rezultatele obținute la evaluarea QOL după colpopoeza peritoneală sunt comparabile cu alte studii similare [148, 379, 380]. 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 ($p<0.0001$).

Așadar, făcând bilanțul evaluării rezultatelor precoce și la distanță ale colpopoezei peritoneale în corecția ageneziei vaginului în sindromul MRKH, această metodă trebuie considerată destul de efectivă în stabilirea unui rezultat anatomic și funcțional adecvat, ce permite îmbunătățirea calității vieții și reabilitării medico-sociale a pacientelor.

Supravegherea pacientelor cu sindromul MRKH la diverse etape după stabilirea diagnosticului, inclusiv după diferite metode de colpopoeză, a demonstrat că în unele cazuri au fost depistate atât patologii benigne cât și maligne ale ovarelor, rudimentelor uterine și trompelor [4, 36, 74, 262, 351]. 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), 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, $p=0.0045$).

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 obstructive 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. Apariția manifestărilor satelite din partea sistemului urinar și a tractului gastro-intestinal s-a observat în cazurile hematocolposului masiv și sunt condiționate de dezvoltarea sindromului de compresie pe organele adiacente din bazinul mic (plexul nervos al bazinului mic), fapt observat și în alte studii analogice [141, 200].

Valorile medii ale indexului masei corporale (Body Mass Index – BMI) a constituit 21.1±0.4 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±0.1x10^{12}/L, iar concentrația hemoglobinei – 123.3±1.6 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.

În toate cazurile de diagnosticare a hematocolposului se utiliza ultrasonografia transrectală și transabdominală după protocolul elaborat pentru astfel de investigații care se prevede: (1) aprecierea dimensiunilor și gradului de răspândire a hematocolposului; (2) definirea stării uterului, anexelor și a sistemului urinar; (3) distanța de la intrarea în vagin până la granița distală a hematocolposului. În cazul datelor suspecte ale examenului ultrasonografic se considera necesară efectuarea IRM, care permitea precizarea particularităților anatomice ale relațiilor dintre organele bazinului mic. 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 obliterante 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 prelu Înaintea extragerii cateterului se efectua ultrasonografia pentru aprecierea eficacității drenării și regresiei hematocolposului. crarea vaginului cu ser fiziologic (sau antiseptice) pe masa de operație și menținerea lui *in situ* 2–4 zile postoperator. Înaintea extragerii cateterului se efectua ultrasonografie pentru aprecierea eficacității drenării și regresiei hematocolposului. Raționalitatea utilizării cateterului Foley pentru drenarea hematocolposului în caz de atrezie a himenului a fost demonstrată și în alte lucrări analogice [49].

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). Într-un caz (3.4%) a fost înregistrată infectarea hematocolposului (piocolpos) cu *Escherichia coli*, ce a necesitat efectuarea terapiei antibacteriene după deschiderea și drenarea colecției. În acest context trebuie de menționat că în literatura de specialitate din străinătate sunt publicate doar cazuri unice despre apariția piocolposului ca rezultat al anomaliilor congenitale obstructive ale vaginului [373].

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*).

Din cele constatate conchidem că atrezia himenului este frecvent întâlnită printre anomaliile 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 diagosticul 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.

În cadrul acestui studiu septurile vaginale tansversale complete 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. La aprecierea datelor de laborator numărul mediu de eritrocite în sângele periferic a constituit 3.2±0.1x1012/L, iar concentrația hemoglobinei – 115.9±3.1 g/L.

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) [372] 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 rspectiv 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). Trebuie de menționat faptul, că date analogice despre corelația anatomică a septurilor vaginale transversale totale au fost publicate și în alte studii analogice, care indică la o frecvență de 72% a septurilor joase, medii – 22% și înalte – 6% [372].

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). Despre posibila asociere a anomaliilor vaginului (sept vaginal transversal complet) și uterului este menționat și în alte studii analogice [120, 226, 263].

La examenul organelor genitale externe în cazul septurilor vaginale transversale complete nu se constată prolabarea formațiunii lichidiene (de culoare cianotică) până la intrarea în vagin, indice care este caracteristic pentru anomalia obstructivă a vaginului cauzat de atrezia himenului (*imperforate hymen*).

Experiența acumulată în tratamentul septurilor vaginale transversale complete în cadrul acestui studiu atestă, că pentru înlăturarea septurilor localizate în regiunea distală și medie a vaginului este rațional de a folosi abordul vaginal. Concluzii similare, despre oportunitatea utilizării abordului vaginal în cazul septurilor vaginale transversale complete se menționează și în alte studii [68, 372]. 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 ≈1057.1±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 alegerea volumului intervenției chirurgicale am ținut cont de următoarele argumente: (1) excizia totală a septurilor transversale necesită formarea anastomozei circulare dintre porțiunea proximală și distală a mucoasei vaginale, conduce la mărirea timpului operator și are un risc potențial la formarea stenozei (stricturii) vaginului pe linia anastomozei, frecvența căreea atinge 7% [372]; (2) ținând cont de vârsta pacientelor, lipsa vieții sexuale active nu este necesară excizia totală a septurilor, dar este suficientă deschiderea și drenarea hematocolposului pentru lichidarea sindromului dolor, fapt acceptat și de alți cercetători [160].

În literatura de specialitate sunt descrise date sporadice referitor la studiile morfologice a septurilor vaginale transversale [82]. Din motivul lipsei informației sistematizate în literatură am studiat acest compartiment. Studiul morfologic al septurilor vaginale transversale a demonstrat că aceste formațiuni reprezintă un pliu/sept conjunctiv bine vascularizat cu o suprafață organizată în cripte şi tapetată cu epiteliu care marchează o zonă de tranziție bine delimitată, prezentată de o zonă tapetată cu un plast de epiteliu pavimentos pluristratificat şi, în mare parte, prezentat de un plast celular solid de grosime variabilă prin proliferarea componentului celular cambial (de rezervă) cu divizarea în epiteliu pavimentos şi, prin neoformarea structurilor cribroase, în epiteliu cilindric, caracteristic endocervixului. Pe unele arii pot fi întâlnite structuri glandulare chistice căptuşite cu mucus.

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). Aşadar, rezultatele obţinute după corecţia chirurgicală a septurilor vaginale transversale complete (obstructive) a demonstrat că pentru excizia septurilor vaginale situate în partea distală şi medie a vaginului este raţional de a folosi abordul vaginal. Concluzii analogice au fost obţinute şi de alţi autori [68, 372].

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) şi 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 şi vaginului de diferită intensitate, apărute odată cu debutul menstruaţiilor – 13/13(100%); retenţie de urină – 3(23.1%) şi constipaţii – 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 menstruaţiilor 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 algodismenorea s-a stabilit odată cu apariţia menstruaţiei având un caracter ciclic. La 8(61.5%) paciente între ciclul menstrual au fost eliminări hemoragice cu conţinut purulent. Valorile medii ale indicelui masei corporale (Body Mass Index (BMI) a constituit 21.6±0.5 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%) şi gr. V – 9(69.2%) cazuri. În toate pacientele la examenul rectal au fost prezente formaţiuni chistice (lichidiene), dureroase la palpare. La 9(69.2%) din paciente – formaţiunea se palpa şi în cavitatea abdominală, iar la 4(30.8%) cu sediu mai sus de ombilic. Prin metode clinice şi radiologice (USG, TC, IRM) a fost precizat volumul hematocolposului. Testele de laborator au arătat eritrocite – 3.6±0.1x1012/L şi concentraţia hemoglobinei – 121.1±2.8 g/L.

Ocluzia completă a hemivaginului s-a depistat în 5(38.5%) cazuri, iar în 8(61.5%) – obstrucţia era parţială (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 obstrucţie parţială.

Examenul clinic a constituit modalitatea obişnuită de diagnostic a sindromului HWW, dar a fost completată de metode imagistice ca USG şi/sau TC, IRM care au permis o mai bună agreiere a prezenţei şi caracterului hematocolposului cât şi în anomaliile asociate - agenezia rinichiului ipsilateral (13/13,100%). Varianta situării hematocolposului din dreapta se întâlnea mai des decât cea stângă şi a constituit respectiv 9(69.2%) *vs.* 4(30.8%), însă diferenţa este statistic neveridică (p=0.1152). Prevalenţa variantei dextra a sindromului HWW a fost menţionată şi în alte serii de paciente cu această malformaţie [150, 223, 326, 344, 358, 365, 369, 383]. După datele 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), iar cele minime – 72.5±6.6 mm (95% CI:58.77–86.31). După răspândirea hematocolposului toate pacientele s-au repartizat în felul următor: 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, care se practica concomitent cu exereza parțială sau subtotală a septului vaginal asimetric. Volumul de sânge evacuat a constituit ≈780.8±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.

Folosirea pentru drenare a cateterului Foley și utilitatea acestuia în anomaliile obstructive ale vaginului este demonstrată în alte cercetări similare, inclusiv în hematocolposul cauzat de imperforate hymen [49] și în cazul septurilor transversale vaginale complete [160]. Diferența dintre aceste studii este în durata drenării hematocolposului cu cateterul Foley, care a constituit 14 zile [49, 160]. Însă practica acumulată pe parcursul anilor a demonstrat, că termenul de 2-4 zile este suficient pentru drenarea adecvată a hematocolposului și fenestrării inciziei, fapt demonstrat de rezultatele precoce și tardive – recidive de hematocolpos nu s-au constatat (*zero*). 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).

Din cele consemnate pe parcurs putem conchide că sindromul HWW (OHVIRA) rămâne unul din cel mai rar întâlnite anomalii ale tractului uro-genital (anomalie combinată a ductului Müllerian și Wolffan). Manifestările clinice pot defini variantele anatomice ale sindromului OHVIRA. Diagnosticul oportun al sindromului HWW este decisiv în inițierea tratamentului și păstrarea funcției reproductive, profilaxia complicațiilor posibile (endometrioza, procese inflamatorii, proces aderențial) din partea organelor bazinului mic. IRM preoperator permite: (1) de a evidenția caracterul precis a ADM; (2) de a preciza volumul, gradul și sediul

hematocolposului; (3) depista anomaliile concomitente ale uterului; (4) de a diagnostica anomaliile posibile ale altor organe și sisteme. Examenul prin IRM constituie una dintre cele mai obiective metode în diagnosticul sindromului OHVIRA, virtute apreciată și de numeroase alte studii [376, 378].

Deschiderea hematocolposului și excereza septului asimetric trebuie considerate ca metoda de elecție, cu riscuri moderate intraoperator în varianta neclasică a sindromului HWW (uter septat, uter bicorn) și în efectuarea operațiilor simultane în corecția malformației (deschiderea hematocolposului în combinare cu metroplastie).

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/m^2 (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 limitle neveridicității statistice (p=0.0793). După caracteristicele 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 acest aspect trebuie de menționat că prevalența septurilor totale în structura SVL a fost stabilită și în alte studii similare [184].

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). Rezultatele obținute întocmai corespund cu datele publicate anterior, referitor la manifestările clinice ale septurilor vaginale longitudinale [184].

Îndeosebi, trebuie de menționat că SVL ca o malformație izolată se întâlnește statistic veridic mai rar (p=0.0004), decât malformații combinate (asociate) și au alcătuit respectiv - 4(20%) *vs*. 16(80%) cazuri. Printre anomaliile combinate în toate cazurile a fost diagnosticată și anomalia uterului, inclusiv sept uterin total cu col septat (n=8, 50%), uterus didelphys (n=7,

43.8%) și uterul Robert – sept uterin obstructiv asimetric (n=1, 6.2%). În cazul primelor două subcategorii ale anomaliilor Mülleriene, malformația uterului era depistată în baza metodelor radiologice de investigație. În două cazuri adăugător la uterus didelphys și SVL a fost stabilită agenezia rinichiului.

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).

Examenul histologic a stabilit o accentuare haotică a reacţiilor sclerogene în submucoasă şi parţial a musculare, pe parcursul dispozitivelor neuro-vasculare. Tulburări structurale vasculare arteriale manifestate prin hipertrofia musculare şi/sau disjuncţie pe contul distrofiei mucoide şi pseudomixomatoză a componentului conjunctiv. Pe unele arii la nivelul musculare s-au atestat reacţii sclerogene de diversă intensitate, pe alocuri cu subatrofia nesemnificativă a trunchiurilor nervoase inclusiv cu implicarea acestora. Comparativ cu cele atestate sau evidenţiat şi dispozitive cu manifestări morfologice la limita normei.

În grupul anomaliilor combinate – SVL cu sept uterin total (tip IV după Perino A. și coaut., 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. Această tactică este respectată și în alte clinici de frunte ce se specializează pe corecția chirurgicală a anomaliilor congenitale ale organelor genitale feminine [106, 184, 195].

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 caracteristicele 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.

Examenul histologic al septului a relevat o structură conjunctivă laxă, dotată cu o rețea vasculară sanguină şi limfatică cu unele variaţii de ectazii tapetată cu epiteliu pavimentos pluristratificat cu zona bazală bine diferenţiată. Pe unele arii marcând proeminări pseudopapilomatoase cu păstrarea şi diferențierea straturilor epiteliale, este prezentă o acantoză variată şi o hipercheratoză şi paracheratoză, în aria ţesutului conjunctiv cu prezenţa infiltraţiei limfocitare. Pe unele arii fiind prezente imersiuni epiteliale în platouri în zonele conjunctive scontate cu proces inflamator discret s-au moderat limfocitar. La unele nivele în aria ţesutului conjunctiv s-au atestat structuri glandulare unice cu aspect chistic deformat, tapetate cu epiteliu de origine prismatică. Pe unele arii între epiteliu prismatic şi membrana bazală au fost observate celule cambiale.

Făcând bilanțul acestui subcapitol, trebuie de menționat unele momente principiale importante: (1) frecvența septurilor vaginale transversale obstructive este mai mare decât a celor parțiale; (2) aceste anomalii neobstructive ale vaginului în majoritatea cazurilor se asociază cu malformații uterine (sept uterin total cu col uterin septat și uter dublu), ceea ce în cazurile depistării lor incidentale necesită efectuarea investigațiilor radiologice suplimentare (USG 3D, TC; IRM) pentru stabilirea sau excluderea anomaliilor combinate; (3) corecției chirurgicale trebuie supuse numai cazurile de septuri vaginale simptomatice.

Astfel, 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%) şi uter dublu (ESHRE/ESGE clasa U3C2) – 2(6.5%).

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%). 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%). Indicii medii ai caracteristicilor anatomice al acestui tip de ADM au constituit: indexul X (distanța dintre ostiile tubare) – 36.5±1.2 mm (95% CI:32.71–40.29) și indexul α (unghiul dintre cavități) – 77.3±7.9° (95% CI:52.08–102.4). În baza datelor prezentate s-a determinat că în cazul conturului uterin extern normal, indexul X și α nu trebuie luați în considerație, deoarece în cazul unei baze lărgite a septului ei pot fi interpretați greșit.

A doua după frecvență anomalie a uterului a fost uterul bicorn (ESHRE/ESGE clasa U3C0, n=12), care afost determinat în trei variante: parțial bicorn (clasa U3aC0) – 8(66.7%), 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.

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%. Informativitatea înaltă a acestei metode a fost menționată și de alți autori [60, 61, 70, 79, 80, 122].

În studiul prezent examinarea cu IRM a constituit o etapă din algoritmul de diagnostic al anomaliilor utetrine 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.

Uterul septat (ESHRE/ESGE clasa U2, n=34) la IRM 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 [171, 172]. 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 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). Frercvența 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 celălat (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 ≈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 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 aceastei metode au constituit: Sensibilitatea (Se) = a/(a+c) = 54/54+0 = 100% și

Specificitatea (Sp) = d/(b+d) = 54/0+54 = 100%. Date despre sensibilitatea și specificitatea înaltă a IRM în anomaliile uterului au fost obținute și în alte studii similare [77, 79, 104, 110, 122, 346]. Mai mult ca atât, compararea rezultatelor IRM și USG 3D a demonstrat o coincidență deplină a acestor metode radiologice în diferențierea subcategoriilor anomaliilor uterine.

Rezumând datele acestui studiu, putem afirma despre oportunitatea și necesitatea utilizării USG 3D și IRM în diagnosticul variantelor anomaliilor de dezvoltare a uterului, la delimitarea acestora pe subcategorii și pentru selectarea pacientelor se necesită intervenții reconstructive. Așa-numitele metode „tradiționale" de diagnostic al anomaliilor asimetrice uterine (USG 2D și HSG) sunt mai mult de caracter orientativ și se indică la etapele inițiale de diagnostic în grupul pacientelor cu sterilitate, avorturi spontane sau cu nașteri premature (ca o metodă de screening). Mai mult ca atât, este indubitabil faptul că informativitatea USG 3D și IRM reduce necesitatea intervențiilor invazive de diagnostic al anomaliilor uterine (histeroscopia, laparoscopia) [77, 79, 104, 110, 122, 346].

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). La selectarea pacientelor cu sterilitate pentru metroplastia transabdominală ne-am condus de accesibilitatea programului de fertilizare *in vitro* (FIV) și de recomandările despre necesitatea corecției anomaliilor dezvoltării uterului până la includerea în protocolul efectuării FIV [48].

Numărul total de avorturi semnalate în grupul pacientelor cu boala abortivă a constituit 224 de episoade, iar numărul mediu de avorturi ce au revenit unei paciente a fost de 2.3±0.1 (de la 1 până la 6). Câte un avort spontan s-a înregistrat la 25(26.1%) paciente; mai mult de 2 avorturi - la 71(73.9%), inclusiv câte 2 la 42(43.7%) paciente, 3 – la 10(10.4%), 4 – la 12(12.5%), 5 – la 5(5.2%) și 6 avorturi spontane – la alte 2(2.1%) paciente. Majoritatea avorturilor spontane au survenit în primul trimestru de sarcină (n=205, 91.5%), ceea ce semnifică o diferență statistic semnificativă (p<0.0001) cu cele ce s-au produs în trimestrul II (n=14, 6.3%) și III (n=5, 2.2%). Termenul mediu de întrerupere spontană a sarcinii în I trimestru a fost de 7.9±0.1 săptămâni

(95% CI:7.95–8.18), în trimestrul II – de 19.5±1.2 săptămâni (95% CI:16.91–22.09) și pentru trimestrul III media temporală a fost 29.1±0.8 săptămâni (95% CI:26.85–31.15).

Conform clasificării lui Perino A. și colab. (2014) [304], 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. Aşadar, uterul septat parțial (de tip I) se înregistra mult mai frecvent ($p<0.0001$) decât toate celelalte variante în sumă (II+III+IV).

La analiza detaliată a clasei U2bC1/2V1 (Conform clasificării ESHRE/ESGE, (2013), s-a relevat faptul că din numărul total de cazuri cu sept intrauterin complet în combinare cu sept vaginal longitudinal complet (n=8), statistic veridic mai frecvent ($p=0.0101$) se înregistra varianta cu sept în colul uterin în comparație cu duplicarea colului uterin, incidența acestora constituind 7(87.5%) și, respectiv, 1(12.5%) caz. De altfel prima variantă a uterului septat s-a întâlnit mai des decât a doua și a constituit – 85.7% *vs*. 14.3%, diferența fiind statistic validă ($p=0.0291$). Datele obținute nu se deferă de cele raportate în alte studii similare [99, 106, 246] și metodologic este corect a se diferenția duplicarea unicului col de colul uterin dublu.

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 sbcategorii 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 preferată în 97(56.7%) de cazuri, tehnica Strassmann P. (1907) a fost utilizată în 70(40.9%) de reconstrucții, Mathieu J., Duparc J. (1959) – în 2(1.2%), Tompkins P. (1961) – la 1(0.6%) și Jones H.W., Jr. & Jones G.E.S. (1953) – la încă 1(0.6%) caz. În totalul de intervenții reconstructive, metroplastiile izolate au constituit 103(60.2%) cazuri, iar intervențiile simultane (pe ovare, trompe) – 68(39.8%) de cazuri. Genurile de intervenții chirurgicale simultane pe organele pelviene au inclus: exereze 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* şi 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%).

Prima etapă a reviziei aprecia configurarea fundului uterin, iar pentru corecția uterului bicorporal se efectua histerotomie transversală, trasată între unghiurile uterului (0.5–0.7 cm de la partea uterină a trompelor), cu deschiderea ambelor cavităţi. În uterul hibrid (clasa U3c) bicorporal următoarea etapă a operației era disecarea septului longitudinal, iar la final se remodela cavitatea uterină prin suturarea pereților ei cu suturi „de cojocar", aplicate în sens opus inciziei. În cazul uterului septat etapa inițială era histerotomia trasată în sens direcție antero-posterioară. După revizia cavității uterine în subgrupurile U2aC0 și U2bC0 se efectua excizia septului intrauterin simetric. În grupul U2bC1 – se exciza subtotal septul intrauterin până la nivelul colului uterin. Etapa finală – remodelarea uterului prin suturarea lui în direcție antero-posterioară. Un moment semnificativ al operațiilor reconstructive pe uter este selectarea materialului de sutură, alegerea unanim acceptată în majoritatea cazurilor fiind materialele de sutură sintetice, inclusiv Vicryl® (polyglactic 910) – 88(51.5%), Dexon® (polyglycolic acid) – 37(21.6%), Maxon® (polyglyconate) – 1(0.6%). Catgutul s-a folosit în cazul a 45(26.3%) de metroplastii, mai ales la etapele inițiale ale studiului. 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 aderențial în bazinul mic, la etapa finală a metroplastiilor, pe linia de sutură la 111(64.9%) intervenții reconstructive pe uter s-au aplicat trombina – 57(51.4%), adeziv fibrinic – 31(27.9%), plăci de colagen (Stypro®, Germany) în combinare cu trombina – 7(6.3%), celuloză oxigenată (Pahacel®, Turkey; Equitamp®, The Netherlands) – 7(6.3%), plăci de colagen – 6(5.4%), combinarea colagenului cu adeziv fibrinic (TachoComb®) – 3(2.7%).

La folosirea trombinei, preoperator se pregătea soluția apoasă în concentrație de 300-500U/ml. În grupul adezivului fibrinic se folosea preparatul necomercial, pregătit *ex tempore*, care conținea patru componente: fibrinogen (30 mg/ml), trombină (400 U/ml), clorură de calciu (40 mmol/L) și aprotinină (3000 KIU/ml). Cantitatea de adeziv necesară pentru aceste operaţii constituie în mediu 2.17±0.17 ml (de la 1 până la 3,6 ml). În toate cazurile se instala o hemostază definitivă pe parcursul primelor 1–2 min, ceea ce diminua traumatizarea țesuturilor la folosirea

coagulării și micșora hemoragia intraoperatorie și necesitatea hemotransfuziilor. 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:193.9–2156) *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 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).

Durata medie a intervențiilor chirurgicale a constituit – 57.7±1.3 min. (95% CI:55.25–60.29). Complicații postoperatorii nu s-au constatat *(zero).* Durata medie de aflare în staționar a fost de 7.1±0.1 zile (95% CI:6.73–7.28).

Una din problemele de interes în literatura de specialitate ține de structura histologică a septurilor intrauterine și gradul de vascularizare a acestora. Tradițional, se considera că septul intrauterin prezintă o formațiune fibro-elastică cu un grad mic de vascularizare și cu dereglarea interacțiunii dintre vasele miometrului și endometrului [362]. Studiile sub acest aspect au prezentat date absolut contradictorii [47].

Ținând cont de această realitate, în limitele studiului prezent ne-am propus să efectuăm cercetări histologice asupra septurilor intrauterine, din care am dedus că componentul muscular se vizualizează mai frecvent ($p<0.0001$) decât cel conjunctiv sau cel mixt. Mai mult ca atât, în unele cazuri s-a observat un endometru cu particularităţi glandulare pseudopolipoase, dereglarea zonei de frontieră endomiometrială cu penetrarea stromei glandulare, predilect glandulare, în zonele miometrului subiacent, iar vascularizarea se prezintă de aspect dispersat. Miometrul fără particularităţi.

Particularitățile gradului de vascularizare a septurilor intrauterine cu component muscular au fost confirmate și în cazul examinării imunohistochimice cu anticorpi monoclonali specifici endoteliului vaselor. În cazul septurilor din țesut conjunctiv este menționată scăderea bruscă a gradului lor de vascularizare. În acest aspect trebuie de menționat ultima publicație a lui Abdel Moety GA. și colab. (2016), unde a fost stabilit, că în boala avortivă este caracteristică prezența septurilor din țesut muscular cu o vascularizare bună, iar în cazul sterilității – septuri din țesut conjunctiv cu o vascularizare scăzută [47]. Așadar, analiza rezultatelor obținute ale operațiilor

reconstructive pe uter (metroplastiile) în cazul anomaliilor simetrice a demonstrat raționalitatea tehnicilor chirurgicale aplicate: (1) blocarea fluxului sangvin uterin cu folosirea turnichetului mecanic sau farmacologic (Misoprostol); (2) drenarea cavității uterine cu folosirea drenului în formă de T; (3) aplicarea substanțelor hemostatice și antiaderențiale pe linia de sutură. Drept rezultat final al aplicării acestor tehnici în metroplastii a fost micșorarea confirmată a hemoragiei intraoperatorii, lipsa formării hematometrei și minimizarea gradului de aderențe în bazinul mic în perioada postoperatorie tardivă.

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), cea ce corespunde datelor literaturii, unde este menționat faptul că uterul unicorn cu corn rudimentar în 78% cazuri se depistează în decada a treia de viață [208].

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 combinare cu sarcină stagnată în cornul rudimentar și într-un caz boala abortivă (p=0.4857). Numărul mediu de avorturi spontane a constituit 1.4±0.2 la termenul de 9.7±0.6 săptămâni.

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.

În cazul efectuării histerosalpingografiei (HSG) pentru uterul unicorn au fost identificate cele trei caracteristici radiologice specifice: (1) orientarea practic orizontală a axei uterine longitudinale (în literatura de specialitate aceasta a primit denumirea de „formă de banană”; (2) contur uterin neted sau clar; (3) contrastarea doar a unei trompe uterine.

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 anomaliei, următoarea etapă a examinării a inclus obligator efectuarea USG și/sau IRM.

În literatură se vehiculează opinia cum că în cazul acestei malformații rolul USG 2D este destul de limitat și, conform datelor publicate, sensibilitatea acestei metode constituie numai 30% [208]. Totodată, în baza datelor preventive ale HSG, USG 2D a putut releva prezența cornului rudimentar, a cavității endometriale, lipsa legăturii acesteia cu cavitatea uterului unicorn și prezența unei vascularizări asimetrice după datele dopplerografiei. În același timp, USG 3D a reușit a stabili exact subcategoria uterului unicorn.

Suplimentarea IRM în algoritmul diagnostic a confirmat înalta informativitate diagnostică a acestei tehnici. Uterul unicorn se vizualiza în formă de „banană" înclinată lateral, cu prezența cornului rudimentar cavita, precum și conexiunea dintre ele în formă de cordon fibros, ce corespunde clasei A1b/IIb (lipsa legăturii dintre cavitățile endometriale ale uterului unicorn și cornului rudimentar). Mai mult ca atât, se constata o îngroșare neuniformă a peretelui (miometrului) cornului rudimentar, ceea ce denotă prezența adenomiozei. Datele obținute sunt în concordanță cu poziția majorității cercetătorilor care consideră că IRM este metoda de elecție în diagnosticul uterului unicorn cu corn rudimentar, deoarece poate determina subcategoria acestei anomalii (gradul de contact al cornului rudimentar și uterul unicorn) [220, 378].

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 și colab., 2012) – 7(63.6%) cazuri, uter unicorn ce nu comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (IIb sau A1b) – 2(18.2%), uter unicorn care comunică cu cornul rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (IIa sau A1a) – 1(9.1%) caz și uter unicorn cu corn rudimentar necavitar, 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). La analiza poziției cornului rudimentar a fost stabilită o rată echivalentă, în pofida faptului că în literatura de specialitate s-au publicat date despre prevalența dextropoziției cornului rudimentar (aceasta poate atinge 62-80%) [145, 191, 208, 290].

În baza metodelor radiologice la 3/11(27.3%) paciente au fost depistate anomalii ale tractului urinar (agenezia rinichiului). A fost stabilită lipsa rinichiului din partea contralaterală a uterului unicorn. În acest context trebuie de menționat că date analogice au fost obținute și în alte studii similare [191, 290]. În aspect tactic am ținut cont de principiul că prezența cornului rudimentar cu cavitate, 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. Aplicarea acestor principii în decizia privind tratamentul

chirurgical pentru uterul unicorn cu corn rudimentar poate fi observată și în alte studii analogice [145, 290].

Tehnica intervenției de excizie a cornului rudimentar în dependență de subclasa anatomică (A1a, A1b, A2) are o serie de particularități definite de: (a) vascularizarea cornului rudimentar din *a. uterinae* ipsilaterală și *arcuatam vasa uteri*; (b) funcție de lățimea conexiunii dintre cornul uterin și uterul unicorn se prevede suturarea acestuia la etapa finală a intervenției chirurgicale [145]. În prezent pentru excizia cornului rudimentar adesea se preferă folosirea tehnologiilor laparoscopice, însă, cu excepția abordului chirurgical, aspectele tehnice ale acestor manevre sunt absolut identice [63, 145].

În toate cazurile intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin abord transabdominal cu folosirea laparotomiei după Pfannenstiel. La revizia organelor bazinului mic în două cazuri s-a determinat endometrioză peritoneală (endometriom, ectopii pe peritoneu), gradul de severitate după rAFS au fost clasate ca I și II. În ambele cazuri focarele de endometrioză erau situate din partea ipsilaterală a cornului rudimentar, fapt stabilit și în alte studii analogice [145, 208, 290].

Am observat că în plan chirurgical are importanță nu doar lățimea, dar și caracterul conexiunii dintre cornul uterin rudimentar cu uterul unicorn. Astfel, în cazul subclasei A1b/IIb (n=2) aprecierea liniei de transecție nu prezintă careva deficultăți, deoarece conexiunea dintre corn și uter este prezentată printr-un cordon din țesut conjunctiv, ceea ce a fost menționat și în alte studii similare [145, 290]. În același timp, în cazul variantei A1a/IIa (n=1), această conexiune prezintă unele dificultăți tehnice, deoarece nu există o frontieră clară dintre uterul unicorn și cornul uterin rudimentar și vizualizarea ei nu este posibilă. Un moment tehnic important este asigurarea unei hemostaze definitive la înlăturarea cornului uterin rudimentar, deoarece vascularizarea lui este asigurată de artera uterină ipsilaterală și arterele arcuate ale miometrului [145]. În toate cazurile s-a efectuat rezecția totală a cornului rudimentar în cazul subclasele A1b/IIb, ca etapă definitivă – aplicarea suturilor ermetice pe perimetru, iar în A1a/IIa – suturarea în straturi a peretelui uterin (de la cavitatea endometrială până la perimetru) cu folosirea materialelor de sutură sintetice. Ectopiile de endometrioză peritoneală (ovarul, peritoneul pelvin) au fost supuse distrucției cu aplicarea electrocoagulării monopolare.

Macroscopic la o margine a cordonului extras se distinge prezenţa unui segment de structură ligamentară. În secţiune se atestă prezenţa unei cavităţi în formă de fisură, grosimea miometrului - 1,2 cm, endometrul apare cu grosime variabilă de 0,5-0,3 cm, anemizat. În zona apicală a cornului, cavitatea prin percontinuitate apare cu un aspect de lumen tubular care se termină orb.

La examenul histologic la nivelul segmentului orb al cornului se atestă o subatrofie hiperplazică a endometrului marcată prin aspectul diminuat şi aglandular cu proieminări

micropolipoase, unele proieminente în lumen cu aspect de pliu-polip. Per continuitate spre cavitate se observă persistența unui endometru de tip displazic și prezenţa numărului redus de glande, cu lumen chistic sau fisurat, deformate cu un epiteliu inactiv sau cu o proliferare joasă în coloraţia HE. Spre zona cavitară şi la nivelul ei - endometrul mixt, este marcat cu un aspect normal caracterizat prin endometru înalt bogat în structuri glandulare ordonate, uşor hiperplazic, tapetat cu epiteliu „indiferent" sau cu unele manifestări nesemnificative focare proliferative. În alte zone glandele marchează forme ovale sau chistice cu prezenţa unui epiteliu „afuncţional" aplatizat, stroma mai laxă, iar în regiunea bazală la frontiera endomiometrială având un aspect de mozaic, pe alocuri structurile glandulare reflectă o frontieră endomiometrială dezordonată şi/sau haotică. În unele zone care au marcat în aspect macroscopic o disconcordanţă în grosime cu o diminuare până la 0,3, endometru avea o stromă mai abundentă, iar structurile glandulare marcau un aspect de ,,dismaturiţie,, sau monstruos displazice cu aspect afuncţional. Examinările în zona miometrului nu au relevat careva particularităţi sau devieri arhitectonice ale musculaturii miometrului sau a dispozitivului vascular cu excepţia zonei subiacente frontierei endo-miometriale unde s-au atestat structuri glandular-stromale endometriale vizualizate şi la distanţă iar unele fiind întâlnite la distanţe semnificative intramurale.

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, ERα, Ki67) 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 și colab. (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 ERα - colorare difuză pozitivă în stroma citogenă și glandele endometriale. Indexul Allred DC și colab. (1998) a constituit 7 (PS=2, IS=5). În cazul studierii activității mitotice cu folosirea Ki67 (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 cavitar 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.

În concluzie la acest capitol ar fi de menționat următoarele: (1) uterul unicorn se referă la o anomalie rară a ductului Müllerian; (2) divizarea lui în subcategorii este o condiție necesară pentru aprecierea tacticii de conduită; (3) în cazul diagnosticului uterului unicorn după datele histerosalpingografiei sunt necesare investigații suplimentare pentru precizarea subclasei anomaliei; (4) USG 3D și/sau IRM sunt investigații necesare în algoritmul diagnostic, ce permite depistarea cornului uterin rudimentar, cavității lui endometriale și gradul de conexiune cu uterul unicorn; (5) în cazul prezenței cornului uterin rudimentar cu cavitate endometrială funcțională (subclasele IIa, IIb) este justificată înlăturarea lui pentru eliminarea cauzei dismenoreei, profilaxiei endometriozei pelvine și posibilei sarcini în cornul rudimentar.

Uterul Robert (sau sept asimetric cu formarea unei cavități închise în uter) se referă la o anomalie a dezvoltării ductului Müllerian extrem de rar întâlnită, iar embriogeneza lui nu este până la sfârșit clară [181]. Pentru prima dată această anomalie a fost descrisă în 1970 de ginecologul francez Robert H. în revista germană Chirurgie și până în prezent în literatura de specialitate au fost publicate date despre 19 paciente [97, 181, 340, 367]. În limitele acstui 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 anomaliile organelor genitale feminine. Au fost stabilite două variante ale uterului Robert ce ține de relațiile dintre cavitatea uterină și trompa ipsilaterală, ceea ce determină manifestările clinice a malformației. A fost prezentat un caz dovedit despre combinarea uterului Robert cu sept vaginal longitudinal total (primul caz descris în literatura mondială de specialitate).

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. Rezultatele de restabilirea funcției reproductive după metroplastiile abdominale se conformă cu cele raportate în publicațiile de specialitate de pe mapamond [294, 350].

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 ($p<0.05$). Comparând datele personale obținute cu cele din literatura de specialitate trebuie de subliniat că rezultatele obținute ale procentului de sarcini instalate după metroplastia transabdominală sunt similare [294, 350].

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%). 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 ≈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**.** O problemă destul de necunoscută este acțiunea potențială asupra funcției reproductive a subcategoriilor anomaliilor uterine după corecția chirurgicală [279, 300]. 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 metroplastie 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.

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*.

În cazul prognozării 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 anomaliei uterine, ceea ce este statistic veridic (p<0.0001).

În același timp, în cazul sterilității primare se prognozează lipsa sarcinilor în ≈50% cazuri. 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%).

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 a demonstrat că rezultatele scontate (frecvența și intervalul de timp) sunt similare cu cele reale (*de facto*) și demonstrează o restabilire veridic mai bună a funcției reproductive după metroplastiile izolate decât după operațiile combinate.

La analiza evoluției graviditații 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 menâionat 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), îar cea mai des întâlnită complicație a fost iminența de întrerupere a sarcinii în comparație cu a doua – 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 i 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).

Anterior în studii similare a fost observat că în cazul sarcinilor în anomaliile de dezvoltare a uterului destul de des se întâlnesc poziții vicioase ale fătului [179, 201]. 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 [155, 244]. 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‰.

Așa dar, în formularea concluziilor la acest capitol trebuie de menționat că: (1) cele mai bune rezultate în restabilirea funcției reproductive în anomaliile de dezvoltare ale uterului după metroplastiile transabdominale se întâlnesc în clasa U2 comparativ cu U1c și U3; (2) efectuarea intervențiilor reconstructive în anomaliile de dezvoltare a uterului permit obținerea unui procent înalt de sarcini la pacientele cu boala avortivă comparativ cu sterilitatea primară și secundară; (3) intervențiile simultane pe organele bazinului mic în cazul metroplastiilor deminuează funcția reproductivă comparativ cu operațiile izolate pe uter; (4) decurgerea sarcinilor după metroplastii este însoțită de un șir de complicații; (5) în majoritatea cazurilor se stabilește o malprezentație a fătului, adeseori – fesieră; (6) finisarea sarcinilor după metroplastii necesită în marea majoritate efectuarea operației cezariene; și (7) această categorie de paciente în cazul sarcinii trebuie supravegheate ca pacientele de risc înalt.

Una dintre problemele destul de actuale care necesită rezolvare în anomaliile congenitale de dezvoltare ale organelor genitale feminine rămâne realizarea funcției reproductive în cazul defectelor de dezvoltare (uterul unicorn), de unificare (uterul bicorporal și *uterus didelphys*) și de canalizare (resorbția incompletă a septului uterin median) a ductului Müllerian [102, 310, 315, 353]. 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, caz publicat anterior în literatura anglo-saxonă [261]. 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. Această particularitate a relațiilor anatomice ale colurilor duble a fost stabilită în toate cazurile uterului didelf. Aceste particularități ale situării fătului în uterul din stânga în această anomalie sunt diametral opuse datelor publicate anterior în literatura de specialitate, în care a fost depistată sarcina în uterul drept în 76% cazuri [192].

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.Trebuie 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 ($p=0.0034$). Despre rata înaltă a nașterilor premature în cazul uterului didelf este menționat și în alte studii similare [201].

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*). Datele obținute în cadrul acestui studiu despre realizarea funcției reproductive în cazul uterului didelf corespund întocmai cu datele literaturii de specialitate [102, 310, 311].

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 ($p=0.0033$). Datele obținute despre caracterul funcției reproductive în grupul uterului unicorn coincid cu datele similare publicate în literatura anglo-saxonă [169, 315]. Din literatura din străinătate este bine cunoscut faptul că principalele probleme de reproducere în cazul uterului unicorn în primul trimestru sunt legate de fluxul

sangvin uterin anormal (lipsa sau fluxul limitat prin *a. uterinae* și *a. ovarica* contralaterale). Întreruperea sarcinilor în trimestrul doi sunt cauzate direct de particularitățile anatomice ale uterului unicorn: (1) corelația anormală a țesutului muscular (mărirea volumului fibrelor musculare) și conjunctiv (micșorarea lui) în colul uterin; (2) particularitățile contractile asimetrice a uterului care se intensifică în timpul sarcinii; (3) rămolirea indusă hormonal a colului uterin hipermuscular [315].

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 parcurtsul 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 ultimul grup au fost incluse pacientele cu sarcină progresantă pe fon de anomalii uterine necorijate chirurgical, clasa U2bC1 (G–1, P–1), U3aC0 (G–1, P–1) și U3bC0V1 (G–4, P–4). În primele două cazuri sarcina a fost finisată prin operație cezariană, inclusiv cu corecția intraoperatorie a anomaliei (U2bC1) prin excizia totală a septului uterin longitudinal.

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 medicinii bazate pe dovezi, referitor la particularitățile conduitei sarcinilor în anomaliile dezvoltării uterului.

Una dintre problemele foarte puțin studiate ale anomaliilor obstructive și neobstructive ale vaginului este aprecierea complexă a rezultatelor la distanță prin prizma activității sexuale, funcției menstruale și reproductive și posibilitatea dezvoltării endometriozei pelvine. În acest context trebuie de menționat că în literatura de specialitate se întâlnesc doar publicații unice de acest gen care ocupă numai câteva subcategorii ale malformațiilor congenitale ale vaginului [112, 372].

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 dismenorea, 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. În acest aspect trebuie de menționat că frecvența endometriozei în sindromul HWW în studii similare a fost de 17.1% până la 35% și majoritatea autorilor tratează aceasta ca un factor prognostic nefavorabil pentru funcția reproductivă la această categorie de paciente [96, 358, 383].

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 ($p=0.0286$). Această particularitate a fost stabilită și în alte studii unde raportul dintre sarcinile contralaterale și ipsilaterale a fost de -2:1 [196, 358, 383] și numai într-o singură publicație acest raport a fost de 1:1 [369].

În studiile publicate anterior a fost stabilit că pacientele cu malformații uterine și agenezia asociată a rinichiului sunt predispuse la boala hipertonică și preeclampsie în timpul sarcinii [194, 290]. În acest aspect am 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 situării 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% [196, 358]. 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).

În concluzie la acest subcapitol trebuie de subliniat că rezultatele tardive (funcția sexuală și reproductivă) în cazul AH și SVTC nu se deosebesc de cele din populația femeilor fără ADM. În același timp a fost stabilit că sindromul HWW, comparativ cu grupul AH și SVTC se caracterizează prin următoarele particularități și este cauzat de complexul (*uterus didelphys* + agenezia rinichiului) malformațiilor uro-genitale: (1) apariția mai frecventă a endometriozei pelvine; (2) frecvența scăzută a sarcinilor; (3) dezvoltarea mai frecventă a preeclampsiei în timpul sarcinii; (4) situarea anormală a fătului; (5) frecvența crescută a nașterilor premature; (6) frecvența mărită a operației cezariene și masa mică a copiilor.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Conform datelor IRM, practicată 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 uterlui sunt vizualizate mult mai frecvent rudimente uterine bilaterale decât unilaterale (85.2% *vs*. 14.8%, $p<0.0001$); (3) rudimentele uterine acavitare 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% ($p<0.0001$) [13].
2. Din studiile proprii am dedus, că în sindromul MRKH examenul IRM distinge în treimea inferioară a vaginului două variante de anomalii: segment neobliterat ultrascurt (<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 [13].
3. În baza datelor obținute în studiu s-a dedus faptul că colpoelongarea progresivă, practicată la pacientele cu agenezia vaginului, permite alunlugirea neovaginului de la 29.3±2.8 mm (95% CI:23.24-35.37) până la 68.7±2.4mm (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 [8].
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 ($p<0.05$) [3, 6, 7].

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 aceloraşi 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) [3].
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 cavitar (U4a) și necavitar (U4b), iar prezența cornului uterin rudimentar cavitar prezintă o indicație absolută pentru exereza lui întru profilaxia dezvoltării adenomiozei (dismenoreei) și a sarcinii ectopice [5].
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 insemnificativ (zone iod-negative) (*anexa 34*).
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 (*anexa 18*).

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 (*anexa 12*).
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 (*anexa 6, 16, 20, 24, 32*).
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 folosite numai la etapele de diagnostic prezumptiv la pacientele cu sterilitate, avorturi spontane sau cu nașteri premature (metodă de screening) (*anexa 8*).
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 (*anexa 14, 28, 30*).
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 cavitar 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 (*anexa 22, 36*).
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 specialişti în domeniul obstetrică şi ginecologie, pediatrie, chirurgie pediatrică, imagistică, rezidenţi şi studenţi seniori ai Universităţii 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-Rokitansty-Küster-Hauser.

BIBLIOGRAFIE

1. Chifan M. ș.a. Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations. În: Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012, vol.116, nr.4, p.1063-1068.
2. Gladun E., Mişina A., Gladun E. Graviditate la termen în anomalia Mullerianǎ rară – uterul Roberts. În: Buletin de Perinatologie. 2009, nr.4(44), p.59-60.
3. Mișina A. Diagnosticul și tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.93-99.
4. Mişina A. Patologia rudimentelor uterine, ovarelor şi trompelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.110-115.
5. Mişina A. Corn uterin rudimentar: particularitățile diagnosticului și tratamentului chirurgical. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.116-121.
6. Mişina A. Atrezia himenului: particularitațile manifestarilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei (Ştiinţe Medicale). 2015, nr.4(49), p. 56-61.
7. Mişina A. Sept vaginal transversal complet. Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.2(55), p. 39-43.
8. Mişina A. Rezultatele precoce şi la distanţă a colpopoezei 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.
9. Mişina A. ș.a. Sarcina la termen în varianta uterului unicorn asociat cu trombofilie. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p. 230-234.
10. Mişina A. Hematocolposul asociat cu creșterea marcherilor oncologici CA-125 și CA 19-9. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p.238-240.
11. Mişina A. Uterul Robert asociat cu hematometra: anomalie rară a ductului Müllerian. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), p.246-249.
12. Mişina A. Corecția chirurgicală unimomentană a stenozei totale a canalului cervical în combinare cu uter septat. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.2(70). p. 149-153.
13. Mişina A., Rotaru N. Caracteristicele radiologice a sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.2(70), p.154-161.
14. Muntean V., Muntean D.M. Neocolpopoeza cu piele liberă in tratamentul ageneziei vaginale. În: Obstetrica şi Ginecologia. 2009, vol. LVII, nr. 1, p.35-43.

15. Paladi Gh., Guţu E., Iliadi-Tulbure C. Colpopoeza în agenezia vaginului (sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser). În: Arta Medica, nr. 4 (47), 2011, p.21-24
16. Spinei L. ș.a. Noţiuni de bază de epidemiologie şi metode de cercetare. Chişinău: Bons Offices, 2006. 224 p.
17. Адамян Л.В. ș.a. Результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования маточных рудиментов у пациенток с аплазией матки и влагалища (синдром Рокитанского-Кюстера-Майера). В: Проблемы репродукции. 2007. № 6. с. 71-77.
18. Адамян Л.В. ș.a. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища: алгоритм исследования и МРТ семиотика. В: Медицинская визуализация. 2009, № 6, с. 100-113.
19. Адамян Л.В. ș.a. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. В: Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015, № 4 (10), с. 36-40.
20. Адамян Л.В. ș.a. Цервиковагинальная аплазия: методы хирургической реконструкции. В: Акушерство и гинекология. 2013, № 2, с. 51-56.
21. Баран Н.М. ș.a. Клиника, диагностика и лечение атрезии девственной плевы у девочек. В: Акушерство и гинекология. 2014, № 2, с. 86-90.
22. Беженарь В.Ф. ș.a. Технология создания искусственного влагалища при лапароскопически ассистированной операции. В: Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012, № 1, с. 12-21.
23. Беженарь В.Ф. ș.a. Новые возможности создания искусственного влагалища при лапароскопически ассистированной операции (первый опыт). В: Журнал акушерства и женских болезней. 2012, Т. LXI, № 2, с. 12-20.
24. Беженарь В.Ф. ș.a. Аплазия влагалища (аналитический обзор). В: Клиническая больница. 2014, № 3 (9), с. 47-51.
25. Бобкова М.В. ș.a. Семейный случай синдрома Мейера—Рокитанского—Кюстера—Хаузера и обзор литературы. В: Проблемы репродукции. 2015, Т. 21, № 4, с. 17-22.
26. Винярский Я.М., Рыбка В.М., Полинкевич Б.С. Новые подходы в реконструктивно-пластических операциях у женщин с врожденными пороками гениталий. В: Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2007, Т. 8, № 3, с. 472-473.

27. Кира Е.Ф., Политова А.К., Вязьмина К.Ю. Хирургическое лечение аплазии влагалища и шейки матки с применением робототехники. В: Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010, Т. 5, № 2, с. 130-131.
28. Кирпатовский И.Д., Уварова Е.В., Угрюмова Л.Ю. Историко-медицинские аспекты проблемы кольпопоэза. В: Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007, № 5 (16), с. 29-39.
29. Костюков К.В. ș.а. Пренатальная диагностика синдрома обструкции одного из удвоенных влагалищ в сочетании с ипсилатеральной аномалией почки. В: Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011, № 3, с. 78-83.
30. Крутова В.А. ș.а. Алгоритм диагностики и лечения девочек с врожденными пороками развития органов репродуктивной системы. В: Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 1 (60). с. 30-36.
31. Кучба Н.Д. ș.а. Осложнения неовагинопластики, способы их коррекции и профилактика возникновения. В: Андрология и генитальная хирургия. 2014, № 2, с. 63-69.
32. Лазебникова С.В. ș.а. Синдром Рокитанского-Майера-Кюстера-Хаузера в сочетании с полным удвоением обеих почек (клиническое наблюдение). В: Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008, № 2, с. 27-31.
33. Макиян З.Н. Аномалии женских половых органов: систематизация и тактика оперативного лечения. Авт. дисс. …. докт. мед. наук. Москва. 2010. 29 С.
34. Михеева Н.Г. ș.а. Современные подходы к ультразвуковой диагностике аномалий развития матки. В: Медицинские новости. 2012, № 3, с. 19-23.
35. Мишина А.Е. Синдром Herlyn-Werner-Wunderlich: обструктивная гемивагина с ипсилатеральной агенезией почки и удвоенной маткой. В: Клиническая анатомия и оперативная хирургия. 2015, Т.14, №3(53), с.106-110.
36. Мишина А.Е. Лапароскопическое лечение опухоли яичника из клеток Сертоли-Лейдига при синдроме Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. В: Буковинський Медичний Вісник. 2015, Том 19, №4(76), с. 258-261.
37. Окулов А.Б. ș.а. Сохранение функционирующей матки путём её имплантации в неовлагалище у девочки с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. В: Андрология и генитальная хирургия. 2008, № 3, с. 60-62.

38. Окулов А.Б. ș.a. Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера у девочек, его варианты. Органосохраняющая тактика лечения. В: Андрология и генитальная хирургия. 2007, № 4, с. 45-52.
39. Панов В.О. ș.a. Возможности магнитно-резонансной томографии при исследовании морфо-функционального состояния почек у девочек с аномалиями развития и объемными образованиями внутренних половых органов. В: Вестник рентгенологии и радиологии. 2006, № 4, с. 33-44.
40. Поддубный И.В. ș.a. Лапароскопическая сигмовагинопластика у детей. В: Эндоскопическая хирургия. 2007, Т. 13, № 1, с. 71-72.
41. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015, Т. 14, № 3, с. 66-71.
42. Стрижакова М.А. ș.a. Применение магнитно-резонансной урографии в комплексном обследовании девочек с аномалиями развития и объемными образованиями внутренних половых органов. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006, Т. 5, № 6, с. 15-22.
43. Сырбу П. Функциональная хирургия матки. Бухарест. Медицинское издательство. 1973. 126 С.
44. Уварова Е.В. ș.a. Применение крема с эстриолом в комплексном лечении пациенток с аплазией влагалища. В: Эффективная фармакотерапия. 2014, № 55, с. 8-11.
45. Уварова Е.В. ș.a. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоэза у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. В: Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014, № 6 (59), с. 40-49.
46. Худоярова Д.Р., Негмаджанов Б.Б. Диагностика и тактика ведения больных с пороками развития половых органов. В: Андрология и генитальная хирургия. 2005, № 1, с. 20-22.
47. Abdel Moety GA. ș.a. Histological structure and vascularity of hysteroscopically removed uterine septa in patients with primary infertility and patients with recurrent pregnancy loss. In: J Minim Invasive Gynecol, 2016, vol.23, nr.1, p.66-71.
48. Abuzeid M. ș.a. Reproductive outcome after IVF following hysteroscopic division of incomplete uterine septum/arcuate uterine anomaly in women with primary infertility. In: Facts Views Vis Obgyn. 2014, vol.6, nr.4, p.194-202.
49. Acar A. ș.a. The treatment of 65 women with imperforate hymen by a central incision and application of Foley catheter. In: BJOG. 2007, vol.114, nr.11, p.1376-1379.

50. Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. In: Hum Reprod. 2004, vol.19, nr.10, p.2377-2384.
51. Acién M, Acién P. Details of genital tract malformations. In: Fertil Steril. 2008, vol.90, nr.2, p.466-467; author reply 467.
52. Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer ML. Müllerian anomalies "without a classification": from the didelphys-unicollis uterus to the bicervical uterus with or without septate vagina. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.6, p.2369-2375.
53. Acién P, Acién M. Unilateral renal agenesis and female genital tract pathologies. In: Acta Obstet Gynecol Scand. 2010, vol.89, nr.11, p.1424-1431.
54. Acién P, Acién MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. In: Hum Reprod Update. 2011, vol.17, nr.5, p.693-705.
55. Acién P. ș.a. The female gubernaculum: role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, vol.159, nr.2, p.426-432.
56. Acién P. ș.a. Reproductive outcome in uterine malformations with or without an associated unilateral renal agenesis. In: J Reprod Med. 2014, vol, 59, nr.1-2, p.69-75.
57. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. In: Hum Reprod Update. 2016, vol.22, nr.1, p.48-69.
58. Afrashtehfar CD, Piña-García A, Afrashtehfar KI. Müllerian anomalies. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome (OHVIRA). In: Cir Cir. 2014, vol.82, nr.4, p.460-471.
59. Ahmad Z. ș.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.
60. Ahmadi F, Haghighi H. Detection of congenital mullerian anomalies using real-time 3D sonography. In: Int J Fertil Steril. 2011, vol.5, nr.2, p.119.
61. Ahmadi F. ș.a. Application of 3D ultrasonography in detection of uterine abnormalities. In: Int J Fertil Steril. 2011, vol.4, nr.4, p.144-147.
62. Akar ME. ș.a. Reproductive outcome of women with unicornuate uterus. In: Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005, vol.45, nr.2, p.148-150.
63. Akdemir A. ș.a. Coring-type laparoscopic resection of a cavitated non-communicating rudimentary horn under hysteroscopic assistance. In: J Obstet Gynaecol Res. 2014, vol.40, nr.7, p.1950-1954.

64. Alborzi S. ș.a. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri. In: Fertil Steril. 2009, vol.92, nr.1, p.352-355.
65. Allen LM. ș.a. Psychosexual and functional outcomes after creation of a neovagina with laparoscopic Davydov in patients with vaginal agenesis. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.6, p.2272-2276.
66. Alumbreros Andújar MT, Aguilar Galán EV, Céspedes Casas C. Acute urinary retention caused by OVHIRA syndrome. In: Int Urogynecol J. 2014, vol.25, nr.5, p.699-701.
67. Alur S, Nicandri K, Bhagavath B. Longitudinal vaginal septa with associated uterine anomalies: a case series. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2015;21(3):e23-6.
68. Ameh EA, Mshelbwala PM, Ameh N. Congenital vaginal obstruction in neonates and infants: recognition and management. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011, vol.24, nr.2, p.74-78.
69. Arslan T. ș.a. Rudimentary uterine horn pregnancy: a mystery diagnosis. In: Fertil Steril. 2009, vol.92, nr.6, p.2037.e1-3.
70. Ata B. ș.a. Do measurements of uterine septum using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging agree? In: J Obstet Gynaecol Can. 2014, vol.36, nr.4, p.331-338.
71. Attar R. ș.a. Uterus didelphys with an obstructed unilateral vagina and ipsilateral renal agenesis: A rare cause of dysmenorrhoea. In: J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013, vol.14, nr.4, p.242-245.
72. Aydin R. ș.a. A rare cause of acute abdominal pain: Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: Pediatr Emerg Care. 2014, vol.30, nr.1, p.40-42.
73. Bach F, Glanville JM, Balen AH. An observational study of women with müllerian agenesis and their need for vaginal dilator therapy. In: Fertil Steril. 2011, vol.96, nr.2, p.483-486.
74. Bailey AP. ș.a. Anomalous vasculature in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.1, p.350.e1-4.
75. Bajaj SK. ș.a. OHVIRA: Uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis: Advantage MRI. In: J Hum Reprod Sci. 2012, vol.5, nr.1, p.67-70.
76. 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.
77. Behr SC, Courtier JL, Qayyum A. Imaging of müllerian duct anomalies. In: Radiographics. 2012, vol.32, nr.6, E233-250.

78. Bendifallah S. ș.a. Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.2, p.178-184.
79. Berger A. ș.a. Diagnostic imaging modalities for müllerian anomalies: the case for a new gold standard. In: J Minim Invasive Gynecol. 2014, vol.21, nr.3, p.335-345.
80. Bermejo C. ș.a. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. In: Ultrasound Obstet Gynecol. 2010, vol.35, nr.5, p.593-601.
81. Bermejo C. ș.a. Three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of cervix and vagina in women with uterine malformations. In: Ultrasound Obstet Gynecol. 2014, vol.43, nr.3, p.336-345.
82. Beyth Y. ș.a. Thick transverse vaginal septum: expectant management followed by surgery. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004, vol.17, nr.6, p.379-381.
83. Bhagavath B. ș.a. Metroplasty to treat chronic pelvic pain resulting from outflow tract müllerian anomalies. In: Am J Obstet Gynecol. 2015, vol.213, nr.6, p.871.e1-3.
84. 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.
85. Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Restelli E, Fedele L. Creation of a neovagina in Rokitansky syndrome: comparison between two laparoscopic techniques. In: Fertil Steril. 2011, vol.95, nr.3, p.1098-1100.
86. Bocca SM. ș.a. A study of the cost, accuracy, and benefits of 3-dimensional sonography compared with hysterosalpingography in women with uterine abnormalities. In: J Ultrasound Med. 2012, vol.31, nr.1, p.81-85.
87. 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.
88. Breech LL, Laufer MR. Müllerian anomalies. In: Obstet Gynecol Clin North Am. 2009, vol.36, nr.1, p.47-68.
89. Bouman MB. ș.a. Intestinal vaginoplasty revisited: a review of surgical techniques, complications, and sexual function. In: J Sex Med. 2014, vol.11, nr.7, p.1835-1847.

90. Brucker SY. ș.a. Treatment of congenital malformations. In: Semin Reprod Med. 2011, vol.29, nr.2, p.101-112.
91. Brun JL. ș.a. Long-term results after neovagina creation in Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome by Vecchietti's operation. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002, vol.103, nr.2, p.168-172.
92. Buttram VC Jr, Gibbons WE. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). In: Fertil Steril. 1979, vol.32, nr.1, p.40-46.
93. Callens N. ș.a. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. In: J Sex Med. 2012, vol.9, nr.7, p.1842-1851.
94. Callens N. ș.a. Vaginal dilation treatment in women with vaginal hypoplasia: a prospective one-year follow-up study. In: Am J Obstet Gynecol. 2014, vol.211, nr.3, p.228.e1-228.e12.
95. Callens N. ș.a. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. In: Hum Reprod Update. 2014, vol.20, nr.5, p.775-801.
96. Capito C. ș.a. Pitfalls in the diagnosis and management of obstructive uterovaginal duplication: a series of 32 cases. In: Pediatrics. 2008, vol.122, nr.4, e891-897.
97. Capito C, Sarnacki S. Menstrual retention in a Robert's uterus. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009, vol.22, nr.5, e104-106.
98. Carrard C. ș.a. Sexuality after sigmoid vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2012, vol.97, nr.3, p.691-696.
99. Celik NY, Mulayim B. A mullerian anomaly "without classification": septate uterus with double cervix and longitudinal vaginal septum. In: Taiwan J Obstet Gynecol. 2012, vol.51, nr.4, p.649-50.
100. Chakravarti S, Chin K. Rudimentary uterine horn: management of a diagnostic enigma. In: Acta Obstet Gynecol Scand. 2003, vol.82, nr.12, p.1153-1154.
101. 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.
102. Chan YY. ș.a. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. In: Ultrasound Obstet Gynecol. 2011, vol.38, nr.4, p.371-382.
103. Chandiramani M. ș.a. Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser syndrome. In: J Obstet Gynaecol. 2006, vol.26, nr.7, p.603-606.
104. Chandler TM. ș.a. Mullerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. In: Br J Radiol. 2009, vol.82, nr.984, p.1034-1042.

105. Chatzipapas I. ș.a. Complete longitudinal vaginal septum resection. Description of a bloodless new technique. In: Clin Exp Obstet Gynecol. 2016, vol.43, nr.2, p.209-211.
106. Chen SQ. ș.a. Management and reproductive outcome of complete septate uterus with duplicated cervix and vaginal septum: review of 21 cases. In: Arch Gynecol Obstet. 2013, vol.287, nr.4, p.709-714.
107. Cho MK, Kim CH, Oh ST. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: J Obstet Gynaecol Res. 2009, vol.35, nr.5, p.994-996.
108. Chowdhury S. ș.a. Uterus didelphys with unilateral obstructed hemivagina and haematocolpos with ipsilateral renal agenesis - a case report. In: Mymensingh Med J. 2015, vol.24, nr.1, p.202-206.
109. Christopoulos P. ș.a. Laparoscopic sacrocolpopexy to treat prolapse of the neovagina created by vaginal dilation in Rokitansky syndrome. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011, vol.24, nr.2, e33-34.
110. Church DG, Vancil JM, Vasanawala SS. Magnetic resonance imaging for uterine and vaginal anomalies. In: Curr Opin Obstet Gynecol. 2009, vol.1, nr.5, p.379-389.
111. Coccolini F. ș.a. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. In: World J Emerg Surg. 2013, vol.8, nr.1, p.6.
112. Cozzolino M. ș.a. Two successful pregnancies in Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: J Obstet Gynaecol. 2014, vol.34, nr.6, p.534-535.
113. Creatsas G, Deligeoroglou E, Christopoulos P. Creation of a neovagina after Creatsas modification of Williams vaginoplasty for the treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.5, p.1848-1852.
114. Csermely T. ș.a. Sexual function after modified laparoscopic Vecchietti's vaginoplasty. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011, vol.24, nr.3, p.147-152.
115. Darai E. ș.a. Anatomic and functional results of laparoscopic-perineal neovagina construction by sigmoid colpoplasty in women with Rokitansky's syndrome. In: Hum Reprod. 2003, vol.18, nr.11, p.2454-2459.
116. Darwish AM. A simplified novel laparoscopic formation of neovagina for cases of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2007, vol.88, nr.5, p.1427-1430.
117. De Filippo RE. ș.a. Tissue engineering a complete vaginal replacement from a small biopsy of autologous tissue. In: Transplantation. 2008, vol.86, nr.2, p.208-214.

118. Deka D. ș.a. Laparoscopic evaluation of pelvic pain with Surgicel vaginoplasty in a woman with Mayer Rokitansky Kuster Hauser syndrome. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, vol.154, nr.1, p.115-116.
119. Delaine M, Ohl J. Sexual activity and quality of life in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Gynecol Obstet Fertil. 2014, vol.42, nr.12, p.865-871.
120. Deligeoroglou E. ș.a. Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum. In: Arch Gynecol Obstet. 2012, vol.285, nr.4, p.1083-1087.
121. Detti L. Ultrasound assessment of uterine cavity remodeling after surgical correction of subseptations. In: Am J Obstet Gynecol. 2014, vol.210, nr.3, p.262.e1-6.
122. Deutch TD, Abuhamad AZ. The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of müllerian duct anomalies: a review of the literature. In: J Ultrasound Med. 2008, vol.27, nr.3, p.413-423.
123. Devine K. ș.a. Is magnetic resonance imaging sufficient to diagnose rudimentary uterine horn? A case report and review of the literature. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.4, p.533-536.
124. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014, vol.27, nr.6, p.396-402.
125. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Non-obstructive müllerian anomalies. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014, vol.27, nr.6, p.386-395.
126. Di Spiezio Sardo A. ș.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.
127. Dorais J. ș.a. Conservative treatment of a Herlyn-Werner-Wunderlich müllerian anomaly variant, noncommunicating hemiuterus with Gartner duct pseudocyst. In: J Minim Invasive Gynecol. 2011, vol.18, nr.2, p.262-266.
128. Dornelas J. ș.a. Vaginoplasty with oxidized cellulose: anatomical, functional and histological evaluation. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012, vol.163, nr.2, p.204-209.
129. Doyle JO, Laufer MR. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome with a single septate uterus: a novel anomaly and description of treatment options. In: Fertil Steril. 2009, vol.92, nr.1, p.391.e17-9.

130. Dreisler E, Stampe Sørensen S. Müllerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. In: Fertil Steril. 2014, vol.102. nr.2, p.525-529.
131. Edmonds DK. ș.a. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. In: Fertil Steril. 2012, vol.97, nr.3, p.686-690.
132. Edmonds DK. Management of vaginal agenesis. In: Curr Opin Obstet Gynecol. 2013, vol.25, nr.5, p.382-387.
133. Ekinci S. ș.a. Sigmoid colon vaginoplasty in children. In: Eur J Pediatr Surg. 2006, vol.16, nr.3, p.182-187.
134. Elliott JE, Abduljabar H, Morris M. Presurgical management of dysmenorrheal and endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2011, vol.96, nr.2, e86-89.
135. El Saman AM. ș.a. Laparoscopically assisted balloon vaginoplasty for management of vaginal aplasia. In: Int J Gynaecol Obstet. 2007, vol.98, nr.2, p.134-137.
136. El Saman AM. Retropubic balloon vaginoplasty for management of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2010, vol.93, nr.6, p.2016-2019.
137. El Saman AM. ș.a. Müllerian duct anom alies: successful endoscopic management of a hybrid bicornuate/septate variety. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011, vol.24, nr.4, e89-92.
138. El Saman AM. ș.a. Hybrid septate uterus, coexistence of bicornuate and septate varieties: a genuine report. In: J Obstet Gynaecol Res. 2012, vol.38, nr.11, p.1308-1314.
139. Epelman M. ș.a. Müllerian duct and related anomalies in children and adolescents. In: Magn Reson Imaging Clin N Am. 2013, vol.21, nr.4, p.773-789.
140. Erez O. ș.a. Trial of labor and vaginal birth after cesarean section in patients with uterine Müllerian anomalies: a population-based study. In: Am J Obstet Gynecol. 2007, vol.196, nr.6, p.537.e1-11.
141. Ercan CM. ș.a. Imperforate hymen causing hematocolpos and acute urinary retention in an adolescent girl. In: Taiwan J Obstet Gynecol. 2011, vol.50, nr.1, p.118-120.
142. Ergenoglu AM. ș.a. Comparison of three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging diagnosis in surgically proven Müllerian duct anomaly cases. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016, vol.197, nr.2, p.22-26.

143. Erman Akar M. ș.a. Sexual function and long-term results following vaginal reconstruction with free vascular jejuna flap. In: J Sex Med. 2013, vol.10, nr.11, p.2849-2854.
144. Faivre E. ș.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.
145. Fedele L. ș.a. Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases. In: Fertil Steril. 2005, vol.83, nr.2, p.432-436.
146. Fedele L. ș.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.
147. Fedele L. ș.a. The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results. In: Am J Obstet Gynecol. 2008, vol.198, nr.4,p.377.e1-6.
148. Fedele L. ș.a. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. In: Am J Obstet Gynecol. 2010, vol.202, nr.1, p.33.e1-6.
149. Fedele L. ș.a. Davydov's procedure for the treatment of neovaginal prolapse in Rokitansky syndrome. In: J Minim Invasive Gynecol. 2011, vol.18, nr.4, p.503-506.
150. Fedele L. ș.a. Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases. In: Hum Reprod. 2013, vol.28, nr.6, p.1580-1583.
151. Fiaschetti V. ș.a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging. Role of imaging to identify and evaluate the uncommon variation in development of the female genital tract. In: J Radiol Case Rep. 2012, vol.6, nr.4, p.17-24.
152. Fletcher HM, ș.a. Müllerian remnant leiomyomas in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Obstet Gynecol. 2012, vol.119, nr. 2 Pt 2, p.483-485.
153. Fliegner M. ș.a. Sexual life and sexual wellness in individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (MRKHS). In: J Sex Med. 2014, vol.11, nr.3, p.729-742.
154. Fotopoulou C. ș.a. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.1, p.317-323.
155. Fox NS. ș.a. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. In: J Matern Fetal Neonatal Med. 2014, vol.27, nr.9, p.949-953.

156. Friedler S. ș.a. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. In: Reprod Biomed Online. 2016, vol.32, nr.1, p.54-61.
157. Fukuda J. ș.a. Mayer-Rokitansky-Kustner Hauser syndrome complicated by either uterine leiomyoma or ovarian tumor. In: J Obstet Gynaecol Res. 2010, vol.36, nr.1, p.191-194.
158. Garcia-Roig M. ș.a. Sigmoid vaginoplasty with a modified single Monti tube: a pediatric case series. In: J Urol. 2014, vol.191, nr.5 Suppl, p.1537-1542.
159. Gatti C. ș.a. Sexuality and psychosocial functioning in young women after colovaginoplasty. In: J Urol. 2010, vol.184, nr.4 Suppl, p.1799-1803.
160. Gezginç K. ș.a. A new technique for the treatment of transverse vaginal septum by Foley catheter. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011, vol.24, nr.5, p.322-325.
161. Ghi T. ș.a. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. In: Fertil Steril. 2009, vol.92, nr.2, p.808-813.
162. Gholoum S. ș.a. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). In: J Pediatr Surg. 2006, vol.41, nr.5, p.987-992.
163. Giusti S. ș.a. Diagnosis of a variant of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: useful MRI findings. In: Abdom Imaging. 2011, vol.36, nr.6, p.753-755.
164. Govindarajan M. ș.a. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: J Hum Reprod Sci. 2008, vol.1, nr.2, p.83-85.
165. Grant LA, Sala E, Griffin N. Congenital and acquired conditions of the vulva and vagina on magnetic resonance imaging: a pictorial review. In: Semin Ultrasound CT MR. 2010, vol.31, nr.5, p.347-362.
166. Graupera B. ș.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.
167. Greene KA, Bassaly R, Lynch CM. Imperforate hymen presenting with fecal frequency and use of stay sutures at time of hymenectomy. A case report. In: J Reprod Med. 2015, vol.60, nr.1-2, p.71-74.
168. Gregoriou O. ș.a. Hysteroscopic resection of uterine septum and reproductive outcome in women with unexplained infertility. In: Gynecol Obstet Invest. 2012, vol.73, nr.4, p.321-325.

169. Grimbizis GF. ș.a. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. In: Hum Reprod Update. 2001, vol.7, nr.2, p.161-174.
170. Grimbizis GF, Campo R. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, p.2, p.401-407.
171. Grimbizis GF. ș.a. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. In: Gynecol Surg. 2012, vol.9, nr.2, p.119-129.
172. 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.
173. Grimbizis GF. ș.a. Successful isthmo-neovagina anastomosis after Davydov's colpopoiesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients with a functional rudimentary uterine horn. In: J Minim Invasive Gynecol. 2015, vol.22, nr.1, p.142-150.
174. Grimbizis GF. ș.a.Female genital tract congenital malformations (classifications, diagnosis and management). Springer. London-Heidelberg-New York. 2015. 318p.
175. Grimbizis GF. ș.a. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. In: Hum Reprod. 2016, vol.31, nr.1, p.2-7.
176. Grimbizis GF. ș.a. Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. In: Gynecol Surg. 2016, vol.13, nr.1, p.1-16.
177. Growdon WB, Laufer MR. Uterine didelphys with duplicated upper vagina and bilateral lower vaginal agenesis: a novel Müllerian anomaly with options for surgical management. In: Fertil Steril. 2008, vol.89, nr.3, p.693-698.
178. Grynberg M. ș.a. Treatment of twenty-two patients with complete uterine and vaginal septum. In: J Minim Invasive Gynecol. 2012, vol.19, nr.1, p.34-39.
179. Guinard E, Subtil D, Deruelle P. Congenital Müllerian anomalies and delivery: analysis of 304 cases between 2000 and 2010 at the University Hospital of Lille. In: Gynecol Obstet Fertil. 2014, vol.42, nr.7-8, p.471-476.
180. Gungör M. ș.a. The robotic metroplasty in a patient with hybrid septate variant anomaly. In: J Robot Surg. 2016, vol.10, nr.3, p.271-274.
181. Gupta N. ș.a. A unique congenital mullerian anomaly: Robert's uterus. In: Arch Gynecol Obstet. 2007, vol.276, nr.6, p.641-643.
182. Güdücü N. ș.a. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome--timely diagnosis is important to preserve fertility. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.5, e111-112.

183. Haas D. ș.a. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. In: Acta Obstet Gynecol Scand. 2013, vol.92, nr.1, p.3-7.
184. Haddad B. ș.a. Longitudinal vaginal septum: a retrospective study of 202 cases. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997, vol.74, nr.2, p.197-199.
185. Hall-Craggs MA. ș.a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. In: Radiology. 2013, vol.269, nr.3, p.787-792.
186. Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. In: J Pediatr Urol. 2013, vol.9, nr.1, p.27-32.
187. Hammoud AO. ș.a. Quantification of the familial contribution to müllerian anomalies. In: Obstet Gynecol. 2008, vol.111, nr.2 Pt 1, p.378-384.
188. Hasegawa A. ș.a. Three-dimensional computed tomography of pelvic masses in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Obstet Gynecol. 2015, vol.125, nr.2, p.393-396.
189. Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. In: Womens Health (Lond Engl). 2010, vol.6, nr.3, p.443-461.
190. Hayashida SA. ș.a. The clinical, structural, and biological features of neovaginas: a comparison of the Frank and the McIndoe techniques. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015, vol.186, p.12-16.
191. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. In: Fertil Steril. 1997, vol.68, nr.2, p.224-230.
192. Heinonen PK. Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000, vol.91, nr.2, p.183-190.
193. Heinonen PK, Kuismanen K, Ashorn R. Assisted reproduction in women with uterine anomalies. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000, vol.89, nr.2, p.181-184.
194. Heinonen PK. Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004, vol.114, nr.1, p.39-43.
195. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. In: Fertil Steril. 2006, vol.85, nr.3, p.700-705.
196. Heinonen PK. Pregnancies in women with uterine malformation, treated obstruction of hemivagina and ipsilateral renal agenesis. In: Arch Gynecol Obstet. 2013, vol.287, nr.5, p.975-978.

197. Herlin M, Højland AT, Petersen MB. Familial occurrence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report and review of the literature. In: Am J Med Genet A. 2014, vol.164A, nr.9, p.2276-2286.
198. Hiersch L. ș.a. The association between Mullerian anomalies and short-term pregnancy outcome. In: J Matern Fetal Neonatal Med. 2016, vol.29, nr.16, p.2573-2578.
199. Hořejší J. Congenital developmental defects of derivates of müllerian ducts. In: Endocr Dev. 2012, vol.22, p.251-270.
200. Hsu KP. ș.a. Hematocolpometra associated with an imperforate hymen and acute urinary retention mimicking a pelvic mass. In: Taiwan J Obstet Gynecol. 2008, vol.47, nr.2, p.222-223.
201. Hua M. ș.a. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. In: Am J Obstet Gynecol. 2011, vol.205, nr.6, p.558.e1-5.
202. Huebner M. ș.a. The rectovaginal septum: visible on magnetic resonance images of women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (Müllerian agenesis). In: Int Urogynecol J. 2014, vol.25, nr.3, p.323-327.
203. Hur JY. ș.a. Septate uterus with double cervices, unilaterally obstructed vaginal septum, and ipsilateral renal agenesis: a rare combination of müllerian and wolffian anomalies complicated by severe endometriosis in an adolescent. In: J Minim Invasive Gynecol. 2007, vol.14, nr.1, p.128-131.
204. Ignatov A, Costa SD, Kleinstein J. Reproductive outcome of women with rare Müllerian anomaly: report of 2 cases. In: J Minim Invasive Gynecol. 2008, vol.15, nr.4, p.502-504.
205. Ito Y, Komori S, Horiuchi I, Kinuta T, Hori M, Wada C, Tsubamoto H, Tanaka H, Koyama K. Solid pelvic tumor in a woman with Mayer-Rokitansky-Küstner-Hauser syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2006;274(4):252-4.
206. Jacobsen LJ, DeCherney A. Results of conventional and hysteroscopic surgery. In: Hum Reprod. 1997, vol.12, nr.7, p.1376-1381.
207. Jáuregui Meléndrez RA, Alanís Fuentes J. State-of-the-art of classification, diagnosis and treatment of Müllerian anomalies. In: Ginecol Obstet Mex. 2013, vol.81, nr.1, p.34-46.
208. Jayasinghe Y. ș.a. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. In: Obstet Gynecol. 2005, vol.105, nr.6, p.1456-1467.

209. Joki-Erkkilä MM, Heinonen PK. Presenting and long-term clinical implications and fecundity in females with obstructing vaginal malformations. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2003, vol.16, nr.5, p.307-312.
210. Junqueira BL. ș.a. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. In: Radiographics. 2009, vol.29, nr.4, p.1085-1103.
211. Kajikawa MM. ș.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.
212. Kajikawa MM. ș.a. Oestrogen receptor alpha expression in neovaginal tissue of women following modified Abbé-McIndoe technique and in premenopausal women. In: Gynecol Endocrinol. 2015, vol.31, nr.4, p.327-331.
213. Kapoor R. ș.a. Sigmoid vaginoplasty: long-term results. In: Urology. 2006, vol.67, nr.6, p.1212-1215.
214. Kaproth-Joslin K, Dogra V. Imaging of female infertility: a pictorial guide to the hysterosalpingography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging findings of the congenital and acquired causes of female infertility. In: Radiol Clin North Am. 2013, vol.51, nr.6, p.967-981.
215. Kara T. ș.a. MRI in the diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Diagn Interv Radiol. 2013, vol.19, nr.3, p.227-232.
216. Karateke A. ș.a. Intestinal vaginoplasty: seven years' experience of a tertiary center. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.6, p.2312-2315.
217. Karina K, Zbigniew F. Morphology of the neovagina and sexual functioning of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome who underwent modified Wharton vaginoplasty. In: Ginekol Pol. 2012, vol.83, nr.4, p.255-259.
218. Kavallaris A. ș.a. Ovarian cancer and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Gynecol Surg. 2011, vol.8, nr.2, p.197-199.
219. Khan ZA. ș.a. Imperforate hymen: a rare case of secondary amenorrhoea. In: J Obstet Gynaecol. 2011, vol.31, nr.1, p.91-92.
220. Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. In: J Ultrasound Med. 2012, vol.31, nr.2, p.319-331.

221. Khong TL. ș.a. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis-role of sonographically guided minimally invasive vaginal surgery. In: Eur J Pediatr Surg. 2012, vol.22, nr.2, p.171-173.
222. Kimberley N. ș.a. Vaginal agenesis, the hymen, and associated anomalies. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.1, p.54-58.
223. Kimble RM. ș.a. The obstructed hemivagina, ipsilateral renal anomaly, uterus didelphys triad. In: Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009, vol.49, nr.5, p.554-557.
224. Kisku S. ș.a. Bowel vaginoplasty in children and young women: an institutional experience with 55 patients. In: Int Urogynecol J. 2015, vol.26, nr.10, p.1441-1448.
225. Kowalik CR. ș.a. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. In: Cochrane Database Syst Rev. 2011, vol.6, CD008576.
226. Krafft C, Hartin CW Jr, Ozgediz DE. Magnetic resonance as an aid in the diagnosis of a transverse vaginal septum. In: J Pediatr Surg. 2012, vol.47, nr.2, p.422-425.
227. Kundu K, Cohen AW, Goldberg J. Acute torsion of uterine remnant leiomyoma with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2014, vol.102, nr.2, p.607-609.
228. Kwun Kim S. ș.a. Long-term results in patients after rectosigmoid vaginoplasty. In: Plast Reconstr Surg. 2003, vol.112, nr.1, p.143-151.
229. Labus LD. ș.a. Rectosigmoid vaginoplasty in patients with vaginal agenesis: sexual and psychosocial outcomes. In: Sex Health. 2011, vol.8, nr.3, p.427-430.
230. Laganà AS. ș.a. 3D sonohysterography vs hysteroscopy: a cross-sectional study for the evaluation of endouterine diseases. In: Arch Gynecol Obstet. 2014, vol.290, nr.6, p.1173-1178.
231. Lamarca M. ș.a. Leiomyomas in both uterine remnants in a woman with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.3, p.931.e13-5.
232. LaMonica R. ș.a. Incidence of septate uterus in reproductive-aged women with and without endometriosis. In: J Minim Invasive Gynecol. 2016, vol.23, nr.4, p.610-613.
233. Lanowska M, Favero G, Schneider A, Köhler C. Laparoscopy for differential diagnosis of a pelvic mass in a patient with Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.3, p.931.e17-8.
234. Laterza RM. ș.a. Female pelvic congenital malformations. Part I: embryology, anatomy and surgical treatment. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, vol.159, nr.1, p.26-34.

235. Laterza RM. ș.a. Female pelvic congenital malformations. Part II: sexuality, reproductive outcomes and psychological impact. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, vol.159, nr.1, p.35-39.
236. Le A. ș.a. Analysis of rectal injuries resulting from laparoscopic peritoneal vaginoplasty (Luohu operation). In: Clin Exp Obstet Gynecol. 2016, vol.43, nr.2, p.250-253.
237. Le Ray C. ș.a. Management of ten patients with complete septate uterus: hystersocopic section of and obstetrical outcome. In: J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006, vol.35, nr.8 Pt 1, p.797-803.
238. Lermann J. ș.a. Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2011, vol.96, nr.1, p.156-159.
239. Lewis AD, Levine D. Pregnancy complications in women with uterine duplication abnormalities. In: Ultrasound Q. 2010, vol.26, nr.4, p.193-200.
240. Li Y. ș.a. Magnetic resonance imaging of Müllerian duct anomalies in children. In: Pediatr Radiol. 2016, vol.46, nr.6, p.796-805.
241. Li J. ș.a. Hysteroscopic treatment of Robert's uterus with laparoscopy. In: J Obstet Gynaecol Res. 2015, vol.41, nr.9, p.1491-1494.
242. Lima M. ș.a. Vaginal replacement in the pediatric age group: a 34-year experience of intestinal vaginoplasty in children and young girls. In: J Pediatr Surg. 2010, vol.45, nr.10, p.2087-2091.
243. Lin PC. ș.a. Female genital anomalies affecting reproduction. In: Fertil Steril. 2002, vol.78, nr.5, p.899-915.
244. Lolis DE. ș.a. Reproductive outcome after Strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus. In: J Reprod Med. 2005, vol.50, nr.5, p.297-301.
245. Ludwin A. ș.a. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. In: J Obstet Gynaecol Res. 2011, vol.37, nr.3, p.178-186.
246. Ludwin A. ș.a. Differentiating between a double cervix or cervical duplication and a complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. In: Taiwan J Obstet Gynecol. 2013, vol.52, nr.2, p.308-310.
247. Ludwin A. ș.a. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.1, p.90-99.

248. Ludwin A. ș.a. Are the ESHRE/ESGE criteria of female genital anomalies for diagnosis of septate uterus appropriate? In: Hum Reprod. 2014, vol.29, nr.4, p.867-868.
249. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. In: Hum Reprod. 2015, vol.30, nr.3, p.569-580.
250. Ludwin A. ș.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.
251. Luo JH. ș.a. Laparoscopic management of Müllerian duct remnants: four case reports and review of the literature. In: J Androl. 2008, vol.29, nr.6, p.638-642.
252. Mandava A, Prabhakar RR, Smitha S. OHVIRA syndrome (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) with uterus didelphys, an unusual presentation. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.2, e23-5.
253. Mane SB. ș.a. Our 10-year experience of variable Müllerian anomalies and its management. In: Pediatr Surg Int. 2010, vol.26, nr.8, p.795-800.
254. Marcal L. ș.a. Mullerian duct anomalies: MR imaging. In: Abdom Imaging. 2011, vol.36, nr.6, p.756-764.
255. Marques Hde S. ș.a. Creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome using peritoneum from the pouch of Douglas: an analysis of 48 cases. In: Fertil Steril. 2008, vol.90, nr.3, p.827-832.
256. Marsh CA. ș.a. Uterine remnants and pelvic pain in females with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013, vol.26, nr.3, p.199-202.
257. Mazouni C. ș.a. Diagnosis of Mullerian anomalies in adults: evaluation of practice. In: Fertil Steril. 2008, vol.89, nr.1, p.219-222.
258. 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.
259. Melliou H. ș.a. Sexual delusion in a case of vaginal aplasia after surgical operation for neovagina. In: Clin Exp Obstet Gynecol. 2012, vol.39, nr.2, p.239-241.
260. Miller RJ, Breech LL. Surgical correction of vaginal anomalies. In: Clin Obstet Gynecol. 2008, vol.51, nr.2, p.223-236.

261. Mishina A. Laparoscopic treatment of unruptured 13 week tubal pregnancy. In: Gynecol Surg. 2004, vol.1, nr.4, p.279-280.
262. Mishina A. ș.a. Ovarian dysgerminoma in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007, vol.131, nr.1, p.105-106.
263. Moawad NS. ș.a. Uterus didelphys and longitudinal vaginal septum coincident with an obstructive transverse vaginal septum. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009, vol.22, nr.5, e163-165.
264. Moen MH. Vaginal agenesis treated by coital dilatation in 20 patients. In: Int J Gynaecol Obstet. 2014, vol.125, nr.3, p.282-283.
265. Moini A. ș.a. Accuracy of 3-dimensional sonography for diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. In: J Ultrasound Med. 2013, vol.32, nr.6, p.923-927.
266. Mok-Lin EY. ș.a. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010, vol.23, nr.1, e35-37.
267. Mollo A. ș.a. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.6, p.2628-2631.
268. Morcel K. ș.a. Sexual and functional results after creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comparison of nonsurgical and surgical procedures. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013, vol.169, nr.2, p.317-320.
269. Moriarty CR, Miklos JR, Moore RD. Laparoscopic Davydov correction of a failed gracilis flap neovagina in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with a pelvic kidney. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.2, p.262-265.
270. Motoyama S. ș.a. Vaginoplasty with Interceed absorbable adhesion barrier for complete squamous epithelialization in vaginal agenesis. In: Am J Obstet Gynecol. 2003, vol.188, nr.5, p.1260-1264.
271. Mueller GC. ș.a. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. In: AJR Am J Roentgenol. 2007, vol.189, nr.6, p.1294-1302.
272. Nadarajah S. ș.a. Sexual function in women treated with dilators for vaginal agenesis. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2005, vol.18, nr.1, p.39-42.
273. Nakhal RS, Creighton SM. Management of vaginal agenesis. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.6, p.352-357.

274. Nazir Z. ș.a. Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. In: Pediatr Surg Int. 2006, vol.22, nr.9, p.749-753.
275. Nazzaro G, Locci M. The knowledge of uterine mullerian anomalies, of the pelvic female anatomy and of the physics of ultrasounds is the basic starting point to differentiate between septate and bicornuate uteri. In: J Minim Invasive Gynecol. 2014, vol.21, nr.6, p.1127-1129.
276. Neron M. ș.a. Treatment of neovaginal prolapse: case report and systematic review of the literature. In: Int Urogynecol J. 2017, vol.28, nr.1, p.41-47.
277. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Secondary amenorrhea attributed to occlusion of microperforate transverse vaginal septum. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.1, p.351.e5-10.
278. Nigam A. ș.a. Septate uterus with hypoplastic left adnexa with cervical duplication and longitudinal vaginal septum: Rare Mullerian anomaly. In: J Hum Reprod Sci. 2010, vol.3, nr.2, p.105-107.
279. Nishida M. ș.a. Difference in reproductive performance between two subtypes of bicornuate uterus. In: Arch Gynecol Obstet. 2016, vol.293, nr.6, p.1335-1338.
280. Nowier A, Esmat M, Hamza RT. Surgical and functional outcomes of sigmoid vaginoplasty among patients with variants of disorders of sex development. In: Int Braz J Urol. 2012, vol.38, nr.3, p.380-386; discussions 387-8.
281. Olpin JD, Heilbrun M. Imaging of Müllerian duct anomalies. In: Clin Obstet Gynecol. 2009, vol.52, nr.1, p.40-56.
282. Olpin JD, Heilbrun M. Imaging of Müllerian duct anomalies. In: Top Magn Reson Imaging. 2010, vol.21, nr.4, p.225-235.
283. 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.
284. Oppelt P. ș.a. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. In: Hum Reprod. 2006, vol.21, nr.3, p.792-797.
285. Oppelt P. ș.a. Female genital malformations and their associated abnormalities. In: Fertil Steril. 2007, vol.87, nr.2, p.335-342.
286. Oppelt PG. ș.a. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). In: Reprod Biol Endocrinol. 2012, vol.10, p.57.

287. Orazi C. ș.a. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. In: Pediatr Radiol. 2007, vol.37, nr.7, p.657-665.
288. Ozkan O. ș.a. The use of vascularized jejunum flap for vaginal reconstruction: clinical experience and results in 22 patients. In: Microsurgery. 2010, vol.30, nr.2, p.125-131.
289. Ozkan O. ș.a. Reconstruction of vaginal agenesis. In: Ann Plast Surg. 2011, vol.66, nr.6, p.673-678.
290. Pados G. ș.a. Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014, vol.182, p.33-37.
291. Pai HD. ș.a. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in women with primary infertility and septate uterus. In: J Gynecol Endosc Surg. 2009, vol.1, nr.1, p.17-20.
292. Panici PB. ș.a. Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer-von-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Hum Reprod. 2007, vol.22, nr.7, p.2025-2028.
293. Panici PB. ș.a. Vaginal reconstruction with the Abbè-McIndoe technique: from dermal grafts to autologous in vitro cultured vaginal tissue transplant. In: Semin Reprod Med. 2011, vol.29, nr.1, p.45-54.
294. Papp Z. ș.a. Reproductive performance after transabdominal metroplasty: a review of 157 consecutive cases. In: J Reprod Med. 2006, vol.51, nr.7, p.544-552.
295. Paradisi R. ș.a. Metroplasty in a large population of women with septate uterus. In: J Minim Invasive Gynecol. 2011, vol.18, nr.4, p.449-454.
296. Paradisi R. ș.a. Hysteroscopic metroplasty: reproductive outcome in relation to septum size. In: Arch Gynecol Obstet. 2014, vol.289, nr.3, p.671-676.
297. Park JW. ș.a. Leiomyoma mimicking a pelvic tumour in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A case report. In: J Obstet Gynaecol. 2016, vol.36, nr.3, p.279-280.
298. Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A, Dehbashi S, Shirazi LG, Rajaeefard A, Schmidt EH. Hysteroscopic metroplasty of the complete uterine septum, duplicate cervix, and vaginal septum. Fertil Steril. 2006;85(5):1473-7.
299. Partsinevelos GA. ș.a. Imperforate hymen is associated with elevated serum CA125 and CA19-9 levels: a reappraisal. In: J Obstet Gynaecol. 2009, vol.29, nr.6, p.560-561.

300. Patton PE. ș.a. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. In: Am J Obstet Gynecol. 2004, vol.190, nr.6, p.1669-1675; discussion 1675-8.
301. Pavone ME, King JA, Vlahos N. Septate uterus with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum: a müllerian anomaly without a classification. In: Fertil Steril. 2006, vol.85, nr.2, p.494.e9-10.
302. Pereira N. ș.a. Hemivaginal septum resection in a patient with a rare variant of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: J Minim Invasive Gynecol. 2014, vol.21, nr.6, p.1113-1117.
303. Perez-Medina T. ș.a. Follow-up in women with vaginal agenesis after laparoscopic creation of neovagina. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.1, p.85-89.
304. Perino A. ș.a. Septate uterus: nosographic overview and endoscopic treatment. In: Gynecol Surg. 2014, vol.11, nr.2, p.129-138.
305. Pompili G. ș.a. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. In: Radiol Med. 2009, vol.114, nr.5, p.811-826.
306. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. In: Fertil Steril. 2016, vol.106, nr.3, p.530-540.
307. Preibsch H. ș.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.
308. Qin C. ș.a. The clinical application of laparoscope-assisted peritoneal vaginoplasty for the treatment of congenital absence of vagina. In: Int J Gynaecol Obstet. 2016, vol.133, nr.3, p.320-324.
309. Quint EH, McCarthy JD, Smith YR. Vaginal surgery for congenital anomalies. In: Clin Obstet Gynecol. 2010, vol.53, nr.1, p.115-124.
310. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. In: Curr Opin Obstet Gynecol. 2007, vol.19, nr.3, p.229-237.
311. Raga F. ș.a. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. In: Hum Reprod. 1997, vol.12, nr.10, p.2277-2281.

312. Rall K. ș.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.
313. Rana R, Pasrija S, Puri M. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with pregnancy: a rare presentation. In: Congenit Anom (Kyoto). 2008, vol.48, nr.3, p.142-143.
314. Rechberger T, Monist M, Bartuzi A. Clinical effectiveness of Strassman operation in the treatment of bicornuate uterus. In: Ginekol Pol. 2009, vol.80, nr.2, p.88-92.
315. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.5, p.1886-1894.
316. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. In: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010, vol.24, nr.2, p.193-208.
317. Robbins JB. ș.a. MRI of pregnancy-related issues: müllerian duct anomalies. In: AJR Am J Roentgenol. 2012, vol.198, nr.2, p.302-310.
318. Robbins JB. ș.a. Müllerian duct anomalies: Embryological development, classification, and MRI assessment. In: J Magn Reson Imaging. 2015, vol.41, nr.1, p.1-12.
319. Rosen R. ș.a. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. In: J Sex Marital Ther. 2000, vol.26, nr.2, p.191-208.
320. Rousset P. ș.a. Ultrasonography and MRI features of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Clin Radiol. 2013, vol.68, nr.9, p.945-952.
321. Routh JC. ș.a. Management strategies for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser related vaginal agenesis: a cost-effectiveness analysis. In: J Urol. 2010, vol.184, nr.5, p.2116-2121.
322. Ruggeri G. ș.a. Vaginal malformations: a proposed classification based on embryological, anatomical and clinical criteria and their surgical management (an analysis of 167 cases). In: Pediatr Surg Int. 2012, vol.28, nr.8, p.797-803.
323. Sak ME. ș.a. Imperforate hymen with elevated serum CA 125 and CA 19-9 levels. In: J Reprod Med. 2013, vol.58, nr.1-2, p.47-50.
324. Sánchez Contreras J. ș.a. Surgical correction of vaginal agenesis. In: Ginecol Obstet Mex. 2006, vol.74, nr.1, p.37-47.
325. Santos XM. ș.a. The utility of ultrasound and magnetic resonance imaging versus surgery for the characterization of müllerian anomalies in the pediatric and adolescent population. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.3, p.181-184.

326. Santos XM, Dietrich JE. Obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016, vol.29, nr.1, p.7-10.
327. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. In: Hum Reprod Update. 2008, vol.14, nr.5, p.415-429.
328. Schaffer J, Fabricant C, Carr BR. Vaginal vault prolapse after nonsurgical and surgical treatment of Mullerian agenesis. In: Obstet Gynecol. 2002, vol.99, vol.5 Pt 2, p.947-949.
329. Schmitt JJ, Arora C, Gebhart JB. Relieving menstrual obstruction: surgical correction of vaginal agenesis. In: Int Urogynecol J. 2016, vol.27, nr.4, p.641-643.
330. Segal TR. ș.a. Treatment of microperforate hymen with serial dilation: a novel approach. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015, vol.28, nr.2, e21-22.
331. Sen KK, Balasubramaniam D, Kanagaraj V. Magnetic resonance imaging in obstructive Müllerian anomalies. In: J Hum Reprod Sci. 2013, vol.6, nr.2, p.162-164.
332. Sendag F. ș.a. Reproductive outcomes after hysteroscopic metroplasty for uterine septum. In: Clin Exp Obstet Gynecol. 2010, vol.37, nr.4, p.287-289.
333. Shahrokh Tehraninejad E. ș.a. Reproductive outcome following hysteroscopic monopolar metroplasty: an analysis of 203 cases. In: Int J Fertil Steril. 2013, vol.7, nr.3, p.175-180.
334. Shirota K. ș.a. A normal uterus communicating with a double cervix and the vagina: a müllerian anomaly without any present classification. In: Fertil Steril. 2009, vol.91, nr.3, p.935.e1-3.
335. Shulman LP. Müllerian anomalies. In: Clin Obstet Gynecol. 2008, vol.51, nr.2, p.214-222.
336. 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.
337. Silveira SA, Laufer MR. Persistence of endometriosis after correction of an obstructed reproductive tract anomaly. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013, vol.26, nr.4, e93-94.
338. Simpson WL Jr, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. In: Radiographics. 2006, vol.26, nr.2, p.419-431.
339. Singh P. ș.a. Midtrimester spontaneous torsion of unruptured gravid rudimentary horn: Presurgical diagnosis on magnetic resonance imaging. In: J Obstet Gynaecol Res. 2015, vol.41, nr.9, p.1478-1482.

340. Singhal S. ș.a. Pregnancy in asymmetric blind hemicavity of Robert's uterus - a previously unreported phenomenon. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003, vol.107, nr.1, p.93-95.
341. Singhal SR. ș.a. Uterus didelphys with partial vaginal septum and distal vaginal agenesis: an unusual anomaly. In: J Coll Physicians Surg Pak. 2013, vol.23, nr.2, p.149-151.
342. Sinha R. ș.a. Laparoscopic metroplasty for bicornuate uterus. In: J Minim Invasive Gynecol. 2006, vol.13, nr.1, p.70-73.
343. Siwatch S. ș.a. Rudimentary horn pregnancy: a 10-year experience and review of literature. In: Arch Gynecol Obstet. 2013, vol.287, nr.4, p.687-695.
344. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. In: Fertil Steril. 2007, vol.87, nr.4, p.918-922.
345. Smith BC. ș.a. Double cervix: clarifying a diagnostic dilemma. In: Am J Obstet Gynecol. 2014, vol.211, nr.1, p.26.e1-5.
346. Steinkeler JA. ș.a. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. In: Radiographics. 2009, vol.29, nr.5, p.1353-1370.
347. Strawbridge LC. ș.a. Obstructive mullerian anomalies and modern laparoscopic management. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007, vol.20, nr.3, p.195-200.
348. Sugiura-Ogasawara M. ș.a. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. In: Semin Reprod Med. 2011, vol.29, nr.6, p.514-521.
349. 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.
350. Sugiura-Ogasawara M. ș.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.
351. Sullivan EM, Golden NH, Adams Hillard PJ. Ovarian torsion in a patient with müllerian agenesis: increased risk? In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012, vol.25, nr.6, e125-128.
352. Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. In: Gynecol Endocrinol. 2009, vol.25, nr.1, p.8-11.
353. Tajiri R. ș.a. Pregnancy after hysteroscopic metroplasty under laparoscopy in a woman with complete septate uterus: a case report. In: J UOEH. 2015, vol.37, nr.1, p.17-22.
354. Takami M. ș.a. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes. In: Acta Obstet Gynecol Scand. 2014, vol.93, nr.7, p.691-697.

355. Talebian Yazdi A. ș.a. Uterus didelphys with obstructed hemivagina and renal agenesis: MRI findings. In: JBR-BTR. 2011, vol.94, nr.1, p.16-18.
356. Temizkan O. ș.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.
357. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. In: Fertil Steril. 1988, vol.49, nr.6, p.944-955.
358. 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.
359. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. In: Int J Gynaecol Obstet. 2011, vol.113, nr.2, p.128-130.
360. Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. In: Radiology. 2004, vol.233, nr.1, p.19-34.
361. Tu D. ș.a. Colovaginoplasty using the Yang-Monti modification. In: J Pediatr Urol. 2012, vol.8, nr.5, p.477-480.
362. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. In: J Minim Invasive Gynecol. 2013, vol.20, nr.1, p.22-42.
363. Vallerie AM, Breech LL. Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. In: Curr Opin Obstet Gynecol. 2010, vol.22, nr.5, p.381-387.
364. Venetis CA. ș.a. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. In: Reprod Biomed Online. 2014, vol.29, nr.6, p.665-683.
365. Vercellini P. ș.a. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. In: Fertil Steril. 2007, vol.87, nr.4, p.719-724.
366. Vidyashree PG. ș.a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with multiple leiomyomas. In: Int J Gynaecol Obstet. 2015, vol.128, nr.3, p.270-271.
367. Vural M, Yildiz S, Cece H, Camuzcuoglu H. Favourable pregnancy outcome after endometrectomy for a Robert's uterus. In: J Obstet Gynaecol. 2011, vol.31, nr.7, p.668-669.
368. Walch K. ș.a. Functional and anatomic results after creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome - long-term follow-up. In: Fertil Steril. 2011, vol.96, nr.2, p.492-497.

369. Wang J. ș.a. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: Arch Gynecol Obstet. 2014, vol.290, nr.5, p.947-950.
370. Will MA. ș.a. Surgical pearls: laparoscopic removal of uterine remnants in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013, vol.26, nr.4, p.224-227.
371. 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.
372. Williams CE. ș.a. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. In: BJOG. 2014, vol.121, nr.13, p.1653-1658.
373. Wozniakowska E. ș.a. Delayed diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome due to microperforation and pyocolpos in obstructed vaginal canal. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014, vol.27, nr.4, e79-81.
374. Wu J. ș.a. Comparison of two techniques of laparoscopy-assisted peritoneal vaginoplasty. In: J Minim Invasive Gynecol. 2016, vol.23, nr.3, p.346-351.
375. Yassaee F, Mostafaee L. The role of cervical cerclage in pregnancy outcome in women with uterine anomaly. In: J Reprod Infertil. 2011, vol.12, nr.4, p.277-279.
376. Yavuz A. ș.a. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: merits of sonographic and magnetic resonance imaging for accurate diagnosis and patient management in 13 cases. In: J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015, vol.28, nr.1, p.47-52.
377. Yoo RE. ș.a. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Korean J Radiol. 2013, vol.14, nr.2, p.233-239.
378. Yoo RE. ș.a. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. In: Abdom Imaging. 2015, vol.40, nr.1, p.192-206.
379. Zhao XW. ș.a. Laparoscopic vaginoplasty using a single peritoneal flap: 10 years of experience in the creation of a neovagina in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Fertil Steril. 2015, vol.104, n.1, p.241-247.
380. Zhao X. ș.a. Comparison of two laparoscopic peritoneal vaginoplasty techniques in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Int Urogynecol J. 2015, vol.26, nr.8, p.1201-1207.

381. Zhou JH. ș.a. Long-term outcomes of transvestibular vaginoplasty with pelvic peritoneum in 182 patients with Rokitansky's syndrome. In: Fertil Steril. 2010, vol.94, nr.6, p.2281-2285.
382. Zhu L. ș.a. Anatomic and sexual outcomes after vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial graft in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a new minimally invasive and effective surgery. In: J Sex Med. 2013, vol.10, nr.6, p.1652-1658.
383. Zhu L. ș.a. New classification of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. In: Chin Med J (Engl). 2015, vol.128, nr.2, p.222-225.
384. Zlopasa G. ș.a. Uterine anomalies and pregnancy outcome following resectoscope metroplasty. In: Int J Gynaecol Obstet. 2007, vol.98, nr.2, p.129-133.

ANEXE

Anexa 1

„Atrezia himenului: particularitățile manifestărilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale”

REPUBLICA MOLDOVA

Agenţia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ŞI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OŞ NR. 5212

DIN 16.11.2015

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor şi drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor şi drepturile conexe

AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ * REPUBLICA MOLDOVA *

Director General

CHIŞINĂU

Anexa 2

„Sept vaginal transversal complet – diagnosticul și corecția chirurgicală”

REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ŞI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OŞ NR. 5213

DIN 16.11.2015

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor şi drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor şi drepturile conexe

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ * REPUBLICA MOLDOVA *

Director General

CHIŞINĂU

Anexa 3

„Diagnosticul și tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich”

REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ŞI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OŞ NR. 5214

DIN 16.11.2015

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor şi drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor şi drepturile conexe

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA * REPUBLICA MOLDOVA *

Director General

CHIŞINĂU

Anexa 4

„Sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser: rezultatele precoce și tardive a colpopoezei peritoneale în tratamentul ageneziei vaginului”

REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ŞI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OŞ NR. 5289

DIN 29.03.2016

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor şi drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor şi drepturile conexe

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ * REPUBLICA MOLDOVA *

Director General

CHIŞINĂU

Anexa 5

Certificat de inovator „Metoda de diagnostic şi drenare a hematocolposului în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSPIM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 406 data 05 ianuarie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „METODA DE DIAGNOSTIC ȘI DRENARE A HEMATOCOLPOSULUI ÎN SINDROMUL HERLYN-WERNER-WUNDERLICH”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet. Ștefan GAȚCAN

Anexa 6

Act de implementare „Metoda de diagnostic şi drenare a hematocolposului în sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA DE DIAGNOSTIC ŞI DRENARE A HEMATOCOLPOSULUI ÎN SINDROMUL HERLYN-WERNER-WUNDERLICH”

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secţia de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informaţie:

- Güdücü N, Gönenç G, Işçi H, Yiğiter AB, Dünder I. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome--timely diagnosis is important to preserve fertility. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012;25(5):e111-2.
- Piña-García A, Afrashtehfar C. Uterus Didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis as a presentation of a case of the Herlyn-Wemer-Wünderlich syndrome. Literature review. Ginecol Obstet Mex. 2013;81(10):616-20.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul : Metoda propusă permite de a efectua o diagnosticare oportună şi o intervenţie chirurgicală adecvată (deschiderea şi drenarea hematocolposului) în sindromul HWW.

7. Eficacitatea metodei propuse constă în: (1) diagnosticarea precoce a unor anomalii Mulleriene rare (sindromul HWW); (2) previne apariţia complicaţiilor potenţiale (piocolpos, endometrioza pelvină); (3) metoda propusă de drenare prolongată cu cateterul Folley permite de a obţine o fenestrare a semivaginului deschis şi micşorează riscul recidivării.

Vice director pe ştiinţa
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiinţific **A. BURLACU**

Prezenta inovaţie este implementată conform descrierii în cererea de inovaţie, certificată cu nr.406

Anexa 7

Certificat de innovator “Diagnosticul şi corecţia chirurgicală a uterului Robert's”

REPUBLICH MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 407 data 05 ianuarie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA CHIRURGICALĂ A UTERULUI ROBERT'S”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet.
Ștefan GAȚCAN

Anexa 8

Act de implementare "Diagnosticul şi corecţia chirurgicală a uterului Robert's"

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUŢIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

CANCELARIA

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „DIAGNOSTICUL ŞI CORECŢIA CHIRURGICALĂ A UTERULUI ROBERT'S"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secţia de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informaţie:

Gupta N, Mittal S, Dadhwal V, Misra R. A unique congenital mullerian anomaly: Robert's uterus. Arch Gynecol Obstet. 2007;276(6):641-3.

Capito C, Sarnacki S. Menstrual retention in a Robert's uterus. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009;22(5):e104-6.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul: Propunerea permite de a stabili diagnoza oportună şi tratament chirurgical adecvat în caz de uterul Robert's.

7. Eficacitatea: (1) diagnosticarea oportună a anomaliilor Mulleriene rare (uterul Robert's); (2) previne dezvoltarea complicaţiilor potenţiale (endometrioza, process aderenţial, inflamaţie); (3) propunerea metodei de reconstrucţie a uterului Robert's cu folosirea metroplastiei "nestandarte" permite de a obţine o corecţie radicală al acestei anomalii.

Vice director pe ştiinţa
dr. med, conf.univ. Curteanu **A. CURTEANU**

Secretar ştiinţific A. Burlacu **A. BURLACU**

Prezenta inovaţie este implementată conform descrierii în cererea de inovaţie, certificată cu nr.407

Anexa 9

Certificat de innovator “Corecția chirurgicală a uterului Robert's în operația cezariană”

REPUBLICH MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 408 data 05 ianuarie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „CORECȚIA CHIRURGICALĂ A UTERULUI ROBERT'S ÎN OPERAȚIA CEZARIENĂ”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet.
Ștefan GAȚCAN

CANCELARIA

Anexa 10

Act de implementare "Corecția chirurgicală a uterului Robert's în operația cezariană"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „CORECȚIA CHIRURGICALĂ A UTERULUI ROBERT'S ÎN OPERAȚIA CEZARIENĂ"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

Gupta N, Mittal S, Dadhwal V, Misra R. A unique congenital mullerian anomaly: Robert's uterus. Arch Gynecol Obstet. 2007;276(6):641-3.

Singhal S, Agarwal U, Sharma D, Sirohiwal D. Pregnancy in asymmetric blind hemicavity of Robert's uterus - a previously unreported phenomenon. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;107(1):93-5.

5. Anul implementării: 2015.

Rezultatul : Propunerea prezentată permite de a efctua o corecție radicală a anomaliei (uterul Robert's) pe parcursul operației cezariene.

Eficacitatea : (1) excizia sepului asimetric în timpul operației cezariene permite de a efectua o corecție radicală a acestei anomalii; (2) profilaxia dezvoltării hematometrei secundare, endometriozei pelvine etc. (3) restabileşte complet funcția fertilă.

Vice director pe ştiința
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiințific **A. BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.408

Anexa 11

Certificat de innovator „Tratamentul laparoscopic a tumorii ovariene din celule Sertoli-Leydig în perioada tardivă după colpopoeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSPIM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 409 **data 09 ianuarie 2015**

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „TRATAMENTUL LAPAROSCOPIC A TUMORII OVARIENE DIN CELULE SERTOLI-LEYDIG ÎN PERIOADA TARDIVĂ DUPĂ COLPOPOEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet. **Ștefan GAȚCAN**

Anexa 12

Act de implementare "Tratamentul laparoscopic a tumorii ovariene din celule Sertoli-Leydig în perioada tardivă după colpopoeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „TRATAMENTUL LAPAROSCOPIC A TUMORII OVARIENE DIN CELULE SERTOLI-LEYDIG ÎN PERIOADA TARDIVĂ DUPĂ COLPOPOEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secţia de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informaţie:

- Litta P, Saccardi C, Conte L, Codroma A, Angioni S, Mioni R. Sertoli-Leydig cell tumors: current status of surgical management: literature review and proposal of treatment. Gynecol Endocrinol. 2013;29(5):412-7.

- Kriplani A, Agarwal N, Roy KK, Manchanda R, Singh MK. Laparoscopic management of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. A report of two cases. J Reprod Med. 2001;46(5):493-6.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul: Metoda propusă permite efectuarea unei intervenţii radicale miniinvazive în cazul tumorilor chistice ovariene în sindromul MRKH.

7. Eficacitatea metodei: (1) diagnosticarea oportună a patologiei rare din celula Sertoli-Leydig în sindromul MRKH; (2) efectuarea intervenţiei radicale miniinvazive; (3) obţinerea rezultatlui pozitiv precoce şi la distanţă.

Vice director pe ştiinţa
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiinţific **A. BURLACU**

Prezenta inovaţie este implementată conform descrierii în cererea de inovaţie, certificată cu nr.409

Anexa 13

Certificat de innovator „Metoda hemostazei definitive în corecţia chirurgicală al anomaliilor uterine simetrice”

REPUBLICH MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 411 data 02 februarie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „METODA HEMOSTAZEI DEFINITIVE ÎN CORECȚIA CHIRURGICALĂ AL ANOMALIILOR UTERINE SIMETRICE”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet. Ștefan GAȚCAN

CANCELARIA

Anexa 14

Act de implementare „Metoda hemostazei definitive în corecţia chirurgicală al anomaliilor uterine simetrice”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „METODA HEMOSTAZEI DEFINITIVE ÎN CORECȚIA CHIRURGICALĂ AL ANOMALIILOR UTERINE SIMETRICE”**
2. **De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.
4. **Surse de informație:**

- Pal B. Adhesion prevention in myomectomy. J Gynecol Endosc Surg. 2011;2(1):21-4.
- Tinelli A, Malvasi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G, Hurst B, Stark M, Mettler L. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. Fertil Steril. 2011;95(5):1780-5.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul propunerii date:** Propunerea dată permite de a obține hemostază definitivă pe linia suturilor în caz de hemoragie capilară din ea, după corecția anomaliilor uterine simetrice şi micşorează formarea aderențelor postoperatorii.
7. **Eficacitatea propunerii date:** (1) aplicarea celulozei oxigenate în metroplastii asigură hemostază definitivă din linia suturilor; (2) are un efect antiaderențial; (3) nu necesită pregătirea substanțelor hemostatice până la operație.

Vice director pe ştiința
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiințific **A. BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.411

Anexa 15

Certificat de innovator “Metoda corecţiei anomaliei de dezvoltare a organelor genitale feminine în sindromul OHVIRA”

REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 412 data 06 februarie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad ştiinţific)

Pentru inovația „METODA CORECȚIEI ANOMALIEI DE DEZVOLTARE A ORGANELOR GENITALE FEMININE ÎN SINDROMUL OHVIRA”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. med., conf.cercet.
Ștefan GAȚCAN

Anexa 16

Act de implementare "Metoda corecţiei anomaliei de dezvoltare a organelor genitale feminine în sindromul OHVIRA"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

CANCELARIA

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA CORECȚIEI ANOMALIEI DE DEZVOLTARE A ORGANELOR GENITALE FEMININE ÎN SINDROMUL OHVIRA"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

Fedele L, Motta F, Frontino G, Restelli E, Bianchi S. Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases. Hum Reprod. 2013;28(6):1580-3.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul: Propunerea descrisă permite de a diagnostica oporzun sindromul OHVIRA, de a efectua o corecție adecvată al acestei anomalii în cazul variantei „neclasice", adică în caz de uter bicorn sau septat.

7.Eficacitatea: (1) diagnostica corectă a sindromului OHVIRA; (2) efectuarea operației reconstructive (metroplastie) permite de a obține o corecție radicală al anomaliei (sindromul OHVIRA).

Vice director pe ştiinţa
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiinţific **A. BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.412

Anexa 17

Certificat de innovator “Metoda corecţiei chirurgicale a prolabării boltei vaginale şi scurtării neovaginei pe fon de dilatare progresantă în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser”

Anexa 18

Act de implementare "Metoda corecţiei chirurgicale a prolabării boltei vaginale şi scurtării neovaginei pe fon de dilatare progresantă în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser"

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUŢIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
Ştefan GAŢCAN

CANCELARIA

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: "METODA CORECŢIEI CHIRURGICALE A PROLABĂRII BOLTEI VAGINALE ŞI SCURTĂRII NEOVAGINEI PE FON DE DILATARE PROGRESANTĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secţia de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informaţie:

-Swenson CW, DeLancey JO, Schimpf MO. Left-sided sacrospinous ligament suspension for treating recurrent sigmoid neovagina prolapse. Int Urogynecol J. 2014;25(11):1593-5

-Burns E, Naim M, Badawy SZ. Mullerian agenesis with vaginal vault prolapsed following mechanically created neovagina. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012;25(3):e75-6.

-Christopoulos P, Cutner A, Vashisht A, Creighton SM. Laparoscopic sacrocolpopexy to treat prolapse of the neovagina created by vaginal dilation in Rokitansky syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(2):e33-4.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul: Metoda propusă de corecţie chirurgicală a prolapsului cupolei vaginului permite de a obţine rezultate anatomice şi funcţionale stabile pe fonul dilatării progresive în sindromul MRKH.

7. Eficacitatea: (1) lipsa recidivelor prolapsului neovaginei în perioada postoperatorie tardivă; (2) mărirea lungimii neovaginei cu 2-3 cm; (3) îmbunătăţirea rezultatelor funcţionale după FSFI + 4-7 puncte.

Vice director pe ştiinţa
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiinţific **A. BURLACU**

Prezenta inovaţie este implementată conform descrierii în cererea de inovaţie, certificată cu nr.415

Anexa 19

Certificat de innovator “Clasificarea hematocolposului în anomaliile obstructive a vaginului”

REPUBLICII MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMșiC)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 417 data 02 martie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „METODA DIAGNOSTICĂRII ȘI DRENĂRII HEMATOCOLPOSULUI ÎN ATREZIA HIMENULUI”
(denumirea)

Vice Director IMSP IMșiC
dr. med., conf.univ. Ala CURTEANU

Anexa 20

Act de implementare "Clasificarea hematocolposului în anomaliile obstructive a vaginului"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMșiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chișinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Vicedirector ştiinţific
dr.med. conf.univ.
A.M. CURTEANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA DIAGNOSTICĂRII ŞI DRENĂRII HEMATOCOLPOSULUI ÎN ATREZIA HIMENULUI"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secţia de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informaţie:

- Баран Н.М., Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. Клиника, диагностика и лечение атрезии девственной плевы у девочек. Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 86-90.

-Acar A, Balci O, Karatayli R, Capar M, Colakoglu MC. The treatment of 65 women with imperforate hymen by a central incision and application of Foley catheter. BJOG. 2007;114(11):1376-9.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul propunerii: Propunerea dată permite diagnosticul oportun şi intervenţie chirurgicală adecvată (deschiderea şi drenarea hematocolposului) în caz de atrezie a himenului.

7. Eficacitatea propunerii: (1) diagnosticul oprtun al atreziei himenului complicat cu hematocolpos; (2) previne dezvoltarea complicaţiilor potenţiale (piocolpos, endometrioza pelvină); (3) drenarea cu cateterul Foley permite formarea fenestrării stabile şi profilaxia recidivelor; (4) algoritmul diagnostico-curativ în caz de hematocolpos cauzat de atrezia himenului a fost utilizat la 29 paciente cu un rezultat precoce şi la distanţă satisfăcător.

Secretar ştiinţific **A. BURLACU**

Prezenta inovaţie este implementată conform descrierii în cererea de inovaţie, certificată cu nr.417

Anexa 21

Certificat de innovator "Diagnosticul și corecția chirurgicala in caz de cor uterin rudimentar cavitar (tipul U4a după ESHRE/ESGE, 2013)"

REPUBLICII MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 418 data 05 mai 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA CHIRURGICALA IN CAZ DE COR UTERIN RUDIMENTAR CAVITAR (tipul U4a după ESHRE/ESGE, 2013)"
(denumirea)

Vice Director IMSP IMșiC
dr. med., conf.univ. Ala CURTEANU

Anexa 22

Act de implementare "Diagnosticul și corecția chirurgicala in caz de cor uterin rudimentar cavitar (tipul U4a după ESHRE/ESGE, 2013)"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Vicedirector IMSP IMşiC
cercetarea, inovare şi
transfer tehnologic
dr. în şt. med, conf. cercet.
Ala CURTEANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „DIAGNOSTICUL SI CORECSIA CHIRURGICALA IN CAZ DE COR UTERIN RUDIMENTAR CAVITAR (tipul U4a după ESHRE/ESGE, 2013)"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

- Chakravarti S, Chin K. Rudimentary uterine horn: management of a diagnostic enigma. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(12):1153-4.

-Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. Fertil Steril. 2009;91(5):1886-94.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul propunerii: algoritmul diagnostico-curativ propus permite de a stabili diagnosticul oportun şi tratamentul chirurgical adecvat în caz de anomalie Mulleriană rară – uter unicorn cu corn rudimentar cavitar.

7. Eficacitatea propunerii: (1) diagnosticul oportun a uterului unicorn cu corn rudimentar cavitar; (2) previne dezvoltarea complicațiilor potențiale (graviditate în cornul rudimentar); (3) metoda propusă de înlăturare a cornului rudimentar poate fi examinată ca o metodă optimală de corecție al acestei anomalii.

Secretar ştiinţific IMSP IMşiC
dr. în şt. med, conf. cercet. **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.418

Anexa 23

Certificat de innovator “Metoda diagnosticării și drenării hematocolposului în atrezia himenului„

Anexa 24

Act de implementare "Clasificarea hematocolposului în anomaliile obstructive a vaginului„

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director general IMSP IMşiC
Dr.med.,conf.univ.
CANCELARIA **Ştefan GAŢCAN**

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „CLASIFICAREA HEMATOCOLPOSULUI ÎN ANOMALIILE OBSTRUCTIVE A VAGINULUI"

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

- Deligeoroglou E, Iavazzo C, Sofoudis C, Kalampokas T, Creatsas G. Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(4):1083-7
- Tong J, Zhu L, Chen N, Lang J. Endometriosis in association with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Fertil Steril. 2014 Sep;102(3):790-4.
- Ho JW, Angstetra D, Loong R, Fleming T. Tuboovarian abscess as primary presentation for imperforate hymen. Case Rep Obstet Gynecol. 2014;2014:142039.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul: Clasificarea propusă a hematocolposului în caz de anomalii vaginale obstructive permite de apreciat volumul intervenției chirurgicale şi de a stabili un prognostic a fertilității pe viitor.

7. Eficacitatea propunerii: (1) standartizarea gradului de dezvoltare a hematocolposului în anomaliile obstructive a vaginului; (2) optimizarea volumului intervenției chirurgicale; (3) prognozarea prospectivă a fertilității pacientelor.

Vice director pe ştiința
dr. med, conf.univ. **A. CURTEANU**

Secretar ştiințific **A. BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.417

Anexa 25

Certificat de innovator "Profilul imunohistochimic a disherminomului ovarian în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 423 data 06 octombrie 2015

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.,CHEMENCEDJI I
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „PROFILUL IMUNOHISTOCHIMIC A DISHERMINOMULUI OVARIAN ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER."
(denumirea)

Vice Director IMSP IMșiC
dr. med., conf.univ.
Ala CURTEANU

Anexa 26

Act de implementare "Profilul imunohistochimic a disherminomului ovarian în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Vicedirector IMSP IMşiC
cercetarea, inovare şi
transfer tehnologic
dr. în şt. med, conf. cercet.
Ala CURTEANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „PROFILUL IMUNOHISTOCHIMIC A DISHERMINOMULUI OVARIAN ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER. "

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

- Mişina A. Patologia rudimentelor uterine, ovarelor şi trompelor în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Archives of the Balkan Medical Union. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), p.110-115.

-Mishina A., Gladun E., Petrovici V., Iakovleva I. Ovarian dysgerminoma in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. European Journal of Ostetrics, Gynecology and Reproductive Biology. 2007, vol.131, nr.1, p. 105-106.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul implementării: Utilizarea combinată a metodelor morfologice şi imunohistochimice permit diagnosticarea mai precisă a disherminomului ovarian în sindromul MRKH.

7. Eficacitatea implementării: (1) diagnosticul definitiv morfologic şi imunohistochimic a disherminomului ovarian în sindromul MRKH; (2) determină pronosticul şi schemele tratamentului combinat; (3) expresia pozitivă la CD117 (*c*-KIT) poate mărturi despre studiile perspective în aplicarea tratamentului direcționat adăugător la metodele standard de tratament a disherminomului ovarian.

Secretar ştiinţific IMSP IMşiC
dr. în şt. med, conf. cercet. **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.423

Anexa 27

Certificat de innovator „Corecția chirurgicală a uterului septat total cu sept longitudinal vaginal (tip IV după Perino A. și coaut. 2014)”

Anexa 28

Act de implementare „Corecția chirurgicală a uterului septat total cu sept longitudinal vaginal (tip IV după Perino A. şi coaut. 2014)”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMşiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „CORECȚIA CHIRURGICALĂ A UTERULUI SEPTAT TOTAL CU SEPT LONGITUDINAL VAGINAL (tip IV după Perino A. şi coaut. 2014)”**
2. **De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.
4. **Surse de informație:**

- Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. Fertil Steril. 2006;85(3):700-5.
-Perino A., Forlani F., Lo Casto F., Calì G., Calagna G., Rotolo S., Cucinella G. Septate uterus: nosographic overview and endoscopic treatment. Gynecol Surg., 2014; 11(2): p. 129-138.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul implementării**: Metoda propusă permite diagnosticul oportun al anomaliilor combinate – sept uterin total cu duplicarea (dublarea) colului uterin şi sept vaginal longitudinal şi efectuarea corecției simultane al acestei anomalii (metroplastie transabdominală+ excizia septului vaginal longitudinal).
7. **Eficacitatea implementării:** (1) diagnosticul oportun al anomaliilor combinate – sept uterin total cu duplicarea (dublarea) colului uterin şi sept vaginal longitudinal; (2) demonstrează posibilitatea efectuării intervențiilor simultane – corecția chirurgicală al anomaliilor uterului şi vaginului (metroplastie transabdominală + excizia septului vaginal longitudinal).

Vicedirector IMSP IMşiC cercetarea,
inovarea şi transfer tehnologic
dr.în şt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar ştiințific
dr.în şt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.427

Anexa 29

Certificat de innovator "Metoda hemostazei și profilaxiei procesului aderențial în metrplastia transabdominală"

REPUBLICII MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 428 data 11 ianuarie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „METODA HEMOSTAZEI ȘI PROFILAXIEI PROCESULUI ADERENȚIAL ÎN METRPLASTIA TRANSABDOMINALĂ"
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. hab. în med.,med., prof.univ.
Laureat al Premiului de Stat
Marin ROTARU

Anexa 30

Act de implementare "Metoda hemostazei și profilaxiei procesului aderențial în metrplastia transabdominală"

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMșiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chișinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMșiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „METODA HEMOSTAZEI ȘI PROFILAXIEI PROCESULUI ADERENȚIAL ÎN METRPLASTIA TRANSABDOMINALĂ"**
2. **De cine a fost propusă: MIȘINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM și C.
4. **Surse de informație:**

- Pal B. Adhesion prevention in myomectomy. J Gynecol Endosc Surg. 2011;2(1):21-4.
-Tinelli A, Malvasi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G, Hurst B, Stark M, Mettler L. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. Fertil Steril. 2011;95(5):1780-5.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul implementării**: Metoda rpopusă permite de aprovizionat o hemostază definitivă și un efect antiaderențial în metroplastiile transabdominale.
7. **Eficacitatea implementării:** (1) permite aprovizionarea hemastazei definitive în metroplastiile transabdominale; (2) exclude necesitatea aplicării suturilor adăugătoare și utilizarea coagulării; (3) metoda propusă pevede un efect antiaderențial în perioada postoperatorie tardivă.

Vicedirector IMSP IMșiC cercetarea,
inovarea și transfer tehnologic
dr.în șt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar științific
dr.în șt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.428

Anexa 31

Certificat de innovator „Diagnosticul și corecția chirurgicală a septurilor transversale totale (obstructive) a vaginului”

REPUBLICH MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 429 data 18 ianuarie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA CHIRURGICALĂ A SEPTURILOR TRANSVERSALE TOTALE (OBSTRUCTIVE) A VAGINULUI”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. hab.în med.,med., prof.univ.
Laureat al Premiului de Stat
Marin ROTARU

Anexa 32

Act de implementare „Diagnosticul și corecția chirurgicală a septurilor transversale totale (obstructive) a vaginului”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMșiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chișinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMșiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA CHIRURGICALĂ A SEPTURILOR TRANSVERSALE TOTALE (OBSTRUCTIVE) A VAGINULUI ”**
2. **De cine a fost propusă: MIȘINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM și C.
4. **Surse de informație:**

- Deligeoroglou E., Iavazzo C., Sofoudis C., Kalampokas T., Creatsas G. *Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum*. Arch. Gynecol. Obstet. 2012;285(4):1083-7.
-Ruggeri G., Gargano T., Antonellini C., Carlini V, Randi B, Destro F, Lima M. *Vaginal malformations: a proposed classification based on embryological, anatomical and clinical criteria and their surgical management (an analysis of 167 cases)*. Pediatr. Surg. Int. 2012;28(8):797-803.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul implementării**: Metoda propusă permite diagnosticul oportun și corecția chirurgicală adecvată a septului transversal vaginal total (obstructiv) complicat cu hematocolpos.
7. **Eficacitatea implementării:** (1) diagnosticul oportun a septului transversal vaginal cu hematocolpos; (2) metodele radiologice de investigare permit de a obține date anatomice precise a septrului (situarea, grosimea); (3) metoda propusă de rezecție subtotală a septului transversal vaginal obstructiv permite evitarea recidivelor hematocolposului și asigură un rezultat anatomo-funcțional adecvat în perioada postoperatorie tardivă.

Vicedirector IMSP IMșiC cercetarea,
inovarea și transfer tehnologic
dr.în șt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar științific
dr.în șt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.429

Anexa 33

Certificat de innovator „Metoda aprecierii epitelizării neovaginului după colpopeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser”

REPUBLICH MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 431 data 02 februarie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MIȘINA A., dr.med.
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „APRECIERII EPITELIZĂRII NEOVAGINULUI DUPĂ COLPOPEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. hab.în med.,med., prof.univ.
Laureat al Premiului de Stat
Marin ROTARU

Anexa 34

Act de implementare „Metoda aprecierii epitelizării neovaginului după colpopeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMşiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „METODA APRECIERII EPITELIZĂRII NEOVAGINULUI DUPĂ COLPOPEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER ”**
2. **De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.
4. **Surse de informație:**

- Fedele L, Frontino G, Restelli E, Ciappina N, Motta F, Bianchi S. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(1):33.e1-6.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul implementării**: Metoda propusă permite aprecierea integrității epitelizării neovaginului după colpopoeza peritoneală cu aplicarea metodei neinvazive (cromovaginoscopia).
7. **Eficacitatea metodei propuse:** (1) metoda permite monitorizarea epitelizării neovginului pe parcursul timpului după colpopoeza peritoneală; (2) aprecierea momentului epitelizării integrale; (3) metoda propusă este o alternativă biopsiei vainului şi limitează efectuarea acesteia numai la etapa finală a epitelizării pentru efectuarea studiilor imunohistochimice.

Vicedirector IMSP IMşiC cercetarea,
inovarea şi transfer tehnologic
dr.în şt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar ştiinţific
dr.în şt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.431

Anexa 35

Certificat de innovator „Caracteristicile imunohistochimice a cornului rudimentar cavitar uterin și adenomiozei concomitente”

Anexa 36

Act de implementare „Caracteristicile imunohistochimice a cornului rudimentar cavitar uterin și adenomiozei concomitente”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMşiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „CARACTERISTICILE IMUNOHISTOCHIMICE A CORNULUI RUDIMENTAR CAVITAR UTERIN ŞI ADENOMIOZEI CONCOMITENTE ”**
2. **De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.**
3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.
4. **Surse de informație:**

- Fedele L, Frontino G, Restelli E, Ciappina N, Motta F, Bianchi S. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(1):33.e1-6.

5. **Anul implementării:** 2015.
6. **Rezultatul implementării**: aprecierea caracteristicilor histologice şi imunohistochimice a cornului uterin rudimentar cavitar cu uter unicorn însoțit de adenomioză cu utilizarea metodelor imunohistochimice.
7. **Eficacitatea implementării**: (1) stabileşte caracteristicile histologice şi imunohistochimice a cornului uterin rudimentar cu uter unicorn; (2) apreciază profilul imunohistochimic a adenomiozei associate a cornului rudimentar.

Vicedirector IMSP IMşiC cercetarea,
inovarea şi transfer tehnologic
dr.în şt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar ştiințific
dr.în şt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.432

Anexa 37

Certificat de innovator „Aprecierea calității vieții după colpopoeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-KUSTER-Hauser”

REPUBLICH MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str.Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 434 data 01 martie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele MISINA A., dr.med.,
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII DUPĂ COLPOPOEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER”
(denumirea)

Director general IMSP IMșiC
dr. hab.în med.,med., prof.univ.
Laureat al Premiului de Stat
Marin ROTARU

Anexa 38

Act de implementare „Aprecierea calității vieții după colpopoeza peritoneală în sindromul Mayer-Rokitansky-KUSTER-Hauser”

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ŞI COPILULUI
(IMSP IMşiC)
str.Burebista, 93
MD-2062, mun.Chişinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMşiC
Dr.hab.în med.,prof.univ.
Laureat al premiului de Stat
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII DUPĂ COLPOPOEZA PERITONEALĂ ÎN SINDROMUL MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER ”

2. De cine a fost propusă: MIŞINA A., dr.med.

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie ginecologie operativă a IMSP IM şi C.

4. Surse de informație:

- Fedele L, Frontino G, Restelli E, Ciappina N, Motta F, Bianchi S. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(1):33.e1-6.

5. Anul implementării: 2015.

6. Rezultatul implementării: Metoda propusă permite aprecierea completă şi multilaterală a rezultatului funcțional (sexualității, starea psiho-emoțională şi calitatea vieții) în perioada postoperatorie tarivă după colpopoeza peritoneală.

7. Eficacitatea metodei propuse: (1) permite aprecierea rezultatelor funcționale după colpopoeza peritoneală în perioada postoperatorie tardivă; (2) de a compara rezultatele anatomice şi funcționale a colpopoezei peritoneale; (3) aprecierea categoriei pacientelor pentru tratamentul multidisciplinary (ginecolog, sexopatolog, psiholog).

Vicedirector IMSP IMşiC cercetarea,
inovarea şi transfer tehnologic
dr.în şt. med, conf.cercet. **Ala CURTEANU**

Secretar ştiințific
dr.în şt. med, conf.cercet **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.434

Anexa 39

UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida MINISTERULUI EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
și ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

Se acordă Mișina A., Gudumac E., Cernețchi O., Mișin I.

De la INSTITUTUL DE MEDICINA DE URGENTA CHISINAU REPUBLICA MOLODOVA

Pentru ATREZIA HIMENULUI: PARTICULARITĂȚILE MANIFESTĂRILOR CLINICE, DIAGNOSTICULUI ȘI CORECȚIEI CHIRURGICALE

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Anexa 40

UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida MINISTERULUI EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ȘI ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ PROINVENT

Se acordă Mișina A., Gudumac E., Cernețchi O., Mișin I.

De la INSTITUTUL DE MEDICINA DE URGENTA CHISINAU REPUBLICA MOLODOVA

Pentru SEPT VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET - DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIE CHIRURGICALA

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida MINISTERULUI EDUCAȚIEI NAȚIONALE ŞI CERCETĂRII ŞTIINȚIFICE
şi ACADEMIEI DE ŞTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ PROINVENT

Se acordă Mişina A., Gudumac E., Cernețchi O., Mişin I.

De la INSTITUTUL DE MEDICINA DE URGENTA CHISINAU REPUBLICA MOLODOVA

Pentru DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROMULUI HERLYN-WERNER-WUNDERLICH

PREŞEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREŞEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Anexa 42

IAŞI - ROMÂNIA
EURO INVENT
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
EXPOZIŢIA EUROPEANĂ A CREATIVITĂŢII ŞI INOVĂRII
DIPLOMA
SEPT VAGINAL - DIAGNOSIS AND FULL CROSS SURGICAL CORRECTION
Mişina A., Gudumac E., Cerneţchi O., Mişin I.
GOLD MEDAL
President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
President of Exhibition
Prof. Ion SANDU
European Exhibition of Creativity and Innovation • Iasi - Romania •
EURO INVENT
May 21, 2016
IFIA
INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS
europe direct iaşi
EUROINVENT 2016

Anexa 43

IAŞI - ROMÂNIA
EURO INVENT
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
EXPOZIŢIA EUROPEANĂ A CREATIVITĂŢII ŞI INOVĂRII
DIPLOMA
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE HERLYN-WERNER-WUNDERLICH SYNDROME
Mişina A., Gudumac E., Cerneţchi O., Mişin I.
INSTITUTE OF EMERGENCY MEDICINE (IEM)
GOLD MEDAL
President of Exhibition
Prof. Ion SANDU
President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
IFIA
INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS
europe direct iaşi
Iasi - Romania
European Exhibition of Creativity and Innovation
EUROINVENT 2016
May 21, 2016

Anexa 44

IAŞI - ROMÂNIA
EURO INVENT
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION
EXPOZIŢIA EUROPEANĂ A CREATIVITĂŢII ŞI INOVĂRII
DIPLOMA
IMPERFORATE HYMEN: PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATION, DIAGNOSIS AND SURGICAL CORRECTION
Mişina A., Gudumac E., Cerneţchi O., Mişin I.
BRONZE MEDAL
President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH
President of Exhibition
Prof. Ion SANDU
IFIA
INTERNATIONAL FEDERATION OF INVENTORS' ASSOCIATIONS
europe direct iaşi
EUROINVENT 2016
May 21, 2016

Anexa 45

NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL
INVENTICA 2016

Offered to Mr / Ms

MIȘINA A. DR.MED., GUDUMAC E. ACADEMICIAN AL ASM RM, DR. HAB. ÎN MED., PROF.UNIV., CERNEȚCHI O. DR. HAB. ÎN MED., PROF.UNIV., MIȘIN I. DR. HAB. ÎN MED., PROF.UNIV.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE HERLYN-WERNER-WUNDERLICH SYNDROME

in recognition of high scientific contribution and loyalty to the XX-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2016

Iasi, Romania,
June 29 -July 01, 2016.

PRESIDENT
INVENTICA 2016
Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDIN PhD

Anexa 46

Act de implementare didactică

REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU"
Catedra Obstetrică-Ginecologie (Facultatea Educare Continuă în Medicină şi Farmacie)

Republica Moldova, or. Chişinău
str. Burebista, 93, MD-2062
e-mail: olga.cernetchi@usmf.md
www.usmf.md

Nr. de înregistrare _____
"____" _____ a.2015

Act de implementare didactică

Este eliberat d-nei **Mişina Ana**, Dr. în şt. med., şefa secţiei de ginecologie chirurgicală IMSP Institutul Mamei şi Copilului, prin care se confirmă că rezultatele cercetărilor obţinute în cadrul studiului ştiinţific la teza de doctor habilitat în ştiinţe medicale „**Anomaliile dezvoltării organelor genitale feminine: optimizarea diagnosticului şi tratamentului**", sunt utilizate în procesul didactic a catedrei Obstetrică-Ginecologie (Facultatea Educare Continuă în Medicină şi Farmacie) realizat la rezidenţi şi medicii obstetricieni-ginecologi .

Şef catedră Obstetrică-Ginecologie (FECMF)
Profesor universitar,
Dr. hab. în şt. med. **Olga Cernețchi**

Şef studii
Dr. în şt. med., conf. univ. **Valentina Diug**

Anexa 47

Act de implementare didactică

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE CHIRURGIE PEDIATRICĂ „NATALIA GHEORGHIU"

ASOCIAȚIA CHIRURGILOR PEDIATRI „ACADEMICIAN NATALIA GHEORGHIU"

Republica Moldova, or. Chișinău, str. Burebista, 93, MD-2062, tel.52-37-05

Nr. de înregistrare _____
"____" _____ a.2015

Act de implementare didactică

Este eliberat dnei **Mișina Ana**, dr. în șt. med., șefa secției de ginecologie chirurgicală IMSP Institutul Mamei și Copilului, prin care se confirmă că rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor habilitat în științe medicale „**Anomaliile dezvoltării organelor genitale feminine: optimizarea diagnosticului și tratamentului**", sunt utilizate în procesul didactic de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică IP USMF „Nicolae Testemițanu" realizat la studenți, rezidenți și chirurgii pentru copii.

Șef catedră de chirurgie,
ortopedie și anesteziologie pediatrică,
Academician AȘM,
Profesor universitar, Dr. hab. în șt. med.
Om Emerit **Eva Gudumac**

Șef studii
Profesor universitar, Dr. hab. în șt. med. **Jana Bernic**

Declaraţia privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate in teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, in caz contrar, urmează să suport consecinţele in conformitate cu legislaţia in vigoare.

Mișina Ana

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Mișina Ana

Data și locul nașterii:
19 mai 1962, Republica Moldova, or. Chișinău

Studii:

- 1969-1979 - școala medie Nr. 11 din Chișinău
- 1979-1985- Institutul de Stat de Medicină, facultatea medicină general (diplomă cu mențiune)

Stagieri și perfecționări profesionale:

- Internatura în Obstetrică şi Ginecologie, Catedra Obstetrică - Ginecologie, Spitalul Orăşenesc N1, Chişinău, Moldova, 1986 – 1987
- Акушерские кровотечения и их профилактика. Санкт-Петербург, Россия, 12. 12. – 26.12. 1992. (prof. M. Repina, durata 2 săptămîni)
- Интенсивный курс «Диагностическая и хирургическая эндоскопия в гинекологии». Москва, Россия, 1993. (prof. L. Adamian, durata 1 săptămînă)
- International Courses in Family Planning. London, United Kingdom, 1995. (durata 1 săptămână)
- International Courses in Family Planning în Planificarea Familiei, Sexual and Reproductive Health, The Netherlands School of Public Health. Utrecht, The Netherlands 1996 (durata 3 săptămâni)
- Salzburg- Cornell Seminars in Obstetrics and Gynecology. Salzburg, Austria, 1996 (durata 1 săptămînă)
- Cursuri de studiere a limbei Engleze şi Filozofiei pentru doctoranzi, USMF "N. Testemiţanu", Chişinău, Moldova, 1997
- Rotating Internship in Obstetrics/Gynecology and operative Laparoscopy and Hysteroscopy. Jerusalem, Israel, 1999 (prof. M. Stark, durata 2 luni)
- Global Congress of Minimally Invasive Gynecology. Work Shop in Strategies to Unravel the Frozen Pelvis. Las Vegas, Nevada, USA, 2008. (prof. H. Rech, durata 1 săptămână)

- Global Congress of Minimally Invasive Gynecology. Work Shop in Laparoscopic Treatment of Endometriosis. Las Vegas, Nevada, USA, 2008 (prof. A. Wattiez, durata 1 săptămână)
- 1991, 1998, 2003, 2005, 2006, 2008, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014. 2015, 2016 Cicluri de perfecționare în cadrul facultății de perfecționare a medicilor USMF „Nicolae Testemițanu".

Teza de doctor în științe medicale: 29 septembrie 1998 susținerea tezei de doctor în științe medicale cu tema: "Aplicarea adezivului fibrinic în operațiile reconstructive ale uterului", conducător științific – profesorul Eugeniu Gladun.

Domeniile de activitate științifică: ginecologia reconstructivă a uterului, anexelor, anomaliile congenitale a organelor genitale interne și externe, plastiile vaginale, operațiile endoscopice în ginecologie.

Participări la foruri științifice internaționale:

- International Congress of Gynecological Endoscopy and 23 Annual Meeting of American Association of Gynecological Laparoscopy (New-York, USA, 1994)
- XIth Congress of European Association of Obstetrics and Gynecologists (Budapest, 1996)
- Conferinţa ştiinţifică al Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie N. Testemiţanu (Chişinău, 1996)
- Al XII -lea Congres Naţional de obstetrică şi ginecologie din România (Iaşi, 1998)
- Al XIX Congres Naţional al chirurgilor din România (Bucureşti, 1998)
- Al IV-lea Congres al Medicilor Obstetricieni-Ginecologi, Neonatologi şi Pediatri din Republica Moldova (Chişinău, 2004)
- Al X-lea Congres al Asociaţiei Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova (Chişinău 2007)
- A V-cea Conferinţă Internaţională a Tinerior Cercetători (Chişinău, 2007)
- Al XXIV-lea Congres Naţional al Chirurgilor din România (Constanţa, 2008)
- Al XXX-lea Congres al Ligii medicilor ţărilor Balcanice, I-ul Congres de Medicină Urgentă din Republica Moldova (Chişinău, 2008)
- Al IV-lea Congres Naţional al Asociaţiei Române pentru Chirurgia Endoscopică (Iaşi, 2008)
- 37th Global Congress of Miniinvazive Surgery (Las Vegas, SUA, 2008)
- 18th Annual Congress of European Society of Gynecologic Endoscopy (Florence, Italy, 2009)
- Al XXV-lea Congres Naţional al Chirurgilor din România (Cluj-Napoca, 2010)
- Al 3-lea Congres Medical Internaţional pentru Studenţi şi Doctori tineri (Chişinău, Republica Moldova, 2010)

- Al XXII-lea Congres al Chirurgilor din Ukraina “Lectura Internaţională N. Pirogov” (Vinniţa, 2010)
- Al V-lea Congres de Obstetrică şi Ginecologie cu participare Internaţională (Chişinău, Republica Moldova, 2010)
- Al III-lea Congres Naţional de Oncologie (Chişinău, Republica Moldova, 2010)
- Al 4-lea Congres Medical Internaţional pentru Studenţi şi Doctori tineri (Chişinău, Republica Moldova, 2012)
- Al XIX-a Congres al Zilelor Uniunii Medicale Balcanice şi Congresul al II-lea în Medicina de Urgenţă din Republica Moldova „Actualităţi şi controverse în medicina de urgenţă” (Chişinău, Republica Moldova, 2013)
- The 33rd Balkan Medical Week (Bucuresti, 2014)
- Al XVI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie (Cluj-Napoca, 2014)
- 5th International medical congress for students and young doctors Med*E*sspera. (Chişinău, 2014)
- Al XII-lea Congres al Asociaţiei Chirurgilor “Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chişinău, 2015)
- La XX-éme Session des Journeés Médicales Baalkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L´Académie Nationale de Médecine de France. (Paris, 2015)
- Congresul IV Naţional de Oncologie «Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării Europene» cu participare internaţională. (Chişinău, 2015)
- X Юбилейный Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2016)
- Salonul Internaţional al Cercetării, Inovării şi Inventicii “PRO INVENT 2016”, Ediţia a XIV-a, (Cluj–Napoca);
- Al 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 (Chişinău, 2016); 8th European Exhibition of Creativity and Innovation “EuroInvent” (Iași, 2016);
- Conferența anuală a tinelor specialiști IMSP Institutul de Medicină Urgentă “Performanțe și perspective în urgențile 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).

Certificate de inovator: 32, certificat a dreptului de autor: 8

Publicaţii: A publicat **204** lucrări ştiinţifice, inclusiv **184** – după susţinerea tezei de doctor în medicină (artcole în reviste internaţionale cotate ISI - 3, articole în reviste internaţionale cotate SCOPUS - 32, articole în reviste din străinătate recunoscute – 3, articole în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil – 40, teze la forurile ştiinţifice – 121 (internaționale - 60, naționale cu participare internațională- 45, naționale-16), brevete de invenţii, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenţii – 8, lucrări metodico-didactice – 4), lucrări fără coautori – 43, medalii la diverse expoziţii naţionale şi internaţionale – 8. În total 40.03 coli de autor.

Premii și menţiuni:

1. **Medalie de aur** – 5th European Exhibition of Creativity and Innovation, EUROINVENT - 2012, Iaşi, România (2013)
2. **Medalie de aur** – 9-ый Международный салон изобретений и новых технологий «Новое время», Севастополь, Украина (2013)
3. **Medalie de bronz** – International Warsaw Invention Show (IWIS 2013), Warsaw, Republic of Poland
4. **Medalie de aur** - *Salonul International al Cercetarii, Inovarii si Inventicii*, ed.a XIV-a, PRO- INVENT - 2016, Cluj-Napoca, Expo-Transilvania, România (2016)
5. **Medalie de aur** – 8th European Exhibition of Creativity and Innovation, EUROINVENT - 2016, Iaşi, România (2016)
6. **Medalie de aur** – 8th European Exhibition of Creativity and Innovation, EUROINVENT - 2016, Iaşi, România (2016)
7. **Medalie de bronz** - 8th European Exhibition of Creativity and Innovation, EUROINVENT - 2016, Iaşi, România (2016)
8. **Medalie de aur** – The 20th International Salon of Research and Technological Transfer “Inventica 2016”, Iaşi, România (2016)
9. **Diploma de excelență** - *Salonul International al Cercetarii, Inovarii si Inventicii*, ed.a XIV-a, PRO- INVENT - 2016, Cluj-Napoca, Expo-Transilvania, România (2016)
10. **Diploma de excelență** - *Salonul International al Cercetarii, Inovarii si Inventicii*, ed.a XIV-a, PRO- INVENT - 2016, Cluj-Napoca, Expo-Transilvania, România (2016)

Limbi posedate: româna, rusa, engleza

Date de contact: IMSP Institutul Mamei și Copilului, str. Burebista 93, Chișinău.

Tel. Fix (+373) 22 52 38 39

Tel. Mobil (+373) 794 56 357

e-mail: anna_mishina@mail.ru