

## ARTICOLE ORIGINALE

Olga Cernețchi, Stela Aduji, Silvia Stratulat,  
Zinaida Sârbu, Corina Iliadi-Tulbure, Irina  
Sagaidac, Liudmila Stavinskaia  
EDUCAȚIA MEDICALĂ CONTINUĂ  
ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII SEXUALE  
ȘI REPRODUCTIVE ÎN CONDIȚII COVID-19

Valentin Friptu, Vera Oleinic  
ROLUL FACTORILOR INDUCTIBILI  
DE HIPOXIE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE  
AL PREECLAMPSIEI

Adrian Revenco  
REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL  
LA DISTANȚĂ ÎN HIDRONEFROZA  
CONGENITALĂ ȘI DOBÂNDITĂ LA COPII

INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

## PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE AL  
REPUBLICII MOLDOVA

3 (92)  
2021

# VIAȚA POATE FI DIN NOU COLORATĂ!

ENDOMETRIOZA?!  
DURERI PELVINE?!  
SÂNGERARE  
MENSTRUALĂ  
ABUNDENTĂ?!



# Sawis®

2mg dienogest

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Sawis 2 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate. **Indicații terapeutice:** Tratatamentul endometriozei. **Doze și mod de administrare:** Doza de Sawis este de un comprimat zilnic fără nici o pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după necesitate. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerarea vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Sawis pe o perioadă mai mult de 15 luni la pacientele cu endometrioză. Tratatamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual. Orice contracepție hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Sawis. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda de barieră). Pentru administrare orală. **Contraindicații:** Sawis nu trebuie utilizat în cazul prezentei oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Sawis, tratamentul trebuie întrerupt imediat: boala venoasă tromboembolică în desfășurare; boala arterială și cardiovasculară, în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică); diabet zaharat cu implicații vasculare; boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal; tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente; tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate; hemoragii vaginale nediate diagnosticate; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE** Hemoragii uterine grave: Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Sawis. **Modificări ale caracteristicilor sângerării: Tulburări circulatorii:** Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asociere între medicamentele care conțin numai progesteron și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progesteron. **Tumori:** O meta-analiză a 54 studii

epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen-progesteron. Riscul crescut dispare treptat pe parcurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în raport cu riscul general de cancer de sân. **Osteoporoza:** Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO). **REAȚII ADVERSE:** Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA. Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de acesta. Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începerea tratamentului cu dienogest de 2 mg comprimate și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragii intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizatorii comprimatului de dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu dienogest comprimat de 2 mg sunt dureri de cap (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%). În plus, majoritatea pacientelor tratate cu dienogest comprimate de 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, folosind jurnalele pacientelor și au fost analizate prin metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În primele 90 zile de tratament cu dienogest comprimate de 2 mg, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerare frecventă (13,4%), sângerare neregulată (35,2%), sângerare prelungită (38,3%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (19,7%). Pe parcursul celei de-a patra perioadă de referință, au fost observate următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerare rară (24,2%), sângerare frecventă (2,7%), sângerare neregulată (21,5%), sângerare prelungită (4,0%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (22,8%). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 26109. **DATA AUTORIZĂRII:** 09.04.2020; **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Aprilie 2020. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate sau prescripție, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://nomendator.amdm.gov.md/>





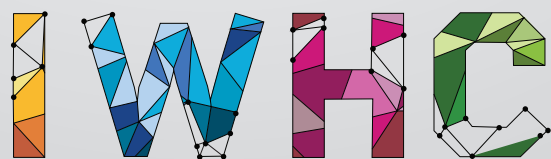
# Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel  
20 micrograme/24 ore

## Sunt stăpâna dorințelor mele

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** *Inițierea tratamentului:* La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. *Inserția postpartum:* Pentru a reduce riscul de perforație, inserțiile postpartum trebuie amânate până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie extras după 4 ani de utilizare. *Copii și adolescenți:* Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. *Cum se inserază Donasert:* Este ferm recomandat ca Donasert să fie inserat doar de către medici sau profesioniști în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. *Cum să extrageți Donasert:* Donasert este extras prin tragerea cu blândețe de fire cu ajutorul forcepsului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerilor dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindrilor cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindrilor. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, proeminențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindrilor de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoare hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplazmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trofoblastică recentă cu niveluri constante mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție după consultul de specialitate sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creștere marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boală arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau multipli pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometrialului și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsuri diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să interzică fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrelul se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femei care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. **Fertilitatea:** Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoarele) includ sângerări uterine/vaginales incluzând pătări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliculii măriți la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliculilor sunt asimptomatici și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inserator într-un blister termofomat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Polietilena). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**

**Gedeon Richter**  
expert în domeniul  
sănătății femeii



INTERNATIONAL WOMEN'S HEALTHCARE



GEDEON RICHTER



# BULETIN DE PERINATOLOGIE

# PERINATOLOGY BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## CUPRINS

## CONTENTS

## ARTICOLE ORIGINALE

## ORIGINAL ARTICLES

- Olga Cernetchi, Stela Adauji, Silvia Stratulat, Zinaida Sărbu, Corina Iliadi-Tulbure, Irina Sagaidac, Liudmila Stavinskaia** **3** **Olga Cernetchi, Stela Adauji, Silvia Stratulat, Zinaida Sarbu, Corina Iliadi-Tulbure, Irina Sagaidac, Liudmila Stavinskaia**  
EDUCAȚIA MEDICALĂ CONTINUĂ ÎN DOMENIUL  
SĂNĂTĂȚII SEXUALE ȘI REPRODUCTIVE ÎN CONDIȚII  
COVID-19  
CONTINUING MEDICAL EDUCATION REGARDING  
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH UNDER  
COVID-19 CONDITIONS
- Valentin Friptu, Vera Oleinic** **8** **Valentin Friptu, Vera Oleinic**  
ROLUL FACTORILOR INDUCTIBILI DE HIPOXIE ÎN  
DIAGNOSTICUL PRECOCE AL PREECLAMPSIEI  
THE ROLE OF INDUCIBLE HYPOXIA FACTORS IN THE  
EARLY DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA
- Adrian Revenco** **12** **Adrian Revenco**  
REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA  
DISTANȚĂ ÎN HIDRONEFROZA CONGENITALĂ ȘI  
DOBÂNDITĂ LA COPII  
RESULTS OF REMOTE SURGICAL TREATMENT IN  
CONGENITAL AND ACQUIRED HYDRONEPHROSIS  
IN CHILDREN
- Sanislav Babuci, Vergil Petrovici, Doina Haidarli** **15** **Sanislav Babuci, Vergil Petrovici, Doina Haidarli**  
MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ÎN DEHISCENȚA  
ANASTOMOTICĂ DUPĂ REPARAREA ATREZIEI DE  
ESOFAG CU FISTULĂ TRAHEOESOFAGIANĂ  
HISTOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS IN  
ANASTOMOTIC DEHISCENCE AFTER REPAIR  
OF ESOPHAGEAL ATHERSIA WITH LOWER  
TRACHEOESOPHAGIAN FISTULA
- Oleg Potacevski** **28** **Oleg Potacevski**  
COMPLICAȚIILE MATERNE ASOCIATE OPERAȚIILOR  
CEZARIENE MULTIPLE  
MATERNAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH  
MULTIPLE CAESARIAN OPERATIONS
- Tatiana Ribac, Angela Marian-Pavlenco** **33** **Tatiana Ribac, Angela Marian-Pavlenco**  
RAPORTUL NEUTROFILE-LIMFOCITE (NLR) ȘI  
TROMBOCITE-LIMFOCITE (PLR) - SEMNIFICAȚIA  
CLINICĂ ȘI IMPLICAȚIILE ÎN INFECȚIILE  
OBSTETRICALE  
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE (NLR) AND  
PLATELET-LYMPHOCYTE (PLR) RATIO - CLINICAL  
SIGNIFICANCE AND IMPLICATIONS IN OBSTETRIC  
INFECTIONS
- Oleg Potacevski** **38** **Oleg Potacevski**  
DEFECTELE DE CICATRICIU POST-CEZARIAN  
POST-CESAREAN SCAR DEFECT
- Elena Vataman** **44** **Elena Vataman**  
EFECTELE MENOPAUZEI CHIRURGICALE ASUPRA  
DENSITĂȚII MINERALE OSOASE ȘI OSTEOPOROZEI  
EFFECTS OF SURGICAL MENOPAUSE ON BONE  
MINERAL DENSITY AND OSTEOPOROSIS
- Rodica Catrinici, Cătălina Fărîmă, Diana Mitriuc, Maria Magdalena Gogu** **50** **Rodica Catrinici, Catalina Farima, Diana Mitriuc, Maria Magdalena Gogu**  
NAȘTEREA ASISTATĂ. PARTICULARITĂȚI DE  
EVOLUȚIE ȘI REZULTATE PERINATALE  
ASSISTED BIRTH. PARTICULARITIES OF EVOLUTION  
AND PERINATAL RESULTS
- Petrov Victor, Bursacovscaia Natalia, Caraus Tatiana, Grecu Chiril, Jitarciuc Alla, Horodișteanu Adela, Rotaru Cristina, Guțu Mihaela, Cojocari Victoria** **55** **Petrov Victor, Bursacovscaia Natalia, Caraus Tatiana, Grecu Chiril, Jitarciuc Alla, Horodisteanu Adela, Rotaru Cristina, Gutu Mihaela, Cojocari Victoria**  
MACROSOMIA FETALĂ CA MARCHERUL PREDICTIV  
AL BOLILOR NON-TRANSMISIVE ÎN PERIOADA  
MENOPAUZALĂ  
FETAL MACROSOMY AS THE PREDICTIVE MARKER  
OF NON-TRANSMISSIVE DISEASES IN THE  
MENOPAUSE PERIOD

**Pădure Valeriu, Petrov Victor, Opalco Igor, Grecu Chiril, Bursacovscaia Natalia, Botnari-Guțu Mihaela, Podolean Oxana, Bulbucici Cristina, Rotaru Cristina**  
INFLUENȚA FACTORILOR SOCIALI,  
COMPORTAMENTALI ȘI MEDICALI ASUPRA  
DEZVOLTĂRII BOLILOR NETRANSMISIBILE DE TIP  
HIPERTENSIV ÎN SARCINĂ

CAZ CLINIC

**Padure Valeriu, Petrov Victor, Opalco Igor, Grecu Chiril, Bursacovscaia Natalia, Botnari-Guțu Mihaela, Podolean Oxana, Bulbucici Cristina, Rotaru Cristina**  
THE INFLUENCE OF SOCIAL, BEHAVIORAL AND  
MEDICAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF  
NON-COMMUNICABLE HYPERTENSIVE DISEASES  
DURING PREGNANCY

CLINICAL CASE

**Ana Mișina**  
ATREZIA HIMENULUI COMPLICATĂ CU  
DEZVOLTAREA PIOCOLPOSULUI. CAZ CLINIC

**64 Ana Misina**  
IMPERFORATE HYMEN COMPLICATED WITH  
PYOCOLPOS. CLINICAL CASE REPORT

**Zinaida Sârbu, Viorica Coșpormac**  
PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI INFECȚIEI  
COVID-19 LA GRAVIDE. RAPORT DE CAZ CLINIC

**68 Zinaida Sarbu, Viorica Cospormac**  
PARTICULARITIES OF THE EVOLUTION OF COVID  
INFECTION 19 IN PREGNANT WOMEN. CLINICAL  
CASE REPORT

**Ana Mișina, Vergil Petrovici**  
ANGIOLEIOMIOM AL LIGAMENTULUI LARG AL  
UTERULUI. CAZ CLINIC

**74 Ana Misina, Vergil Petrovici**  
ANGIOLEIOMYOMA OF THE BROAD UTERINE  
LIGAMENT. CLINICAL CASE REPORT

**Ana Mișina, Vergil Petrovici**  
LEIOMIOM AL COLULUI UTERIN CU RETENȚIE  
ACUTĂ DE URINĂ. CAZ CLINIC

**78 Ana Misina, Vergil Petrovici**  
CERVICAL LEIOMYOMA WITH ACUTE URINARY  
RETENTION. CLINICAL CASE REPORT

REVIUL LITERATURII

LITERATURE REVIEW

**Ecaterina Gorceag, Angela Marian-Pavlenco, Zinaida Alexa**  
REVIUL UNOR RECOMANDĂRI ALE ASOCIAȚIEI  
AMERICANE PE GLANDA TIROIDĂ-2017 PENTRU  
DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT AL PATOLOGIEI  
TIROIDIENE ÎN TIMPUL SARCINII ȘI ÎN PERIOADA  
POST-PARTUM

**83 Ecaterina Gorceag, Angela Marian-Pavlenco, Zinaida Alexa**  
THE REVIEW OF SOME RECOMMENDATIONS OF  
THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION -2017  
FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF  
THYROID DISEASE DURING PREGNANCY AND THE  
POSTPARTUM

**Chiril Grecu, Victor Petrov, Igor Opalco, Valeriu Pădure**  
ROLUL METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN SARCINĂ

**89 Chiril Grecu, Victor Petrov, Igor Opalco, Valeriu Padure**  
THE ROLE OF LIPID METABOLISM IN PREGNANCY

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

WITH THE HELP OF THE PRACTITIONER

**Ana Mișina**  
ADEZIUNEA LABIALĂ LA ADOLESCENȚĂ

**96 Ana Misina**  
LABIAL ADHESION IN ADOLESCENT

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit **Categoria B**.

EDITORIAL BOARD

**President**, executive Chairman of the editorial board –  
**GLADUN Sergiu**, M.D., Director of the MCI  
**Vice President** – prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in  
medical sciences, professor, Head of the MCI  
**Vice President** – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate  
in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric  
Department of the MFU „N. Testemițanu”  
**Responsible Secretary** – **OPALCO Igor**, M.D., Senior  
Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala,  
Mihu Ion, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinițana  
Lilia, Stamatini Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu Silvia  
(România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine), Godovaneț  
Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia), Șifman Efim  
(Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia), Apostolis Athanasiadis  
(Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nežole Dvazdiene (Lithuania), Arunas Valiulis  
(Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România), Irina Nichitina (Russia), Vartanov  
Vladimir (Russia).

Adresa redacției:  
MD-2032, Republica Moldova,  
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207  
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998  
Certificat de înregistrare nr. 48  
Tiparul a fost executat la I.Ș. „Combinatul Poligrafic din Chișinău” sub com. 22002, tiraj: 400 ex.  
mun. Chișinău, str. Petru Movilă 35



## ARTICOLE ORIGINALE

© Olga Cernețchi<sup>1</sup>, Stela Adauji<sup>2</sup>, Silvia Stratulat<sup>3</sup>, Zinaida Sârbu<sup>1</sup>, Corina Iliadi-Tulbure<sup>1</sup>, Irina Sagaidac<sup>1</sup>, Liudmila Stavinskaia<sup>1</sup>

OLGA CERNEȚCHI<sup>1</sup>, STELA ADAUJI<sup>2</sup>, SILVIA STRATULAT<sup>3</sup>, ZINAIDA SÂRBU<sup>1</sup>, CORINA ILIADI-TULBURE<sup>1</sup>, IRINA SAGAIDAC<sup>1</sup>, LIUDMILA STAVINSKAIA<sup>1</sup>

# EDUCAȚIA MEDICALĂ CONTINUĂ ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII SEXUALE ȘI REPRODUCTIVE ÎN CONDIȚII COVID-19

<sup>1</sup> *Departamentul Obstetrică și Ginecologie*

<sup>2</sup> *Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”*

<sup>3</sup> *Catedra de biochimie și biochimie clinică*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

### SUMMARY

#### CONTINUING MEDICAL EDUCATION REGARDING SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH UNDER COVID-19 CONDITIONS

**Key word:** COVID-19 pandemic, continuing medical education, reproductive health.

The Covid-19 pandemic has a negative impact on all aspects of social life, including all levels of education and learning around the world. The current epidemiological situation has put all health education providers in an unprecedented situation and has led to significant changes in teaching approaches. In continuing medical education, several educational platforms such as Moodle, Google-Meet, Zoom, etc. are used. Within the Obstetrics and Gynecology Discipline, online courses in the field of reproductive and sexual health have been implemented. The article presents the results of the survey of 124 obstetricians and family doctors on the effectiveness, advantages and disadvantages of online education. According to the survey, 86.8% of doctors are satisfied with online learning methods.

### РЕЗЮМЕ

#### НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В ОБЛАСТИ СЕКСУАЛЬНОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ В УСЛОВИЯХ COVID-19

**Ключевые слова:** Пандемия Covid-19, непрерывное медицинское образование, репродуктивное здоровье.

Пандемия Covid-19 оказывает негативное влияние на все аспекты социальной жизни, включая все уровни образования и обучения во всем мире. Текущая эпидемиологическая ситуация привела к значительным изменениям в подходах к реализации непрерывного профессионального образования. В непрерывном медицинском образовании используются несколько образовательных платформ, таких как Moodle, Google-Meet, Zoom и др. В рамках дисциплины акушерства и гинекология подготовлены и проведены онлайн-курсы в области репродуктивного и сексуального здоровья. В статье представлены результаты анкетирования 124 акушеров-гинекологов и семейных врачей об эффективности, преимуществах и недостатках дистанционного обучения. Согласно опросу, 86,8% врачей выразили удовлетворение методами дистанционного обучения.

*Publicație realizată în cadrul proiectului „Consolidarea capacităților de instruire prin utilizarea platformelor E-learning la educația medicală continuă în contextul pandemiei COVID-19”*

**Introducere.** La 31 ianuarie 2020, Directorul General al Organizației Mondiale a Sănătății a declarat izbucnirea bolii coronavirus 2019 (COVID-19) drept o urgență de sănătate publică la scară internațională. În Republica Moldova primul caz a fost confirmat pe 07 martie 2020. A urmat o perioadă de izolare și declararea stării de urgență în sănătatea publică. Trebuie să recunoaștem, că pandemia de COVID-19 este mult mai mult decât o criză de sănătate – ea afectează întreaga țară și toate aspectele vieții sociale și economice. Pandemia COVID-19 a avut un impact fără precedent asupra tuturor nivelurilor de educație și învățare din întreaga lume [1].

Odată cu instituirea pandemiei COVID-19 la nivel global, transformările în sistemul educațional au evoluat în câteva luni mai mult decât în ultima jumătate de secol. Situația epidemiologică actuală a pus toți furnizorii de educație medicală într-o situație fără precedent și a condus la schimbări semnificative în abordările de predare. Orientările obligatorii de a respecta distanța socială au catalizat transformarea instruirii cu prezență fizică într-un model de predare complet on-line. În prezent, sistemul de învățare la distanță este susținut de o gamă largă de platforme și instrumente pentru a sprijini procesul educațional într-o pandemie. Datorită varietății tipurilor de tehnologii informaționale, formele tradiționale educațional-didactice sunt treptat înlocuite, menținând în același timp o comunicare interactivă eficientă între profesori și beneficiari. Acest fapt a necesitat o reacție rapidă a personalului medical, studenților și profesorilor la noile condiții create, iar toate resursele intelectuale interne au fost mobilizate pentru instruirea la distanță.

Astfel, învățământul la distanță (ÎD) are deja o lungă tradiție și coexistă în paralel cu modurile tradiționale de învățământ. El este considerat ca fiind cea modalitate de transmitere a cunoștințelor, ce caută să reducă barierele de timp și spațiu în procesul de învățare, fiind o alternativă modernă de învățământ superior, prin care se asigură posibilități de formare inițială, perfecționare sau reconversie profesională pentru o largă categorie de cetățeni, fără întreruperea activității lor profesionale.

Conceptul de ÎD nu poate fi aplicat și implementat identic pentru toate domeniile și specialitățile. Instruirea și formarea specialiștilor pentru Domeniul Sănătate la toate nivelurile de studii este strict reglementată la nivel național și internațional.

Conform Directivei 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului, art. 28 instruirea specifică în medicina generală este mai mult practică decât teoretică [2].

În Republica Moldova procesul de educație medicală și farmaceutică continuă să realizează în conformitate cu prevederile ordinului Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale și se realizează prin [3]:

1. *educație formală* – programe de educație medicală și farmaceutică continuă, care asigură dezvoltarea competențelor profesionale și, în dependență de specialitatea lucrătorului medical și al farmacistului, se realizează prin:

- cursuri cu frecvență și prezența lucrătorilor medicali în auditoriu/baze clinice;
  - instruire la distanță – cursuri on-line cu utilizarea tehnologiilor informaționale, comunicaționale și platformelor e-learning, care pot fi parcurse comod și fără întreruperea activităților profesionale și necesitatea deplasării;
  - cursuri în teritoriu cu deplasarea furnizorului de EMC la locul de muncă al lucrătorilor medicali;
  - cursuri mixte – cu realizarea prelegerilor on-line și lucrările practice în auditoriu/baze clinice;
  - cursuri intensive cu durata de 10 ore zilnic;
  - diverse tipuri de module interactive de instruire, ținând cont protocoalele/recomandările clinice, principiile medicinei bazate pe dovezi și prestarea serviciilor farmaceutice;
2. *educație nonformală* – activități de instruire, realizate de către asociații/ societăți profesionale medicale și farmaceutice necomerciale: conferințe, simpozioane, seminare, master-clas, școli de vară/iarnă pentru medicii/farmaciiști practicieni, webinarii, workshop-uri, ateliere de lucru etc.);
  3. *autoeducare* – activitate cognitivă individuală;

Metodele interactive de predare și platformele on-line au fost implementate pentru instruirea universitară și postuniversitară desfășurată la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, inclusiv pentru educația medicală continuă.

Ca rezultat al unui parteneriat convenit cu Fondul Națiunilor Unite pentru Populație (UNFPA) și Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii (IEESR), Universitatea beneficiază de instruire gratuite la distanță privind Consultația contraceptivă virtuală (Virtual Contraceptive Consultation - VIC) – un pachet de învățare interactivă pentru planificarea familială bazată pe dovezi. Acest curs a permis diversificarea opțiunilor educaționale în domeniul respectiv și atragerea mai multor studenți, medici-rezidenți, tineri specialiști, precum și medici de la treapta asistența medicală primară, medici obstetricieni și ginecologi, care să-l urmeze și să obțină certificate cu credite de educație medicală continuă. Cursul are trei componente: Învățare, Testare și Practică. VIC utilizează informațiile bazate pe dovezi ale Organizației Mondiale a Sănătății, precum și resurse elaborate de UNFPA și alte organizații internaționale. Astfel, VIC este un concept promovat prin învățământul la distanță și are drept scop oferirea suportului în crearea capacităților instituționale în domeniul planificării familiale bazate pe drepturi, printr-un pachet de învățare interactivă pentru planificarea familială axată pe dovezi. Totodată, acesta dezvoltă capacitatea furnizorilor de servicii prin utilizarea tehnologiilor moderne, ce completează cursurile tradiționale de planificare familială și oferă flexibilitatea și avantajele unui mediu de învățare on-line. Un alt curs on-line promovat în cadrul USMF este Managementul lanțului de aprovizionare cu contraceptive, care



vine să completeze cursul precedent cu informații utile și practice.

Departamentul Obstetrică și Ginecologie și Catedra de medicină de familie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” au dezvoltat un curs on-line cu genericul „Pachetul inițial minim de servicii de sănătate sexuală și reproductivă în situații de criză umanitară, situații excepționale sau urgențe de sănătate publică”, în parteneriat cu UNFPA în Republica Moldova și Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Modulul de instruire a fost elaborat în conformitate cu cele mai recente recomandări internaționale, fiind integrat în programul de învățământ pentru medicii de familie și pentru medicii obstetricieni-ginecologi. În cadrul lui se discută acțiunile de coordonare și colaborare interdisciplinară pentru a răspunde la necesitățile populației din perspectiva sănătății sexuale și reproductive în situații de criză umanitară, situații excepționale sau urgențe de sănătate publică. Totodată, se evidențiază importanța prevenirii morbidității și mortalității materne și neonatale, a prevenirii violenței și asigurării la necesitate a managementului clinic al cazurilor de abuz sexual, oferirii accesului la servicii de planificare familială și mijloace de contracepție, la fel și la servicii de avort în siguranță, de prevenire a infecțiilor cu transmitere pe cale sexuală, inclusiv a infecției HIV.

Astfel, serviciile de sănătate sexuală și reproductivă fac parte din serviciile esențiale de sănătate. În cazul situațiilor de criză umanitară, situații excepționale sau urgențe de sănătate publică, cum ar fi pandemia COVID-19, este imperativ de a asigura personalul medical cu cunoștințe temeinice în domeniul vizat, utilizând platforme de învățământ la distanță.

**Scopul lucrării** constă în aprecierea rezultatelor educației medicale continuă în domeniul sănătății sexuale și reproductive prin implementarea educației la distanță în condiții Covid-19.

**Materiale și metode.** Pentru realizarea scopului propus au fost chestionați 124 medici înscriși la cursurile EMC

(educație medicală continuă) în cadrul Disciplinei de obstetrică și ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada martie 2020 - martie 2021. Chestionarul a inclus atât întrebări pentru a determina capacitățile de autoinstruire a medicilor, cât și aprecierea gradului de satisfacție prin învățământul la distanță în starea de pandemie Covid - 19.

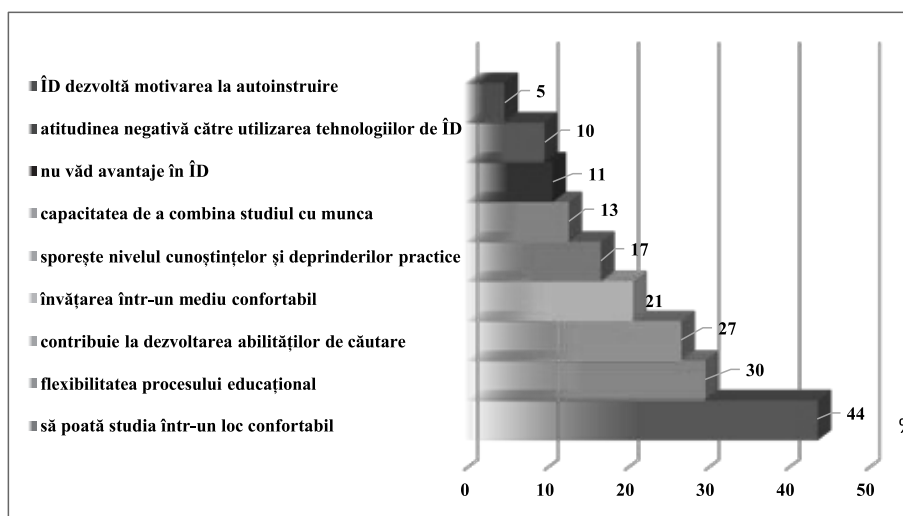
**Rezultate și discuții.** În lotul de studiu au fost incluși 124 medici, care au fost documentați la ciclurile de perfecționare în cadrul Disciplinei de obstetrică și ginecologie. Dintre ei - 82% au constituit medici obstetricieni ginecologi și 18% - medici de familie.

Vârsta medie a medicilor chestionați a constituit 48,2 + 3,15 ani. Vechimea în muncă - 24,2 ani.

În procesul de evaluare prin chestionare privind învățământul la distanță la întrebarea „Ce probleme rezolvă învățământul la distanță?”, 44% consideră important să poată studia într-un loc confortabil, cu extinderea cercului de comunicare, 27% au remarcat că ÎD contribuie la dezvoltarea abilităților de căutare și sporirea gradului de asimilare a informației noi, 5% - ÎD dezvoltă motivarea la autoinstruire, 17% - sporește nivelul cunoștințelor și deprinderilor practice, iar 10% din respondenți au menționat atitudinea negativă către utilizarea tehnologiilor de ÎD.

La întrebarea „Care sunt avantajele învățământului la distanță?”, participanții la studiu consideră că principalele avantaje ale învățământului on-line sunt flexibilitatea procesului educațional (30%), învățarea într-un mediu confortabil (21%), capacitatea de a combina studiul cu munca (13%). Totodată 11% respondenți nu văd avantaje în ÎD.

La întrebarea „Care sunt dezavantajele învățământului la distanță?”, 85% din medicii chestionați au răspuns - „discutarea cazurilor chimice fără examinarea pacienților”, 55% - imposibilitatea dezvoltării de deplin a deprinderilor practice, 65% - imposibilitatea vizualizării tehnologiilor de asistență medicală, 24% - motivația mică pentru studii din cauza lipsei contactului direct cu profesorul.



Figură. Rezultatele sondajului privind instruirea la distanță

Dintre formele folosite în cadrul ÎD 82% au apreciat eficacitatea webinarilor, 94% – seminarelor interactive pe platforma Google-meet, 12% – prin e-mail și numai 5% – prin telefon.

La întrebarea despre gradul de cunoaștere a tehnologiilor informaționale până la înscrierea la cursurile EMC 35% – au menționat abilitățile de utilizare a Internetului și e-mail, 25% – au mai participat la webinar on-line, 10% – au participat la instruirea on-line, organizate de alți furnizori EMC. În urma sondajului efectuat, 86,8% dintre medici sunt satisfăcuți de metodele de învățare la distanță.

Scopul principal al EMC a fost descris de Levine D.M. ca „menținerea și îmbunătățirea performanței clinice” [4]. Davis N. et al. au arătat, că obiectivele de învățare sunt largi și variază de la dobândirea de cunoștințe la aprofundarea problemei, la schimbarea atitudinii [5, 6]. Creșterea cunoștințelor academice nu ar trebui să fie obiectivul principal al educației continue (medicale). Ele sunt semnificative numai atunci, când cunoștințele dobândite oferă de fapt o oportunitate pentru schimbări în practică. Cunoștințele academice care leagă cu succes lumea și practica de zi cu zi nu ar trebui, așadar, să fie formale și abstracte [7, 8]. Interacțiunea suficientă între persoana care învață și realitatea cotidiană este o caracteristică esențială a unui proces de învățare de succes. În organizarea EMC, ar trebui acordat suficient timp conexiunilor cu practica clinică. În cadrul organizării EMC, trebuie acordată atenție și faptului că profesioniștii au stiluri și obiective de învățare diferite [9, 10].

Conceptele educaționale folosite în procesul instruirii e-Learning și învățământului virtual sunt: instruire, învățare, predare, tutorat și educație [11].

De-a lungul timpului, baza teoretică pentru EMC a fost puternic influențată de opiniile cadrelor științifico-didactice și cercetătorilor asupra conceptului de „învățare”. Teoria învățării pentru adulți, andragogia, devine standardul în funcție de care EMC este măsurată și evaluată. Andragogia sugerează că adulții au necesități și stiluri de învățare foarte diferite în comparație cu copiii și adolescenții. Knowles MS. a identificat șase principii în teoria învățării pentru adulți, care au fost, de asemenea, integrate în alte teorii ale învățării [12]:

- adulții sunt *orientați spre rezultate* și manifestă o mare necesitate de a cunoaște: de ce este important să învățăm ceva, ce trebuie să facem pentru a învăța și care este spectrul informațional de cunoaștere?
- adulții sunt *autonomi*: le place să poată exercita controlul asupra tehnicilor și obiectivelor din cadrul învățării;
- adulții au o vastă *experiență de viață și cunoștințe de bază*, pe care trebuie să le conecteze cu conținutul studiat. Experiențele anterioare ale cursantului adult au, de asemenea, un impact asupra procesului de învățare, oferind diferențe individuale, creând prejudecăți și oferind o identitate adultului;
- adulții sunt *orientați spre relevanță*. Ei trebuie să aibă un motiv de a învăța, de exemplu, situația lor profesională creează o anumită nevoie de învățare. Acest fapt este legat de disponibilitatea de a învăța;

- adulții sunt, în general, *pragmatici*. Ei învață mai bine atunci când cunoștințele sunt prezentate într-un context din viața reală.

În cadrul EMC o importanță deosebită are formatul educațional, care a evoluat mult în timp. Învățarea legată de practica clinică, sesiunile educaționale interactive și evenimentele de sensibilizare sunt recunoscute ca fiind cele mai eficiente, precum și strategiile care combină mai multe intervenții educaționale:

- *Cursurile de contact (metodele tradiționale)*. Aceste metode utilizate frecvent includ prelegeri, lecții practice și difuzarea materialelor tipărite, cum ar fi cursurile și ghidurile clinice. Eficacitatea metodelor tradiționale de predare poate să fie îmbunătățită prin creșterea interacțiunii și a relevanței practicii clinice prin utilizarea materialelor explicative bazate pe cazuri. Oferirea informației teoretice, fără reflectarea aspectelor clinice, pare să aibă în general un impact limitat asupra abilităților clinice și a cunoștințelor.
- *Conferințele tradiționale* pot contribui la creșterea cunoștințelor, abilităților sau schimbărilor de atitudine, dar s-au dovedit a avea puțin succes în ceea ce privește modificarea efectivă (directă) a performanței clinice a medicilor sau îmbunătățirea îngrijirii pacienților. Metodele interactive sunt mai eficiente în ceea ce privește performanța clinică și calitatea îngrijirii. Acest fapt se explică prin aplicarea imediată a cunoștințelor și abilităților dobândite în practică, urmată de evaluare, discuție sau confirmare într-o sesiune ulterioară.
- *Cursurile on-line*. Atunci când aleg un curs on-line, medicii acordă cea mai mare importanță calității conținutului, urmată de gradul de accesibilitate on-line, ușurința de utilizare și cea de a obține un credit pentru participarea la curs. Cele mai puțin apreciate caracteristici ale unui curs on-line sunt cerința de a descărca materiale suplimentare, urmată de lipsa de interacțiune. Cook D.A. a indicat că interactivitatea, exercițiile practice, repetarea și feedback-ul în cadrul unui curs on-line par a fi asociate cu rezultate mai bune ale învățării. Utilizarea studiilor de caz pare, de asemenea, semnificativă. Interactivitatea, oportunitatea discuțiilor on-line și materialele audio sporesc satisfacția profesioniștilor [13]. Avantajele unui curs on-line (de exemplu, programul flexibil, învățarea individualizată, metodă alternativă de învățare etc.) trebuie să depășească dezavantajele (de exemplu, izolarea socială, costurile, problemele tehnice etc.).

Bineînțeles, pentru un medic dezvoltarea abilităților practice necesită un contact direct cu profesorul, dar pregătirea teoretică și exercițiul de luare a deciziilor pot avea loc de la distanță.

Învățământul la distanță nu poate fi înlocuit cu sinonimul „cu frecvență redusă”. Învățământul la distanță se distinge printr-un sistem mai convenabil de furnizare a informațiilor, utilizarea noilor tehnologii în procesul de



învățare, care permite extinderea geografiei participanților la curs și, de asemenea, extinderea gamei tematice a cursurilor predate fără a reduce calitatea acestora.

ÎD devine din ce în ce mai solicitat în sistemul postuniversitar de educație medicală. Pentru unele poziții este chiar lider în acest sistem, deoarece medicul, având deja competențe profesionale în domeniul problemei studiate, are ocazia să-și continue educația fără a întrerupe munca.

Această abordare în sistemul de dezvoltare profesională a lucrătorilor medicali trebuie diferențiată în funcție de profilul medical. Totodată implementarea ÎD necesită nu numai dezvoltarea de noi mijloace didactice, dar și o revizuire a normei didactice a profesorilor.

Necesitatea învățământului la distanță în medicina nu este dictată doar de cerințele timpului, pandemia Covid-19, dar este determinată de beneficiarii-medicii încadrați în câmpul muncii. Principala sarcină pe care o rezolvă astăzi învățarea la distanță este continuitatea educației medicale. Totodată învățământul la distanță are caracteristici specifice comparativ cu formele educaționale tradiționale:

- *eficiența*: posibilitatea de a obține o instruire profesională într-un interval de timp mai scurt, ținând cont de aptitudinile participanților la curs;
- *flexibilitate*: capacitatea de a primi servicii educaționale într-un loc confortabil, indiferent de locația instituției de învățământ;
- *compatibilitate*: instruirea directă la locul de muncă;
- *acoperire*: implicarea unui număr mare de participanți și utilizarea surselor informaționale variate;
- *tehnologie*: utilizarea pe scară largă a tehnologiilor informaționale și telecomunicațiilor;
- *egalitatea socială*: șanse egale în obținerea educației profesionale.

Programele de formare pentru învățarea la distanță trebuie concepute ținând seama de faptul că medicii sunt lucrători activi, încadrați în sistemul de sănătate, ocupați în serviciul de urgență. În pofida conștientizării de către medici a necesității formării profesionale, dobândirii de competențe și schimbului de experiență există factori motivanți și demotivanți care determină în continuare disponibilitatea și dorința de autodezvoltare și autoinstruire. De remarcat că medicii tineri dezvoltă capacități și sunt mai pregătiți pentru instruirea la distanță, precum și într-o măsură mai mare, ei sunt capabili să lucreze independent pe platformele de tehnologii informaționale.

În urma sondajului efectuat, 86,8% dintre medici sunt satisfăcuți de metodele de învățare la distanță.

În **concluzie**, învățământul la distanță cu utilizarea platformelor educaționale on-line oferă oportunitatea de a urma un curs de instruire fără a părăsi locul de muncă, un acces larg la resursele educaționale autohtone și mondiale. Totodată această formă de învățământ permite elaborarea programelor educaționale unice, reieșind din necesitățile și nivelul de calificare a personalului medical,

creșterea potențialului educațional al comunității medicale, satisfacerea necesităților specialiștilor în educație continuă pe parcursul vieții.

## BIBLIOGRAFIE

1. Învățământul și situația COVID-19 în Republica Moldova. Grupul Operațional pentru Educație ONU cu privire la situația COVID-19, Seria documentelor tematice. 2020, 45 p.
2. Directiva 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 septembrie 2005 privind recunoașterea calificărilor profesionale
3. Ordinul MSMPS nr. 1048 din 12.11.2020 „Cu privire la reglementarea sistemului național de educație medicală și farmaceutică continuă”
4. Levine DM, Barsky AJ. Trends in medical education research: past, present, and future. *Journal Med. Educ.*, 1974;49:129–36.
5. Davis N. et al. Continuing medical education: AMEE Education Guide No 35. *Med. Teach.*, 2008;30:652–66. doi:10.1080/01421590802108323
6. Dowling S, Last J, Finnigan H, Cullen W. Continuing education for general practitioners working in rural practice: a review of the literature. *Educ. Prim. Care.*, 2018 May;29(3):151-165. doi: 10.1080/14739879.2018.1450096.
7. Van Nieuwenborg L., Goossens M. Continuing medical education for general practitioners: a practice format. *Postgrad. Med. Journal*, 2016 apr;92(1086):217-22. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133662. epub 2016 feb 5.
8. Яшина Л. И. Дистанционное обучение в вузе: содержание и технологии. В: Вестник Сургутского государственного педагогического университета. 2019. № 1, с. 142-147.
9. Демина Н.В., Сабанова Л.В., Сабанова В.А. Видеоконференции и дистанционное обучение как основные виды телемедицинских услуг. Концепт., 2019. № V2, с. 1-6.
10. Xiberta P, Boada I, Thió-Henestrosa S, Ortuño P, Pedraza S. Introducing Online Continuing Education in Radiology for General Practitioners. *Journal Med. Syst.* 2020 Jan 16;44(3):55. doi: 10.1007/s10916-019-1499-7. PMID: 31950280
11. Dobrițoiu Maria, Corbu Corina, Guță Anca, Urdea Gheorghe, Bogdanffy Lorand. Instruire Asistată de Calculator și Platforme Educaționale On-Line. Ed. Universitas, Petroșani, 2019, 223 p. ISBN 978-973-741-631-5
12. Knowles MS., Holton EF., Swanson RA. *The Adult Learner: The definitive classic in adult education and human resource development.* Routledge. 2014, 22 p.
13. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, et al. Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Acad. Med.*, 2010; 85: 909–22. doi:10.1097/ACM.0b013e3181d6c319

VALENTIN FRIPTU, OLEINIC VERA

## ROLUL FACTORILOR INDUCTIBILI DE HIPOXIE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL PREECLAMPSIEI

USMF "Nicolae Testemițanu", Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană

### SUMMARY

#### THE ROLE OF INDUCIBLE HYPOXIA FACTORS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA

**Key words:** preeclampsia, biochemical markers, HIF.

*Introduction:* Preeclampsia remains a major problem in obstetrics because it is associated with high rates of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. In some cases, preeclampsia can be complicated by HELLP syndrome or eclampsia, thus endangering the life of the mother and fetus.

*Aim of the study:* Presentation of the literature review on the subject of inducible hypoxia factors (HIF) in preeclampsia, based on recent literary data.

*Materials and methods:* Literary sources were selected from the Google School and PubMed databases. Through the keywords: preeclampsia, biomarkers, HIF, articles published in the last year were selected.

*Results:* HIFs are transcription factors that play a key role in regulating the response to hypoxia, and are associated with the pathogenesis of preeclampsia. For complicated preeclampsia tasks, HIF-1 $\alpha$  expression remains abnormally high, so analysis of the literature data shows that HIF is a potential new biomarker, and can provide a theoretical basis for the prevention and treatment of preeclampsia.

### РЕЗЮМЕ

#### РОЛЬ ФАКТОРОВ ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОКСИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Ключевые слова:** преэклампсия, биохимические маркеры, HIF.

*Введение:* Преэклампсия остается серьезной проблемой в акушерстве, поскольку связана с высокими показателями заболеваемости и смертности матерей и плода во всем мире. В некоторых случаях преэклампсия может осложняться HELLP-синдромом или эклампсией, что ставит под угрозу жизнь матери и плода.

*Цель исследования:* Представление обзора литературы по вопросу факторов индуцируемой гипоксии (HIF) при преэклампсии, основанный на последних литературных данных.

*Материалы и методы:* Литературные источники были выбраны из баз данных Google School и PubMed. По ключевым словам: преэклампсия, биомаркеры, HIF, отбирались статьи, опубликованные за последний год.

*Результаты:* HIF представляют собой факторы транскрипции, которые играют ключевую роль в регуляции реакции на гипоксию и связаны с патогенезом преэклампсии. Для сложных задач преэклампсии экспрессия HIF-1 $\alpha$  остается аномально высокой, поэтому анализ литературных данных показывает, что HIF является потенциальным новым биомаркером и может обеспечить теоретическую основу для профилактики и лечения преэклампсии.

**Introducere.** Preeclampsia este o tulburare eterogenă care afectează 3-5% din toate sarcinile, și este asociată cu rată mare de deces matern și perinatal având o prevalență mai ridicată în țările în curs de dezvoltare. [1, 2]. Preeclampsia se caracterizează prin creșterea tensiunii arteriale (TA)  $\geq 140/90$  mm/Hg, proteinurie  $\geq 300$  mg într-o colecție de

24 h, care apare *de novo* după 20 de săptămâni de gestație, însoțită de una sau mai multe caracteristici: disfuncții ale organelor materne (incluzând implicarea hepatică, renală, neurologică) și disfuncția utero-placentară, cum ar fi restricția de creștere intrauterină a fătului și/sau ecografia Doppler anormală a arterelor uterine. Nivelurile

tensiunii arteriale între 140/90 mm/Hg și < 160/110 mm/Hg sunt considerate hipertensiune non-severă în timpul sarcinii. Un nivel al tensiunii arteriale > 160/110 mm/Hg se asociază cu un risc sporit de accident vascular cerebral matern și, prin urmare, e considerat pragul de diagnosticare a hipertensiunii arteriale severe în timpul sarcinii. [3] Preeclampsia poate fi cu debut precoce < 34 săptămâni sau cu debut tardiv ≥ 34 săptămâni de gestație, și severitate: ușoară, severă sau suprapusă. [4]

Preeclampsia poate prezenta manifestări, cum ar fi edeme, cefalee, tulburări de vedere sau dureri abdominale superioare. Cursul său clinic poate varia foarte mult, și includ complicații materne, cum ar fi hemoragia cerebrală, hemoliza crescută a enzimelor hepatice cu trombocite scăzute (HELLP), edem pulmonar, coagulare intravasculară diseminată sau insuficiență renală, și complicații fetale, cum ar fi nașterea prematură, hemoragie intraventriculară, enterocolită necrotică, sindromul de detresă respiratorie. [5]

Una dintre cele mai severe complicații ale gestației cu afectare predominant hepatică este sindromul HELLP - o variantă a microangiopatiei trombotice, manifestată clinic prin hemoliză liberă în serul sanguin și urină, niveluri crescute de enzime hepatice și trombocitopenie. Tromboza arteriolară și capilară, care stă la baza patogenezei microangiopatiei trombotice, duc la depunerea de fibrină în sinusurile hepatice, stenoza arterei hepatice și, în consecință, o scădere a fluxului sanguin portal și afectarea organelor ischemice. Astfel, în ficat apar modificări morfologice grave, care duc la afectarea funcției sale și determină rezultatul și consecințele pe termen lung ale sindromului HELLP amânat. Frecvența ridicată precum și decesele pe fonul preeclampsiei severe și sindromului HELLP, se datorează dezvoltării fulgerătoare a acestei complicații, insuficienței hepatice cu progresie rapidă, precum și diagnosticului întârziat și subestimării de severitatea stării femeii. [6]

Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) și Institutul Național pentru Îngrijire și Excelență în Sănătate (NICE) recomandă identificarea pacienților care prezintă un risc crescut de a dezvolta preeclampsie pe baza istoricului lor medical, pentru a preveni apariția complicațiilor severe materne și fetale. [7]

**Scopul.** Prezentarea reviuului literaturii la tema factorii inductibili de hipoxie (HIF) în preeclampsie, pe baza datelor literare recente.

**Materiale și metode.** Cercetarea s-a efectuat colectând surse literare din bazele de date Google School și PubMed, prin intermediul cuvintelor cheie: preeclampsie, biomarkeri, HIF, au fost selectate 85 de articole publicate în anii 2020-2021, din care ulterior au fost selectate 15 articole care au prezentat interes mai sporit.

**Rezultate.** Diagnosticul preeclampsiei în practica clinică determină anumite dificultăți din cauza nespecificității simptomelor, polimorfismului tabloului clinic și

discrepanței dintre severitatea simptomelor clinice și severitatea leziunilor multiple de organe. Acest lucru duce la o subestimare a severității preeclampsiei și la o cantitate insuficientă de măsuri diagnostice și terapeutice. În același timp, în practica clinică, poate exista un supradiagnostic al preeclampsiei din cauza nespecificității simptomelor sale și a labilității mari a indicatorilor de tensiune arterială la femeile însărcinate. În acest sens, diagnosticul precis și predicția preeclampsiei sunt de mare importanță pentru obstetrica practică. [8]

Etiologia preeclampsiei rămâne necunoscută, dar se crede că este consecința afectării invaziei trofoblastice a arterelor spiralate materne din cauza unui dezechilibru între nivelurile factorilor angiogeni și stresul oxidativ indus de hipoxie. Conform studiilor anterioare, o invazie placentară defectuoasă duce la insuficiență uteroplacentară și este asociată cu rezultate compromise pentru sarcină, cum ar fi restricția de creștere a fătului și preeclampsia, în special în timpul formei precoce și severe a acestei afecțiuni. [7] Placenta este un organ multifuncțional, a cărei structură și funcție adecvate sunt esențiale pentru o sarcină de succes și fără probleme. Dovezile tot mai mari susțin opinia conform căreia preeclampsia este în primul rând o boală disfuncțională placentară. [9]

Astfel, întregul proces de dezvoltare placentară este un proces complex, reglat, în care fiecare tip de celulă trebuie să răspundă dinamic micromediului și să-și îndeplinească funcția finală. S-a demonstrat că hipoxia este asociată cu mai multe tulburări ale sarcinii. Cu toate acestea, efectele nocive ale hipoxiei apar mai ales în timpul gestației de la mijlocul până la sfârșitul perioadei. De fapt, în stadiile incipiente ale unei sarcini sănătoase, disponibilitatea oxigenului în uter este în mod normal limitată din cauza circulației sanguine scăzute. Acest micromediu hipoxic este esențial pentru ca celulele stem trofoblaste să mențină homeostazia, să prevină deteriorarea ADN-ului și să se diferențieze selectiv. [10, 11, 12]

În prezent, cercetările se concentrează pe găsirea de noi markeri care au valoare predictivă ridicată pentru a oferi intervenție timpurie pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea. Multe teste de screening, cum ar fi cele care folosesc markeri biochimici și markeri cu ultrasunete, au fost investigate dacă poate prezice preeclampsia sau nu, valid și potrivit pentru utilizarea clinică de rutină. Unii din markerii promițători pentru prevenirea și diagnosticul preeclampsiei, menționați tot mai des în literatura internațională recentă sunt factorii inductibili de hipoxie (HIF).

Când celulele sunt expuse la hipoxie, un răspuns celular primar este inducerea HIF. HIF este un regulator transcripțional global care controlează expresia a peste 1000 de proteine prin legarea elementelor de răspuns hipoxic (HRES) în regiunea de reglare a genei. De asemenea, mediază funcția mitocondrială prin reglarea trecerii metabolice de la procesul de fosforilare oxidativă la glicoliză prin semnalizare prin receptorii extracelulari

de adenzină. Astfel, HIF poate afecta multe procese celulare în timpul hipoxiei, cum ar fi angiogeneza, migrarea/invasia celulelor, metabolismul celular și funcția celulelor imune.

Factorii inductibili de hipoxie (HIF) sunt factori de transcripție care joacă un rol cheie în reglarea răspunsului la hipoxie in vivo. HIF-1 $\alpha$  și HIF-2 $\alpha$  placentare sunt strâns asociate cu patogeneza preeclampsiei prin reglarea expresiei moleculelor asociate preeclampsiei. [13] Nivelurile HIF-1 $\alpha$  sunt reduse rapid în condiții normale de oxigen. Dar acestea sunt crescute în medii hipoxice. Placentația se dezvoltă într-un mediu cu oxigen scăzut în timpul sarcinii timpurii înainte de 10 săptămâni de gestație, când există un flux sanguin limitat în spațiul intervilos. HIF-1 $\alpha$  este suprareglat pentru a menține trofoblastele într-un fenotip proliferativ, neinvaziv și imatur. După aceea, fluxul sanguin intervilos este crescut la 10-12 săptămâni de gestație, ceea ce duce la condiții normoxice și la niveluri mai scăzute de HIF-1 $\alpha$ . Are loc diferențierea trofoblastelor extraviloză și acestea invadează fiziologic segmentul miometrial al uterului. Pentru sarcinile complicate de preeclampsie, expresia HIF-1 $\alpha$  rămâne anormal de crescută, iar dezvoltarea trofoblastelor rămâne oprită într-un stadiu imatur, provocând o invazie superficială a trofoblastului. [14, 7] Având în vedere faptul că tensiunea oxigenului crește în mod normal după 10-12 săptămâni de gestație și că fătul crește în principal în această perioadă, activarea persistentă a HIF prin persistența unui mediu scăzut de oxigen în placenta legată de placentația anormală ar afecta formarea sincițiului, prin urmare inducerea disfuncției placentare și compromiterea creșterii fetale. [14]

Studii anterioare au indicat că familia de factori de transcripție HIF (HIF- $\alpha$  și HIF- $\beta$ ) joacă rol esențial în adaptarea celulară, migrarea celulelor și semnalizarea în normoxie. HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  și HIF-3 $\alpha$  sunt trei paralogi ai HIF- $\alpha$  la om. HIF-1 $\alpha$  și HIF-2 $\alpha$  sunt activate în hipoxie, iar activitățile lor reglează transcripția trofoblastică și promovează invazia trofoblastelor. [1, 15]

Receptorii de adenzină conțin elemente de răspuns la hipoxie în regiunile lor promotore, în plus, expresia ADORA2A și ADORA2B este indusă de HIF-1 $\alpha$  și HIF-2 $\alpha$  în condiții hipoxice în celulele endoteliale și imune. Transcripția CD73, care transformă AMP în adenzină, este indusă și de HIF-1 $\alpha$ . În plus, în CKD, HIF-1 $\alpha$  joacă un rol esențial în patogeneză prin reglarea semnalizării adeno-sinusului prin inducerea expresiei CD73 și ADORA2B. În ceea ce privește preeclampsia, HIF-1 $\alpha$  avansează fiziopatologia preeclampsiei prin inducerea reglării în sus a CD73 și ADORA2B placentare și, astfel, promovând semnalizarea adenzinei. [13, 15] S-a emis ipoteza că în timpul hipoxiei, creșterea HIF-1 $\alpha$  în ser la femeile însărcinate contribuie la dezvoltarea preeclampsiei. [1, 15] Astfel familia HIF joacă rol cheie în procesul de apariție al preeclampsiei, iar HIF-1 $\alpha$  și HIF-2 $\alpha$  sunt doi reglatori principali. [1, 10]

**Concluzii.** Preeclampsia este o afecțiune caracteristică sarcinii, și este asociată cu complicații grave materne și fetale. Una din ipotezele principale de apariție a preeclampsiei este consecința afectării invaziei trofoblastice a arterelor spiralate materne, fiind urmată de o stare de hipoxie. Studiind datele literare internaționale recente, s-au dovedit a fi promițători biomarkerii familiei HIF pentru diagnosticul precoce al preeclampsiei, și pentru aprecierea stării de gravitate, deoarece HIF joacă un rol cheie în reglarea răspunsului la hipoxie, și au un nivel crescut în preeclampsie.

## BIBLIOGRAFIE

1. Hongmei Qu, Qun Yu, Bei Jia et al. HIF-3 $\alpha$  affects preeclampsia development by regulating EVT growth via activation of the Flt-1/JAK/STAT signaling pathway in hypoxia. *Molecular medicine reports*. 68. 2021. 1-3 p.
2. Rong-Quan Gong, Abdifatah Mohamed Nuh, Heng-Shan Cao. Roles of exosomes-derived lncRNAs in preeclampsia. *Journal Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. 132-138 p.
3. Valentin Friptu, Vera Oleinic. Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. *Academos*. 1. 2020. 34-35 p.
4. Nathalie Auger, Nancy Low, Gilles Paradia et al. Preeclampsia and the longitudinal risk of hospitalization for depression at 28 years. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 56. 2021. 429-436 p.
5. Lisa Antonia Dröge, Frank Holger Perschel, Natalia Stütz et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension*. 77(2). 2021. 461-471 p.
6. Федюнина И.А., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Асланов А.Г. Возможности неинвазивной диагностики поражения печени у беременных с преэклампсией и HELLP-синдромом. *Акушерство и Гинекология* №6 / 2021. 73-74 p.
7. Wasinee Tianthong and Vorapong Phupong. Serum hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and uterine artery Doppler ultrasound during the first trimester for prediction of preeclampsia. *Scientific Reports*. 2021. 1-2 p.
8. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О. и др. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. *Акушерство и Гинекология* №7 / 2021. 195-198 p.
9. Shen W. T, Huang Y, Zhang Q. et al. SCH58261, the antagonist of adenosine A2A receptor, alleviates cadmium-induced preeclampsia via sirtuin-1/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  pathway in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 24(21). 2020. 10941-10944 p.



10. Hui Zhao, Ronald J. Wong and David K. Stevenson. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(18). 2021. 1-4 p.
11. Ningxia Sun, Huaiyan Chen, Yan Ma et al. H3K4me3-Mediated Upregulation of LncRNA-HEIPP in Preeclampsia Placenta Affects Invasion of Trophoblast Cells. *Frontiers in Genetics*. 11. 2020. 8 p.
12. Yinguang Xie, Haining Zhao, Pengli Luo et al. Downregulation of HIF-2 $\alpha$  Enhances Apoptosis and Limits Invasion in Human Placental JEG-3 Trophoblast Cells. *Reproductive Sciences*. 28. 2021. 2710-2717 p.
13. Takayuki Iriyama, Seisuke Sayama and Yutaka Osuga. Role of adenosine signaling in preeclampsia. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology*. 2021. 6 p.
14. Arthur Colson, Christophe Louis Depoix, Pamela Baldin et al. Hypoxia-inducible factor 2 alpha impairs human cytotrophoblast syncytialization: New insights into placental dysfunction and fetal growth restriction. *The FASEB Journal*. 2020. 15224 p.
15. Tadashi Sasagawa, Takeshi Nagamatsu, Manami Yanagisawa et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\beta$  is essential for upregulation of the hypoxia-induced FLT1 gene in placental trophoblasts. *Mol Hum Reprod*. 2021. 4-5 p.

ADRIAN REVENCO

## REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA DISTANȚĂ ÎN HIDRONEFROZA CONGENITALĂ ȘI DOBÂNDITĂ LA COPII

*Centru Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică  
„Natalia Gheorghiu”, Chișinău*

### SUMMARY

#### RESULTS OF REMOTE SURGICAL TREATMENT IN CONGENITAL AND ACQUIRED HYDRONEPHROSIS IN CHILDREN

**Keywords:** JPU – pyelo-ureteral junction, hydronephrosis.

This article is based on a retrospective study of a sample of 35 patients aged between 3 months and 17 years diagnosed and operated with congenital and acquired hydronephrosis grade III-IV. The surgeries were mainly performed by Hynes-Andersen method (resection and plasty of the pyeloureteral segment applying ureteropyelonephrostomy and pyelonephrostomy) to 31 patients, antivasular plasty of JPU and pyelolithotomy - 2 patients each. Nephrectomy has been performed to 2 children, 3 and 5 years following the initial surgeries, where renal function was compromised. Postoperative monitoring has been realised for a period of up to 5 years based on clinical-paraclinical examination (renal USG, i/v urography, dynamic renal scintigraphy). Results were found to be satisfactory in 29 (82,9%), relatively satisfactory in 2 (5,7%) and unsatisfactory in 4 patients (11,4%). It has been shown that earlier the diagnosis of hydronephrosis is established, sounder the results of remote surgical treatment and lower the complication rate, creating optimal conditions for further development and growth of renal tissue functional structures.

### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ОТДАЛЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОМ И ПРИОБРЕТЕННОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** ПУС - пиелоуретеральный сегмент, гидронефроз.

Работа основана на ретроспективном исследовании группы из 35 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, госпитализированных и прооперированных по поводу врожденного и приобретенного гидронефроза III-IV степени. Операции проводились в основном методом Хайнса-Андерсена (резекция и пластика пиелоуретерального сегмента с применением уретеропиелонефро- и пиелонефростомии у 31 пациентов, антивазальная пластика ПУС-2 и пиелолитотомия у 2 пациентов. Односторонняя нефрэктомия после пластики проводилась у 2 пациентов через 3 и 5 лет, в котором почечная функция была нарушена. Послеоперационное наблюдение за пациентами было до 5 лет на основании клинико-параклинического обследования (УЗИ почек, в/в урография, динамическая скинтиграфия почек). Удовлетворительные результаты составили 29 (82,9%), относительно удовлетворительно у 2 (5,7%) и неудовлетворительно у 4 пациентов (11,4%). Было доказано, что чем раньше установлен диагноз гидронефроза, тем более удовлетворительными являются результаты дистанционного хирургического лечения и снижение частоты осложнений, создание оптимальных условий для дальнейшего развития функциональных структур почечной ткани.

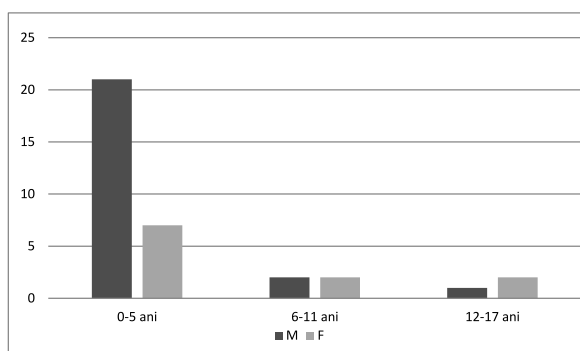
**Introducere.** Utilizarea ecografiei uterului gravid permite diagnosticarea multiplelor malformații congenitale, inclusiv cele reno-urinare. Cea mai frecventă malformație congenitală a sistemului urogenital este **hidronefroza** cu o pondere de 2,8 cazuri la 1000 de nou-născuți vii, ceea ce constituie aproximativ jumătate din toate anomaliile congenitale ale rinichilor [1,6,8]. Astfel problema tratamentului chirurgical al pacienților cu hidronefroza

rămâne actuală, mai ales prin faptul că rezultatele pe termen lung ale tratamentului sunt adesea nesatisfăcătoare. Tehnicile moderne ale urologiei plastice în hidronefroza la copii, actualmente nu au redus semnificativ numărul de nefrurerectomii [2,9,10]. Restabilirea în timp a funcției renale postoperator, cu păstrarea permeabilității complete a anastomozei depinde nu numai de momentul depistării patologiei, dar în special de corecția cât mai precoce

și de starea arhitectonicii congenitale a parenchimului renal [3,7]. Este demonstrat că gradul de permeabilitate a anastomozei pieloureterale prezintă un indicator important a eficacității tratamentului chirurgical al hidronefrozei congenitale [4,5,11].

**Scopul lucrării:** analiza rezultatelor la distanță a copiilor operați cu hidronefroză congenitală și dobândită, în IMSP IM și C, CNȘP de Chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, secția urologie anii 2013–2019.

**Material și metode.** Experiența noastră clinică se bazează pe un lot de 35 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, operați cu hidronefroză gradul III-IV în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în perioada anilor 2013-2019. A predominat sexul masculin 24 (68,6%) comparativ cu sexul feminin 11 (31,4%). Datele analizate demonstrează faptul, că majoritatea pacienților au fost cu vârsta de la 3 luni - 5 ani 28 (80%), 6-11 ani - 4 (11,4%) și 12-17 ani - 3 (8,6%) pacienți. Partea afectată dreaptă 13 (37,1%) pacienți, partea stângă - 15 (42,9%) pacienți și la 7 (20%) pacienți procesul a fost bilateral (fig. 1).



**Figura 1. Repartiția pacienților, pe grupe de vârstă și sex**

Diagnosticul a fost stabilit la toți pacienții în baza examenului clinic-paraclinic (indici biomorali, USG renală, urografia i/v, scintigrafia renală dinamică).

Intervențiile chirurgicale preponderent s-au efectuat prin metoda Hynes-Andersen (rezeția și plastia segmentului pieloureteral cu aplicarea ureteropielonefro- și pielonefrostomiei). Evaluarea pacienților postoperator a avut o durată de 5 ani. În perioada postoperatorie, ureteropielonefrostoma a fost menținută până la 8-9 zile și pielonefrostoma până la 10 zile. Antibioticoterapia în perioada postoperatorie s-a indicat în termen de 10 zile. După tratamentul chirurgical, toți pacienții au fost monitorizați prin examen de control la 1 lună și 6 luni, 1, 3 și 5 ani postoperator. Pacienții au fost investigați prin examen clinic și de laborator, prin ecografie renală, pentru aprecierea dimensiunilor rinichilor, a sistemului colector, precum și a parenchimului renal, aprecierea raportului calice / parenchim.

Pentru a aprecia starea morfo-funcțională a rinichiului operat și urodinamica căilor urinare superioare, urografia

i/v și scintigrafia renală dinamică s-a efectuat la 1, 3, și 5 ani, postoperator.

Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță au fost stabilite în funcție de prezența sau absența recuperării urodinamicii și sunt prezentate în tabelul nr 1.

Tabelul 1

**Aprecierea rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în hidronefroza congenitală la copii**

	Satisfăcător	Relativ satisfăcător	Nesatisfăcător
Prezența semnelor clinice	Absente	Periodic neliniște cu sindrom algic	Episoade frecvente a pielonefritei
Analiza de urină	Fără schimbări patologice	Schimbări tranzitorii	Schimbări patologice
Ecografia renală	Micșorarea dimensiunilor SCB	Lipsa micșorării dimensiunilor SCB	Creșterea dimensiunilor SCB
Urografia i/v	Lipsa dereglărilor urodinamice în SPU	Evacuare încetinită a contrastului din bazinet	Lipsa de evacuare a contrastului din bazinet
Scintigrafia renală dinamică	Îmbunătățirea funcției renale	Lipsa dinamicii pozitive	Dinamica negativă a funcției renale

**Rezultate.** La internare pacienții au prezentat agitație, calificate ca sindrom algic la 18 (51,4%) pacienți, febră acuzală la 9 (25,7%), dereglări de micție la 1 (2,8%). Studiul arată că la 16 (45,7%) pacienți diagnosticul a fost stabilit prenatal la examenul ecografic al uterului gravid și la 19 (54,3%) pacienți ocazional postnatal prezentând următoarele semne clinice: dureri colicative în abdomen, febră inexplicabilă, dereglări de tranzit intestinal, modificări a sumarului urinei.

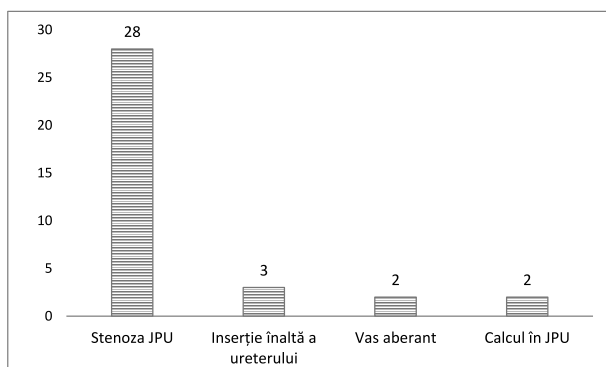
În studiul dat au predominat pacienții cu hidronefroză de gr.IV, elucidate în tabelul 2.

Tabelul 2

**Gradul hidronefrozei la spitalizare**

GR.III	GR.IV
15 copii (42,9%)	20 de copii (57,1%)

Printre cauzele hidronefrozei depistate intraoperator au fost: stenoza JPU – 28 de pacienți, inserție înaltă a ureterului-3 pacienți, vas aberant – 2 pacienți și calcul în JPU la 2 pacienți. La 31 de pacienți (33 rinichi), dintre care la 2 pacienți cu proces bilateral s-a efectuat intervenția chirurgicală prin metoda Hynes-Andersen (rezeția și plastia segmentului pieloureteral cu aplicarea ureteropielonefro- și pielonefrostomiei), la 2 pacienți, s-a efectuat plastia antivazală a JPU. S-a apreciat vas polar anormal „Ekehorn” din artera renală care încrucișă anterior joncțiunea pieloureterală și pielolitomie – la 2 copii prezentând calculi 1,0x1,5 cm, care obturau JPU fiind cauza hidronefrozei dobândite (figura 2). Intervalul de spitalizare în medie a constituit 24 de zile. Complicații precoce în perioada postoperatorie nu au fost.



**Figura 2. Repartiția pacienților după cauza obstrucției**

Rezultatele evaluării la distanță postoperator, prin USG și urografie i/v, sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

**Gradul hidronefrozei postoperator, evaluat la distanță**

I	II	III	IV
15 (42,9%)	14 (40%)	2 (5,7%)	4 (11,4%)

Rezultatele studiului dat au stabilit: satisfăcătoare la 29 (82,9%) pacienți la care pieloectazia a regresat considerabil și starea morfo-funcțională a rinichiului operat și a urodinamicii căilor urinare superioare s-au restabilit. Relativ satisfăcătoare s-a apreciat la 2 (5,7%) pacienți unde pieloectazia a regresat nesemnificativ și procesul de nefroscleroză nu a progresat. Rezultate nesatisfăcătoare au prezent 4 pacienți (11,4%). La 2 pacienți urodinamica parțial s-a restabilit, însă procesul de nefroscleroză a progresat. La alți 2 copii, necătând la intervenția chirurgicală efectuată s-a practicat nefrectomia unilaterală peste 3 și 5 ani, după plastie, din cauza diminuării progresive a funcției renale cu absența ei, cu instalarea progresivă, ireversibilă a nefrosclerozei. La acești copii examenul ecografic a indicat persistența dilatării enorme a SCB, reducerea parenchimului renal mai mult de ½ din grosime. Urografia i/v a relatat la minutul 6,12 și la 1h lipsa funcției de secreție și excreție a contrastului din rinichiul afectat (rinichi „mut” urografic). Scintigrafia renală dinamică a completat diagnosticul precizând curba renală de tip izolinie și funcția renală diminuată sub 15%.

**Concluzii.** 1. Pentru ameliorarea calității vieții copilului cu hidronefroză problema esențială este stabilirea diagnosticului precoce și momentul oportun al corecției chirurgicale.

2. În majoritatea cazurilor diagnosticul tardiv, complicațiile asociate au creat dificultăți în tratamentul medico-chirurgical, fiind urmate de recidive a infecției urinare.

3. S-a constatat: cu cât mai precoce este stabilit diagnosticul de hidronefroză și momentul oportun al corecției chirurgicale, cu atât rezultatele tratamentului chirurgical la distanță vor fi mai satisfăcătoare, iar rata complicațiilor mai mică, favorizând condiții optime

pentru dezvoltarea ulterioară a structurilor funcționale ale țesutului renal.

**BIBLIOGRAFIE:**

1. Адаменко, О.В., Врожденный гидронефроз у детей. Детск. Хир. 2002. (4): с.21-30.
2. Bernic, J., Curajos, B., Dzero, V., Revenco, A. et al. Managementul medico-chirurgical în uropatiile malformative la copii. În: Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică. Ediție specială. Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, nr. 4 (57) 2015, p. 90-92. ISSN: 1810-1852.
3. Curajos, B., Dzero, V., Seu, L., Zaharia, I., et al. Hidronefroza la copil. Particularități de diagnostic și tratament. Anale științifice. Asociația chirurgilor pediatri universitari. Vol. III, Chișinău, 2003, p. 57-59.
4. Lee, R., Cendron, M., Kinnamon, D., Nguyen, N. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome. A Metaanalysis. Pediatrics. 2006, 118:586.
5. Ванюхин, В.А., Портнягина, Э.В., Юрчук В.А., Галактионова М.Ю., Дергачев Д.А., Эюбов И.Т. и др. Особенности Морфологической Картины Почек У Детей С Гидронефрозом. Мать И Дитя В Кузбассе. 2015; (1): 58–61.
6. Ганиев, Ш.С., Набиев, З.Н., Мирзоев, Р.К., Рахматов, А.И. Морфологическое обоснование выбора оперативного лечения врожденного гигантского гидронефроза у детей. Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. 2010; (4): 30–2.
7. Куражосб Б., Петровичб В., Куражосб А., Берникб Ж., и др. Определение морфологических изменений почек при гидронефрозе у детей методом пункционной биопсии. Anale științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău 2006, p.52-55.
8. Лазюк, Г.И. Пороки развития мочевой системы. Тератология человека, руководство для врачей. Второе издание, Москва «Медицина», 1991, с.276-310.
9. Хворостов, И.Н., Зоркин, С.Н., Смирнов, И.Е. Тактика Лечения Пузырно-Мочеточникового Рефлюкса У Детей. Бюлл. Волгоградск. Научн. Центра Рамн. 2009. (4): 30-3.
10. Чугунова, О.Л., Панова, Л.Д. Факторы Риска И Диагностика Заболеваний Мочевой Системы У Новорожденных Детей. Российск. Вестн. Перинат. И Педиатр. 2010. (1); С.12-20].
11. Шарков, С.М., Яцык, С.П., Фомин, Д.К., Ахмедов, Ю.М. Обструкция Верхних Мочевыводящих Путей У Детей. Москва. Союз Педиатров России. 2012. 204 С. Isbn: 978-5-904753-17-7.



BABUCI S.,<sup>1,2</sup> PETROVICI V.,<sup>1,2</sup> HAIDARLÎ D.<sup>1</sup>

## MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ÎN DEHISCENȚA ANASTOMOTICĂ DUPĂ REPARAREA ATREZIEI DE ESOFAG CU FISTULĂ TRACHEOESOFAGIANĂ INFERIOARĂ

*IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică  
„Natalia Gheorghiu”<sup>1</sup>  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>*

### SUMMARY

#### HISTOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS IN ANASTOMOTIC DEHISCENCE AFTER REPAIR OF ESOPHAGEAL ATHERSIA WITH LOWER TRACHEOESOPHAGIAN FISTULA

**Key words:** Esofageal atresia, complication, anastomotic dehiscence, histological modifications.

Anastomotic dehiscence after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula continues to encounter difficulties and challenges in management, being characterized by significant morbidity and mortality. The treatment options for anastomotic dehiscences vary from conservative treatment to surgical reintervention, the success of both methods being quite variable.

The aim of this study is to evaluate the histopathological changes produced in the area of anastomotic dehiscence after repair of esophageal atresia with inferior tracheoesophageal fistula, including the analysis of the peculiarities of the potential of the local regenerative process in this complication.

The authors present the evaluation of a study analyzing the microstructural and morpho-functional features of anastomosis dehiscence in 4 cases of anastomotic dehiscence with unfavorable evolution after primary repair of esophageal atresia with inferior tracheoesophageal fistula, 1 case - after delayed application of anastomosis, and 1 case after resolving the anastomotic dehiscence, the child dying due to concomitant malformations.

The results of the study allow to conclude that anastomotic dehiscences in cases of repair of congenital esophageal atresia are characterized by a succession of alterative-exudative and regenerative processes with activation of fibrillogenesis and epithelialization. Regenerative and healing processes of esophageal anastomosis largely depend on the degree of tissue maturation, the severity of tissue dysplastic changes, the presence of concomitant esophageal malformations (such as segmental intramural duplications), the presence or association of infectious pathology and immune status, persistence and progression of inflammatory-septic processes in cases of anastomotic dehiscence in children with esophageal atresia.

### РЕЗЮМЕ

#### ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РАСХОЖДЕНИИ АНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА С НИЖНЕМ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫМ СВИЩЁМ.

**Ключевые слова:** Атрезия пищевода, осложнения, расхождение анастомоза, гистологические изменения.

Расхождение анастомоза после пластики при атрезии пищевода с трахеопищеводным свищём, по-прежнему сталкивается с трудностями и проблемами в лечении, поскольку характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью. Варианты лечения расхождения анастомоза варьируются от консервативного лечения до хирургического вмешательства, причем эффективность обоих методов весьма различается.

Целью данного исследования является оценка гистопатологических изменений, возникающих в области расхождения анастомоза после пластики при атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищём, в том числе анализ особенностей потенциала местного регенеративного процесса при этом осложнении.

Авторы представляют оценку исследования, в котором анализируются микроструктурные и морфофункциональные особенности расхождения анастомоза в 4 случаях расхождения анастомоза с неблагоприятным исходом после первичной пластики атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным

свищем, в 1 случае - после отсроченного наложения анастомоза и в 1 случае, случай, когда после устранения расхождения анастомоза ребенок умирает из-за сопутствующих пороков развития.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что расхождение анастомозов при пластике врожденной атрезии пищевода характеризуется чередованием альтеративно-экссудативных и регенеративных процессов с активацией фибриллогенеза и эпителизации. Регенеративные и заживляющие процессы пищевода во многом зависят от степени созревания тканей, выраженности диспластических изменений тканей, наличия сопутствующих пороков развития пищевода (таких как сегментарные внутримуральные дубликации), наличия или связи инфекционной патологии и иммунного статуса, стойкости прогрессирования воспалительно-септических процессов при расхождении анастомоза у детей с атрезией пищевода.

Dehiscentele anastomotice după repararea atreziei de esofag cu fistulă traheoesofagiană continuă să întâmpine dificultăți și provocări în gestionare, fiind caracterizate de o morbiditate și mortalitate semnificativă, determinate de riscul de infecție, formarea stricturilor, detresă respiratorie și debutul întârziat al alimentării (Jain P. et al., 2011, Mathur S. et al., 2011, Patria M.F. et al., 2017). Dehiscenta anastomotică rămâne cea mai gravă complicație postoperatorie (Ciornei M. et al., 2015), înregistrând o incidență ce oscilează între 4-36% dintre pacienții operați cu atrezie congenitală de esofag (Zhao R. et al., 2011, Chang E.Y. et al., 2012, Gupta M. et al., 2016), rata mortalității fiind de 60-80% în țările în curs de dezvoltare și circa 0-25% în țările dezvoltate (Gupta M. et al., 2016).

Sunt descriși mai mulți factori implicați semnificativ în mecanismul de dezvoltare a dehiscentelor anastomotice cum ar fi: segmentul atretic inferior friabil, ischemia segmentelor esofagiene, sepsis, mobilizarea excesivă a segmentelor atreziatate, tehnica imperfectă de suturare, tipul de sutură, tensiunea excesivă a zonei anastomotice, vârsta gestațională și greutatea la naștere având impact asupra supraviețuirii, dar nu și asupra vindecării anastomozelor (Askarpour S. et al., 2015, Gupta M. et al., 2016, Okata Y. et al., 2016, Fourie N., Banieghbal B., 2017). În cazurile când distanța între segmentele esofagiene atreziatate este mai mare de 3 cm rata dehiscentei anastomozelor este de 100% (Gupta M., et al., 2016).

Opțiunile de tratament al dehiscentelor anastomotice variază de la tratament conservativ la reintervenție chirurgicală, succesul ambelor metode fiind destul de variabil (Zhu H. et al., 2015, Bawa M. et al., 2016).

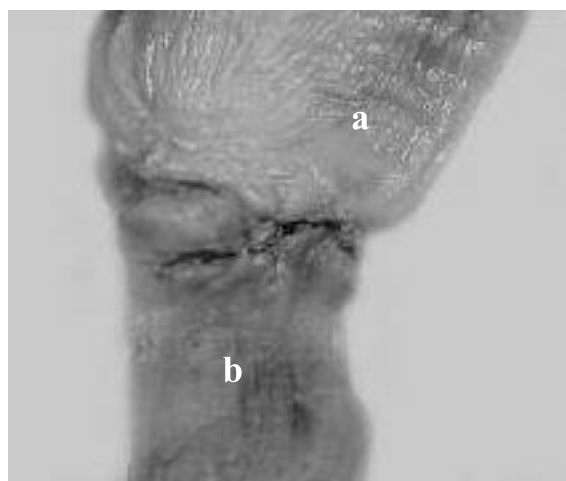
Scopul acestui studiu este evaluarea modificărilor histopatologice produse în zona de dehiscentă anastomotică după repararea atreziei de esofag cu fistulă traheo-esofagiană inferioară, inclusiv analiza particularităților potențialului procesului regenerativ local în această complicație.

**Material și metode.** Lotul de studiu include 4 cazuri de dehiscentă anastomotică cu evoluție nefavorabilă după repararea primară a atreziei de esofag cu fistulă traheo-esofagiană inferioară, 1 caz - după aplicarea amânată a anastomozelor, iar 1 caz după rezolvarea dehiscentei anastomotice, copilul decedând din cauza malformațiilor concomitente. În toate cazurile de dehiscentă anastomotică diagnosticul a fost confirmat

prin radiografie toracică cu contrastarea esofagului (fig. 1).

Materialul în cadrul autopsiilor a fost prelevat nu mai târziu de 3-12 ore de la deces. Probele tisulare au fost prelevate din zona buzelor anastomozelor, zonei de dehiscentă și zonele adiacente în limitele de 2-2,5 cm, cât și din trahee la nivelul fistulei traheo-esofagiene. Materialul de studiu, după o fixare preventivă în soluție de formol 10%, a fost procesat conform standardului histologic. Au fost utilizate metodele de colorare cu hematoxilină-eozină (H-E), van Gieson (VG) și orceină. Evaluarea studiului de analiză a particularităților microstructurale și morfo-funcționale la nivelul dehiscentei anastomozelor realizat pe aceste cazuri puține nu permite o analiză statistică concludentă, cu toate acestea ele permit de a elucida în anumită măsură modificările morfo-patologice ce se produc în zona dehiscentei.

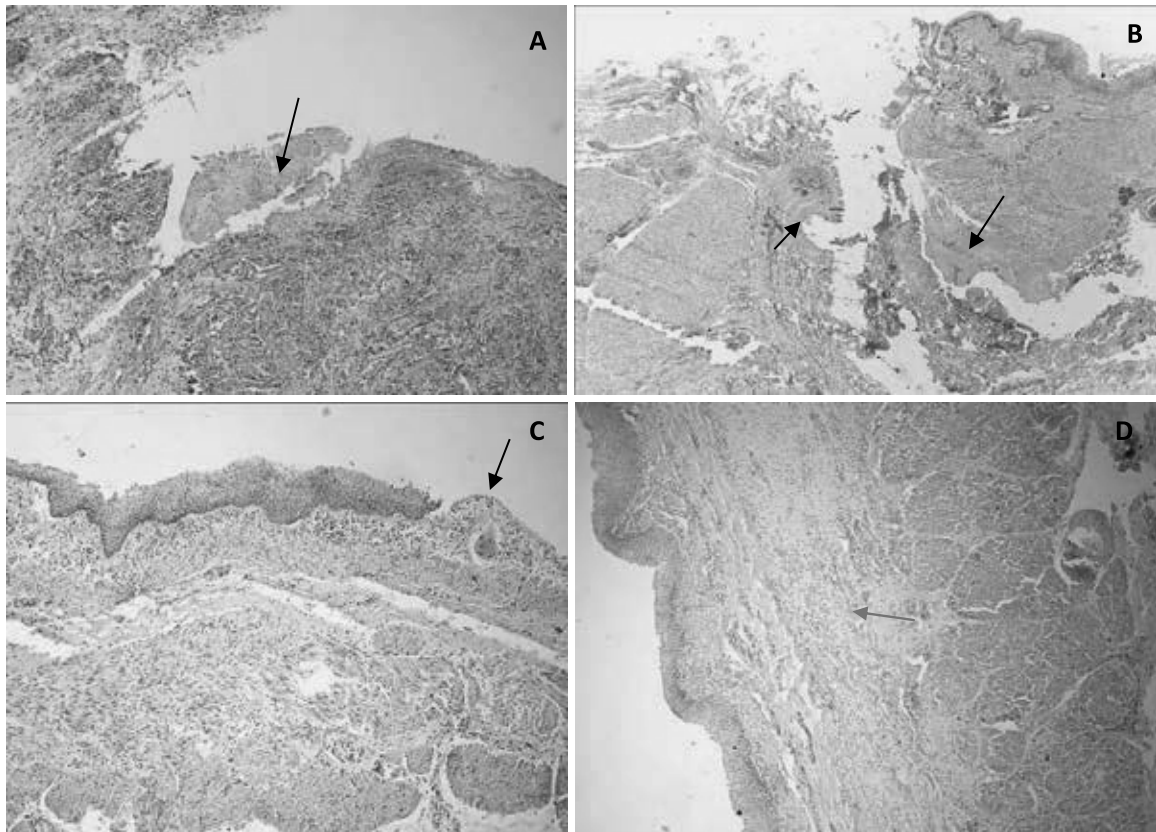
**Rezultate și discuții.** S-a constatat că în cazul scurgerilor anastomotice cu decesul survenit la 72 de ore de la dezvoltarea complicației, macroscopic s-a stabilit o plagă anastomozică bine conturată, fără zonă de dehiscentă majoră, dar cu mici fisuri superficiale în care se observa o detersie fragilă brună sau brun-surie cu persistarea unei diferențe mai evidente dintre perimetrul lumenului segmentului proximal și cel distal, marginile capetelor anastomozate fiind mai intumescute, edemate (fig. 1).



**Fig. 1. Aspect macroscopic a segmentelor anastomozate la 72 de ore după deces (macroperat după fixare în formol): a) segmentul proximal; b) segmentul distal cu un perimetru mai redus.**

Histologic, în aria fisurilor s-a atestat prezența materialului necrotic detersiv ca consecință a modificărilor alterativ-exudative și necrotice. Componentele celulare fibro-conjunctive și musculare din zona adiacentă și perifocală atestau o intumescență. Componenta fibrocitară prezenta aspecte de hipercelularitate cu apariția fibroblaștilor. Rețeaua vasculară era caracterizată de modificări trombotice (fig. 2A.) Adiacent suturilor era prezentă o necroză eozinofilă și modificări exudative (fig. 2B). Pe

unele arii puteau fi observate modificări trombotice, exudative și reactive inflamatorii a zonei superficiale cu detașarea și aspecte de retractilitate a epitelului, lăsând mici suprafețe a epiteliale adiacent și în limita anastomozei (fig. 2C). La distanță de 1,0-1,5cm de la anastomoză arhitectonica esofagului era la limita normei, cu unele excepții constatate în segmentul proximal, unde erau prezente fâșii de țesut conjunctiv și atrofie a stratului muscular intern (fig. 2D)



**Fig. 2. Modificări morfolopatologice constatate în fazele precoce ale dehiscenței anastomotice: A - modificări exudativ necrotice la nivelul fisurilor superficiale în plaga anastomotică cu prezența materialului necrotic; B - modificări exudative necrotice, necroză eozinofilă în jurul suturilor; C - ???; D - fâșii de țesut conjunctiv fibrilar cu atrofie a tunicii musculare interne**

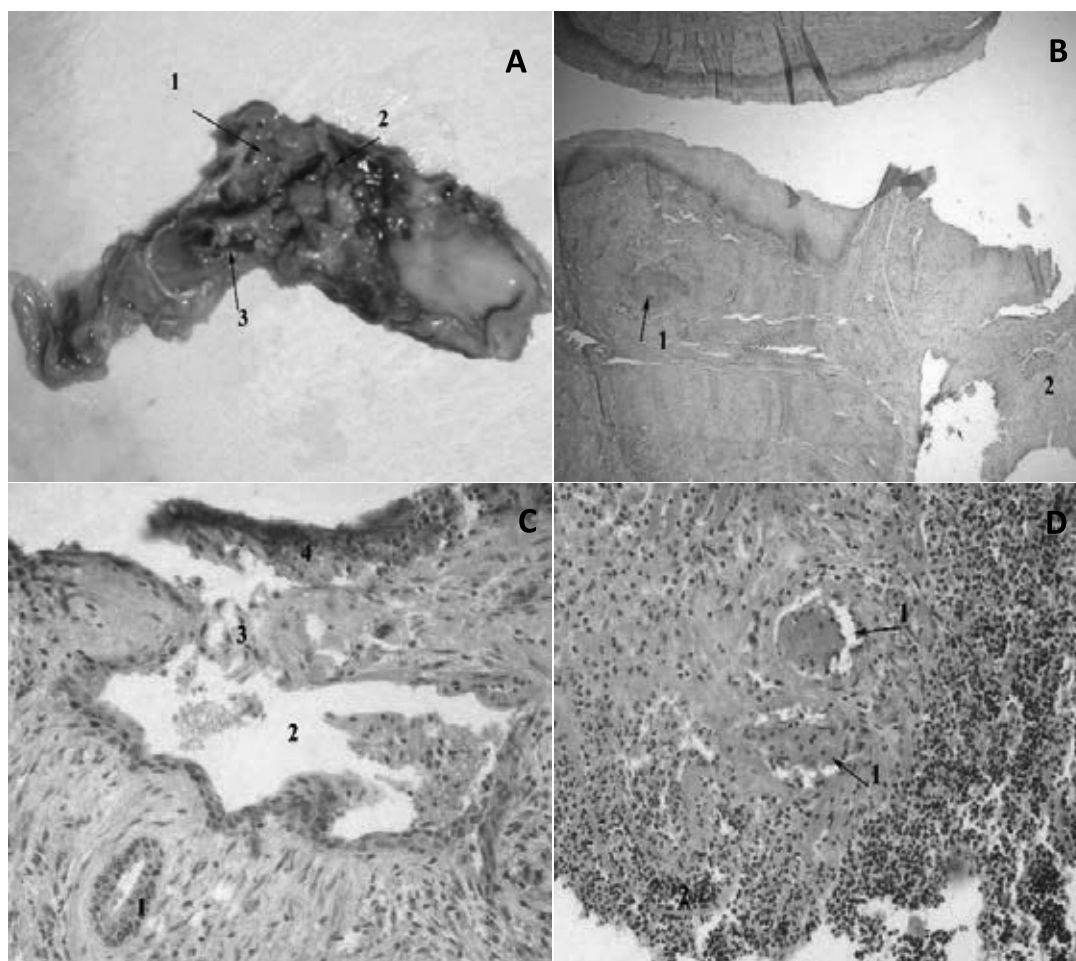
În cazurile de dehiscență a anastomozii eso-esofagiene produse după repararea primară a atreziei de esofag (3 cazuri), copiii decedând la 12 și 14 zile de la survenirea complicației, a fost observată integritatea parțială a anastomozii, zona de dehiscență fiind de circa 35-50% din circumferința esofagului (fig. 3A). Datele examenului histologic a permis de a constata, că segmentul esofagian superior prezenta o structură bine diferențiată, tunica musculară proprie hipertrofiată conținea plexuri nervoase, care erau reprezentate prin fascicule nervoase și ganglionir neuronal. Structurile glandulare, contrar celor așteptate, erau vizualizate rar, inclusiv în zona anastomozii, iar în unele zone acestea lipseau. În zonele medii ale

bontului superior și în cele de la limita anastomozii a fost constatată o dezorganizare zonală nesemnificativă a tunicii musculare pe contul accentuării proceselor fibroscizive și sclerozive secundate cu atrofia unor fascicule a tunicii musculare interne circulare, plexurile nervoase nemanifestând modificări semnificative.

În segmentul anastomotic, procesele fibroscizive erau mai accentuate, tunica musculară prezentând fibre sau miocite haotice situate printre țesutul conjunctiv sau fascicule dezorganizate orientate diferit ce manifestă un aspect abrupt în secțiune transversală. De remarcat, că într-un caz, în secțiunile longitudinale ale segmentului anastomotic, în aria straturilor musculare ale peretelui

anterior au fost observate insule de epiteliu pavimentos necornificat (fig. 3B), care treptat a relevat prezența unei duplicaturi tubulare cu prezența unei rețele vasculare și glande solitare, implicată în anastomoză. Tunica musculară în preajma anastomozei manifestă o hipertrofie comparativ cu zonele de mai sus. În toate cazurile analizate, la nivelul anastomozei precum și în zona buzelor anastomozei cu dehiscentă au fost

depistate unele formațiuni chistice de proveniență ducto-glandulară tapetate cu epiteliu pluristratificat, cu un conținut epitelial leucocitar, unele fiind erupte în lumen esofagian (fig. 3C). Concomitent, la nivelul buzelor anastomozei cu dehiscentă a fost constatate procese necrotico-supurative cu prezența trombozei vasculare (fig. 3D), inclusiv abcedante.

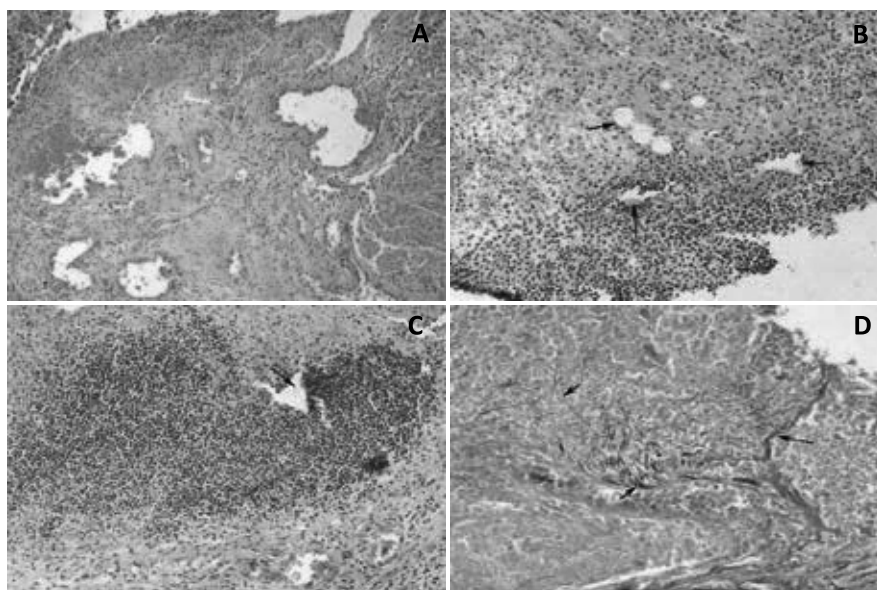


**Fig. 3. A) Aspect macroanatomic al esofagului: 1 - joncțiunea dehiscentei buzei superioare; 2 - zona anterioară cu păstrarea parțială a anastomozei; 3 - joncțiunea buzei inferioare a anastomozei; B) Modificări histologice ale peretelui anterior esofagian: 1 - insulă de epiteliu pavimentos necornificat; 2 - zona anastomozei (explicații în text). Color. H-E. x 25; C) Chist tubulo-glandular erupt la nivelul dehiscentei: 1 - duct glandular; 2 - chist cu elemente epitelial leucocitare; 3 - zona de erupere-fistulare; 4 - masă necrotico-celulară. Color. H-E. x 100; D) Procese trombotico-inflamatorii: 1 - trombi în rețeaua vasculară în zona dehiscentei; 2 - infiltrat leucocitar în aria structurilor musculare. Color. H-E. x 100.**

Concomitent cu modificările trombotice depistate au fost observate și unele restructurări vasculare la nivelul anastomozei și în zonele subiacente, în unele arii fiind relevate restructurări anevrismale, inclusiv a vaselor de tip arterial (fig. 4A). De menționat, că procesul inflamator putea fi considerat ca factor decisiv

în dehiscentă anastomozei, în deosebi cele dezvoltate adiacent suturilor, care în unele zone formau abcese (fig. 4B, C). În cadrul leziunilor inflamatorii au fost constatate nu numai procese lezionale a structurilor musculare, dar și a țesutului conjunctiv elastic (fig.4 D).

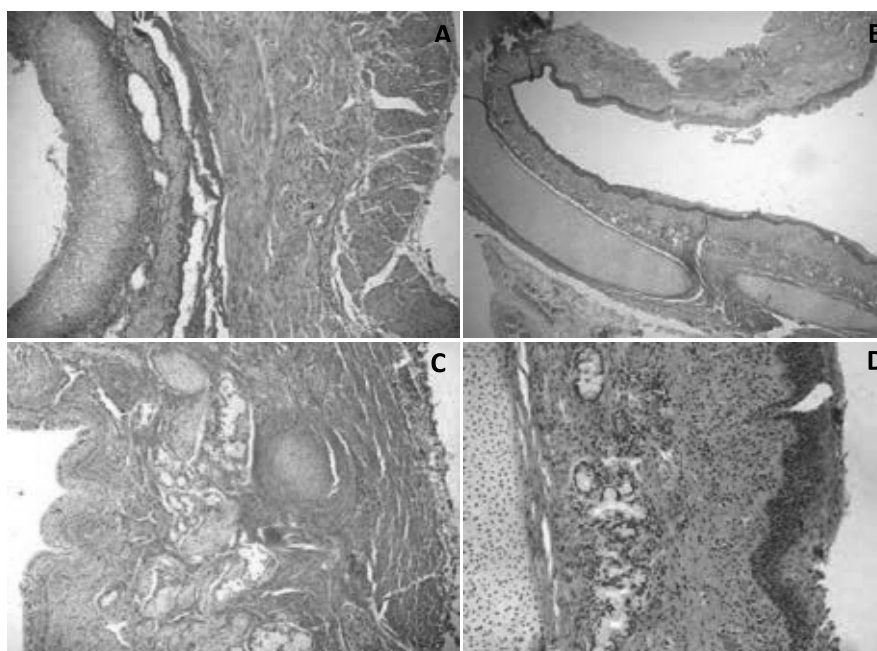




**Fig. 4. A) Restructurări microanevrizmale în zonele subiacente anastomozei. Color. H-E. x 75; B) Fascicule a suturilor utilizate, unele în degenerescență. Color. H-E. x 100; C) Absces în stadiul incipient în baza fasciculilor materialului de suturare Color. H-E. x 100; D) Buza bontului inferior în zona dehiscenței. Degenerescența fibrelor elastice în zonele cu proces inflamator. Color. cu orceină. x 75**

Examenle segmentului esofagian atreziat distal a relevat o diminuare treptată a proceselor inflamatorii cu trecerea neuniformă într-o structură asemănătoare cu cea a limitei normale, cu excepția prezenței unei ectazii a vaselor localizate la nivelul lamei propriie a tunicii mucoasei pe tot parcursul (fig. 5A). În regiunea fistulei traheo-esofagiene au fost atestate unele modificări ale traheii prezente prin procese displazice ale tunicii fibro-cartilajinoase, care

se manifestau prin aplazie, segmentarea cartilagiilor și procese sclerogene, inclusiv a submucoasei (fig. 5B, C). În unele arii, fasciculele musculare în regiunea posterioară erau hipertrofiate (fig. 5C), iar mucoasa traheii manifesta o metaplazie pavimentoasă pe toată circumscripția inclusiv până în zonele de bifurcație (fig. 5D). Începând cu distanța de 1,5 cm distal de la fistula traheo-esofagiană traheea nu avea oarecare modificări.



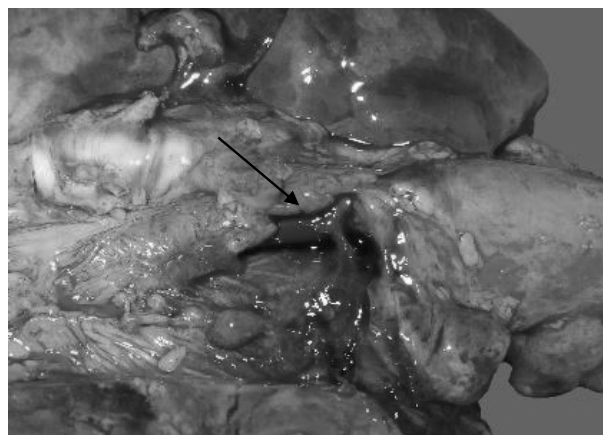
**Fig. 5. A) Structura segmentului esofagian inferior la 2,5 cm de anastomoză. Dilatarea rețelei sanguine. Color. H-E. x 25; B) Segmentarea cartilajului traheal. Color. H-E. x 25; C) Hipoplazia cartilajului, hipertrofia elementelor musculare, metaplazie pavimentoasă a epiteliului. Color. VG. x 75; D) Metaplazie pavimentoasă a mucoasei traheii. Color. H-E. x 25.**

Prezintă interes cazul dehiscentei anastomotice, survenită la un copil cu vârsta de 8 luni, cu repararea amânată a atreziei de esofag, la care primar s-a recurs la lichidarea fistulei traheo-esofagiene inferioare cu aplicarea gastrostomei, ulterior fiind efectuată anastomoza întârziată între segmentele atretice. Dehiscenta anastomozei a fost constatată la a 5-ea zi postoperator, copilul decedând la a 11-a zi.

La disecție au fost determinate mase de fibrină localizate în regiunea operației, care puteau fi observate și în zonă și pe pleura viscerală și cea parietală, în cavitatea pleurală fiind constat un proces fibrino-aderențial. La revizia mediastinului posterior, după detașarea maselor fibrinoase, a fost atestată dehiscenta anastomozei regiunii latero-posterioare pe dreapta cu margini neregulate, festonate, fiind observată o discordanță semnificativă a segmentelor esofagiene (fig. 6).

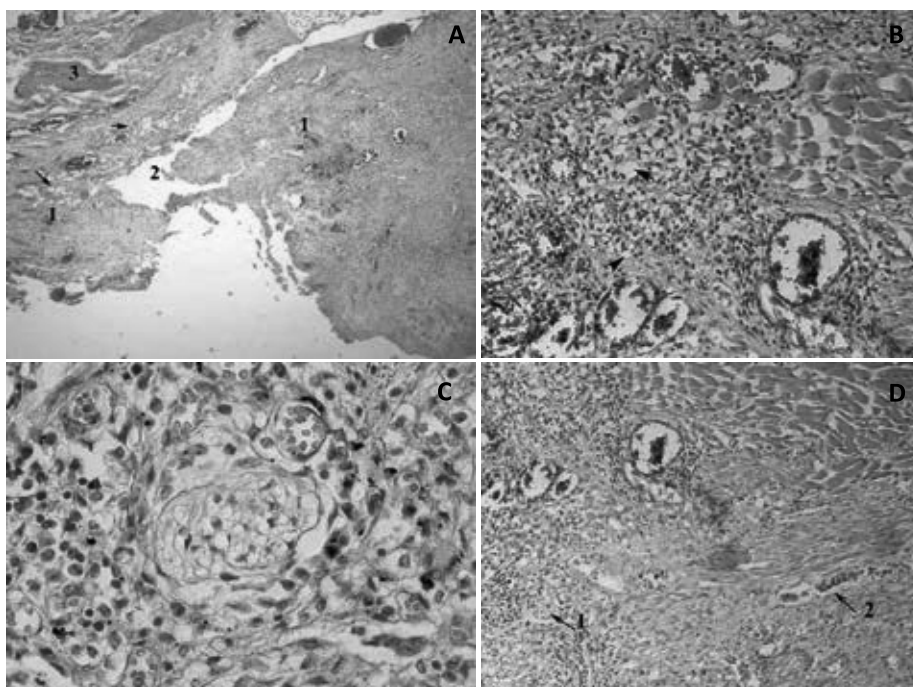
Histologic, la nivelul buzei superioare a anastomozei au fost constatate procese de epitelizare, granulații imature și în maturizare cu divers grad de diminuare a procesului inflamator, vase ectaziate și accentuarea fibrelor elastice. La acest nivel, preponderent pe dreapta, au fost depistate microfistule comunicante între lumenul esofagian și mediastin. La nivelul adventiției puteau fi observate trunchiuri nervoase fără particularități patologice.

Tunica musculară a segmentului esofagian superior, formată din cele două straturi musculare, în zonele adiacente anastomozei manifestau procese distrofice granulare, vacuolare și necrolitice (fig. 7A).



**Fig. 6. Aspect macroscopic al mediastinului posterior: se observă dehiscenta anastomozei (săgeată) cu discordanță de lumen a segmentelor esofagiene**

Pe diverse arii fasciculi musculari ai segmentului esofagian superior manifestau semne de hipotrofie sau atrofie, fiind constatată intumescența miocitelor, procese distrofice și vacuolare cu aspect microvezical (fig. 7B). Plexurile nervoase depistate în joncțiunea anastomozei prezentau procese lezionale distrofice (fig. 7C). Plexurile nervoase intramusculare, structurile ganglionare localizate în segmentul esofagian superior erau supuse proceselor distrofice granulare și mucovaculare, spre anastomoză cu modificări necrolitice (fig. 7D). Rețeaua vasculară adiacent anastomozei era cu divers grad de stază.

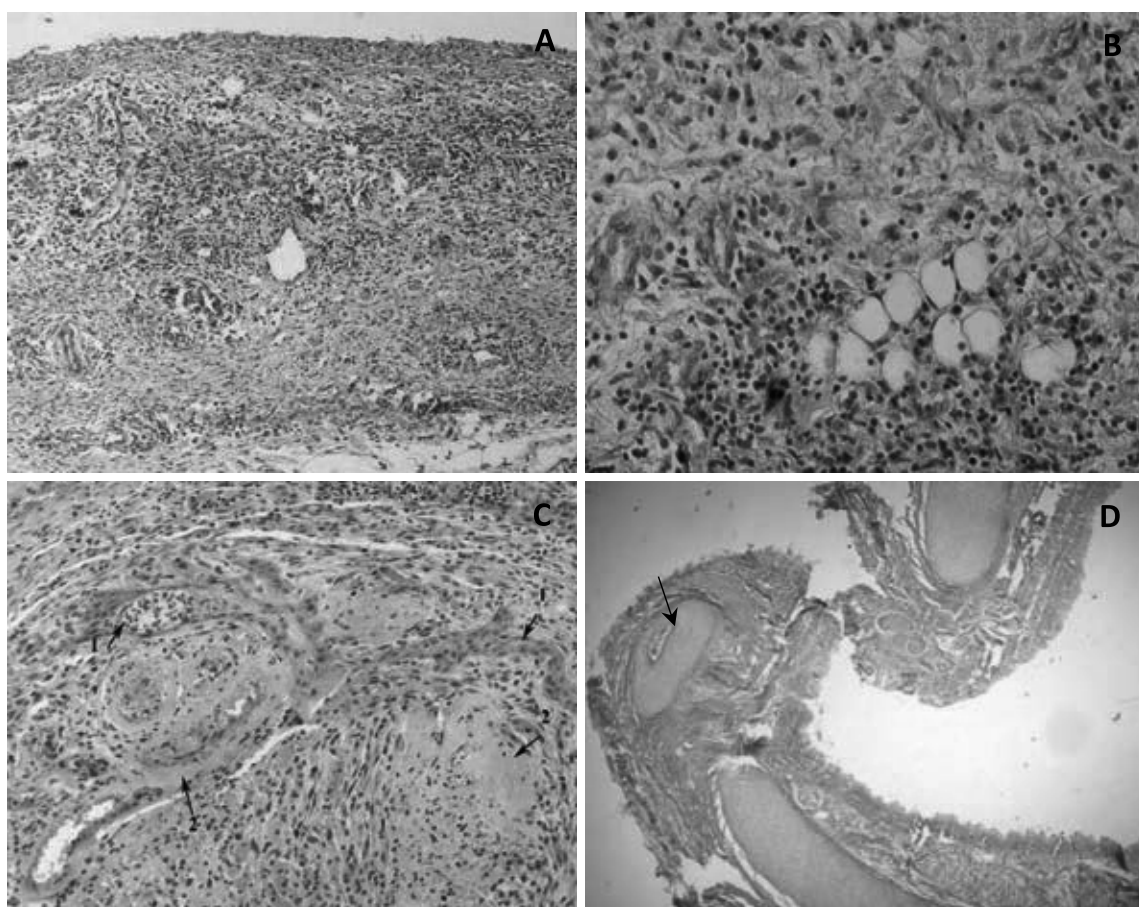


**Fig. 7. A) Aspecte histologice constatate în buza superioară a anastomozei: 1 - țesut granular matur cu vase ectaziate și insulițe de lipocite mature (săgeată); 2 - fisură esofago-mediastinală; 3 - trunchiuri nervoase în adventiție. Color. H-E. x25; B) Distrofie vacuolară a fasciculi musculari strați. Color. H-E. x25; C) Fascicul nervos cu distrofie vacuolară din zona joncțiunii anastomozei. Color. H-E. x200; D) Fascicule nervoase și gingii neuronali din preajma anastomozei (segmentul superior): 1 - fascicul nervos cu distrofie vacuolară; 2 - plex nervos intermuscular cu distrofie granulară și vacuolară a ganglionilor neuronali. Color. H-E. x75.**

Histologic, zona de disjunție era prezentată de țesut de granulație cu o infiltrație polimorfocelulară moderată cu eozinofile (fig. 8A), prezența fibroblastelor, fibre elastice și fibre musculare netede. În buza anastomotică a segmentului inferior predomina țesutul fibros intra și intermuscular, cu deficiența stratului muscular striat comparativ cu cel neted. La acest nivel zonal au fost atestate prezența insulițelor lipocitare (fig. 8B). La nivelul buzei inferioare a anastomozei, pe unele arii a fost constatată prezența unor fâșii epiteliale în aspect

de turbion cu incluziuni microchistice, căptușite cu leucocite, rețeaua vasculară fiind cu distrofie fibrinoasă sau procese de obliterare (fig. 8 C). Aceste structuri mai mult semănau cu unele ducte glandulare esofagiene sau elemente ale acestora implicate în anostomoză, care după părerea noastră servesc ca un factor care poate induce apariția unor abcese cu consecințe în dehiscență.

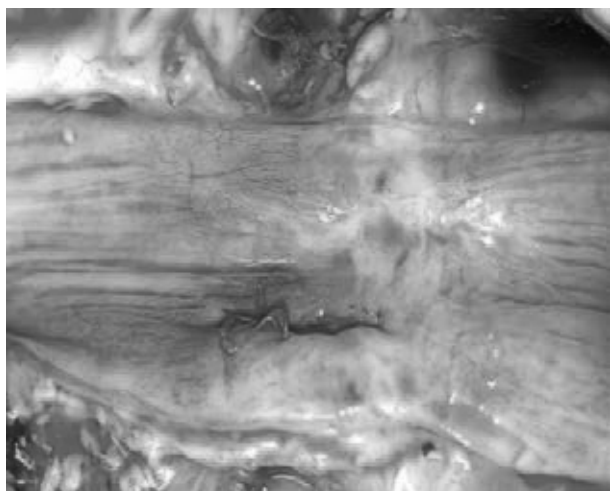
Și în acest caz, în probele prelevate din traheie s-a atestat displazia cartilajului din zona adiacentă fistulei traheo-esofagiene (fig. 8 D).



**Fig. 8. A) Aspect histologic al zonei de disjunție: proces inflamator cu eozinofile, proliferarea fibroblastelor și elemente celulare musculare netede. Absența mușchiului striat. Color. H-E.  $\times 75$ ; B) Insulițe de lipocite în țesuturile din plaga de disjunție. Color. H-E.  $\times 200$ ; C) Buza anastomotică a segmentului inferior: 1 - fâșii de epitelii pavimentos cu incluziuni microchistice piogene, 2 - rețea vasculară cu distrofie fibrinoasă și obliterare. Color. H-E.  $\times 100$ ; D) Element cartilajinos displazic în zona posterioară a traheii. Color. H-E.  $\times 25$ .**

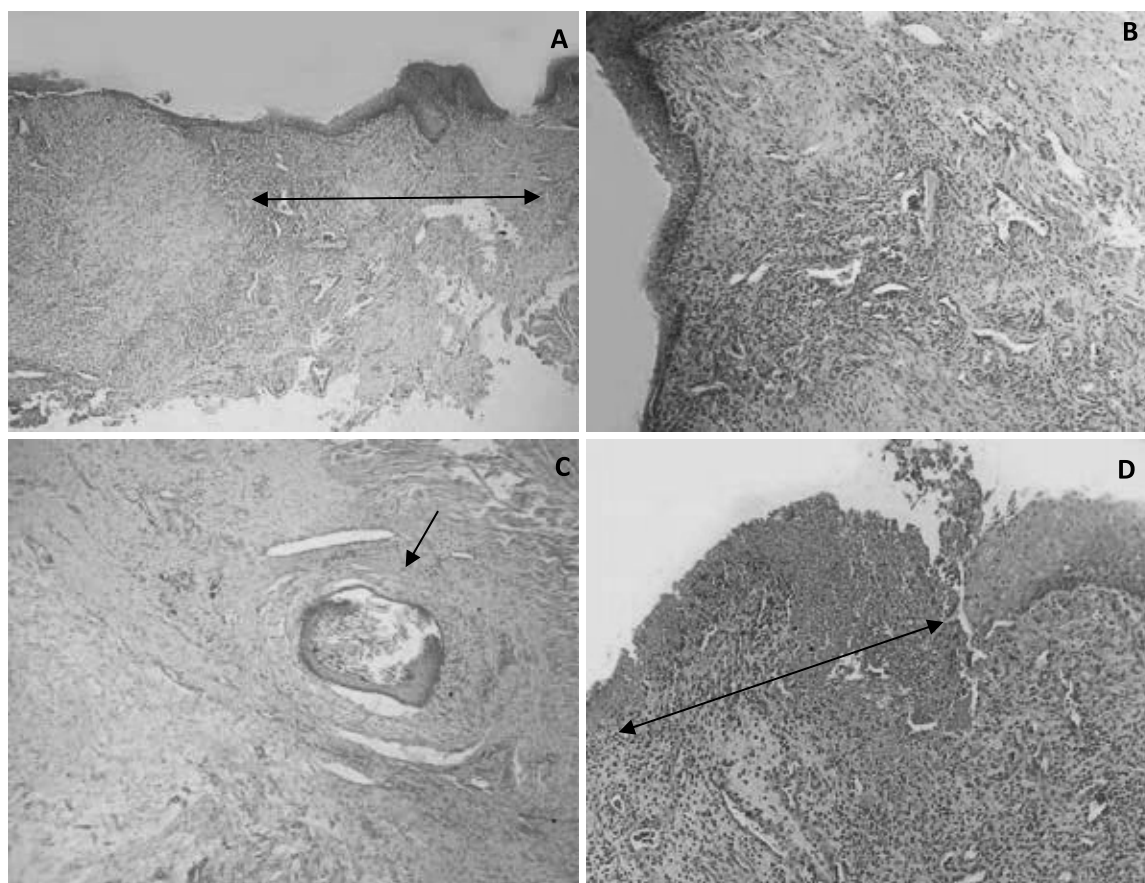
În cazul pacientului la care s-a reușit rezolvarea conservativă a dehiscenței anastomotice dar decedat de malformațiile concomitente la a 30 zi postoperator, macroscopic, la nivelul anastomozei s-a stabilit prezența unei cicatrice elastice, rezistente la tracție, capete anastomozate de același perimetru fără semne de

îngustare a lumenului la limita cicatricei restabilirea pliurilor, cu prezența unui focar microeroziv de culoare brună observat adiacent cicatricei la nivelul segmentului inferior cu aspecte de granulație la care fiind prezent un fir a aței de sutură (fig. 9).



**Fig. 9. Aspect macroscopic a anastomozei la 30 zi postoperator. a) segmentul proximal; b) segmentul distal**

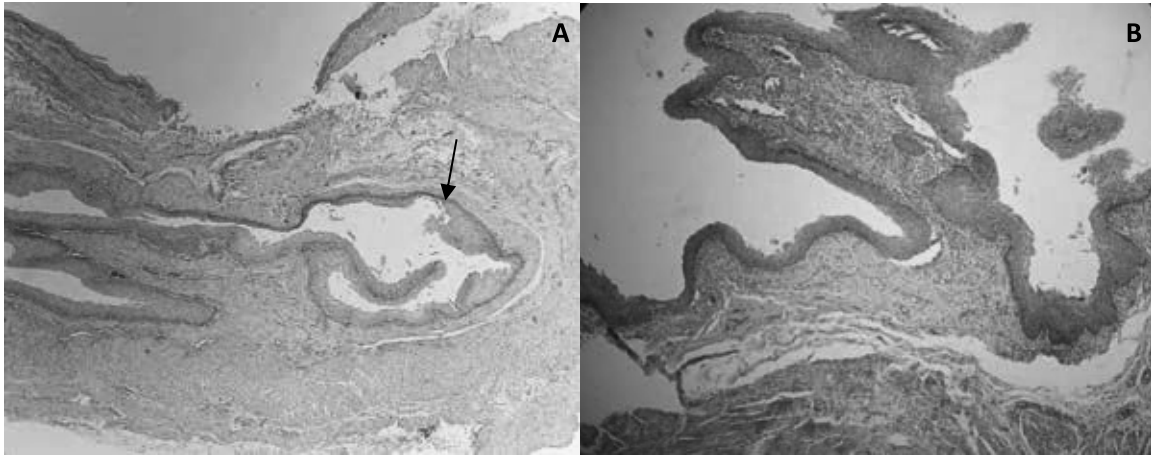
Histologic, în zona anastomotică (fig. 10A, B) s-a stabilit prezența unui țesut conjunctiv vascularizat cu persistarea unui proces discret inflamator prezentat de limfocite. În secțiuni seriate a fost atestată o fracție reziduală a firului de sutură cu o reacție discretă gigantocelulară. În zonele mai profunde în jurul firelor de sutură putea fi observată o majetă epitelială, adiacent fiind prezente simplaste unice gigantocelulare polinucleate și impurități de hemosiderină (fig. 10C). În probele prelevate din zona eroziuni mici atestate macroscopic, histologic au fost documentate procese exudativ-fibrinoase cu prezenta plastului fibrinos în divers raport invadat cu componentă celulară, sugestivă pentru neoformarea granulațiilor imature (fig. 10D). Considerăm că eroziunea respectivă reprezintă un proces secundar de regenerare și vindecare pe fondul unei leziuni prin tracțiune și procesului de fibrogenză primară, fiind atestat țesut fibrilar conjunctiv bine diferențiat.



**Fig. 10. A - aspectul fibrilogenezei compacte mature în zona anastomozei; B - țesut de granulație matură vascularizat, diminuarea infiltrației inflamatorii, restabilirea regenerativă a epiteliului; C - reziduuri ale firelor de sutură înglobate în manșetă epitelială; D - aspectul fibrilogenezei compacte mature în zona anastomozei**

De remarcat, că în cazul respectiv, la nivelul segmentului superior a fost depistată o dublicatură diverticulară a esofagului (fig. 11A), iar în partea superioară segmentului

atretic inferior s-a constatat prezența unui micro fibropapilom de pliu esofagian fără procese displazice sau neoplazice (fig. 11B).



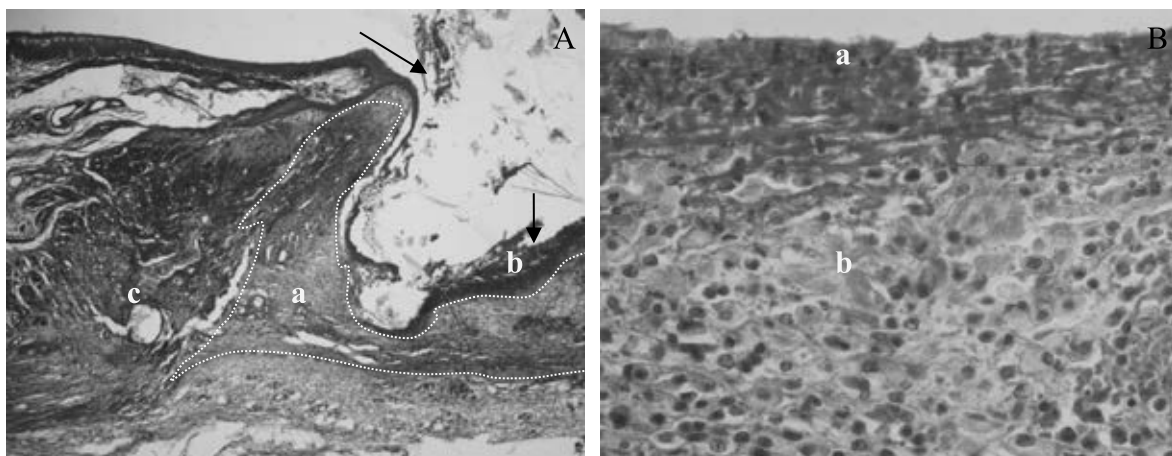
**Fig. 11. A - dublicatură diverticulară în aria peretelui segmentului atretic proximal; B - fibropapilom de pliu esofagian**

În cazurile de dehiscență anastomotică, inclusiv în cazul rezolvat conservativ, au fost atestate fisuri mici localizate în zona nemijlocită sau adiacent suturilor (fig. 9), în lipsa reacțiilor gigantocelulare de tipul corpurilor străini la firul de sutură. În cazurile respective a fost constatată penetrarea epitelului regenerativ sau a sechelor de epiteliu, care formau o cuticulă epitelială în jurul suturilor. Aceste cuticule epiteliale ale suturii pot servi ca sursă de apariție a chisturilor epiteliale cu elemente de sutură (fig. 10C), fiind un factor de risc care pot induce dezvoltarea dehiscenței superficiale sau profunde la nivelul țesutului nou format.

Un alt factor de risc în dezvoltarea dehiscențelor anastomotice sunt modificările necrotice persistente sau traumatiche, induse de sutură cu supurarea țesutului adiacent. În zonele profunde, unde nu s-a implantat și nu

a avut acces penetrarea regenerativă a epitelului, firul de sutură a fost circumscris doar de o manjetă conjunctivă formată din fibre colagene (fig. 12C).

În unele cazuri de dehiscență există o securizare fiziologică, care determină stabilitatea anastomozei, determinată de maturizarea și fibrilarea conjunctivă a straturilor din profunzime (fig. 12A) și a adventiției esofagiene, care conform observațiilor noastre, regenerează mai rapid. Zonele superficiale ale zonei de dehiscență renovează procesele de fibrilogenează prin apariția exudatului fibrinocelular cu celule PMN. În cazurile respective, în zone profunde este atestată prezența unei membrane fibroconjunctive neoformată, constituită din fibre colagene tinere cu celularitate de de tip macrofagal și fibroblastic, ce relevă prezența unui țesut fibrocelular cu deminuarea sau lipsa celulelor PMN (fig. 12B)

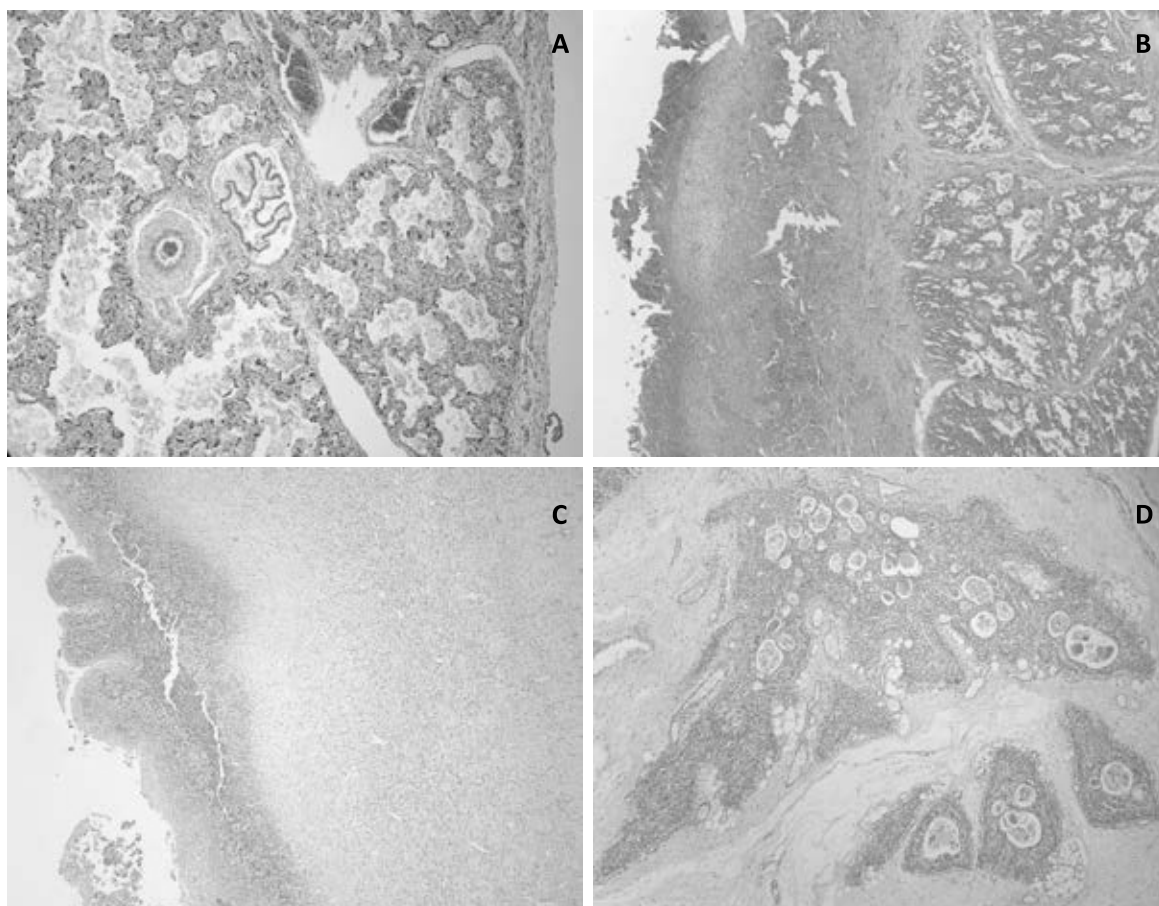


**Fig. 12. A) Procese de regenerare în dehiscențele de sutură: a - țesutul fibrovascular nou format cu cuticulă epitelială a suturii (indicat cu săgeată roșie); b - modificări focare necrotice la nivel de cuticulă (indicat cu săgeată roșie); c - manjetă fibroasă în jurul firului din aprofunzime; B) Structura regenerativă în dehiscențele superficiale: a - exudat fibrinocelular cu PMN; b - țesut fibrocelular cu fibre colagene neoformate și componentă macrofagal-fibroblastică. Colorație tricrom Masson**



În 3 cazuri, inclusiv în cel cu dehiscența regenerată, a fost constatat parenchimul pulmonar cu retard de maturizare și o hipoplazie accentuată a lobulilor (fig. 13A) cu prezența semnelor de pneumonie interstițială și hemosideroză, persistarea unui proces inflamator-purulen pleural difuz cu implicarea și a hemidiafragmului (fig. 13 B, C), favorizat și de prezența statutului imunodificitar, care era

marcat prin detresa tumusului, caracterizat de colaps a lobulilor, hipoplazie, metamorfoză grăsoasă focară sau zonală în zona corticală sinusoidă a lobului timic asociate cu transformare chistică a corpusculilor Hasali (fig. 13D). Modificările timusului au fost constatate și în alte 3 cazuri de dehiscență anastomotică.



**Fig. 13. A - dismaturiție retardată cu hipoplazie și pneumonie interstițială; B - pleurezi necrotico-purulentă cu procese fibrinoplastice; C - pleurită parietală diafragmală necrotico-purulentă cu depozite fibrino-purulente; D - detresă imunologică dobândită, depleție limfocitară, colaps, metamorfoză grăsoasă, transformarea chistică a corpusculilor Hasali**

În pofida rezultatelor îmbucurătoare obținute în corecția chirurgicală a atreziei de esofag, dehiscența anastomotică reprezintă o complicație gravă, având o etiologie multifactorială (Busuguy E. et al., 2020). În chirurgia esofagului este necesar de luat în considerare unele particularități anatomice, cum ar fi poziția anatomică a esofagului și accesul dificil la acest organ, absența seroasei, rezistența la sutură fiind asigurată de stratul submucos, vascularizarea deficitară, segmentară, asigurată de vase de calibru redus, motiv care impune necesitatea unei mobilizări reduse (Vasile I. et al., 2009). De rând cu acestea, în cazurile de atrezie de esofag, modificările structural-malformative ale segmentelor esofagiene atreziante reprezintă din start un factor predispozant în

dezvoltarea dehiscențelor anastomotice, fapt dovedit prin studii morfopatologice (Dutta H.K. et al., 2000, Al-Shraima M.M. et al., 2014).

Dimensiunile dehiscenței anastomotice în mare măsură determină opțiunea de tratament (Zhao R. et al., 2011, Vaghela M.M. et al., 2017, Liyang Y. et al., 2017). Cu toate acestea, definiția dehiscențelor anastomotice „majoră” și „minoră” este destul de confuză, existând opinii controversate. Unii autori consideră că implicarea a mai mult de un sfert din circumferința esofagului reprezintă o dehiscență majoră, pe când alții au descris o dehiscență de 15-85% din circumferința esofagului sau peste 4 mm ca fiind majoră. În acest context este necesar de ținut cont de prezența sau absența pneumotoraxului, colecțiile toracice



și colapsul pulmonar, cantitatea scurgerii de contrast în tubul toracic, prezența semnelor de mediastinită, pneumonie și sepsis etc. (Bawa M. et al., 2016, Sharma S. et al., 2016, Kulshrestha S. et al., 2020).

Studiul dat pune în discuție particularitățile modificărilor structural-vicuoase ale peretelui segmentelor atretice esofagiene în dezvoltarea dehiscentei anastomotice, stabilindu-se rolul structurilor glandulare esofagiene, care contribuie la defavorizarea proceselor de fibrogenză, vindecare și regenerare. Procesul de detersie evoluează cu acumulări ale masei necrotico-supurative detersive în structurile glandulare, iar structurile displazice vasculare induc dereglări circulatorii și reologice locale, care de rând cu procesele inflamatorii-distrofice cu implicarea structurilor nervoase contribuie la instalarea unei neuropatii locale, toate aceste modificări în ansamblu determinând apariția dehiscentelor. În același timp este de neglijat unele carențe în tehnica de aplicare a anastomozei, care poate avea unele repercursiuni postoperatorii.

Merită atenție constatările histologice ale prezenței unor duplicaturi intramurale depistate atât în segmentul superior, cât și în cel inferior în zona de anastomoză, care poate fi un factor de risc în dehiscenta anastomotică. Termenul de “duplicare esofagiană” include trei variante morfologice: 1) chistică (comunicantă sau necomunicantă), 2) tubulară și 3) diverticulară, acestea dezvoltându-se ca consecință a separării traheoesofagiene anormale [El-Gohary Y. et al., 2010, Saha A.K. et al., 2014]. Asocierea atreziei de esofag cu duplicaturile esofagiene se întâlnește destul de rar [Inan M. et al., 2007, Trobs R.B. et al., 2009]. Există puține rapoarte care au detectat duplicaturi esofagiene situate în tunica musculară a peretelui esofagian [Snyder C.L. et al., 1996], acest tip purtând denumirea de duplicatură intramurală segmentară a esofagului [Maier H.C., 1957], de-a lungul anilor fiind prezentate cazuri unice [Wiersema J.S., 1956, Minnis J.F. et al., 1962, Trobs R.B. et al., 2009]. De obicei, duplicaturile intramurale necomunicante ale segmentului proximal atreziat rămân nediate diagnosticate preoperator și în timpul intervenției chirurgicale, determinând un potențial semnificativ de complicații postoperatorii [Snyder C.L. et al., 1996], inclusiv eșuarea anastomozei [Trobs R.B. et al., 2009], constatată și de noi în 2 cazuri. Cazurile de coexistență a atreziei de esofag cu fistulă esotraheală și duplicarea chistică sunt excepțional de rare, majoritatea din ele fiind diagnosticate la o vârstă mai înaintată datorită simptomelor sau complicațiilor. Autorii susțin că în cazurile unui diagnostic prompt este preferabil de a rezolva ambele malformații într-o intervenție chirurgicală neonatală într-o etapă, astfel reducând posibilitatea dezvoltării unor complicații postoperatorii [Knod J.L. et al., 2013, Spataru R.I. et al., 2015].

Fragmentarea cartilajului traheal în segmente a fost constatată în studii experimentale de atrezie de esofag la animale (Otcu S. et al., 2002, Ateş O. et al., 2006). Prezența metaplaziei pavimentoasă a mucoasei traheii, constatată și de alți autori, este considerată ca rezultat al dereglării

mecanismului clearance-ului mucociliar al traheii și a “plămânului de retenție”, care reprezintă o complicație pulmonară a atreziei congenitale de esofag (Mithal A., Emery J.L., 1976, Maeta T. et al., 1977). În același timp a fost dovedită asocierea intubației cu dezvoltarea metaplaziei scuamoase traheale la copii, cu un risc crescut de morbiditate datorită clearance-ului dereglat al căilor respiratorii. Aceste date pot explica în anumită măsură prezența unor probleme respiratorii constatate la nou-născuții cu atrezie de esofag și necesitatea elaborării unei strategii de tratament, care ar contribui la minimizarea leziunilor mucoasei tractului respirator și restabilirea epitelului traheal normal (Knaneh-Monem H. et al., 2021).

### Concluzii:

Dehiscentele anastomotice în cazurile de reparare a atreziei congenitale de esofag sunt caracterizate de o succesiune a proceselor alterativ-exudative (discirculatorii, distrofice, necrotice), inflamatorii reactive și proliferative, exulcerative, detersive și formarea granulațiilor (primordiul cicatricei) cu activarea proceselor de fibrilogenză și epitelizare.

Procesele regenerative și de vindecare a anastomozei esofagiene în mare parte depind de gradul de maturizare a țesuturilor, gravitatea modificărilor displastice tisulare, prezența sau asocierea patologiei infecțioase și statutul imunologic, care contribuie la inducerea, persistarea și progresarea proceselor inflamator-septice în cazurile de dehiscentă anastomotică la copii cu atrezie de esofag.

Duplicaturile intramurale segmentare nediate diagnosticate preoperator constatate în cazurile de atrezie de esofag reprezintă un potențial factor de risc în dezvoltarea unor complicații postoperatorii, inclusiv a dehiscentei anastomotice.

Rezultatele noastre precedente și actualul studiu indică la necesitatea elaborării unei strategii de tratament, care ar contribui la minimizarea leziunilor mucoasei tractului respirator, restabilirea epitelului traheal normal și normalizarea clearance-ului căilor respiratorii la copii cu atrezie de esofag.

### BIBLIOGRAFIE

1. Al-Shraim M.M., Ibrahim A.H.M., Malkic T.A., Moras N.A. Histopathologic profile of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ann. Pediatr. Surg.* 2014. 10:1-6.
2. Askarpour S., Peyvasteh M., Javaherizadeh H., Askari N. Evaluation of risk factors affecting anastomotic leakage after repair of esophageal atresia. *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.* 2015. 28(3):161-2.
3. Ateş O., Hakguder G., Olguner M., Ozer E., Akgur F.M. The etiology of tracheal mucosal injury in proximal esophageal atresia plus distal tracheoesophageal fistula: an animal study. *Pediatr. Pulmonol.* 2006. 41:1049-52.
4. Basuguy E., Okur M.H., Arslan S., Zeytun H., Aydoğdu B. A different approach to leakage of esophageal

- atresia in children. *Ulus Travma Acil. Cerrahi Derg.* 2020. 26:927-31.
5. Bawa M., Menon P., Mahajan J.K., Peters N.J., Garge S., Rao K.L.N. Role of feeding jejunostomy in major anastomotic disruptions in esophageal atresia: a pilot study. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2016. 21(1):24-7.
  6. Chang E.Y., Chang H.K., Han S.J., Choi S.H., Hwang E.H., Oh J.T. Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience. *J. Korean Surg. Soc.* 2012. 83:43-9.
  7. Ciornei M., Savu B., Hanganu E., Popa D.E., Burlea M. Factori prognostici în evoluția postoperatorie a atreziei esofagiene: experiența unui centru terțiar într-un interval de 5 ani. *Rev. Română de Ped.* 2015. 3:322-5.
  8. Dutta H.K., Mathur M., Bhatnagar V. A histopathological study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2000. 35(3):438-41.
  9. El-Gohary Y., Gittes G.K., Tovar J.A. Congenital anomalies of the esophagus. *Semin. Pediatr. Surg.* 2010. 19:186-93.
  10. Fourie N., Banieghbal B. Is there an increased risk of thoracoscopic esophageal leaks due to intra-pleural pressures in neonates. *JSM Cardiothorac. Surg.* 2017. 2(2): 1012
  11. Gupta M., Agnihotri L., Viridi V.J.S., Mandial V. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: study of various factors affecting leak rate. *Int. J. Sci. Stud.* 2016. 3(12):23-6.
  12. Inan M., Basaran U.N., Aksu B., Dereli M., Dortogan Z. Esophageal duplication associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in a child. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. Extra.* 2007. 2:202-5.
  13. Jain P., Debnath P.R., Jain V., Chadha R., Choudhury S.R., Puri A. Multiple anastomotic complications following repair of oesophageal atresia with tracheoesophageal fistula: A report of two cases. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2011. 8:244-8.
  14. Knaneh-Monem H., Osterbauer B., Hochstim C. Tracheal squamous metaplasia in children with endotracheal intubation or tracheostomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2021. 140:110549.
  15. Knod J.L., Garrison A.P., Frischer J.S., Dickie B. Foregut duplication cyst associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: A case report and literature review. *J. Pediatr. Surg.* 2013. 48:E5-E7.
  16. Kulshrestha S., Kulshrestha M., Tewari V., Chaturvedi N., Goyal A., et al. Conservative management of major anastomotic leaks occurring after primary repair in esophageal atresia with fistula: role of extrapleural approach. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2020. 25(3):155-62.
  17. Liyang Y., Zhan G., Zewei Z., Jianchuan Q., Wei W., Xiwang L. Use of pericardium to repair anastomotic leak after esophageal atresia surgery; experience with one case. *Turk. Pediatr. Ars.* 2017. 52: 43-5.
  18. Maeta T., Fujiwara Y., Ohizumi T., Nato E., Kakizaki G. et al. Pathological study of tracheal and pulmonary lesions in autopsy cases of congenital esophageal atresia. *Tohoku J. Exp. Med.* 1977. 123:23-32.
  19. Maier H.C. Intramural duplication of the esophagus. *Ann. Surg.* 1957. 145:395.
  20. Mathur S., Vasudevan S.A., Patterson D.M., Hassan S.F., Kim E.S. Novel use of glycopyrrolate (Robinul) in the treatment of anastomotic leak after repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2011. 46:E29-E32.
  21. Minnis J.F., Burko H., Breverri G. Segmental duplication of the esophagus associated with esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Ann. Surg.* 1962. 156(2):271-5.
  22. Mithal A., Emery J.L. Squamous metaplasia of the tracheal epithelium in children. *Thorax.* 1976. 31:167-71.
  23. Okata Y., Maeda K., Bitoh Y., Mishima Y., Tamaki A. et al. Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr. Surg. Int.* 2016. 32(9):869-73.
  24. Otcu S., Kaya M., Ozturk H., Buyukbayram H., Dokucu A.I., Onen A., Yucesan S. Esophageal, tracheal and pulmonary parenchymal alterations in experimental esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. A histological and morphometric study. *Eur. Surg. Res.* 2002. 34:405-10.
  25. Patria M.F., Ghislanzoni S., Macchini F., Lelli M., Mori A. et al. Respiratory morbidity in children with repaired congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017. 14:1136. Doi:10.3390/ijerph14101136.
  26. Saha A.K., Kundu A.K. Tubular duplication of the oesophagus presenting with dysphagia. *Singapore Med. J.* 2014. 55(6):e90-e92.
  27. Sharma S., Pathak S., Husain A., Pandey D.C., Kunwer E. Retroperitoneal rainage: yes or no in primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Int. J. Contemp. Med. Res.* 2016. 3(6):1623-5.
  28. Snyder C.L., Bickler S.W., Gittes G.K. et al. Esophageal duplication cyst with esophageal web and tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 1996. 31(7):968-9.
  29. Spataru R.I., Popoiu M.C., Ivanov M. Foregut duplication cyst associated with esophageal atresia - one-stage neonatal surgical repair. *Indian J. Surg.* 2015. 77(Suppl 1):S52-S55.
  30. Trobs R.B., Barenberg K., Reza Vahdad M., Tannapf A. Noncommunicating tubular duplication of the upper puch in esophageal atresia without fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2009. 44:1646-8.
  31. Vaghela M.M., Mahajan J.K., Sundram J., Bhardwaj N., Rao K.L.N. Role of glycopyrrolate in healing of anastomotic dehiscence after primary repair of esophageal atresia in a low resource setting - A

- randomized controlled study. *J. Pediatr. Surg.* 2017. 52:420-3.
32. Vasile I., Mirea C., Vilcea I.D., Pasalega M., Calotă F. ș.a. Dehiscenta anastomozelor esofagodigestive. *Chirurgia.* 2009. 104(3):281-6.
33. Wiersema J.S. Partial Reduplication of the Oesophagus with Oesophageal Atresia and Oesophago-tracheal Fistula. *Arch. Chir. Neerl.* 1956. 8:97.
34. Zhao R., Li K., Shen C., Zheng S. The outcome of conservative treatment for anastomotic leakage after surgical repair of esophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2011. 46:2274-8.
35. Zhu H., Shen C., Xiao X., Dong K., Zheng S. Reoperation for anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2015. 50(12):2012-5.

### Abstract

Dehiscentele anastomotice după repararea atreziei de esofag cu fistulă traheoesofagiană continuă să întâmpine dificultăți și provocări în gestionare, fiind caracterizate de o morbiditate și mortalitate semnificativă. Opțiunile de tratament al dehiscentelor anastomotice variază de la tratamentul conservativ la reintervenție chirurgicală, succesul ambelor metode fiind destul de variabil.

Scopul acestui studiu este evaluarea modificărilor histopatologice produse în zona de dehiscentă anastomotică după repararea atreziei de esofag cu

fistulă traheoesofagiană inferioară, inclusiv analiza particularităților potențialului procesului regenerativ local în această complicație.

Autorii prezintă evaluarea unui studiu de analiză a particularităților microstructurale și morfo-funcționale la nivelul dehiscentei anastomozice la 4 cazuri de dehiscentă anastomotică cu evoluție nefavorabilă după repararea primară a atreziei de esofag cu fistulă traheoesofagiană inferioară, 1 caz - după aplicarea amânată a anastomozicei, iar 1 caz după rezolvarea dehiscentei anastomotice, copilul decedând din cauza malformațiilor concomitente. Rezultatele studiului permit de a conchide că dehiscentele anastomotice în cazurile de reparare a atreziei congenitale de esofag sunt caracterizate de o succesiune a proceselor alterativ-exudative și regenerative cu activarea proceselor de fibrilogeneză și epitelizare. Procesele regenerative și de vindecare a anastomozicei esofagiene în mare parte depind de gradul de maturizare a țesuturilor, gravitatea modificărilor displastice tisulare, prezența unor malformații esofagiene concomitente (ca exemplu duplicaturile intramurale segmentare), prezența sau asocierea patologiei infecțioase și statutul imunologic, care contribuie la inducerea, persistarea și progresarea proceselor inflamator-septice în cazurile de dehiscentă anastomotică la copii cu atrezie de esofag.

OLEG POTACEVSCHI

## COMPLICAȚIILE MATERNE ASOCIATE OPERAȚIILOR CEZARIENE MULTIPLE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal "Gheorghe Paladi"*

### РЕЗЮМЕ

#### МАТЕРИНСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЯХ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**Ключевые слова:** Кесарево сечение, повторное кесарево сечение, множественное кесарево сечение, материнские осложнения, материнская заболеваемость.

В статье представлены результаты литературного обзора о материнских осложнениях при повторных операциях кесарева сечения. Риск редких, но потенциально серьезных осложнений у матери, как поражения внутренних органов, кровотечения, аномалии расположения плаценты, гистерэктомия или тяжелый спаечный процесс, значительно возрастают при повторных операциях кесарева сечения. Около 9% женщин, перенесших повторные кесарева сечения, развивают серьезные осложнения и около 1% нуждаются в гистерэктомии, чаще всего из-за патологии плаценты. Абсолютного порогового значения для выполненных операций не существует, но 4 или более кесаревых сечения являются критическим уровнем для значительного увеличения частоты серьезных осложнений. Необходимы дополнительные клинические исследования не только для оценки эффективности хирургических методов и интраоперационного ведения женщин с множественными повторными операциями кесарева сечения, но и для изучения периоперационной и отдаленной заболеваемости.

### SUMMARY

#### MATERNAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH MULTIPLE CAESARIAN OPERATIONS

**Key words:** cesarean section, repeated cesarean section, multiple cesarean section, maternal complications, maternal morbidity.

The article presents the results of a literature review on maternal complications during repeated cesarean section operations. The risk of rare but potentially serious maternal complications such as visceral lesions, bleeding, placental abnormalities, hysterectomy, or severe adhesions increase significantly with repeated caesarean sections. About 9% of women who undergo repeated cesarean sections develop serious complications and about 1% need a hysterectomy, most often due to pathology of the placenta. There is no absolute cut-off value for the number of performed operations, but it seems that a number of 4 or more caesarean sections is a critical level for a significant increase in the rate of serious complications. Additional clinical trials are needed not only to assess the effectiveness of surgical methods and intraoperative management of women with multiple repeated caesarean sections, but also to study perioperative and long-term morbidity.

**Introducere.** Organizația Mondială a Sănătății a constatat o creștere dramatică în ultimele 2 decenii a frecvenței operațiilor cezariene (OC) în întreaga lume, în special în țările cu venituri medii și mari, în pofida lipsei dovezilor care ar susține beneficiile materne și perinatale [4, 9, 35]. Ratele OC variază foarte mult în diferite țări. Astfel, a fost raportată o incidență >50% pentru OC primară [19] și >88% pentru OC repetată [30]. Există câteva motive semnificative pentru această creștere: percepția publică

că o naștere prin cezariană (NC) este o intervenție aproape fără risc, sporirea ratei OC primare și micșorarea considerabilă a incidenței nașterii vaginale după OC, care inevitabil majorează rata OC multiple [1, 4, 9, 16, 23].

Mai mult de 45 de țări la nivel global au rata de operații de cezariană sub 7,5%, în timp ce peste 50 au rate mai mari de 30% [23]. Conform datelor statistice ale Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal

”Gheorghe Paladi”, numărul total de nașteri a scăzut de la 8330 în anul 2010 până la 6685 în anul 2020. Cu toate acestea, frecvența OC este în creștere de la 14,3% în anul 2010 până la 19,4% în anul 2020 pentru OC primare și de la 25,3% până la 39,9%, respectiv, pentru OC repetate. OC multiple sunt asociate pe termen scurt și lung cu un nivel sporit de morbiditate maternă [1, 4, 9, 11, 19, 24] și morbiditate neonatală [3, 5, 6], comparativ cu nașterea vaginală. Studiile observaționale de amploare au confirmat constant că la femeile cu NC repetate, se înregistrează un risc crescut de dezvoltare a procesului aderent și placentare anormală, complicații care țin de procedeul chirurgical și extracția fetală, durata și timpul intervenției. În cadrul operației cezariene crește riscul leziunilor organelor abdominale, hemoragiilor masive, hemotransfuziilor, necesității îngrijirilor la unitatea de terapie intensivă și, în cazuri severe, a decesului matern și/sau fetal. Incidența acestor complicații crește concomitent cu numărul OC repetate [2, 12, 21, 33].

**Scopul** lucrării constă în elaborarea unei sinteze a studiilor contemporane de specialitate privind complicațiile materne asociate cu operațiile cezariene multiple și incidența acestora în funcție de numărul de nașteri prin cezariană.

**Material și metode.** Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, Springer Link și Scopus (Elsevier). Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: ”operație cezariană”, ”operație cezariană repetată”, ”operație cezariană multiplă”, ”complicații materne”, ”morbiditate maternă”. După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie a anului 2000.

Pentru selectarea surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2000 - 2020. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză și meta-analiză care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre morbiditatea maternă în OC multiple. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost selectate în timpul căutării inițiale în bazele de date. Conform criteriilor de căutare au fost identificate 563 de articole integrale. Bibliografia finală conține 36 de surse relevante, care au furnizat informații despre asocierea morbidității materne cu OC multiple.

**Rezultate.** Morbiditatea maternă în OC multiple include formarea adeziunilor intraabdominale, leziunile chirurgicale, infecțiile postoperatorii, hemoragiile, necesitatea hemotransfuziilor, placentă anormală,

cistotomia, histerectomia, creșterea timpului intervenției, admiterea la unitatea ATI, creșterea duratei de spitalizare și, respectiv, decesul [24, 26, 33, 35].

**Leziunile organelor intraabdominale (vezica urinară, intestinul)** se înregistrează cu o frecvență de aproximativ 0,1% la femeile cu 1-2 OC care crește până puțin sub 1% la femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare [9]. Majorarea frecvenței acestor complicații concomitent cu numărul OC efectuate se datorează, probabil, ratei mai mari de adeziuni severe după OC multiple [6, 9, 19, 21, 33]. Conform datelor unor cercetători, ratele adeziunilor abdominale constituie 12-46% la femeile cu 2 OC și 26-75% la femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare [14]. Prezența adeziunilor intraperitoneale prelungește timpul intervenției chirurgicale, sporește semnificativ riscul hemoragiilor severe și determină necesitatea hemotransfuziei [11, 33].

**Dehiscenta cicatricului sau ruptura uterină** este una dintre cele mai periculoase complicații la femeile cu OC repetate. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în baza datelor din 29 de țări, incidența rupturii uterine la femeile cu cel puțin o OC anterioară și cu o sarcină unică a fost de 0,5%, variind de la 0,2% în țările dezvoltate până la 1,0% în țările în curs de dezvoltare [23]. Rata rupturii uterine este sub 1% la femeile cu 1-2 OC anterioare și crește ulterior până la aproximativ 4% [9]. Cu toate acestea, mai multe studii nu confirmă asocierea semnificativă a OC multiple cu un risc crescut de ruptură uterină [9].

**Hemoragia** este cea mai gravă și de cele mai multe ori dramatică complicație operației cezariene. Sediul și sursa hemoragiilor pot fi diferite: tranșa uterină, după extragerea fătului; venele segmentare, care în mod normal nu mai sângerează după extragerea fătului; suprafața de decolare a placentei; lezarea plexurilor laterale uterine sau chiar a pediculilor prin prelungirea excesivă a inciziei transversale; atonia uterină. Hemotransfuziile la femeile cu hemoragii sunt frecvente și sunt necesare în medie până la 5% din cazuri [9, 19, 33]. Rata mare de hemotransfuzii poate fi explicată prin faptul că în lotul femeilor cu prima OC predomină nașterile de urgență și situațiile obstetricale complicate. La femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare, nivelul de hemoragii sau de hemotransfuzii este semnificativ mai mare, fapt explicat prin aderențe pronunțate, leziuni viscerale și, eventual, placentă anormală [9, 19, 33]. Hemotransfuzii au necesitat până la 10% femei cu 5 sau mai multe OC anterioare [33].

**Placentă anormală** include mai multe caracteristici ca placenta accreta, placenta increta sau placenta percreta, care se disting prin adâncimea invaziei placentare în peretele uterin, și placenta praevia. Anomaliile de invazie a placentei reprezintă o complicație obstetricală severă, caracterizată prin invazia anormal de profundă a vilozităților placentare. O altă patologie severă prezintă placenta praevia caracterizată prin inserție

joasă atipică a placentei care blochează canalul de naștere. Aceste complicații conduc frecvent la hemoragie severă, hemotransfuzii, histerectomie asociată secțiilor cezariene, cistotomie și naștere prematură, care pun în pericol viața femeii și fătului [6, 9, 19, 26].

Frecvența placentei accreta și histerectomiei sunt mai mici de 1% la femeile cu 1-3 OC și cresc până la 2,13-6,74% (pentru placenta accreta) și până la 2,41-8,99% (pentru histerectomie) la femeile cu 4 și mai multe OC anterioare [6, 7, 9, 26]. O revizuire sistemică a literaturii de specialitate a înregistrat o creștere a invaziei placentare anormale concomitent cu majorarea numărului de NC. Incidența placentei praevia a crescut de la 10 cazuri la 1000 de nașteri la femeile cu o singură OC până la 28 de cazuri la 1000 de nașteri la femeile cu 3 OC anterioare. Incidența placentei accreta crește de la 0,3-0,6% la femeile cu unica NC până la 6,74% la femeile cu 5 NC anterioare [24].

**Histerectomia**, efectuată după OC, este rezultatul unor complicații semnificative, în mare parte asociate cu placenta accreta, placenta praevia, atonia uterină și ruptura uterină. Fiecare operație cezariană ulterioară este asociată cu un risc crescut de histerectomie, indiferent de formele de invazie și inserție placentară [6, 33].

Frecvența histerectomiei a constituit 0,5% într-o cohortă de 39.244 de femei cu OC în anamneză și era asociată cu numărul NC [28, 33], fiind în creștere de la 0,3% la femeile cu NC primare până la 2,9% la femeile cu 3 sau mai multe NC anterioare ( $p < 0,001$ ) [28]. La femeile cu NC repetate indicațiile de bază pentru histerectomie au fost placenta accreta (38%) [28], placenta praevia/accreta (67%) [24], atonia uterină (25-34%) [24, 28] și ruptura sau lacerarea uterină (5%) [24].

**Decolarea prematură a placentei.** Incidența generală a decolării premature a placentei la femeile cu NC repetate este de 1,2-1,5%. Cele mai multe studii nu au constatat o creștere semnificativă a incidenței acestei complicații concomitent cu majorarea numărului de NC [24].

**Complicațiile majore ale operației cezariene multiple.** Cazurile cu 4 sau mai multe NC sunt foarte rare, fiind cazuri excepționale. De obicei, a treia sau a patra OC este combinată cu sterilizare chirurgicală prin ligaturarea tubară [3, 9]. Intervențiile chirurgicale în OC multiple ( $\geq 4$ ) sunt mai dificile: se mărește volumul hemoragiei și riscul complicațiilor majore, necesită mai mult timp și abilități de management perioperatoriu [8, 9].

Deși decesul matern ca urmare a OC este în prezent destul de rar, iar incidența complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii variază în literatura de specialitate în funcție de definiție, studiile prospective, retrospective și de caz-control, care au evaluat consecințele pe termen scurt și lung, unele surse bibliografice confirmă că OC multiple sunt asociate cu complicații materne și, mai rar, cu complicații fetale. Complicațiile postoperatorii la distanță după OC repetate afectează sănătatea femeii, a copilului și sarcinile viitoare [15, 16, 25, 29, 34].

Un studiu prospectiv transversal a constatat că

prevalențele dehiscentei cicatricilor uterine și aderențelor intraperitoneale au fost semnificativ mai mari la femeile care au avut 2 sau mai multe OC anterioare, comparativ cu femeile care au avut doar o NC primară ( $p < 0,05$ ) [10]. Alt studiu prospectiv transversal recent a evaluat morbiditatea maternă în 3 loturi de femei: 100 de femei cu o NC anterioară, 100 de femei cu 2 NC anterioare și 100 de femei cu 3 sau mai multe NC anterioare. În lotul de femei cu 3 sau mai multe NC anterioare, comparativ cu loturile de femei cu 1 sau 2 NC anterioare, au fost statistic semnificativ mai mare durata medie de intervenție (74,4 minute, 44,4 minute și 56,4 minute, respectiv;  $p < 0,001$ ), durata medie de spitalizare (2,90 zile, 1,29 zile și 1,27 zile, respectiv;  $p < 0,001$ ), volumul mediu estimat al hemoragiei (1284,0 ml, 495,25 ml și 460,5 ml, respectiv;  $p < 0,001$ ), toate fiind atribuite incidenței sporite a placentei praevia și aderențelor epiplonului și a vezicii urinare [12].

Ghani A. și coautorii [16] au realizat un studiu prospectiv transversal pe un lot din 102 femei spitalizate pentru OC repetată și au constatat morbiditate maternă în 26 (25,49%) de cazuri, inclusiv prin aderențe intraabdominale – în 19 (18,62%) cazuri, hemoragie excesivă care a necesitat hemotransfuzie – în 6 (5,88%) cazuri, placenta praevia – în 4 (3,94%) cazuri și placenta accreta – în 1 (0,98%) caz [16].

Un studiu observațional prospectiv, realizat pe 118 cazuri de OC repetată, a cercetat morbiditatea intraoperatorie la femeile cu 1 și 2 OC anterioare. Aderențe au fost constatate în 40,85% și 65,96% cazuri, subțierea segmentului inferior uterin – în 21,13% și 36,17% cazuri, atașarea vezicii urinare de corpul uterin – în 15,49% și 36,17% cazuri, extensia inciziei uterine – în 9,86% și 19,15% cazuri, dehiscenta cicatricială – în 7,04% și 31,91% cazuri, hemoragie masivă – în 7,04% și 19,15% cazuri, respectiv [17].

Un studiu caz-control a analizat rezultatele perinatale în 2 loturi de femei: 80 de femei cu 6 NC anterioare (lotul de bază) și 80 de femei cu 3-5 NC anterioare (lotul martor). Pacientele din lotul de studiu, comparativ cu cele din lotul martor, au prezentat incidențe statistic semnificativ mai mari a complicațiilor: proces aderențial pronunțat (41,25% și 12,25%), leziuni intestinale (2,5% și 0%), placenta praevia (8,75% și 2,5%), hemotransfuzie (20% și 5%), îngrijirea în unitatea ATI neonatală (27,5% și 12,5%), copiii născuți cu greutate mică ( $< 2500$  g) (25% și 16,25%), respectiv [13].

Gedikbasi A. și coautorii [21], în baza unui studiu caz-control au evaluat rezultatele la 122 de gestante supuse OC pentru a 4-5-a intervenție (lotul de studiu) și la 146 de gravide supuse OC pentru a 2-3 (lotul martor). Comparativ cu lotul de control, femeile din lotul de studiu au avut rate mai mari de aderențe la epiplon ( $p = 0,0001$ ), aderențe peritoneale ( $p = 0,008$ ), histerectomie ( $p = 0,014$ ), hemotransfuzii ( $p = 0,018$ ) și creșterea duratei de spitalizare ( $p = 0,005$ ) [21].

Mai multe studii observaționale retrospective au descris



morbiditatea maternă asociată cu creșterea numărului de NC [11, 20, 22, 25]. Femeile cu 5 sau mai multe OC anterioare, comparativ cu femeile cu o OC anterioară, au un risc crescut de circa 10 ori de placentă previa (OR=9,8; 95% ÎI 3,3-28,6), de 27 de ori de placentă accreta (OR=26,5; 95% ÎI 4,2-166,3) și de 11 ori de dehiscentă sau ruptură uterină (OR=11,3; 95% ÎI 1,8-70,8) [20].

Comparativ cu femeile cu 1-2 NC, femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare prezintă o creștere semnificativă a ratelor de dehiscentă cicatricială uterină, ruptură uterină, placentă praevia, aderențe placentare și a perioadei intervenției chirurgicale [25]. Comparativ cu a 3 OC anterioare, riscul de morbiditate majoră a sporit semnificativ la a 5-6-a OC pentru placenta praevia (OR=3,8, 95% ÎI 1,9-7,4), placenta accreta (OR=6,1, 95% ÎI 2,0-18,4) și histerectomie (OR=5,9, 95% ÎI 1,5-24,4) [11].

Incidența procesului aderențial pronunțat a crescut odată cu majorarea numărului de OC (22% la femeile cu 2 OC anterioare, 33% la femeile cu 3 OC anterioare și 39% la femeile cu 4 sau mai multe OC anterioare). Dehiscenta cicatricială a fost observată la 50% femei cu 4 sau mai multe OC anterioare, comparativ cu 4% și 6% la femeile cu 2 și 3 OC anterioare [22].

Conform rezultatelor unui studiu retrospectiv, care a comparat complicațiile materne la 277 de femei după 3 sau mai multe NC și la 491 de femei după a 2-a NC, hemoragia (7,9% versus 3,3%;  $p < 0,005$ ), extragerea dificilă a nou-născutului (5,1% versus 0,2%;  $p < 0,001$ ) și aderențele dense (46,1% versus 25,6%;  $p < 0,001$ ) au fost semnificativ mai frecvente în grupul femeilor cu OC multiple. Rata femeilor cu complicații majore a fost mai mare în grupul cu OC multiple (8,7% versus 4,3%,  $p = 0,013$ ) și a crescut concomitent cu numărul de nașteri: 4,3%, 7,5% și 12,5% pentru a 2-a, a 3-a și a 4-a sau mai multe NC anterioare, respectiv ( $p = 0,004$ ) [8].

Alte 2 studii retrospective recente au evaluat comparativ complicațiile chirurgicale la femeile cu 1-3 NC anterioare și la femeile cu 4 sau mai multe NC anterioare. Femeile cu 4 sau mai multe NC anterioare au avut rate crescute de aderențe intraabdominale (46,7-58,6% și 19,4-23,8%, respectiv;  $p < 0,001$ ) [14, 36], hemotransfuzii (0,3 și 0,1, respectiv;  $p = 0,044$ ), a duratei intervenției chirurgicale (44,3±5,3 și 40,9±17,9 minute, respectiv;  $p = 0,012$ ) și a duratei de spitalizare (60±40,9 și 52,2±20,8 ore, respectiv;  $p < 0,001$ ) [14, 36].

Dintre 200 de femei cu una sau mai multe OC anterioare, 114 femei la OC repetată nu au prezentat nici o complicație (57%), iar la celelalte 86 de femei au fost diagnosticate o varietate de complicații intraoperatorii (43%): proces aderențial (83,72%), subțierea segmentului inferior uterin (37,2%), hemoragie (10,9%), placentație anormală (8,13%), extensia inciziei uterine (6%), dehiscenta cicatricială uterină (4,65%), leziuni ale vezicii urinare (1,2%) [1].

Așadar, femeile cu OC multiple, îndeosebi femeile cu 3 și mai multe NC anterioare, reprezintă categoriile cu

risc crescut de complicații intraoperatorii, care măresc progresiv rata de morbiditate maternă pe măsură ce crește numărul NC în anamneză. Placentația anormală (placenta accreta, placenta praevia) și histerectomia sunt cele mai semnificative complicații în morbiditatea maternă [1, 8, 11, 24].

### Concluzii

Incidența operațiilor cezariene primare și repetate este în creștere pe glob, în special în țările cu venituri medii și mari. În consecință, există o sporire semnificativă a numărului operațiilor cezariene multiple cu asocierea complicațiilor severe.

Riscul complicațiilor materne rare, dar potențial grave, cum ar fi leziunile viscerale, hemoragiile, placentația anormală, histerectomia sau aderențele severe, cresc semnificativ odată cu numărul operațiilor cezariene repetate. Circa 9% dintre femeile supuse operațiilor cezariene multiple prezintă complicații majore și aproximativ 1% necesită histerectomie, mai frecvent ca urmare a placentației anormale.

Nu există un prag absolut clar pentru un număr sigur de operații cezariene, dar un total de 4 sau mai multe nașteri prin cezariană este un nivel critic pentru creșterea substanțială a frecvenței complicațiilor majore.

Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a evalua nu doar efectele tehnicilor chirurgicale și managementului intraoperator la femeile cu operații cezariene multiple, dar și pentru a investiga morbiditatea perioperatorie la distanță.

### BIBLIOGRAFIE

1. Suhasini V. Intra-operative difficulties in repeat cesarean sections - a study of 200 cases. Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Bangalore, Karnataka. 122 p.
2. Rottenstreich M, Sela H, Shen O. et al. Prolonged operative time of repeat cesarean is a risk marker for post-operative maternal complications. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 477.
3. Seidman D, Paz I, Nadu A. et al. Are multiple cesarean sections safe? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994; 57(1): 7-12.
4. Blotnienė P, Žitkutė V, Voločovič J. et al. Multiple repeat cesarean sections – incidence and consequences: a review of 3 years in a tertiary hospital experience. J Med Sciences. 2019; 7(12): 1-8.
5. Yaman Tunc S, Agacayak E, Sak S. et al. Multiple repeat caesarean deliveries: do they increase maternal and neonatal morbidity? J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30(6): 739-744.
6. Kaplanoglu M, Bulbul M, Kaplanoglu D. et al. Effect of multiple repeat cesarean sections on maternal morbidity: data from southeast Turkey. Med Sci Monit. 2015; 21: 1447-1453.
7. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ. et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean

- deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(6): 1226-1232.
8. Nisenblat V, Barak S, Griness O. et al. Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(1): 21-26.
  9. Zwergel C., Kaisenberg C. Maternal and Fetal Risks in Higher Multiple Cesarean Deliveries. In: *Recent Advances in Cesarean Delivery* (ed. Georg Schmolzer). London: IntechOpen, 2020. <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-cesarean-delivery>.
  10. Uygur D, Tapisiz O, Mungan T. Multiple repeat cesarean sections: maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89(3): 284-285.
  11. Makohaa F., Felimbana H., Fathuddiena M. et al. Multiple cesarean section morbidity. *Int J Gynec Obstet.* 2004; 87: 227-232.
  12. Kandil IM, Farhan AM, Shaker MM. The Impact of Repeated Cesarean Sections on Perioperative Maternal Morbidity. *Egypt J Hosp Med.* 2019; 77(4): 5307-5312.
  13. Osman S, Farid G, Kamal R. et al. Perinatal Morbidity & Mortality following repeat Cesarean section due to five or more previous Cesarean Section done in Tertiary centre in KSA. *Clin J Obstet Gynecol.* 2018; 1: 045-051.
  14. Uyanikoglu H, Karahan M, Turp A. et al. Are multiple repeated cesarean sections really as safe? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(4): 482-485.
  15. Uygur D, Gun O, Kelekci S. et al. Multiple repeat caesarean section: is it safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(2): 171-175.
  16. Ghani A, Ila I, Ferdouse J. et al. Repeat Caesarean Sections: Complications and Outcomes. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll* 2018; 10(2): 74-79.
  17. Somani S, Sudhir S, Somani S. A study of intra-operative maternal morbidity after repeating caesarean section. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018; 7(1): 291-296.
  18. Barbieri RL. Repeat cesarean again and again and again. *OBG Manag.* 2005; 17(9): 8-9.
  19. Dempsey A., Diamond K., Bonney E. et al. Cesarean section: techniques and complications. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017; 27(2): 37-43.
  20. Narava S, Pokhriyal S, Singh S. et al. Outcome of multiple cesarean sections in a tertiary maternity hospital in the United Arab Emirates: A retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 247: 143-148.
  21. Gedikbasi A, Akyol A, Bingol B. et al. Multiple repeated cesarean deliveries: operative complications in the fourth and fifth surgeries in urgent and elective cases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(4): 425-431.
  22. Choudhary GA, Patell MK, Sulieman HA. The Effects of Repeated Cesarean Sections on Maternal and Fetal Outcomes. *Saudi J Med Med Sci.* 2015; 3(1): 44-49.
  23. Birjandi M., Nanu D. Frecvența operațiilor cezariene în România și la nivel Mondial. *Ro Med J*, 2019;66(2) DOI: 10.37897/RMJ.2019.2.5
  24. Marshall N, Fu R, Guise J. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(3): 262.e1-8.
  25. Qublan H, Tahat Y. Multiple cesarean section. The impact on maternal and fetal outcome. *Saudi Med J.* 2006; 27(2): 210-214.
  26. Clark EA, Silver RM. Long-term maternal morbidity associated with repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(6 Suppl): S2-10.
  27. Palatnik A, Grobman W. The association of skin-incision type at cesarean with maternal and neonatal morbidity for women with multiple prior cesarean deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 191: 121-124.
  28. Shellhaas C, Gilbert S, Landon M. et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2 Pt 1): 224-229.
  29. Rotem R, Sela H, Hirsch A. et al. The use of a strict protocol in the trial of labor following two previous cesarean deliveries: Maternal and neonatal results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 252: 387-392.
  30. Sahooa H., Jeermisonb R. Repeated Caesarean Section delivery in India. *Child Youth Serv Rev.* 2020; 116(2020): 105258.
  31. Dahlke J, Mendez-Figueroa H, Rouse D. et al. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(4): 294-306.
  32. Roberge S, Demers S, Berghella V. et al. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211(5): 453-460.
  33. Lyell DJ. Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(6 Suppl): S11-18.
  34. Rossi A, D'Addario V. Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3): 224-231.
  35. Mynbaev O., Babenko T., Ahmadi F. et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: *Hysteroscopy* (eds. Andrea Tinelli Luis, Alonso Pacheco, Sergio Haimovich). Springer International Publishing AG, 2018, p. 421-468.
  36. Biler A, Ekin A, Ozcan A. et al. Is it safe to have multiple repeat cesarean sections? A high volume tertiary care center experience. *Pak J Med Sci.* 2017; 33(5): 1074-1079.

TATIANA RÎBAC, ANGELA MARIAN-PAVLENCO

## RAPORTUL NEUTROFILE-LIMFOCITE (NLR) ȘI TROMBOCITE-LIMFOCITE (PLR) – SEMNIFICAȚIA CLINICĂ ȘI IMPLICAȚIILE ÎN INFECȚIILE OBSTETRICALE

Sarcina este o stare fiziologică specială, în care apar modificări imune specifice pentru a permite creșterea fătului. Sarcina se finisează cu naștere naturală sau prin operația cezariană, acesta fiind un stres fiziologic pentru organism. Răspunsul imun fiziologic al leucocitelor circulante la diferite evenimente stresante este adesea caracterizat printr-o creștere a numărului de neutrofile și o scădere a numărului de limfocite [1]. În ultimul timp, există un interes din ce în ce mai mare pentru aplicarea clinică a markerilor biologici proinflamatori de predicție a inflamației și ulterior infecției la diferiți pacienți, o atenție deosebită fiind acordată raportului neutrofile-limfocite (NLR) și raportului trombocite-limfocite (PLR) ca indicatori sau predictorii ai inflamației și ulterior infecției.

Totodată în literatura de specialitate sunt prezentate date despre posibilitatea de aplicare în practică a diferitor indici hematologici drept markeri ai inflamației sistemice: volumul mediu al trombocitelor, numărul de trombocite, raportul trombocite-limfocite (PLR) și raportul neutrofile-limfocite (NLR) [2]. În ultimii ani, se acumulează tot mai multe dovezi despre posibila aplicație a indicilor hematologici, cum ar fi: volumul mediu al trombocitelor (VMT), plateletcrit (PCT), lățimea distribuției eritrocitare (RDW), raportul trombocite-limfocite (PLR) și raportul neutrofile-limfocite (NLR) ca markeri ai inflamației sistemice, în special în infecții cu decurgerea subclinică unde alți markeri ai inflamației sistemice sunt la limita de normă [3]. Raportul neutrofile-limfocite NLR și raportul trombocite-limfocite PLR sunt ușor calculate prin împărțirea numărului absolut de neutrofile sau, respectiv, a numărului de trombocite, la numărul absolut de limfocite. Ceea ce ar permite o implementare în practica clinică în caz de validare a acestora.

În literatura de specialitate a fost demonstrat că NLR și PLR sunt markeri hematologici cu un rol predictiv în mai multe domenii ale medicinei: gastroenterologia, oncologia, cardiologia, ortopedia și altele. Recent, utilizarea NLR și PLR a fost studiată în domeniul obstetricii și ginecologiei și s-a constatat că acestea sunt asociate cu mai multe afecțiuni, inclusiv sindromul ovarelor polichistice, endometrioza, sindromul de

hiperstimulare ovariană, precum și patologii ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia și diabetul gestațional [4-9]. În obstetrică, s-a raportat că NLR a crescut în hiperemesis gravidarum, diabet gestațional, preeclampsie, colestază intrahepatică legată de sarcină și alte boli [16,17,18,19]. Pe baza acestor studii, a devenit importantă interpretarea valorilor crescute în timpul sarcinii [10].

S-a efectuat o analiză literaturii de specialitate, unde au fost cercetate și analizate valoarea clinică predictivă a indicilor hematologici vizați la anumiți pacienți cum ar fi pacienții care au prezentat un anumit grad de infecție, chiar până la prezența sepsisului.

Studiul realizat de Hershko Klement A și colab. care a inclus 11.415 de pacienți, iar datele colectate au fost în perioada 2011-2016. Valorile medii PLR și NLR au fost de  $136,3 \pm 44,3, 2,6 \pm 1$ , respectiv în primul trimestru, respectiv  $144,6 \pm 47,1, 4,0 \pm 1,4$  în al doilea trimestru și respectiv  $118,1 \pm 42,0, 3,5 \pm 1,2$  în al treilea trimestru. Nu a fost detectată nici o diferență între femeile cu risc înalt și cel normal (valorile P 0,3, 0,5 și 0,4 pentru PLR în fiecare trimestru, respectiv 0,3, 0,4, 0,6 pentru NLR în fiecare trimestru). Nu au fost detectate diferențe între categoriile de paritate. Corelația dintre vârsta pacientei și fie PLR și NLR a fost o corelație pozitivă slabă (deși semnificativă statistic). Atât PLR cât și NLR au atins o valoare maximă în al doilea trimestru de sarcină. Creșterile valorilor NLR și PLR reprezintă partea obișnuită a unei gravidități sănătoase, [14] însă complicațiile septico-purulente postpartum sunt asociate cu creșterea considerabilă a markerilor hematologici [10]. Totodată a fost demonstrată și corelația între metoda de anestezie în naștere și valoarea NLR. Nethra Surhonne și colab. au descris că anestezia generală din cauza răspunsului neuroendocrin sporit duce la eliberarea citokinelor, prin ce se demonstrează valori crescute a nivelului de NLR vizavi de anestezia rahidiană, unde răspuns neuroendocrin este atât de vădit. Se constată că NLR normal variază în diferite metode de anestezie de la  $1,65 \pm 0,79$  la  $2,8 \pm 1,6$  [22].

Verit și colab., au constatat că NLR și PLR sunt mai mari la pacienții cu sindromul de hiperstimulare ovariană. Raportul neutrofile-limfocite a avut asocieri pozitive cu factorii de risc hiperstimulare ovariană, cum ar fi numărul de foliculi antrali, E2 seric în ziua investigării hCG,

numărul de ovocite colectate, rata sarcinii dezvoltate și a nașterilor vii. Predominarea NLR față de PLR poate fi considerat ca predictor timpuriu al SHSO care au fost evidențiați prin analiza ROC [6].

Rezultatele studiului efectuat de Kinay și colab. au arătat că markerii inflamatori hematologici sunt instrumente utile de diagnosticare pentru torsiunea de anexe. Numărul mediu de leucocite, NLR și PLR sunt semnificativ crescute în cazurile torsiunii de anexe. Valoarea crescută a NLR a demonstrat decurgerea severă a bolii cu necesități chirurgicale mai radicale. În studiul dat NLR medie a fost de 6,2 în grupul cu torsiune anexială și de 2,3 în grupul de control [26].

O meta-analiză realizată de Russell și colab. a concluzionat că proporțiile leucocitelor din sângele periferic pot fi investigate în contextul infecțiilor bacteriene (inclusiv bacteriemie), infecții virale, malarie și stări critice cauzate de sepsis. Cea mai logică asociere raportată în zece studii este o asociere cu valori crescute a NLR și prezența bacteriemiei. A fost demonstrată creșterea vădită a NLR și PLR în decursul bolii. În valorile exagerate de crescute a markerilor inflamatori prognoza era rezervată și procentajul mortalității și mobilității ajungea la 76% [27]. Bacteriemia este asociată cu o rată a mortalității de până la 30% [29]. Recunoașterea precoce și exactă a infecțiilor bacteriene este esențială pentru tratament și prognostic. Markerii tradiționali de infecție, cum ar fi numărul de globule albe (WBC), numărul de neutrofile și nivelul de proteină C reactivă (PCR) au o valoare limitată în detectarea precoce a bacteriemiei dobândite în comunitate [28]. La pacienții cu sepsis s-a constatat că valoarea NLR măsurată la momentul internării a fost asociată cu mortalitatea în 28 de zile și s-a corelat bine cu severitatea bolii. Un  $NLR > 7$  cu mortalitatea crescută (HR 1,72, 95% CI 1,24–2,39) în zilele 0-15 ( $p < 0,01$  în fiecare zi). Sunt disponibile mai multe instrumente care pot fi utilizate și combinate pentru îngrijirea optimă a pacientului cu bacteriemie: culturi de sânge, biomarkeri serici și, potențial, teste moleculare pentru analiza sângelui integral. Dintre toți biomarkerii studiați PCR, PLR și NLR sunt potriviți pentru a diferenția pacienții cu SIRS cu și fără hemoculturi pozitive. Prin urmare, NLR este un biomarker predictor pentru selectare precoce a pacienților suspecți cu bacteriemie pentru analize moleculare, în afară de hemocultură. În prezent, nu sunt suficiente rezultate disponibile pentru a implementa un algoritm de testare de laborator în care pacienții suspecți de bacteriemie sunt selectați pentru un test molecular pe baza rezultatelor NLR [30].

Leligdowicz și colab. a indicat că sepsisul care provine din abdomen a fost asociat cu cea mai mare rată a mortalității spitalicești și că infecțiile urinare asociate cu uropatia obstructivă au fost asociate cu cea mai mică rată de vindecare [33].

Rata Neutrofil-Limfocitară a fost propusă ca un marker suplimentar de infecție și un parametru potențial pentru prezicerea infecției bacteriene. NLR crește în

urma progresiei bolii inflamatorii: citokinele stimulează eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă și măresc durata de viață în sânge, în timp ce nivelurile crescute de hormoni adrenocorticotrop, cortizol, catecolamine și corticosteroizi reduc numărul de limfocite [31].

În studiul lui Balciuniene et al. se demonstrează că un NLR crescut este un indicator pentru diagnosticul prenatal al corioamnionitei. Conform analizei curbei ROC, valoarea prognostică a NLR nu diferă semnificativ de cea a PCR, dar are o valoare prognostică mai mare decât hemoleucograma și poate fi utilizată ca marker suplimentar pentru a prezice corioamnionita. Valoarea optimă a NLR pentru a prezice corioamnionita a fost de 5,97, cu o sensibilitate de 77% și o specificitate de 95% [31]. NLR are o valoare predictivă bună pentru corioamnionită și ar putea fi folosit ca un marker de diagnostic suplimentar pentru prezicerea corioamnionitei în cazurile cu ruptură prematură a membranelor înainte de 34 de săptămâni de gestație.

Luând în considerație că NLR se modifică în timpul unor patologii legate de sarcină. Este foarte important de a diferenția aceste entități pentru ca ulterior să nu fie confundate sau interpretate eronat de către clinicieni, în special când se face o diferențiere între o lăuză care prezintă o infecție și una care pe lângă toate suferă de o patologie a sarcinii. Cum deja a fost relatat NLR poate crește în preeclampsie, diabet zaharat gestațional și colestază intrahepatică. Mai mult, Orgul și colegii au evaluat modul în care NLR se modifică la femeile însărcinate, cărora li se administrează sulfat de magneziu pentru neuroprotecție fetală și au descoperit că NLR a crescut la 6 ore după începutul administrării sulfatului de magneziu [32]. Astfel, NLR trebuie evaluat cu atenție în prezența patologiilor asociate gravidității, cum ar fi preeclampsia, diabetul gestațional și colestaza intrahepatică și în cazurile în care apare tratamentul cu sulfat de magneziu [31].

Cu rata complicațiilor postoperatorii Forget et al. au încercat să coreleze NLR și proteina C reactivă (PCR). În studiu au participat 82 de pacienți consecutiv (vârsta medie: 62 de ani, interval: 27-80, femei/bărbați 32/50) supuși unor intervenții chirurgicale abdominale majore. Pentru fiecare pacient, au fost înregistrate caracteristicile preoperatorii, valorile NLR și PCR și complicațiile postoperatorii (între ziua + 8 și ziua + 30) precum infecții (N = 29), complicații cardiovasculare (N = 12) și alte complicații (N = 12). Pacienții cu complicații nu au prezentat un NLR preoperator mai mare decât cei fără complicații, dar un raport mai mare la ziua + 7 ( $10,73 \pm 9,86$  vs.  $4,73 \pm 3,38$  fără complicații) ( $P < 0,001$ ). În analiza univariată, NLR la ziua + 7 a fost asociat cu complicații postoperatorii ( $P < 0,001$ ). La ziua + 7, în analiza multivariată, o creștere a NLR a fost asociată cu mai multe complicații ( $P < 0,001$ ), în timp ce niciunul dintre ceilalți factori, inclusiv PCR, nu a arătat vreo corelație. NLR postoperator în ziua 7 după intervenția chirurgicală abdominală majoră prezintă o asociere cu

complicațiile în timpul primei luni postoperatorii, în comparație cu nivelul PCR. [34].

Un alt studiu efectuat în domeniul obstetricii a demonstrat asemenea corelație între NLR, PLR și infecții postcezariene. În perioada de studiu au fost comparate 2 grupuri de paciente, primul grup din 113 paciente care au dezvoltat infecție postoperatorie și al doilea grup de control cu 224 de paciente sănătoase. Dintre pacientele din lotul 1 de studiu, 71,7% au fost diagnosticate cu infecție a plăgii postoperatorie, 7,1 % cu endometrită și 21,2 % cu alte infecții. S-a constatat că NLR este asociat cu apariția infecției postoperatorii întârziate (OR 1,03, IC 95 % 1,01–1,04) cu o ASC de 68 % (P = 0,006). NLR precum și PLR a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților în primele 24 de ore postoperator. NLR și PLR s-au dovedit a fi asociate în mod independent cu controlul infecției post-cezariene pentru durata intervenției chirurgicale, utilizarea agenților hemostatici/bariera de aderență și tehnica de închidere a pielii (aOR 1,11 95 % CI 1,06–1,17, aOR 1,004 95 % CI 1,001–1,006, respectiv). Limita optimă a NLR pentru a prezice apariția complicațiilor postoperatorii a fost de 5,5, cu o sensibilitate de 66 % și o specificitate de 77 % [20].

Analiza acestor studii și rezultatele prezentate de autorii acestora ne permite să concluzionăm că NLR și PLR calculate din hemoleucograma prelevată la scurt timp după OC pot fi asociate drept indicatori predictivi independenți cu dezvoltarea complicațiilor postoperatorii în special a infecțiilor, date susținute de meta-analize precum și studii primare. Conștientizarea acestui instrument ușor disponibil și interpretarea rezultatelor sale în contextul corect pot ajuta la detectarea precoce a infecțiilor postoperatorii, cu sporirea vigilenței asupra acestor categorii de paciente.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
2. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58. doi: 10.2174/138161211795049804. PMID: 21247392.
3. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25549287.
4. Jue-Rong Feng, Xiao Qiu, Fan Wang, Peng-Fei Chen, Qian Gao, Ya-Nan Peng, Xue Lin, Qing Liu, Jing Liu, Qiu Zhao, Jin Li, "Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease", *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2017, Article ID 3526460, 5 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3526460>
5. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:176-181. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.024. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28838390.
6. Verit FF, Cetin O, Yildirim O, Keskin S, Yucel O, Yalcinkaya S. Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to platelet to lymphocyte ratio as an early predictor of moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;34(7):639-43. doi: 10.3109/01443615.2014.920792. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24911966.
7. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, Cho DJ, Lee BS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2073-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.061. Epub 2008 Jun 13. PMID: 18555226.
8. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(1):97-9. doi: 10.3109/14767058.2014.905910. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24635498.
9. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Apr 26;12:657-65. doi: 10.2147/TCRM.S104247. PMID: 27217758; PMCID: PMC4853164.
10. Hershko Klement A, Hadi E, Asali A, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196706. Published 2018 May 22. doi:10.1371/journal.pone.0196706
11. Weiser C, Schwameis M, Sterz F, Herkner H, Lang IM, Schwarzwinger I, et al. Mortality in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest based on automated blood cell count and neutrophil lymphocyte ratio at admission. *Resuscitation*. 2017; 116:49–55. Epub 2017/05/10. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.006> PMID: 28476480.
12. Hong T, Shen D, Chen X, Cai D, Wu X, Hua D. A novel systematic inflammation related index is prognostic in curatively resected non-metastatic colorectal cancer. *American journal of surgery*. 2017. Epub 2017/07/27. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.021> PMID: 28743381.
13. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis.

- Gynecologic oncology. 2017; 145(3):584–94. Epub 2017/02/23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026> PMID: 28222899. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920792> PMID: 24911966.
14. Ilhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sozen H, Akyol H, et al. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Family & Reproductive Health*. 2016; 10(4):211–6. Epub 2017/05/27. PMID: 28546821; PubMed Central PMCID: PMC5440821.
  15. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sari N, Seckin L, Kara M, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *Journal of Perinatal Medicine*. 2016; 44(3):315–20. Epub 2015/09/10. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0178> PMID: 26352076.
  16. Serin S, Avci F, Ercan O, Kostu B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension*. 2016; 6(1):22–5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005> PMID: 26955767.
  17. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014; 180:12–5. Epub 2014/07/06. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.042> PMID: 24997423
  18. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, Erkaya S, Kara M, Kaymak O, et al. Gestational Diabetes Mellitus Seems to Be Associated with Inflammation. *Acta clinica Croatica*. 2015; 54(4):475–8. Epub 2016/03/29. PMID: 27017722.
  19. Yucel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, redcell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2017; 7:29–32. Epub 2017/03/11. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002> PMID: 28279444
  20. Rotem R, Erenberg M, Rottenstreich M, Segal D, Yohay Z, Idan I, Yohay D, Weintraub AY. Early prediction of post cesarean section infection using simple hematological biomarkers: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb;245:84–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.009. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31884150.
  21. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015 Dec 16;19:439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x. PMID: 26671018; PMCID: PMC4699332.
  22. Surhonne N, Hebri C, Kannan S, Duggappa DR, Rs RR, Mapari CG. The effect of anesthetic techniques on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing infraumbilical surgeries. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Oct;72(5):458–465. doi: 10.4097/kja.d.19.00022. Epub 2019 May 17. PMID: 31096728; PMCID: PMC6781208.
  23. Ni Eochagain, A, Burns D, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and time of commencement of intended oncologic therapy: a follow-up analysis of a prospective randomised trial. *Br J Anaesth* 2018; 120: e2-3.
  24. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 27–31.
  25. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S650–60
  26. Tugba Kinay, Mehmet A. Akgul, Sadiman Kiykac Altinbas, Omer L. Tapisiz, Fulya Kayikcioglu, Ozlem Moraloglu Tekin. Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in adnexal torsion cases *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* Volume 47, Issue 5 p. 1846-1853.
  27. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, Loonen AJM, Merikoulias GI, Baillie JK. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019 May;78(5):339–348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802469; PMCID: PMC7173077.
  28. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192. doi: 10.1186/cc9309. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034463; PMCID: PMC3219299.
  29. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1801–6. PMID: 1888246.
  30. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e87315. doi: 10.1371/journal.pone.0087315. PMID: 24475269; PMCID: PMC3903623.
  31. Balciuniene G, Kvederaite-Budre G, Gulbiniene V, Dumalakiene I, Viliene R, Pilypiene I, Drasutiene GS, Ramasauskaite D. Neutrophil-lymphocyte ratio



- for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 27;21(1):656. doi: 10.1186/s12884-021-04101-z. PMID: 34579660; PMCID: PMC8474740.
32. Orgul G, Agbal T, Celen S, Caglar AT. Neuroprotective magnesium sulfate administration increases maternal Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05866-y>.
33. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A, the Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1204–13. doi: 10.1164/rccm.201310-1875OC.
34. Forget P, Dinant V, De Kock M. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery? *PeerJ*. 2015 Jan 13;3:e713. doi: 10.7717/peerj.713. PMID: 25653901; PMCID: PMC4304854.

POTACEVSCHI OLEG

## DEFECTELE DE CICATRICIU POST-CEZARIAN

*Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal "Gh. Paladi"*

### SUMMARY

#### POST-CESAREAN SCAR DEFECT

**Key-words:** post-cesarean scar defect, repeated cesarean section, istmocele.

Post-cesarean scar defect is a common complication in women with a history of cesarean section and a significant risk factor for subsequent pregnancies and, especially, for future births.

The prevalence of post-cesarean scar defect varies from 24% to 70% on transvaginal ultrasonography and from 56% to 84% on sonohysterography. Possible risk factors for the development of post-cesarean scar defect include: multiple C-sections, uterine position, labor before cesarean section, and the surgical technique used to close the uterine incision. The predominant symptoms associated with post-cesarean scar defect are abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, and secondary infertility.

### РЕЗЮМЕ

#### ДЕФЕКТ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**Ключевые слова:** дефект рубца на матке после кесарева сечения, множественные кесарева сечения, истмоцеле.

Дефект рубца на матке после кесарева сечения - частое осложнение у женщин, перенесших кесарево сечение в анамнезе, и значительный фактор риска для последующих беременностей и, особенно, будущих родов.

Распространенность рубцового дефекта после кесарева сечения колеблется от 24% до 70% при обследовании с помощью трансвагинального ультразвукового исследования и от 56% до 84% при обследовании с помощью соногистерографии. Возможные факторы риска развития рубцового дефекта после кесарева сечения включают множественные кесарева сечения, положение матки, родовая деятельность до оперативного вмешательства и хирургический метод ушивания разреза матки.

Преобладающими симптомами, связанными с дефектом рубца после кесарева сечения, являются аномальное маточное кровотечение, дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль и вторичное бесплодие.

**Introducere.** Operația cezariană (OC) este o intervenție de finalizare a sarcinii sau nașterii în conformitate cu indicațiile apărute. Deși este o procedură extrem de sigură, nașterea prin cezariană (NC) poate induce o varietate de complicații acute și cronice, iar creșterea ratelor OC primare și repetate contribuie la dezvoltarea unui număr tot mai mare de complicații [1, 2]. Una dintre aceste complicații – defectul de cicatriciu post-cezarian (DCC) – este asociat cu diverse probleme ginecologice și obstetricale. Complicațiile obstetricale, determinate de DCC sunt bine cunoscute și documentate. Ruptura uterină, dehiscența cicatricială, placentă anormală și sarcina ectopică pe cicatriciu post-cezarian sunt complicațiile relativ rare ale DCC, dar cu consecințe grave. Sechelele ginecologice datorate vindecării deficitare a cicatricilor uterine după OC sunt identificate recent. Hemoragiile sau petele post-menstruale, dismenoreea, durerile pelvine cronice, dispareunia, infertilitatea și

sarcina ectopică cu localizare la nivelul cicatricului post-cezarian, sunt frecvent descrise în asociere cu DCC [3, 4, 5, 6, 7, 8]. În plus, DCC poate crește riscul complicațiilor în procedurile ginecologice, cum ar fi inserția dispozitivului intrauterin, ablația endometrială, evacuarea uterului și transferul de embrion [8, 9].

În ultimii ani, au fost publicate numeroase studii dedicate DCC, denumit în literatura de specialitate și istmocele, pungă sau nișă. DCC reprezintă o vindecare inadecvată a miometrului la locul inciziei cezariene. În studiile anterioare, prevalența DCC varia foarte mult – de la 6,9% până la 69%, fapt determinat de diversitatea populației de studiu, definiției DCC, metodelor și criteriilor de diagnostic și numărului de OC [4, 10]. OC anterioare, îndeosebi OC multiple, sunt considerate un factor de risc major pentru dezvoltarea DCC, stadiul avansat de travaliu și uterul retrovers, de asemenea, au fost asociate cu DCC [10, 11].

**Scopul** acestei lucrări constă în elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind DCC la femeile cu OC multiple și incidența acestora în funcție de numărul de NC.

**Material și metode.** Pentru realizarea scopului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: "defect de cicatrici post-cezarian", "istmocel de cicatrici post-cezarian", "nișă de cicatrici post-cezarian", "pungă de cicatrici post-cezariană", "complicații materne", "morbiditate maternă". După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2020. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre DCC în OC. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. Conform criteriilor de căutare au fost identificate 594 de articole integrale. Bibliografia finală conține 54 de surse relevante, care au furnizat informații despre DCC și asocierea acestora cu OC.

**Rezultate și discuții.** Defectul de cicatrici post-cezarian reprezintă o discontinuitate miometrială sau un defect anecogen (hipocogen) triunghiular în peretele uterin anterior la locul unui cicatrici post-cezarian anterior, baza căruia comunică cu cavitatea uterină (defect anatomic). DCC este cea mai frecventă complicație după o NC [10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Există mai multe definiții ultrasonografice ale DCC: 1) subțierea miometrului (o zonă anecogenă) cu o adâncime de cel puțin 1 mm și indentația miometrului de cel puțin 2 mm adâncime la locul cicatriciului post-cezarian [10, 19, 20]; 2) o indentație ce reprezintă discontinuitatea miometrială la locul cicatriciului după OC cu o adâncime de cel puțin 2 mm [21, 22, 23]; 3) oricare indentație ce reprezintă discontinuitatea miometrială la locul cicatriciului post-cezarian care comunică cu cavitatea uterină sau cavitatea cervicală [5].

DCC sunt clasificate în defecte mici sau defecte mari în funcție de grosimea peretelui deficienței miometriale. Un defect mare este definit ca o deficiență miometrială severă care implică >50% sau chiar >80% (la ultrasonohisterografie cu contrast) din grosimea miometrului adiacent sau ca grosimea miometrului rezidual (GMR)  $\leq 2,2$  mm la ultrasonografie (USG)

transvaginală și  $\leq 2,5$  mm la ultrasonohisterografie [8, 11, 12, 13, 24]. DCC pot fi subclasificate după cum urmează: 1) DCC simple; 2) DCC simple cu o ramură; 3) DCC complexe (cu mai multe ramuri) [32]. În scop de management, unii savanți au adoptat limita GMR  $< 3$  mm ca defect mare și  $\geq 3$  mm ca defect mic [5, 17, 18, 20, 25, 26].

Au fost descrise diferite forme ale DCC: semicerc, dreptunghi, picătură, formă de pană (triunghiulară), chisturi de incluziune (rotunde sau ovale), liniare, neregulate și defecte multiple. Conform datelor din literatura de specialitate, în cele mai multe cazuri (82,0-91,8%) DCC au fost triunghiulare și semicirculare (50,4%), iar celelalte (8,2-18,0%) cu forme diferite: circulare, ovale sau defecte totale. Circa 89,0% dintre DCC au fost situate central în cicatrici și în 11,0% din cazuri au fost localizate lateral [12, 23, 27, 28, 29].

Etiopatogeneza insuficienței cicatriciale post-cezariene și a formării DCC este încă în curs de investigare. Există o incidență tot mai mare a DCC și sechelelor sale, care nu sunt, probabil, explicate în totalitate prin perfecționarea diagnosticului sau creșterea ratei OC. Evaluarea factorilor etiologici, importanți pentru formularea strategiilor preventive, are, la momentul actual, o atenție redusă. O revizuire recentă a literaturii de specialitate afirmă că tehnica chirurgicală de închidere a inciziei uterine este cel mai important factor determinant al dezvoltării DCC și sechelelor pe termen lung. Necroza ischemică a țesutului miometrial explică cel mai bine formarea DCC, însoțeste cicatricile și aderențele. Alți factori precum localizarea inciziei pe colul uterin, formarea aderențelor și factorii specifici pacienților par a fi mult mai puțin importanți în etiologie. Închiderea uterului cu suturi într-un singur strat sau în strat dublu, detaliile mai fine ale tehnicii chirurgicale care obțin rezultate bune fără a induce ischemie tisulară sunt mai importante. Sutura absorbabilă continuă, fără blocare, în două straturi, fără a include o mare parte din decidua și fără etanșeitate (constrângere/devascularizare) nejustificată realizează cea mai bună apozitie, fără devascularizarea marginilor miometriale, și pot contribui la o vindecare bună a cicatriciului uterin. Tehnica de suturare cu un singur strat poate fi rezervată pentru marginile miometriale subțiri, în special în timpul OC repetate. Aderențele între uter și vezica urinară/peretele abdominal sunt asocieri frecvente, dar nu sunt cauzale pentru DCC. Actualmente, pentru a preveni aderențele sunt recomandate tehnici rapide și simple de închidere peritoneală cu doar una sau două suturi întrerupte [26].

Cu toate acestea, până în prezent nu s-a stabilit ferm dacă tipul de închidere a histerotomiei afectează vindecarea plăgii, prevalența și dimensiunea DCC formate după OC și a complicațiilor asociate cu DCC [30, 31].

DCC sunt preponderent asimptomatice sau cu simptome nespecifice, nu sunt luate în considerare și nu sunt căutate, însă acestea, îndeosebi defectele mari, reprezintă un factor predispozant pentru complicații severe în sarcinile

ulterioare, cum ar fi ruptura uterină, sarcina pe cicatriciul post-cezarian sau aderența placentară anormală [13, 18, 32, 33, 34].

Majoritatea cazurilor de DCC sunt diagnosticate incidental la NC repetată, dar unele sunt identificate în timpul unui examen prenatal prin USG [35]. Majoritatea studiilor precoce despre DCC s-au bazat pe USG transvaginală, iar studiile ulterioare au constatat sonohisterografia cu contrast mai sensibilă și mai fiabilă pentru detectarea DCC, fapt care demonstrează că rezultatele obținute prin USG transvaginală pot fi, probabil, subestimate. Odată identificat, DCC este evaluat prin înregistrarea lățimii defectului, adâncimii defectului, GMR asupra defectului, grosimii miometrului adiacent defectului și raportului de vindecare (GMR/grosimea miometrului adiacent defectului [11, 17, 21].

Importanța clinică a DCC mare nu este cunoscută, însă acestea sunt considerate un factor predispozant cu risc mai mare de complicații în sarcinile ulterioare (dehiscenta și ruptura uterină – 42,9%, aderența placentară anormală, sarcina pe cicatriciul post-cezarian), comparativ cu cicatricile intacte sau cu DCC mici (5,3%) [10, 12, 13, 14, 15, 16]. GMR mică și DCC sunt asociate cu simptome ginecologice și complicații obstetricale în sarcina și nașterea ulterioară și cu infertilitate [36]. Complicațiile cicatriciale după OC sunt probleme de sănătate maternă cauzate direct de OC anterioară sau OC multiple, atunci când toți ceilalți factori funcționali și/sau anatomici au fost excluși. Aceste complicații se pot manifesta atât la femeile non-gravide, cât și la femeile în timpul sarcinii și nașterii [10, 12, 13].

Complicațiile obstetricale ale OC anterioare (ruptura uterină, dehiscenta cicatricială, aderența placentară anormală etc.) sunt bine cunoscute și au fost documentate în numeroase articole și manuale. Cu toate acestea, sechelele ginecologice datorate vindecării deficitare a cicatriciului uterin sunt identificate și descrise recent. Deși, de obicei, sunt asimptomatice și depistate întâmplător la examenul prin USG, DCC prezintă o gamă largă de prezentări clinice, constatate semnificativ statistic mai frecvent, comparativ cu femeile fără DCC: hemoragii uterine anormale, caracterizate în principal ca sângerări post-menstruale (28,9-82%) sau pete post-menstruale (20,0-34%), sarcina pe cicatriciul post-cezarian (13,0-72,2%), dureri pelvine cronice (36,9-46,2%), dismenoree (52,0-53,1%), infertilitate secundară (34,8-71,5%) și dispareunie (18,3-24,2%) [6, 8, 17, 18, 37, 25, 38]. Aceste complicații sunt cauzate de inflamația cronică, polipii mici și/sau infiltrarea limfocitară a cicatriciului [18]. Dehiscenta uterină, ruptura uterină, placenta praevia și aderența placentară anormală (placenta accreta/increta/percreta) sunt, de asemenea, asociate cu DCC [8, 17, 21]. Prevalența raportată a DCC în literatura de specialitate variază foarte mult. În funcție de populația studiată, metoda utilizată pentru evaluare și perioada postoperatorie la care au fost efectuate examinările ultrasonografice, studiile anterioare au raportat o prevalență de 6,9-69%.

Studiile contemporane au determinat DCC simptomatice sau relevante clinic de la 19,4% până la 88% [4, 6, 8, 37, 39], 24-74% la examinarea prin USG transvaginală, 56-84% la examinarea prin sonohisterografie cu contrast (soluție salină sau gel) [5, 17, 25, 29, 40, 41, 42] și 75% la examinarea prin histeroscopie [43] printre femeile cu cel puțin o NC. DCC mari sunt mai puțin frecvente, cu o prevalență raportată în limitele 11-45%, în funcție de definiție și de metoda utilizată pentru evaluare [26].

Un studiu de cohortă observațional prospectiv recent, realizat prin sonohisterografie pe un lot din 371 de femei la 6 luni după OC, a relevat o prevalență a DCC de 45,6% [27]. Alt studiu de cohortă observațional prospectiv recent, realizat prin USG transvaginală la 6 luni după OC pe un lot din 514 femei, a constatat o prevalență a DCC de 43,4% [21]. Un studiu retrospectiv de cohortă, realizat prin USG transvaginală pe un lot din 98 de femei neînsărcinate, în premenopauză, cu una sau mai multe OC anterioare a determinat o prevalență a DCC de 30,6% [44]. Un studiu randomizat controlat, realizat prin USG transvaginală la 6-24 de luni după OC pe un lot din 435 de femei, a remarcat o prevalență a DCC de 28,0% [45]. Printre 108 femei cu o OC anterioară în travaliu avansat (dilația cervicală  $\geq 5$  cm), 71,9% au prezentat DCC la 6-9 luni după OC, inclusiv 51,9% DCC mici și 20,4% DCC mari [10].

O revizuire sistematică a literaturii, publicată în 2012, și un studiu randomizat controlat, publicat în 2020, au constatat prevalența DCC la femeile non-gravide cu OC anterioare în funcție de metoda de diagnostic: 58% prin histerografie, 41-59% prin sonohisterografie și 21-37% prin USG transvaginală. Sonohisterografia a fost asociată cu o rată și dimensiuni mai mari a DCC, comparativ cu USG transvaginală [20, 23].

Această variabilitate largă a detectării, prevalenței și dimensiunii DCC depinde de indicațiile pentru OC realizată, definiție, metoda utilizată pentru evaluare și calendarul examinării, tehnica chirurgicală utilizată (nivelul și tipul de închidere a inciziei uterine), intervalul după OC, designul studiului și experiența cercetătorului [4, 6, 36, 46, 47].

Datele recente sugerează că incidența DCC, în general, și a defectelor mari, în particular, crește concomitent cu numărul OC [19, 25, 32, 37, 48]. La evaluarea prin USG transvaginală, incidența unui DCC constituie 35-61% după prima OC, 76-81% după 2 OC și 88-100% după 3 și mai multe OC [16, 19, 32, 37]. Incidența unui defect mare a alcătuit 14%, 23% și 45%, iar a unui defect total – 6%, 7% și 18% după 1, 2, și 3 OC, respectiv [16]. Astfel, un DCC mai profund este observat la femeile cu două sau mai multe OC, fapt care sugerează că concomitent cu lezarea repetată a uterului, vindecarea cicatriciului este afectată și peretele uterin se subțiază [49].

DCC trebuie suspectat la femeile care prezintă pete post-menstruale (eliminări maronii mai mult de 2 zile după sfârșitul menstruației), dismenoree, dureri pelvine cronice, dispareunie, infertilitate secundară

și antecedente de OC, mai ales atunci când alte cauze (anovulație, mioame, polipi, hiperplazie și endometrită cronică) nu pot fi identificate [7, 8, 32, 36, 49, 50, 51].

Deoarece nu există criterii definitive pentru diagnosticarea unui DCC, se pot utiliza mai multe metode imagistice pentru a evalua integritatea peretelui uterin și pentru a diagnostica un DCC. Cu toate acestea, USG transvaginală și sonohisterografia cu contrast sunt mai accesibile decât imagistica prin rezonanță magnetică, mai puțin invazive decât histeroscopia și produc măsurători specifice, sensibile, fiabile și rentabile pentru diagnosticarea DCC [8, 17, 18].

Actualmente, cele mai bune măsuri de prevenire a complicațiilor cicatricului post-cezarian sunt, cu siguranță, reducerea numărului de OC, în special în sarcinile cu risc scăzut, deschiderea uterului transversal în SUI, închiderea histerotomiei cu sutură într-un strat continuu cu ac mare pentru a lăsa cât mai puțin material de suturare [54].

Managementul DCC poate fi medical sau chirurgical. Tratatamentul medicamentos al DCC include controlul simptomelor, în primul rând reducerea metroragiei. A fost raportată prevenirea hemoragiilor recurente la peste 80% dintre femei. În caz de eșec sau contraindicații la tratamentul medical, trebuie luat în vedere managementul chirurgical în funcție de gravitatea simptomelor, dorința de a păstra sau nu uterul, dimensiunea DCC și GMR. Corecția chirurgicală a DCC include rezecția histeroscopică, excizia laparoscopică, repararea transvaginală, ablația endometrială sau tratamentul combinat. Opțiunea finală pentru tratamentul DCC este histerectomia. Deși femeile asimptomatice care prezintă DCC nu ar trebui tratate, acele care doresc să conceapă o sarcină pot necesita reparație chirurgicală, datorită riscului ridicat de ruptură uterină sau sarcină pe cicatricul post-cezarian [8, 15, 25, 32, 51, 52, 53].

**În concluzie**, defectul de cicatriciu post-cezarian este o complicație frecventă la femeile cu operații cezariene în antecedente și un factor de risc semnificativ pentru următoarele sarcini și, mai ales, pentru viitoarele nașteri. Toate sarcinile la femeile cu operații cezariene anterioare sunt considerate a fi expuse unui risc ridicat de complicații ginecologice sau obstetricale ale defectelor de cicatricii post-cezariene, frecvența cărora sporește concomitent cu creșterea numărului de nașteri prin cezariană. Mai mult, nu există niciun factor care ar putea servi drept criteriu de prognostic pentru obstetricieni în luarea deciziei unei nașteri vaginale după operația cezariană [4, 8, 12, 37, 54]. Defectele de cicatricii post-cezariene sunt preponderent asimptomatice și depistate incidental la examenul prin ultrasonografie ca o zonă anecogenă sau hipocogenă (defect de umplere) în interiorul miometrului segmentului uterin inferior, la locul inciziei cezariene precedente, care comunică cu uterul sau cu cavitatea cervicală [4, 12, 37, 54].

Prevalența defectului de cicatriciu post-cezarian variază

de la 24% până la 70% la examenul prin ultrasonografie transvaginală și de la 56% până la 84% la examenul prin sonohisterografie. Factorii de risc posibili pentru dezvoltarea defectului de cicatriciu post-cezarian includ OC multiple, poziția uterină (uterul retrovers), travaliul înainte de OC și tehnica chirurgicală utilizată pentru închiderea inciziei uterine (închiderea miometrului cu suturi blocate într-un singur strat). Simptomele predominante asociate cu defectul de cicatriciu post-cezarian sunt hemoragiile anormale uterine, în primul rând petele post-menstruale, dismenoreea, disporeunia, durerile cronice pelvine și infertilitatea secundară [5, 25]. Deși, în ultimii ani problema defectului de cicatriciu post-cezarian a atras atenția și îngrijorarea specialiștilor din întreaga lume, nu există ghiduri pentru diagnosticul, tratamentul și prevenirea acestei complicații a operațiilor cezariene, deoarece evoluția naturală a defectului de cicatriciu post-cezarian nu a fost complet elucidată [8, 21].

## BIBLIOGRAFIE

1. Sandall J, Tribe R, Avery L, Mola G, Visser G, Homer C et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1349-1357.
2. Aujang ER. Complications of Cesarean Operation. In: *Caesarean Section* (ed. Georgios Androustopoulos). London: IntechOpen, 2018. <https://www.intechopen.com/chapters/60912>.
3. Pędraszewski P, Wlazlak E, Panek W, Surkont G. Cesarean scar pregnancy - a new challenge for obstetricians. *J Ultrason*. 2018; 18(72): 56-62.
4. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34(1): 85-89.
5. Bij de Vaate A, van der Voet L, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brölmann H et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43(4): 372-382.
6. van der Voet L, Bij de Vaate A, Veersema S, Brölmann H, Huirne J. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014; 121(2): 236-244.
7. Bij de Vaate A, Brölmann H, van der Voet L, van der Slikke J, Veersema S, Huirne J. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(1): 93-99.
8. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim*

- Invasive Gynecol. 2013; 20(5): 562-572.
9. Patounakis G, Ozcan M, Chason R, Norian J, Payson M, DeCherney A et al. Impact of a prior cesarean delivery on embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril*. 2016; 106(2): 311-316.
  10. Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010; 117(9): 1119-1126.
  11. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(1): 72-77.
  12. Mynbaev O., Babenko T., Ahmadi F., Raimondo I., Kosmas I., Mishutina A. et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: *Hysteroscopy* (eds. Andrea TinelliLuis, Alonso Pacheco, Sergio Haimovich). Springer International Publishing AG, 2018, p. 421-468.
  13. Rosa F, Perugin G, Schettini D, Romano N, Romeo S, Podestà R et al. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more. *Insights Imaging*. 2019; 10(1): 98.
  14. Pomorski M, Fuchs T, Zimmer M. Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 365.
  15. Allornuvor G, Xue M, Zhu X, Xu D. The definition, aetiology, presentation, diagnosis and management of previous caesarean scar defects. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Nov;33(8):759-763.
  16. Osser O, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34(1): 90-97.
  17. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019; 65(5): 714-721.
  18. Yordanov A, Strashilov S, Slavchev S, Nanev V, Ivanova D, Ivanov M. Isthmocele: An important sequelae of caesarean section - report of three cases and mini review. *AMJ*. 2019; 12(8): 234-238.
  19. Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23(6): 893-902.
  20. Roberge S, Boutin A, Chaillet N, Moore L, Jastrow N, Demers S et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol*. 2012; 29(6): 465-471.
  21. Pan H, Zeng M, Xu T, Li D, Mol B, Sun J et al. The prevalence and risk predictors of cesarean scar defect at 6 weeks postpartum in Shanghai, China: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(4): 413-422.
  22. Jordans I, de Leeuw R, Stegwee S, Amso N, Barri-Soldevila P, van den Bosch T. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(1): 107-115.
  23. Yılmaz Baran S, Kalaycı H, Durdag G, Yetkinel S, Alemdaroglu S, Cok T et al. Single or double-layer uterine closure techniques following cesarean: An ongoing debate. *Authorea*. 2020. <https://www.authorea.com/users/320501/articles/450034-single-or-double-layer-uterine-closure-techniques-following-cesarean-an-ongoing-debate?commit=cc1e138b39054d2828b696cfefaaff09bc55d0da>.
  24. Wu J, Ye J, OuYang Z, Wan Z, Zhang Q, Zhong B et al. Outcomes of reproduction following cesarean scar pregnancy treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 262: 80-92.
  25. Alkon-Meadows T, Luna-Rojas M, Hernández-Nieto C, Sandler B. Isthmocele: a systematic review of literature. *Ginecol Obstet Mex*. 2019; 87(12): 820-831.
  26. Sholapurkar SL. Etiology of Cesarean Uterine Scar Defect (Niche): Detailed Critical Analysis of Hypotheses and Prevention Strategies and Peritoneal Closure Debate. *J Clin Med Res*. 2018; 10(3): 166-173.
  27. Antila-Långsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(5): 458.e1-458.e8.
  28. Ahmadi F, Akhbari F, Niknejad F. Various Types of Niche Imaging by Sonohysterography: A Pictorial Review. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 8(3): 311315. 31(1): 72-77.
  29. Park I, Kim M, Lee H, Gen Y, Kim M. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1): 162.
  30. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(5): 453-460.
  31. Dodd J, Anderson E, Gates S, Grivell R. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (7): CD004732.
  32. Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 2020; 113(4): 704-716.
  33. Mai El-Sayed Nagy Hebah, Ashraf El Mohamady Ghariieb, Manal Mustafa Abd Allah, Ayman Abd El Aziz El Dorf. Value of Combined 2D and Color Doppler Ultrasound in Determining the Integrity of The Lower Uterine Segment cesarean section Scar. *Life Sci J* 2020; 17(2): 74-82.
  34. Vikhareva O. *Ultrasound Studies of Cesarean Hysterotomy Scars*. Faculty of Medicine, Lund University. 2010, 52 p.



35. Odeh M, Karwani R, Schnaider O, Wolf M, Bornstein J. Dehiscence of cesarean section scar during pregnancy and delivery - risk factors. *Ginekol Pol.* 2020; 91(9): 539-543.
36. Stegwee SI, Jordans IP, van der Voet LF, Bongers MY, de Groot CJ, Lambalk CB et al. Single- versus double-layer closure of the cesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development - the 2Close study: a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 85.
37. Tanos V, Toney Z. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 59: 115-131.
38. Antila RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Association of cesarean scar defect with abnormal uterine bleeding: The results of a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 244: 134-140.
39. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate A, Smith A, Pexsters A, Stalder C et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(3): 252-259.
40. Nezhat C, Grace L, Soliemannjad R, Razavi G, Nezhat A. Cesarean scar defect: What is it and how should it be treated? *OBG Manag.* 2016; 28(4): 32-40.
41. Rosenthal MA, Sullivan MB, Thiel JA. An Unusual Finding of 2 Cesarean Scar Defects in a Patient with History of Multiple Cesarean Sections. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(8): 1440-1441.2021.
42. Voet L, Vaate A, Heymans M, Brölmann H, Veersema S, Huirne J. Prognostic Factors for Niche Development in the Uterine Cesarean Section Scar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 213: 31-32.
43. van der Voet L, Limperg T, Veersema S, Timmermans A, Bij de Vaate A, Brölmann H et al. Niches after cesarean section in a population seeking hysteroscopic sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 214: 104-108.
44. Bazzo J, Tambara E, Campos A, Feijó Rde P. Ultrasound evaluation of uterine scar after segmental transverse cesarean surgery. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(5): 221-227.
45. Bamberg C, Hinkson L, Dudenhausen J, Bujak V, Kalache K, Henrich W. Longitudinal transvaginal ultrasound evaluation of cesarean scar niche incidence and depth in the first two years after single- or double-layer uterotomy closure: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(12): 1484-1489.
46. Vikhareva O, Rickle G, Lavesson T, Nedopekina E, Brandell K, Salvesen K. Hysterotomy level at Cesarean section and occurrence of large scar defects: a randomized single-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(4): 438-442.
47. Tekelioğlu M, Karataş S, Güralp O, Murat Alınca C, Ender Yumru A, Tuğ N. Incomplete healing of the uterine incision after elective second cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(6): 943-947.
48. Gyokova E, Popov Y, Ivanova-Yoncheva Y, Georgiev A, Dimitrova M, Betova T et al. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after cesarean section. *J IMAB.* 2019; 25(1): 2433-2437.
49. Madhangi V, Ramany C. Cesarean scar defect and its association with clinical symptoms, uterine position and the number of cesarean sections. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020; 9(10): 4091-4096.
50. Stegwee SI, van der Voet LF, Ben AJ, de Leeuw RA, van de Ven PM, Duijnhoven RG et al. Effect of single-versus double-layer uterine closure during cesarean section on postmenstrual spotting (2Close): multicentre, double-blind, randomised controlled superiority trial. *BJOG.* 2021; 128(5): 866-878.
51. Enderle I, Dion L, Bauville E, Moquet P, Leveque J, Lavoue V et al. Surgical management of isthmocele symptom relief and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 247: 232-237.
52. Setúbal A, Alves J, Osório F, Sidiropoulou Z. Demonstration of Isthmocele Surgical Repair. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(3): 389-390.
53. He Y, Zhong J, Zhou W, Zeng S, Li H, Yang H et al. Four Surgical Strategies for the Treatment of Cesarean Scar Defect: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(3): 593-602.
54. Mynbaev O, Kosmas I, Shi Z, Firichenko S, Tzabari A, Ma L et al. Cesarean Scar Defect Manifestations during Pregnancy and Delivery. In: *Recent Advances in Cesarean Delivery* (ed. Georg Schmolzer). London: IntechOpen, 2020. <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-cesarean-delivery>.

VATAMAN ELENA

## EFECTELE MENOPAUZEI CHIRURGICALE ASUPRA DENSITĂȚII MINERALE OSOASE ȘI OSTEOPOROZEI

*Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

### SUMMARY

#### EFFECTS OF SURGICAL MENOPAUSE ON BONE MINERAL DENSITY AND OSTEOPOROSIS

**Key words:** surgical menopause, hysterectomy, osteoporosis, bone mineral density.

Surgical menopause is associated with endocrine changes and alteration in bone metabolism which contributes to decreased bone mineral density (BMD), increased risk of osteoporosis and fractures, significantly affecting the quality of life of these patients. The aim of the study was to estimate BMD changes in women with surgical menopause of reproductive and premenopausal age. A prospective observational study was performed. The study included 30 women with surgical menopause: 27 with hysterectomy without ovariectomy and 3 with bilateral ovariectomy (mean age 43.6 ± 3.7 years). BMD was assessed by the DXA method - dual energy X-ray absorptiometry at the hip joint. The results of the study showed that 86.7% of enrolled patients had BMD within the norm and 13.3% - low BMD (estimated as  $Z \leq -2.0$  score). At one postoperative year, 60% had normal BMD, 33.3% - low BMD and 6.7% - osteopenia. There was a downward trend in BMD by 3% per year (with limits ranging from 1.6-4.2% per year). Hysterectomy with or without ovariectomy may be associated with decreased BMD, increased risk of osteoporosis, and fracture. Early diagnosis and individualized treatment can prevent functional decline, complications and maintain quality of life in this group of patients.

### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ И ОСТЕОПОРОЗ

**Ключевые слова:** хирургическая менопауза, гистерэктомия, остеопороз, минеральная плотность костей.

Хирургическая менопауза связана с эндокринными изменениями и изменением метаболизма костей, что способствует снижению минеральной плотности костной ткани (МПК), увеличению риска остеопороза и переломов, что значительно влияет на качество жизни этих пациентов. Цель исследования - оценить изменения МПК у женщин с хирургической менопаузы репродуктивного и пременопаузального возраста. Было проведено проспективное наблюдательное исследование. В исследование были включены 30 женщин с хирургической менопаузой: 27 с гистерэктомией без овариэктомии и 3 с двусторонней овариэктомией (средний возраст 43,6 ± 3,7 года). МПК оценивали методом ДРА - двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в тазобедренном суставе. Результаты исследования показывают, что 86,7% включенных пациентов имели МПК в пределах нормы, а 13,3% - низкую МПК (оценка  $Z \leq -2,0$  балла). Через год после операции у 60% МПК была в пределах нормы, у 33,3% - низкая МПК и у 6,7% - остеопения. Наблюдалась тенденция к снижению МПК на 3% в год (с пределами 1,6-4,2% в год). Гистерэктомия с или без овариэктомии может быть связана со снижением МПК, повышенным риском остеопороза и переломов. Ранняя диагностика и индивидуальное лечение могут предотвратить функциональное снижение, осложнения и сохранить качество жизни в этой группе пациентов.

**Introducere.** Osteoporoza este o boală scheletică sistemică caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea micro-arhitecturală a țesutului osos, cu o creștere consecventă a fragilității osoase și a susceptibilității la fracturi. Cunoscută în principal ca o patologie a femeii postmenopauzale, osteoporoza este considerată o tulburare „silențioasă”, deoarece pierderea de minerale are loc fără simptome evidente [1].

Aproximativ 30% dintre femeile din India cu vârsta de peste 50 de ani aflate în perioada de menopauză suferă de osteoporoză, în timp ce 35% se consideră că sunt expuse riscului [2]. Peste 10,2 milioane de americani au osteoporoză și alte 43,4 milioane au densitate osoasă scăzută [1]. Aproximativ una din două femei caucaziene va experimenta o fractură legată de osteoporoză la un moment dat în viața ei. Deși osteoporoza este mai puțin frecventă la afro-americieni, cei cu osteoporoză au același risc crescut de fractură ca și caucazienii [1]. Peste vârsta de 50 ani o femeie din 3 are o fractură osteoporotică de-a lungul vieții și o femeie din 3 cu fractură de șold decedează la 6 luni după accident prin complicațiile ei [16]. S-a estimat că speranța de viață la femeie în menopauză, după o fractură osteoporotică este mai mică decât la femeile cu cancer al glandei mamare. Aceste estimări par a fi similare și pentru Republica Moldova, probabil și cu un impact mai sever [3].

Așa dar, osteoporoza reprezintă actual o importantă problemă de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, deoarece consecințele acesteia - fracturile de fragilitate – condiționează creșterea morbidității și mortalității, a ratei înalte de invaliditate și, respectiv, creșterea cheltuielilor [3].

Menopauza chirurgicală este definită ca încetarea menstruației în urma ovariectomiei bilaterale sau ablația iatrogenă a funcției ovariene [6, 18, 19]. Pe de altă parte ghidul NICE (2019) și ghidul German de peri- și postmenopauză (2020) recomandă stabilirea diagnosticului de menopauză la femeile după histerectomie cu simptome vasomotorii [17, 22]. Prin urmare, termenul de menopauza chirurgicală este utilizat pe larg în literatura de specialitate în raport cu femeile a căror funcție menstruală a fost întreruptă ca urmare a îndepărtării ovarelor, ovarelor și a uterului sau numai a uterului [20, 21].

Atât menopauza naturală cât și menopauza chirurgicală este asociată cu modificări endocrinologice și modificări ale metabolismului osos și mineral [4]. Relația dintre epuizarea estrogenului după menopauză și pierderea osoasă a fost bine stabilită. Se consideră că deficitul de estrogen este responsabil pentru 75% din pierderea osoasă care apare la femeile aflate în postmenopauză [2]. Datele literaturii relevă faptul că în primii 3 ani după menopauză, densitatea osoasă scade cu 2,4% pe an și apoi scade la 1,2% anual [5, 16]. Există studii care susțin că pierderea osoasă poate ajunge până la 20% la 18 luni după histerectomie cu ovariectomie bilaterală. Deci, histerectomia cu ovariectomie bilaterală înainte de

vârsta de 45 de ani este un factor de risc stabilit pentru osteoporoză [6].

Actualmente, în literatură, este raportat că, histerectomia la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală scade rezerva ovariană, conduce la atrezia foliculară și, ulterior, are loc secreția redusă de estrogen pe termen lung. Femeile care suferă histerectomie vor avea o pierdere minerală osoasă graduală mai mare decât femeile cu uter intact și au un risc crescut de osteoporoză [4]. În prezent histerectomia rămâne una dintre cele mai frecvente intervenții ginecologice efectuate în majoritatea țărilor [7, 13]. Aproximativ 1 din 9 femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 45 de ani au suportat histerectomie [8].

Diagnosticul și tratamentul individualizat precoce la femeile cu menopauza chirurgicală de vârstă reproductivă și premenopauzală pot preveni declinul funcțional al densității minerale osoase, apariția complicațiilor și menține calitatea vieții la această grupă de paciente.

**Scopul studiului.** Prezentul studiu a avut scop de a estima modificările densității minerale osoase la femeile cu menopauza chirurgicală de vârstă reproductivă și premenopauzală.

**Materiale și metode.** Studiul actual se bazează pe o analiză observațională prospectivă a 30 de cazuri de histerectomie cu sau fără ovariectomie bilaterală la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală (*lotul de cercetare*). Studiul a fost realizat în cadrul Departamentului obstetrică și ginecologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (baza clinică a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”) în perioada ianuarie 2020 – martie 2021.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 17 din 12.04.2019).

Criteriile de includere în acest studiu au constituit ginecopatele de vârstă reproductivă și premenopauzală care urmau să suporte histerectomie cu sau fără ovariectomie pentru patologie benignă a uterului și care au semnat acordul de acceptare în proiectul de cercetare. Criteriile de excludere au servit pacientele care au suportat histerectomie cu ovariectomie unilaterală, pacientele cu patologii severe renale, hepatice sau cardiace, diabet zaharat, patologie oncologică și patologie psihiatrică, pacientele care nu au acceptat condițiile de participare în studiu (prin refuzul semnării acordului informat) și pacientele care au refuzat continuarea participării în studiu la diferite etape ale procesului de cercetare.

Subiecții au fost selectați și înrolați consecutiv, din programul operator al zilei, care se referea la chirurgia ginecologică electivă. Pacientele eligibile au fost examinate preoperator prin intermediul interviului standardizat, examenul medical general obiectiv, verificarea rezultatelor testelor de laborator și paraclinice. În cercetare au fost evidențiate și studiate datele generale,

tipul intervenției chirurgicale, prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei.

Densitatea minerală osoasă ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) a fost măsurată prin metoda DXA (absorbțiometrie duală cu raze X) la nivelul colului femural la înrolare în studiu și la 1 an postoperator. Aceasta s-a realizat cu ajutorul osteodensitometrului, model Discovery A (S/N 84898), versiunea 13.1.2:3 Hip. În urma evaluării, a fost calculat valoarea scorului T și Z, pe baza căruia s-a stabilit diagnosticul osteodensitometric. Scorul T reprezintă diferența dintre densitatea minerală osoasă a pacientului și valoarea medie în populația tânără, exprimată în deviații standard. Conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, un scor  $T \geq -1$  deviații standard este normal, un scor T cuprins între -1 și -2,5 indică osteopenia, în timp ce scorul  $T < -2,5$  semnifică osteoporoză [1]. Scorul Z este definit ca diferența dintre densitatea minerală osoasă a pacientului și valoarea medie în populația de aceeași vârstă și sex.

Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (ISCD) recomandă pentru femeile în premenopauză și cele de vârstă reproductivă utilizarea scorului Z, fiind mai util decât scorul T. Conform ISCD scorul  $Z \leq -2,0$  reprezintă densitate minerală osoasă joasă pentru vârsta cronologică iar cel peste  $-2,0$  fiind în intervalul așteptat pentru vârstă respectivă [1].

*Lotul de control* a fost constituit din 30 de femei fără histerectomie de vârstă similară celor incluse în lotul de cercetare care au efectuat densitometria colului femural la alte indicații.

Datele primare au fost numerizate în tabele Excel, după care au fost importate în softul de analiză statistică SPSS (versiunea 20.0; IBM, Armonk, NY, SUA). Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative, mediană și valori extreme. Datele de tip continuu sunt prezentate sub formă de medie și valori extreme.

## Rezultate

Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat în limita 35 și 48 ani ( $43,6 \text{ ani} \pm 4,2$ ), fără diferențe semnificative în lotul de control – 39 și 48 de ani ( $44 \pm 4,5$ ).

Analiza volumului operator a evidențiat faptul că cele mai multe histerectomii au fost fără anexectomie (în 27 cazuri). Histerectomie cu anexectomie bilaterală s-a efectuat în 3 cazuri. În 26 cazuri a avut loc histerectomie subtotală și în 4 cazuri – histerectomie totală. Abordul chirurgical a fost prin laparotomie.

Remarcăm faptul că indicația pentru histerectomie subtotală fără anexe în toate cazurile a fost miomul uterin. Cauza histerectomiei totale a fost miomul uterin asociat cu patologia colului uterin (HSIL și LSIL) iar pentru histerectomie cu ovariectomie bilaterală – miomul uterin asociat cu chisturi ovariene. Caracteristica generală a lotului cercetat sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

### Caracteristica generală a lotului de cercetare

Variabila	media	extreme
Vârsta, ani	43,6	35-48
Graviditatea, nr	2,5	0-5
Parietatea, nr	1,7	0-2
Avorturi, nr	0,8	0-3
IMC, $\text{kg}/\text{m}^2$	28,5	18-35

Compararea scorului Z la înrolare și peste 1 an după histerectomie este redată în tabelul 2. La înrolare în studiu media scorului Z a fost  $-0,28$  (cu limitele  $-2,2 - 1,9$ ) iar peste un an de la intervenție  $-0,46$  ( $-2,4 - 2,6$ ) ceea ce demonstrează scăderea densității minerale osoase la această categorie de paciente.

Tabelul 2

### Scorul Z pentru femeile cu menopauză chirurgicală

	Minimum	Maximum	Media	Deviația standard
Scor Z la înrolare	-2.2	1.9	-0.28	1.32
Scor Z peste 1 an	-2.4	2.6	-0.46	1.67

Scorul Z la femeile de vârstă reproductivă și premenopauzală la un an după histerectomie cu sau fără ovariectomie a fost mai mic în comparație cu femeile de vârstă similară cu uter intact ( $-0,46$  vs  $0,03$ ), tabelul 3.

Tabelul 3

### Scorul Z la femeile cu menopauză chirurgicală și lotul de control

	Scorul Z la 1 an după histerectomie	Scorul Z la femeile fără histerectomie
Minimum	-2.4	-2.1
Maximum	2.6	1.2
Media	-0.46	0.03
Deviația standard	1.67	0.90

Notă: valoarea p - 0.31

În tabelul 4 prezentăm evoluția densității minerale osoase la femeile cu menopauză chirurgicală la înrolare și peste 1 an. Rezultatele studiului nostru denotă că 86.7 % din paciente la înrolare aveau densitatea minerală osoasă în limitele normei iar 13.3% - densitatea minerală osoasă scăzută (estimată ca scor  $Z \leq -2,0$ ). La un an postoperator 60% aveau densitatea minerală osoasă în limitele normei iar 40% - densitatea minerală osoasă scăzută dintre care 6.7% - osteopenie (1 caz).

Tabelul 4

### Evoluția densității minerale osoase la femeile cu menopauză chirurgicală

	DMO normală abs/%	DMO scăzută abs/%
DMO la înrolare	26 (86,7%)	4 (13,3%)
DMO peste 1 an	18 (60%)	12 (40%)
Lotul de control	2 (6,6%)	28 (93,4%)

Notă: valoarea p - 0.09

S-a constatat o tendință de scădere a densității minerale osoase în mediu cu 3% pe an (limitele cuprinse între 1,6-4,2% pe an).

### Discuții

Este cunoscut faptul că la menopauză pierderea de os este mai mare decât osteoformarea datorită scăderii estrogenilor iar ca urmare are loc pierderea densității minerale osoasă cu aproximativ 2% în fiecare an din primii 5 ani de postmenopauză, apoi cu 1% pe an până la sfârșitul vieții ceea ce contribuie la apariția osteopeniei, apoi osteoporozei, cu schimbarea arhitecturii osoase și cu creșterea riscului de fractură. S-a demonstrat că la femeile sănătoase terapia hormonală de substituție administrată pe durata de 2-3 ani poate avea efecte pe termen lung de a reduce riscul de osteoporoză [16].

Pe de altă parte, în pofida scăderii producției ovariene de estrogen în timpul menopauzei naturale, ovarele continuă să producă testosteron și androstendinon încă mulți ani. Acești androgeni sunt convertiți în estronă, estrogenul primar din perioada postmenopauză, în țesutul adipos, muscular și ale pielii. În contrast, menopauza chirurgicală are ca rezultat o reducere semnificativă a nivelului seric atât de testosteron cât și de estradiol. Nivelul plasmatic al androstendionei și testosteronului la femeile cu menopauză chirurgicală s-a dovedit a fi semnificativ mai mic decât la femeile cu menopauză naturală. Estrogenii și androgenii inhibă resorbția osoasă, iar androgenii cresc formarea osoasă [4, 6, 8, 11]. Așa dar, dereglările hormonale la femeile cu menopauza chirurgicală contribuie la scăderea mai evidentă a densității minerale osoase în comparație cu menopauza naturală. Ca urmare impactul asupra sănătății este mai mare iar calitatea vieții acestor paciente scade semnificativ [4].

Totodată, unii autori consideră uterul un organ hormonal important datorită secreției de prostaglandine. Prostaglandinele au fost primele substanțe identificate ca posibile regulatori locali ai răspunsurilor fiziologice și patologice la nivelul osului. Prostaglandina E2 este principalul produs al metabolismului acidului arahidonic în țesutul osos și s-a demonstrat inițial că este un stimulator puternic al reabsorbției osoase. Prostaglandina I2 și prostaglandina F2 alfa au fost, de asemenea, identificate în culturile de celule osoase și organe și pot afecta reabsorbția osoasă. Din această cauză a fost luată în considerare posibilitatea histerectomiei ca factor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei [2].

Există multe studii despre activitatea endocrină a ovarelor după histerectomie. Se presupune că histerectomia duce la hipoenestrogenism și la reducerea producției de gonadotropine, ducând la pierderea densității minerale osoase. Identificarea timpului precis al insuficienței ovariene poate fi dificilă în cazul histerectomiei fără ovariectomie. Siddle et al au declarat că 1/3 din femeile cu histerectomie își pierd funcția ovariană în decurs de 1-2 ani după operație [2]. Cert este că insuficiența ovariană după histerectomie este un proces gradual asociat cu

fluctuații ale steroidogenezei și, prin urmare, nivelurilor de gonadotropină. Relația dintre insuficiența ovariană și osteoporoză a fost observată pentru prima dată de Albright et al. De atunci, a fost discutată relația causală ocazională între insuficiența ovariană și osteoporoză [10]. Scopul studiului nostru a fost de a estima modificările densității minerale osoase la femeile după histerectomie cu sau fără ovariectomie. S-a constatat o tendință de scădere a densității minerale osoase în mediu cu 3% în primul an după intervenție (limitele cuprinse între 1,6-4,2% pe an) la această categorie de paciente. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii și datele literaturii de specialitate.

Simoes RD et al. au constatat că a existat o reducere semnificativă a densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și a femurului proximal la femeile după histerectomie comparativ cu femeile care nu au suportat acest tip de intervenție. Rezultate similare au fost găsite și de cercetătorii Ozkaya E et al. în studiul lor, care au constatat că densitatea minerală osoasă este semnificativ mai scăzută la nivelul colului femural în grupul femeilor cu histerectomie în comparație cu femeile aflate în menopauza naturală [2].

Gopinath RV et al. au demonstrat că densitatea minerală osoasă la femeile fără histerectomie a fost de  $753,36 \pm 176,2$  g/cm<sup>2</sup> comparativ cu  $973,2 \pm 108,28$  g/cm<sup>2</sup> la femeile cu histerectomie. Autorii au prezentat densitatea minerală osoasă semnificativ mai mare în grupul femeilor fără histerectomie cu o valoare  $p < 0,05$  [2, 14].

În 2018 au fost publicate rezultatele unui studiu care a avut ca scop de a determina prevalența osteoporozei la femeile cu menopauza naturală și chirurgicală. În studiu au fost incluse 66 de femei: 30 cu histerectomie (cu vârsta medie 45,93 ani) și 36 fără histerectomie (vârsta medie 47,19 ani). A fost determinată densitatea minerală osoasă prin metoda DXA în ambele loturi. S-a constatat că 24 femei (80%) cu histerectomie aveau osteoporoză, 6 femei (20%) au avut osteopenie și nici o pacientă nu a avut densitate minerală osoasă în limitele normei. În timp ce la femeile din lotul de control, 14 (38,88%) au avut osteoporoză, 16 (44,44%) au avut osteopenie și 6 (16,66%) au avut densitate minerală osoasă normală. Autorii au concluzionat că osteoporoză este semnificativ mai frecventă după histerectomie (valoare  $p < 0,001$ ) [2].

În anul 2019, în Coreea de Sud, a fost efectuat un studiu care a avut ca scop de a evalua asocierea dintre histerectomie fără/cu ovariectomie bilaterală și apariția osteoporozei. Incidența osteoporozei a fost crescută la pacienții care au suferit histerectomie, indiferent de starea ovarelor, comparativ cu lotul de control [12].

Pe de altă parte Kritz-Silverstein D et al. au examinat 447 de femei în postmenopauză și nu au găsit niciun efect al histerectomiei asupra densității minerale osoase. Un studiu similar a fost făcut de Akdemir N et al. și au constatat că histerectomia nu a avut niciun efect pe termen lung asupra densității minerale osoase [2].

Melton JL et al. au efectuat un studiu pe 9258 de paciente

și au constatat că femeile cu histerectomie sunt mai predispuse la fracturi, cu șanse de fracturi de 1,21 ori mai mari comparativ cu femeile care nu sunt supuse histerectomiei. Autorii au concluzionat că acest risc crescut de fractură s-a dovedit a fi datorat masei osoase reduse, afirmând că histerectomia duce la reducerea masei osoase și la șanse mai mari de fracturi osteoporotice [9]. Utkan Karasu A. et al. (2020) au constatat că riscul de fractură și severitatea osteoporozei nu au fost diferite la femeile cu menopauză chirurgicală comparativ cu femeile cu menopauză naturală [6].

În studiul de evaluare națională a riscului de osteoporoză (NORA), riscul de noi fracturi a scăzut semnificativ la evaluarea a 200160 de femei în postmenopauză care utilizau terapia hormonală de substituție fără antecedente de osteoporoză [15].

În studiul WHI (*Women's Health Initiative*), riscul de fractură a scăzut semnificativ cu 33% la nivelul coloanei lombare și 35% la nivelul femurului folosind terapia cu estrogen-progeasteron și cu 38% la nivelul coloanei lombară și 39% la nivelul femurului folosind terapia cu estrogen [15].

Societatea Coreană de Menopauză recomandă terapia hormonală de substituție ca fiind necesară pentru femeile cu insuficiență ovariană prematură (menopauză prematură ori indusă) pentru a preveni pierderea osoasă [15]. De asemenea și Societatea Indiană de menopauză remarcă acest aspect și recomandă continuarea terapiei până la vârsta menopauzei naturale (gradul B) [19].

### Concluzii

Rezultatele studiului nostru denotă faptul că histerectomia cu sau fără ovalectomie poate fi asociată cu scăderea densității minerale osoase, risc crescut de osteoporoză și fractură. Cu cât vârsta la care se efectuează histerectomia este mai tânără, cu atât este mai mare efectul negativ asupra sănătății oaselor. Diagnosticul și tratamentul individualizat precoce pot preveni declinul funcțional al densității minerale osoase, apariția complicațiilor și menține calitatea vieții la această grupă de paciente.

### BIBLIOGRAFIE

1. Camacho P. M., Petak S. M., Postmenopausal Osteoporosis Guidelines, *Endocr. Pract.*, 2020; 26 (Suppl 1).
2. Shamim S., Lal M., Shamim R. Prevalence of osteoporosis in hysterectomized as compared to non-hysterectomized women in 7th decade of life. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.*, 2018; 7: 1974-8.
3. Groppa L., Deseatnicova E., Agachi S., Rotaru L., Russu E., Cepoi-Bulgac D., Osteoporoza la adult. Protocol Clinic Național, 2018; Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 21 din 11.01.2018.
4. Lakshmanan K., Dhanalakshmi M. G., Ganesan A., Myneni M. Bone health after menopause: effect

- of surgical menopause on bone mineral density and osteoporosis. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2021; 10: 1820-3
5. Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical Effects of Early or Surgical Menopause. *Obstet Gynecol.*, 2020; 135(4): 853-868.
6. Utkan Karasu A., Karasu Y. et al. Comparison of osteoporotic fracture risk in surgical and natural menopausal patients. *Turk. J. Phys. Med. Rehab.*, 2021; 67(x): ii-vi.
7. Yeh Y-T., Li P-C., Wu K-C., Yang Y-C., Chen W., Yip H-T. et al. Hysterectomies are associated with an increased risk of osteoporosis and bone fracture: A population-based cohort study. *PLoS ONE*, 2020; 15(12): e.
8. Huang G., Coviello A., LaValley M. P. et al Surgical Menopause and Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women: Study of Osteoporotic Fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2018; 66(11): 2172-2177.
9. Melton L. J., Achenbach S. J., Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertility and Sterility*, 2007; 88(1): 152-162
10. Simoes R. D., Baracat E. C., Szjenfeld V. L. Effects of simple hysterectomy on bone loss. *Sao Paulo Medical Journal/RPM*, 1995; 113(6): 1012-1016.
11. Tuysuzoglu F. N., Ilhan G. A., Yildizhan B. The impact of surgical menopause on metabolic syndrome, bone mineral density, and vasomotor symptoms. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2020.
12. Choi Hyo Geun et al. Increased risk of osteoporosis with hysterectomy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2019; 220(6) 573 - 573.
13. Correa-Ochoa J. et al. Impact on quality of life and sexual satisfaction of total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy in the absence of prolapsed. *Cohort study, Medellin, 2015. Revista Colombiana de obstetrica y ginecologia*, 2017; 68(1) 12-24.
14. Gopinath VR, Johnson P, Kumar AP, Pratibha M, Subhashini AS, Menon G. Prevalence of osteoporosis and evaluation of its risk factors in surgical and natural postmenopausal women: a pilot study. *Sri Ramachandra J Med*, 2010; 3(1):9-13.
15. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020; 26(2):69-98.
16. Radu Vlădăreanu, Daniel Mureșan, Nicolae Suciuc, Gabriel Bănceanu, Elvira Bratilă et al. Terapia menopauzei. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.
17. NICE (2019) Menopause: diagnosis and management NICE guideline. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/NG23](http://www.nice.org.uk/guidance/NG23)

18. Royal College of Nursing (2020) Menopause: RCN guidance for nurses, midwives and health visitors. Available at: <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/rcn-menopause-guidance-for-nurses-midwives-and-health-visitors-uk-pub-0093326>
19. Meeta M, Digumarti L, Agarwal N, Vaze N, Shah R, Malik S. Clinical practice guidelines on menopause: \*An executive summary and recommendations: Indian menopause society 2019–2020. *J Mid-life Health* 2020;11:55-95.
20. Duke Appiah et al. The Association of Surgical Verses Natural Menopause with Future Left Ventricular Structure and Function: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Menopause* 2017 November ; 24(11): 1269–1276.
21. Mahajan N, Kumar D, Fareed P. Comparison of Menopausal Symptoms and Quality of Life after Natural and Surgical Menopause. *Int J Sci Stud* 2016;3(11):74-77.
22. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, Strowitzki T, Windler E, Tempfer C; guideline group. Peri- and postmenopause - diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(3):763-777.



RODICA CATRINICI, CĂTĂLINA FĂRÎMĂ, DIANA MITRIUC, MARIA MAGDALENA GOGU

## NAȘTEREA ASISTATĂ. PARTICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI REZULTATE PERINATALE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Disciplina de Obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

### SUMMARY

#### ASSISTED BIRTH. PARTICULARITIES OF EVOLUTION AND PERINATAL RESULTS.

**Background:** Assisted vaginal delivery is the birth of the fetus with the help of special tools to ensure efficient extraction of the fetus. Although World Health Organization statistics have estimated that about 68% of births occur naturally, operative vaginal delivery remains at a fairly high level and represents about 10% in the UK, 3% in the USA, and in the Republic of Moldova - 6%. Globally, the quality of assisted deliveries is of particular interest and importance, the aim being reducing perinatal mortality and maternal-fetal complications.

**Material and methods:** The retrospective study was conducted in the Obstetrics Department no.1 of IMSP SCM no.1 during 2020. All cases of operative vaginal deliveries were analyzed, which were 179 cases out of the 2770 natural births that were registered in total.

**Results:** The first place among indications for assisted vaginal delivery was fetal distress which was registered in 135 cases, followed by maternal indications in 12% of cases and thereafter by failure of maternal pushings in 6% of cases. In 97 cases the duration of application was up to 1 minute, in 53 cases - up to 2 minutes, in 22 cases - 3 minutes and in 7 cases - more than 3 minutes. In 73% of cases the fetal head was in the cavity, in 21% - at the exit of the small pelvis, in 6% - with the large segment at the entrance of the small pelvis and all of the 179 cases were successfully completed. When assessing the Apgar score of newborns in the first minute after delivery, we found that their condition was assessed as satisfactory in 76.5% of cases, and in 23.5% of cases mild hypoxia was determined, which in the following minutes of life has been corrected. The soft tissues of the birth canal were damaged in most cases. It was found that the most damaged was the perineum - in 105 cases, followed by vaginal laceration in 87 cases, cervical laceration in 32 cases and labial laceration in 18 cases.

**Conclusion:** Operative vaginal delivery is of special practical interest in the field of obstetrics and remains relevant due to its impact on perinatal and maternal outcomes, as well as those with early-onset as with late-onset, taking in consideration the severity of complications that may occur.

### РЕЗЮМЕ

#### ОПЕРАТИВНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

**Мотивация исследования:** Оперативное влагалищное родоразрешение это рождение плода посредством или с помощью специальных инструментов, обеспечивающих эффективное извлечение плода. Хотя по статистике Всемирной Организации Здравоохранения около 68% родов происходят естественным путем, оперативное влагалищное родоразрешение остается на достаточно высоком уровне и составляют около 10% в Великобритании, 3% в США и 6% в Республике Молдова. В глобальном масштабе качество родовспоможения представляет особый интерес и важность с целью снижения перинатальной смертности и материнско-плодовых осложнений.

**Материалы и методы:** Ретроспективное исследование проводилось в отделении Акушерства №1 IMSP SCM №1 в течение 2020 года. Проанализированы все случаи оперативного влагалищного родоразрешения которые были в 179 случаях из всех зарегистрированных 2770 естественных родов.

**Результаты:** На первом месте среди показаний к оперативному влагалищному родоразрешения был дистресс плода в 135 случаях, за ним следуют показания со стороны матери в 12% случаев, затем слабость родовой

deității în 6% cazurilor. În 97 cazurilor durata aplicației aspiratorului extractorului a fost până la 1 minut, în 53 cazurilor - până la 2 minute, în 22 cazurilor - 3 minute și în 7 cazurilor - mai mult de 3 minute. În 73% cazurilor capul fătului se afla în cavitatea, în 21% - la ieșirea din pelvis și în 6% - cu un segment mare la intrarea în pelvis, în toate cele 179 cazurilor nașterea s-a desfășurat cu succes. La evaluarea nou-născuților pe scara Apgar în primul minut după naștere s-a constatat, în 76,5% cazurilor starea lor este satisfăcătoare, în 23,5% cazurilor se constată hipoxie ușoară, care în următoarele minute de viață s-a normalizat. Mușchii canalului nașterii în majoritatea cazurilor au fost răniți. S-a constatat, în cel mai mare număr de cazuri, că cel mai mare rănit este mușchii - în 105 cazurilor, după care urmează ruptura perineului în 87 cazurilor, ruptura colului uterului în 32 cazurilor și ruptura mușchilor în 18 cazurilor.

**Concluzii:** Operațiunea perineală este o procedură interesantă în domeniul obstetric și rămâne actuală din cauza influenței asupra rezultatelor perinatale și maternale imediat după naștere, dar și din cauza și din cauza seriozității posibilelor complicații.

**Actualitatea temei.** Nașterea vaginală asistată reprezintă nașterea fătului prin intermediul, sau, cu ajutorul instrumentelor speciale pentru asigurarea extracției eficiente a fătului. În obstetrica modernă această procedură se efectuează cu ajutorul forcepsului sau aspiratorului. Cu toate acestea, statisticile OMS au estimat că aproximativ 68% din nașteri au loc pe cale naturală, nașterea vaginală asistată rămâne la un nivel destul de înalt și reprezintă aproximativ 10% în UK și 3% în SUA [8, 10].

Nașterea vaginală asistată a fost prima dată descrisă încă în secolul al VI-lea î.Hr. în medicina hindusă. Alte referințe suplimentare despre nașterea vaginală asistată pot fi găsite în scrierile lui Hipocrate din epoca greacă și romană între anii 500 î.Hr. și 500 d. Hr. În perioada aceasta de timp se descriu cazuri când travaliul putea dura și câteva zile, ducând la moartea fetală intrapartum. În aceste cazuri, asistarea nașterii cu instrumente, precum cele chirurgicale sau chiar a ustensilelor de bucătărie, era efectuată doar cu scopul de a îndepărta fătul deja mort astfel evitându-se moartea maternă.

Forcepsul a fost inițial conceput pentru a ajuta pacientele care sufereau de travaliu prelungit. Utilizarea forcepsului în nașterile asistate a scăzut din preferințele obstetricienilor în ultimele trei decenii, reprezentând acum doar 1,1% din nașterile vaginale (conform unui studiu retrospectiv cohort care a implicat mai mult de 22 de milioane de nașteri vaginale în perioada 2005-2013). Utilizarea aspiratorului extractorului a scăzut, de asemenea, dar este mai frecvent utilizată în comparație cu forcepsul. Acest lucru se poate datora faptului că aspirarea este mai ușoară de utilizat în comparație cu forcepsul [2, 5, 7, 9].

Aspirarea este prima dată descrisă de dr. James Young, chirurg englez, în 1975. Însă, aceasta nu și-a găsit pe larg întrebuințarea în practică până în anul 1905, când a fost popularizată într-o serie de studii de către obstetricianul suedez Dr. Tage Malmstorm. Până în anii 1970, aspirarea a înlocuit practic complet extracția cu forcepsul obstetrical în majoritatea țărilor europene din nord. Până în anul 1922 numărul nașterilor asistate cu aplicarea ventuzei a depășit numărul nașterilor asistate cu forcepsul obstetrical, în 2000 acoperind aproximativ 66% din nașterile vaginale asistate [7].

Protocolul clinic național instituționalizat pentru medicii obstetricieni-ginecologi definește nașterea vaginală asistată în dependență de instrumentul folosit pentru efectuarea acestei proceduri:

- Aspirarea este definită ca nașterea vaginală asistată prin extracția fătului cu ajutorul aspiratorului, în perioada de expulzie de partea craniană, care se află în cavitatea sau la ieșirea din bazinul mic.
- Forceps-extracția este extracția cu forcepsul a fătului în perioada de expulzie de partea craniană care se află în cavitatea sau la ieșirea din bazinul mic.

La nivel mondial, calitatea nașterilor asistate au provocat interes de o importanță deosebită astfel încât organizațiile și asociațiile obstetricienilor și ginecologilor precum Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi și Societății de Medicină Materno-Fetală, Colegiul Regal din Marea Britanie, Colegiul Regal din Australia și Noua Zeelandă a Obstetricienilor și Ginecologilor elaborează și actualizează în continuare protocoalele și buletinele naționale cu scopul de a reduce mortalitatea perinatală și complicațiile materno-fetale.

În 2014, o declarație de consens a Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi și a Societății de Medicină Materno-Fetală a recomandat nașterea vaginală asistată ca strategie pentru a reduce rata nașterii cezariene. Acest moment se argumentează prin faptul că riscul morbidității materne este semnificativ mai mare în cazul operației cezariene, care poate fi urmată de hemoragii masive și reabilitare postnatală dificilă și mai prelungită. Astfel, nașterea vaginală asistată rămâne o opțiune valabilă și uneori chiar de importanță vitală în cazul dificultăților apărute în perioada a 2-a a nașterii [3, 4, 9].

În majoritatea literaturii beneficiile și consecințele în urma nașterii vaginale asistate sunt comparate cu cele din nașterea prin cezariană. În contextul dat, nașterea vaginală asistată are o importanță deosebită în obstetrica modernă, deoarece reprezintă o alternativă mai sigură și cruțătoare pentru mamă și făt comparativ cu nașterea prin cezariană. În unele date se stipulează că nașterea vaginală asistată este asociată cu o spitalizare de durată mai scurtă, cu mai puține reinternări ulterioare a parturientelor și cu recuperare postpartum mai rapidă [7].

Situațiile clinice ce servesc ca indicații pentru nașterea vaginală asistată pot fi maternelle, fetale și materno-fetale. Totuși, cele mai frecvente indicații pentru nașterea vaginală asistată sunt prelungirea perioadei a doua a travaliului, suferința fetală acută și orice altă situație care necesită scurtarea perioadei a doua, precum bolile cardiovasculare sau extenuarea parturientei ce duce la contracții uterine ineficiente. Obstetricienii ar trebui să fie conștienți de faptul că nici o indicație nu este absolută și că analiza clinică este necesară în toate situațiile [1, 2, 7, 11].

Contraindicațiile pentru nașterea vaginală asistată se clasifică în absolute maternelle, absolute fetale, relative maternelle și relative fetale. Printre contraindicații se enumeră astfel de situații precum: vârsta gestațională mai mică de 34 de săptămâni + 0 zile, macrosomia, cervixul incomplet dilatat, membrane intacte, capul fetal neangajat, poziție fetală necunoscută, disproporție cefalopelvică. Deși nașterea vaginală asistată este descurajată atunci când se naște un făt cu termenul de gestație mai puțin de 34 de săptămâni, un studiu a arătat că nu sunt diferențe semnificative în ratele de morbiditate neonatală între bebelușii născuți prematuri (cu greutatea de la 1500g la 2500g) și cei născuți la termenul complet de gestație născuți prin vacuum-extracție.

Nașterile vaginale asistate sunt asociate cu complicații specifice în dependență de instrumentul folosit. Astfel, pentru vacuum-extracție sunt specifice mai mult complicațiile fetale precum lacerările scalpului fetal, cefalohematomul, hematomul subgaleal, hiperbilirubinemia și hemoragia retinariană. În cazul forcepsului, complicațiile maternelle ca rupturile perineale, incontinența anală și urinară sunt mai frecvent întâlnite. Oricum, aplicarea incorectă a forcepsului se poate complica și cu lezarea nervului facial, lezarea plexului brahial și fractura depresivă a calvariei fetale.

Elaborările internaționale actuale a asociațiilor obstetricale și ginecologice accentuează faptul că siguranța nașterii vaginale asistate necesită evaluarea atentă a situației clinice, comunicarea clară cu mama și competențe adecvate a medicilor în procedura aleasă [6].

**Scopul lucrării.** De a analiza particularitățile de evoluție a nașterilor asistate și rezultatele perinatale obținute.

#### Obiective:

1. Analiza factorilor anamnestici și de risc în cazul nașterilor asistate evaluate.
2. Determinarea particularităților de evoluție a nașterilor care s-au soldat cu aplicarea vacuum-extractorului.
3. Evaluarea rezultatelor perinatale în cazul nașterilor asistate.

**Materiale și metode.** Studiul retrospectiv s-a desfășurat în cadrul Secției Obstetricale nr.1 a IMSP SCM nr.1 pe parcursul anului 2020. Au fost analizate toate cazurile de naștere asistată, în număr de 179 de cazuri dintre cele

2770 de nașteri naturale care au fost înregistrate în total.

#### Rezultate și concluzii.

Pornind de la scopul și obiectivele studiului nostru, am analizat cele 179 de fișe medicale obstetricale în baza unei anchete elaborate unde au fost elucidate datele de anamneză, evoluție a nașterii, condițiile și tehnicile de aplicare a vacuum-extractorului, dar și a datelor despre nou-născuți.

Astfel, nașterea asistată a fost înregistrată în 179 de cazuri, dintre cele 2770 de nașteri naturale în anul 2020 în secția Obstetricală nr.1, ceea ce constituie 6,5%, o incidență destul de stabilă, dacă comparăm cu anii precedenți, când această rată a variat de la 6,2 la 7,2 % în ultimii 5 ani, în timp ce incidența operației cezariene a fost de aproximativ 19%. Menționăm că toate nașterile asistate au fost prin aplicarea vacuum-extractorului și nici un caz de forceps obstetrical.

Analizând datele anamnestice ale pacientelor din studiu, am determinat că rata cea mai înaltă de naștere asistată a fost în rândul parturientelor de 18-25 ani în 64% de cazuri, 57% cu vârsta de 26-30 ani și 35% cu vârsta de 31-35 ani, fapt ce poate fi explicat că rata natalității este și cea mai înaltă la așa vârstă.

Datele despre paritatea parturientelor ne-au demonstrat că rata cea mai înaltă a nașterilor asistate a fost la primipare cu o incidență de 60,5%, urmate de secundipare cu 34,2% și multipare cu rata de 5,3%, probabil din cauza că totuși cele mai multe paciente au fost primipare.

La analiza termenului de sarcină, la care a survenit nașterea care s-a finalizat cu aplicarea vacuum-extractorului, am constatat că cele mai multe paciente au avut termenul sarcinii de 39-40 săptăm. (54%), urmate de cele cu 40-41 săptăm. (45%), apoi 38-39 săptăm. (31%) și a câte 18% cele premature și suprapurtate.

Din datele reprezentate în figura 1 se poate vedea că din cele 179 de cazuri, 141 de parturiente au avut un debut spontan al nașterii, iar în 38 de cazuri s-a recurs la inducția travaliului, prin administrarea de prostaglandine, perfuzia cu soluție oxitocină, sau amniotomie.

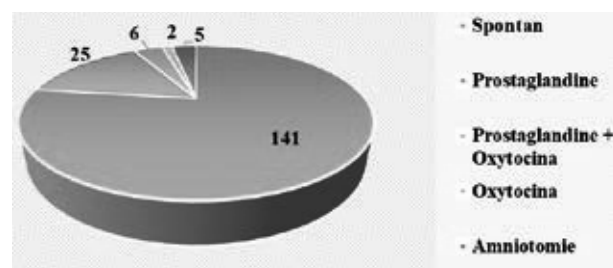


Fig.1. Debutul nașterii

Analizând durata travaliului la pacientele din studiu, am remarcat că cele mai multe dintre ele, 121 la număr, au avut un travaliu cuprins între 6 și 12 ore, 32 de paciente au avut un travaliu mai rapid, care a durat mai puțin de 6 ore și doar la 15 paciente a durat travaliul mai mult de 12 ore. Perioada de expulzie, care contează foarte mult în aspectul nașterii asistate, a fost un alt subiect de cercetare,

astfel că, analizând durata acestora la pacientele din studiu am constatat că 124 de paciente, ceea ce constituie 69% au avut o durată cuprinsă între 20 și 40 min, 19 dintre ele (10%), între 40 și 60 min, iar 12 (6,7%) chiar mai mică decât 20 de minute, fapt ce și corespunde datelor de literatură, concordate la indicațiile de aplicare a ventuzei obstetricale, care într-un final au ca scop scurtarea acestei perioade fie după indicații materne sau fetale (figura 2).

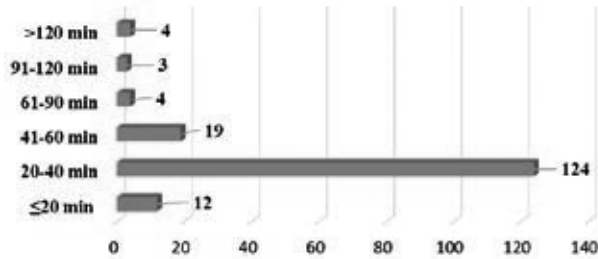


Fig. 2. Durata perioadei a II-a nașterii

Situațiile clinice ce servesc ca indicații pentru nașterea vaginală asistată pot fi materne, fetale și materno-fetale. Totuși, cele mai frecvente indicații pentru nașterea vaginală asistată sunt prelungirea perioadei a doua a travaliului, suferința fetală acută și orice altă situație care necesită scurtarea perioadei a doua, sau extenuarea parturientei ce duce la contracții uterine ineficiente. La analiza datelor din studiul nostru, am constatat că pe primul loc și cu o prevalență covârșitoare față de alte indicații a fost suferința fetală în 135 de cazuri, ceea ce constituie 75%. Pe locul doi au fost indicațiile materne în 12% cazuri, având ca scop scurtarea perioadei a doua a nașterii din cauza patologiilor materne și anume: miopia, patologia cardiovasculară și cea respiratorie. Pe locul trei s-a plasat insuficiența scretelor în 6% din cauze (figura 3).



Fig.3. Indicațiile pentru aplicarea vacuum extractorului

Este bine cunoscut faptul că succesul aplicării vacuum extractorului ține de aprecierea situației obstetricale corecte, indicațiile bine stabilite și respectarea tehnicii. Numărul de tracții la fel poate avea un impact direct asupra complicațiilor ce pot surveni, în special a celor fetale. Astfel, în cazul studiului nostru, în 60% din cazuri s-a aplicat o singură tracție, în 37% de cazuri - doua tracții și în 3% - trei tracții.

La fel contează pentru succesul intervenției, sau vice-versa pentru riscul sporit de apariție a complicațiilor și durata de timp în care a fost utilizat vacuum extractorul.

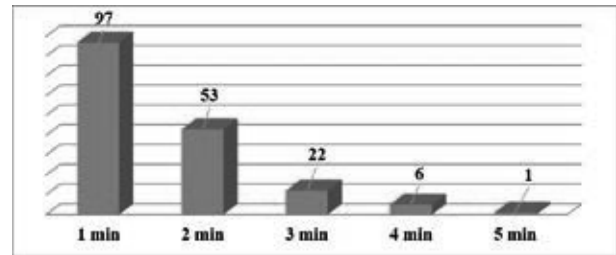


Fig.4. Durata tracțiilor

Din figura 4 se poate observa că în 97 de cazuri durata de aplicare a fost de până la 1 minut, în 53 de cazuri - până la 2 minute, în 22 de cazuri - 3 minute și în 7 cazuri - mai mult de 3 minute, ceea ce ne vorbește de corectitudinea actului medical, care a corespuns cerințelor internaționale de utilizare a vacuum extractorului.

Aprecierea situației obstetricale corectă și prezența condițiilor pentru aplicarea ventuzei obstetricale în cazul studiului nostru la fel a fost efectuată conform condițiilor necesare, astfel în 73% de cazuri capul fătului era în cavitate, în 21% - la ieșirea din micul bazin, iar în 6% - cu segmentul mare la intrarea în micul bazin, soldându-se cu succes în toate 179 de cazuri (figura 5).

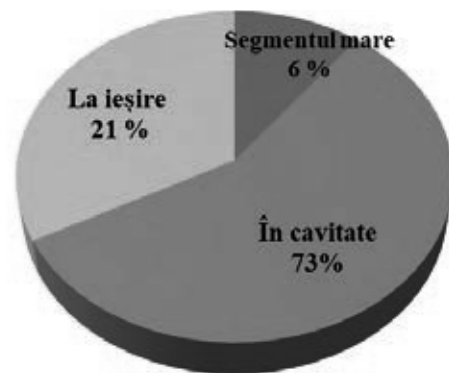


Fig.5. Locația capului fetal la momentul aplicării vacuum extractorului

Dintre pacientele cărora l-i s-a aplicat vacuum extractorul în lotul nostru, la 75 a fost analgezizat travaliul prin analgezie epidurală, la 6 paciente prin analgezie spinală și în 6 cazuri s-a utilizat analgezia intravenoasă. Este bine cunoscut efectul advers al analgeziei în naștere și anume a dezvoltării insuficienței forțelor de expulzie, fapt care putea să aibă și un impact negativ în cazul pacientelor noastre.

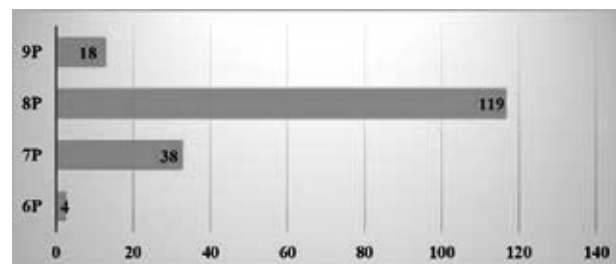


Fig.6. Scorul Apgar al nou-născuților la naștere

De aprecierea corectă și la timp a indicațiilor medicale atât materne cât și fetale, de aplicarea corectă a vacuum extractorului cu siguranță ne vor vorbi indicatorii perinatali. La aprecierea scorului Apgar al nou-născuților la naștere în primul minut, am constatat că starea acestora a fost apreciată ca satisfăcătoare în 76,5% de cazuri, iar în 23,5% de cazuri s-a determinat hipoxia ușoară, care în următoarele minute de viață s-a corijat, fapt ce ne denotă încă odată profesionalismul medicilor implicați în aceste cazuri (figura 6).

În studiul nostru a fost analizată masa nou-născuților la naștere. În 124 de cazuri, nou-născuții au avut masa cuprinsă între 3000 g și 4000 g, în 17 cazuri s-a determinat feți macrosomi, cu masa mai mare de 4000 g, iar în 38 de cazuri masa a fost estimată mai mică de 3000 g. Amintim că aplicarea vacuum extractorului în cazul feților macrosomi suspecti se face cu precauție, în vederea evitării distociei de umerși, iar în cazul prematurilor, această intervenție nu este contraindicată.

Ne-am propus să urmărim traseul acestor nou-născuți mai departe și am constatat că 115 dintre nou-născuții au fost externați la domiciliu în primele 24 ore de la naștere, iar 64 dintre ei au fost transferați la etapa a doua de îngrijire din diverse motive cum ar fi: prematuritatea, hiperbilirubinemia, infecții ș.a.

Alt aspect important și posibil de a se asocia în cazul aplicării vacuum extractorului este traumatismul căilor moi de naștere, manifestat prin prezența diferitor lacerății.

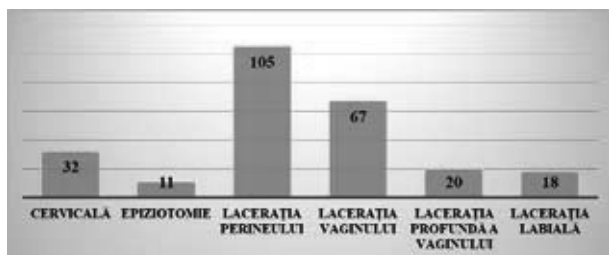


Fig.7. Traumatismul căilor moi de naștere

În cazul pacientelor din studiu, am determinat că cel mai lezat a fost perineul, în 105 de cazuri, urmat de lacerăția vaginului în 87 de cazuri, lacerăția cervicală în 32 de cazuri și cea labială în 18 cazuri. Apariția acestei complicații depinde de mai mulți factori, cum ar fi: corectitudinea aplicării cupei, starea țesuturilor, prezența cicatricilor vechi și uneori pot fi destul de severe (figura 7).

### Concluzii:

Nașterea asistată prezintă un deosebit interes practic în domeniul obstetrical și rămâne a fi actuală prin impactul asupra rezultatelor perinatale și materne, incidența ei rămânând stabilă în cadrul instituției în ultimi ani, fiind 6-7%.

Pentru o intervenție reușită de aplicare a vacuum-extractorului se necesită de a fi apreciate corect și la timp indicațiile medicale, să fie respectate condițiile de aplicare și este nevoie de prezența unui specialist calificat.

### BIBLIOGRAFIA:

1. ACOG Practice Bulletin Number 219-2015: Operative Vaginal Delivery
2. Alfredo F.GeimDa Michael A.BelfortMD, Mrcog, Frscb Forceps-assisted vaginal delivery. PMID: 10399766
3. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, Thorp JM, Caritis SN, Iams JD, Saade G, Rouse DJ, Tolosa JE., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Evaluation of delivery options for second-stage events. Am J Obstet Gynecol. 2016 May;214(5):638.e1-638.e10
4. Dushyant Goordyal, John Anderson, Ali Alazmani, Peter Culmer An engineering perspective of vacuum assisted delivery devices in obstetrics: A review. September 15, 2020, PMID: 30855808, Bookshelf ID: NBK538220
5. Engelbert P. Bonilla; John Riggs. Forceps Delivery July 31, 2021. PMID: 30707672
6. Ezenagu, LC; Kakaria, R; Bofill, JA. Sequential use of instruments at operative vaginal deliver: is it safe? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1446-49.
7. Katherine R Goetzinger , George A Macones: Operative vaginal delivery: current trends in obstetrics. PMID: 19072477, DOI: 10.2217/17455057.4.3.281
8. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: Final Data for 2017. Natl Vital Stat Rep 2018; 67:1.
9. McQuivey RW. Regarding "choosing between bad, worse and worst: what is the preferred mode of delivery for failure of the second stage of labor". J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Nov;30(21):2538.
10. Ninad M. Desai; Alexander Tsukerman: Vaginal Delivery July 31, 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32644623. Bookshelf ID: NBK559197
11. P E Bailey, J van Roosmalen, G Mola, C Evans, L de Bernis 7, B Dao: Assisted vaginal delivery in low and middle income countries: an overview. BJOG. 2017 Aug;124(9):1335-1344. doi: 10.1111/1471-0528.14477. PMID: 28139878 Epub 2017 Jan 31.

© PETROV VICTOR, BURSACOVSCAIA NATALIA, CARAUȘ TATIANA, GRECU CHIRIL, JITARCIUC ALLA, HORODIȘTEANU ADELA, ROTARU CRISTINA, GUȚU MIHAELA, COJOCARI VICTORIA

PETROV VICTOR, BURSACOVSCAIA NATALIA, CARAUȘ TATIANA, GRECU CHIRIL, JITARCIUC ALLA,  
HORODIȘTEANU ADELA, ROTARU CRISTINA, GUȚU MIHAELA, COJOCARI VICTORIA

## MACROSOMIA FETALĂ CA MARCHERUL PREDICTIV AL BOLILOR NON-TRANSMISIVE ÎN PERIOADA MENOPAUZALĂ

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

### SUMMARY

#### FETAL MACROSOMY AS THE PREDICTIVE MARKER OF NON-TRANSMISSIVE DISEASES IN THE MENOPAUSE PERIOD

**Key-words:** menopause, macrosomia, non-communicable diseases

**The purpose of the study** to elucidate whether maternal pathology during pregnancy can be a prognostic criterion for the occurrence of nontransmissible diseases during menopause.

**Material and methods.** Within the project “Integration of diagnosis, treatment and prophylaxis of noncommunicable diseases in the continuity of maternal and perinatal care based on life cycle” was conducted the longitudinal observational study interviewing. In total, 153 women from several districts of the Republic of Moldova patients were interviewed in the current research, 13 of whom had no previous births. Among the 140 people interviewed with at least 1 birth in the anamnesis - 54.3% of women were in the reproductive period and 45.7% in the menopausal period

**Results.** In the current study, out of 68 menopausal women interviewed, at least 1 birth gave 64 women. Of these 64 women - 18 (28.1%) had at least one birth with a foetus, the weight of which was equal to or exceeded 4000g vs. 46 women (71.9%) who gave birth weighing less than 4000 g. Among the interviewed patients who gave birth to at least one macrosomal fetus (n = 18) during menopause, 88.9% had hypertensive disorders compared to 58.7% in the control group (p <0.05). The thyroid gland pathology had 44.4% (n = 8) of women with a history of macrosomia compared to 19.6 (n = 9) in the group of patients who gave birth to children weighing less than 4000g (OR 3, 3, II 1.01-10.72).

**Conclusions.** 1. Foetal macrosomia is the predictive marker of non-communicable diseases in the menopausal period, especially type II diabetes, hypertension and thyroid gland pathology.

2. Women with a history of macrosomia require screening for endocrinopathy during menopause. At the same time, this contingent of patients should be assigned to the increased risk group for cardiovascular disease, especially hypertensive disorders.

### РЕЗЮМЕ

#### МАКРОСОМИЯ ПЛОДА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

**Ключевые слова:** менопауза, крупный плод, неинфекционные заболевания.

**Цель исследования.** Выяснить, может ли патология матери во время беременности быть прогностическим критерием возникновения нетрансмиссивных хронических заболеваний во время менопаузы.

**Материал и методы.** В рамках проекта «Интеграция диагностики, лечения и профилактики неинфекционных заболеваний в непрерывность материнской и перинатальной помощи на основе жизненного цикла» было проведено продольное обсервационное исследование. Всего в рамках настоящего исследования были опрошены 153 женщины из нескольких районов Республики Молдова, 13 из которых ранее не рожали. Из 140 опрошенных женщин, у которых в анамнезе имелись хотя бы 1 роды, 54,3% женщин были в репродуктивном периоде и 45,7% - в периоде менопаузы.

**Результаты.** В текущем исследовании из 68 опрошенных женщин в менопаузе по крайней мере одни роды имелись у 64 женщин. Из этих 64 женщин- 18 (28,1%) имели одни и более родов плодом, вес которого был

равен или превышал 4000 г vs. 46 женщин (71,9%), которые родили детей с массой тела менее 4000 г. Среди опрошенных пациенток, родивших хотя бы один крупный плод (n = 18), во время менопаузы 88,9% имели гипертонические расстройства по сравнению с 58,7% в контрольной группе (p <0,05). Патология щитовидной железы была зарегистрирована в 44,4% случаев (n = 8) родов крупным плодом в анамнезе по сравнению с 19,6 (n = 9) в группе пациенток, родивших детей с массой тела менее 4000 г (OR 3, 3, II 1.01- 10,72).

**Выводы.** 1. Диагноз «крупный плод» в анамнезе является прогностическим маркером неинфекционных заболеваний в период менопаузы, особенно диабета II типа, гипертонии и патологии щитовидной железы.  
2. Женщинам с макросомией в анамнезе требуется обследование на эндокринопатию во время менопаузы. При этом этот контингент пациентов следует отнести к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно гипертонических расстройств.

**Introducere.** Există opinia că o greutate corporală mare a unui copil la naștere ar trebui în fiecare caz evaluat critic, deoarece în unele cazuri „macrosomia” este doar o variantă a normei, o manifestare a condiționării constituționale sau genetice, iar în altele - indică tulburări metabolice intrauterine a fătului, adeseori impuse de tulburări metabolice ale mamei. Macrosomie fetală în antecedente reprezintă un factor de risc al dezvoltării diabetului zaharat tip II pe parcursul vieții (PCN-33, DZ necomplicat, Chișinău, 2017).

Aoife M. Egan și colab. specifică că pacientele cu diabet zaharat gestațional necesită toată viață evaluarea glicemiei și altor riscuri cardiovasculare deoarece GDM este un factor de risc puternic de progresie spre diabet de tip 2, accident vascular cerebral și boli de inimă (1).

**Scopul studiului** a fost de a elucidă dacă patologia maternă în timpul sarcinii poate fi un criteriu de prognostic pentru apariția unor maladii nontransmisive în perioada de menopauză.

**Material și metode.**

În cadrul proiectului “Integrarea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei bolilor netransmisibile în continuitatea îngrijirilor materne și perinatale bazate pe ciclul vieții” s-a efectuat studiul observațional longitudinal cu interviuarea a 153 de femei din mai multe raioane ai Republicii Moldova.

Criterii de includere:

- Vârsta femeii între 18-70 de ani
- Lipsa patologiei psihiatrice sau patologiei degenerative a SNC

Perioada interviuării - august 2020.

Metodologia de selectare a persoanelor pentru interviuare: În cadrul Centrului de Sănătate sau OMF dintr-o localitate în raionul specificat a fost ridicat registrul general al populației. Asistenta medicului de familie aleatoriu spunea în glas o cifră de la 10 până la 100. Această cifră a fost considerată ca pasul de căutare în registrul populației. Ulterior au fost selectate persoanele conform criteriilor de includere descrise anterior. Interviurea s-a efectuat la locul de trai (gospodăria) a persoanei selectate. Intervievatorul a fost echipat conform cerințelor epidemiologice anti SARS COV2 în mască de unică folosință, vizieră, mâinile dezinfectate

cu soluție pe bază de alcool. Distanța între interviuator și persoana interviuată nu mai puțin de 1,5 metri. Înainte de începutul interviuării se efectua termometria persoanei interviuate cu termometru electronic non-contact. Persoanele suspecte pentru SARS COV 2 au fost excluse din studiu. Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul unui chestionar special elaborat. Crearea bazei de date și prelucrarea statistică s-a efectuat prin intermediul programului IBM SPSS Statistics 20, MS Excel și Epi Info 7. Astfel, în cercetare au fost incluse:

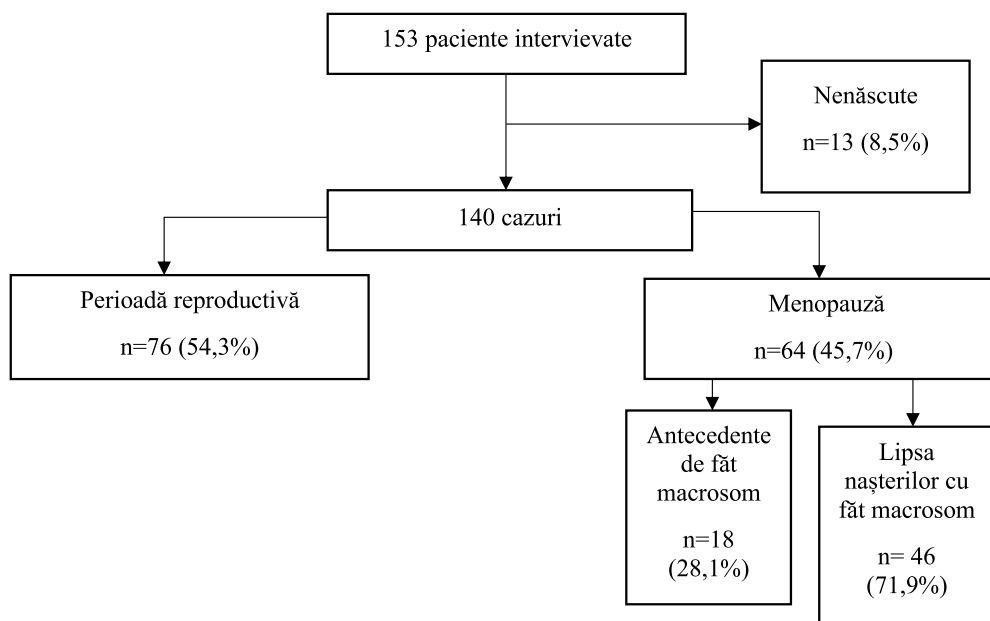
Tabelul 1.

**Repartizarea pacientelor interviuate conform locului de trai**

Nr.ord.	Nume raion	Num. interviuri	%
1.	Orhei	8	5,2
2.	Cahul	24	15,7
3.	Cimișlia	15	9,8
4.	Fălești	7	4,6
5.	Rezina	1	0,7
6.	Telenești	1	0,7
7.	Glodeni	5	3,3
8.	Ștefan Vodă	12	7,8
9.	Cahul	24	15,7
10.	Criuleni	12	7,8
11.	Vulcănești	7	4,6
12.	Florești	9	5,9
13.	Cantemir	20	13,1
14.	Leova	8	5,2
15.	<b>Total</b>	<b>153</b>	<b>100</b>

Designul studiului este prezentat mai jos. În total, în cadrul cercetării actuale au fost interviuate 153 de paciente, dintre care 13 nu au avut în antecedente nici o naștere. Printre 140 de persoane interviuate cu cel puțin 1 naștere în anamneză -în perioada reproductivă s-au aflat 54,3% de femei și în perioada de menopauză 45,7% (Fig.1). Eșantionul selectat este unul reprezentativ. Conform datelor anuarului statistic pentru anul 2020, în Republica Moldova femeile în vârstă mai puțin de 45 de ani au constituit 58,3% versus 41,6% în vârstă peste 45 de ani (2).





**Fig.1 Designul studiului**

Vârsta medie a instalării menopauzei a constituit 47,4+/-4,7 ani, cu variații de la 38 de ani (menopauză timpurie până la 58 de ani (menopauză tardivă)). Conform diagramei prezentate mai jos, se observă că pentru mai multe femei menopauza s-a instalat la vârsta cuprinsă între 48 și 51 de ani (Fig. 2). Toate femeile, ce au intrat în menopauză până la 45 ani (n=7)(10,9%) la momentul interviurii au avut hipertensiune arterială, ½ au avut diabet zaharat și patologia glandei tiroide.

În cadrul studiului actual, din 68 de femei în perioada de menopauză interviuate cel puțin 1 naștere au avut 64 de femei. Din aceste 64 de femei - 18 (28,1 %) au avut cel puțin o naștere cu făt, greutatea căruia a fost egală sau a

depășit 4000g vs. 46 de femei (71,9%), care au născut copii cu greutatea mai mică de 4000 g. La 50% (n=9) din femei cu antecedente de naștere cu feți macrosomi la distanță s-a stabilit diagnostic de diabet zaharat în comparație cu 21,7% (n=10) femei, care au născut copii cu greutatea mai mică de 4000 g((Tab.2).

Asociația Americană a Obstetricienilor și Ginecologilor (2000) sub termenul „macrosomie fetală” sugerează să se ia în considerare avansarea greutății sale intrauterine peste percentila 90. Cu toate acestea, nu există un consens în determinarea exactă a greutății unui făt mare. În stadiul actual, într-o serie de surse sub termen „Macrosomia” se subînțelege greutatea fătului de la 4000 la 4500 g (3).

Tabelul. 2

**Riscul dezvoltării bolilor non-transmisibile în perioada de menopauză cu feți macrosomi în anamneză**

Subloturi de studiu	Sublotul de bază (n=18) cu feți macrosomi în anamneză		Sublotul de control (n=46) fără macrosomie în anamneză		Raportul Probabilității (OR)	Interval de Încredere (CI)
	abs.	%	abs.	%		
Diabet zaharat tip II	9	50,0	10	21,7	3,6	1,13-11,48
HTA	16	88,9	27	58,7	5,6	1,16-27,4
Bolile cardiovasculare	9	50,0	14	30,4	2,3	0,75-6,99
Infarct miocardic	5	31,3	11	27,1	1,22	0,36-4,2
Ictus	0	0	1	2,2	-	-
Patologia glandei tiroide	8	44,4	9	19,6	3,3	1,01-10,72
Obezitatea	12	66,7	20	43,5	2,6	0,83-8,13
Boala varice a membrelor inferioare	8	44,4	16	2,4	2,4	0,8-7,13

Dintre pacientele interviuate care au născut cel puțin un făt macrosom (n=18) în perioada de menopauză au avut dereglări hipertensive 88,9% în comparație cu 58,7% din grupul de control (p<0,05). Astfel, putem să observăm un trend că pacientele cu macrosomie în antecedente sunt supuse unui risc sporit de a suferi de HTA în

perioada menopauzală. Este dificil de apreciat corelația dintre antecedente de macrosomie cu riscul infarctului și ictusului, din considerente că pacientele cu stare post ictus nu au intrat în interviere (dificultăți cognitive). La fel, în cercetare nu au intrat persoane decedate de infarct, ictus.

De patologia glandei tiroide suferă 44,4%(n=8) de femei cu antecedente de macrosomie în comparație cu 19,6 (n=9) în lotul de paciente, ce au născut copii cu greutatea mai mică de 4000g (OR 3,3, ÎI 1,01-10,72).

Din punct de vedere patofiziologic, diabetul zaharat gestațional(DZG), caracterizat prin intoleranță la glucoză cu debut sau prima recunoaștere în timpul sarcinii, este cel mai frecvent tip de hiperglicemie la femeile însărcinate, iar prevalența acestuia crește anual. Mai multe studii clinice au demonstrat că hiperglicemia în timpul sarcinii poate duce la rezultate adverse pe termen scurt și lung atât pentru făt, cât și pentru mamă; totuși, etiologia rămâne neclară (4). Hormonii tiroidieni reglează gluconeogeneza hepatică, absorbția intestinală a glucozei și captarea glucozei în țesuturile periferice și, de asemenea, reglează nivelurile de expresie a ARNm și proteinelor transportatorilor de glucoză, promovează căi care accelerează descompunerea glicogenului și modifică nivelul circulant al insulinei. Autoanticorpii tiroidieni (inclusiv anticorpii peroxidazei tiroidiene și anticorpii tiroglobulinei, care sunt markeri serologici autoimune ai bolii tiroidiene, se găsesc la aproximativ 5%–15% dintre femeile gravide. Studiile anterioare au arătat că femeile însărcinate cu antecedente familiale de diabet zaharat și boli tiroidiene intră în grupuri cu risc ridicat pentru anticorpi tiroidieni pozitivi și că 8%–16% dintre pacienții din această populație vor dezvolta diabet zaharat gestațional (5; 6; 7).

Pe baza rolului semnificativ al hormonilor tiroidieni în metabolismul glucozei și homeostazia, disfuncția tiroidiană poate fi strâns legată de diabet zaharat gestațional. Cu toate acestea, dovezile existente rămân controversate, în special din cauza lipsei de date longitudinale în timpul sarcinii și a lipsei studiilor existente privind efectul markerilor tiroidieni asupra metabolismului glucozei postpartum.

În această direcție de cercetare, un grup de cercetători din China în frunte cu Lei Tang au efectuat un studiu în cadrul căruia și-au pus scopul să exploreze relația dintre markerii tiroidieni în timpul sarcinii și diabetul zaharat gestațional sau metabolismul glucozei postpartum prin examinarea modificărilor longitudinale ale markerilor tiroidieni în timpul diferitelor trimestre de sarcină. S-a efectuat testul de toleranță la glucoză la 1467 de gravide și s-au apreciat markerii glandei tiroide. După naștere la 286 de femei, care au avut diabet zaharat gestațional, s-a repetat testul de toleranță la glucoză. Cercetătorii au ajuns la concluzii că riscul DZG a crescut semnificativ cu creșterea FT3 (primul trimestru), anticorpilor antiTPO și antitiroglobulina (primul și al doilea trimestru) sau cu FT4 scăzută (al doilea trimestru). Prezența anticorpilor tiroidieni a prezis anomalii postpartum a glucozei la subiecții cu DZG.

### Concluzii:

1. Macrosomia fetală este markerul predictiv al bolilor non-transmisiive în perioada menopauzală, în special al DZ tip II, HTA și patologia glandei tiroide.
2. Femeile cu macrosomie în antecedente necesită screeningul pentru endocrinopatii în perioada menopauzală. Totodată, acest contingent de paciente trebuie să fie atribuit către grupul de risc sporit pentru patologia cardiovasculară, în special hipertensiunea arterială.

### BIBLIOGRAFIE:

1. Aoife M. Egan, Margaret L. Dow and Adrian Vella. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. *Mayo Clin Proc.* n December 2020 и <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.019>, 95(12):2734-2746 n.
2. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Volumul Populație, p.38. [https://statistica.gov.md/public/files/publicatii\\_electronice/Anuar\\_Statistic/2020/2\\_AS.pdf](https://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Anuar_Statistic/2020/2_AS.pdf).
3. И. Ю. БАЕВА. Дискуссионные вопросы определения и классификации крупных плодов. в: *оренбургский медицинский вестник*, том iii, № 1 (9, 2015, стр. 4-6.
4. Lei Tang, Ping Li, Hua Zhou, Ling Li. A longitudinal study of thyroid markers during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus and post-partum glucose metabolism. In: *Diabetes Metabolism. Research and Reviews.* V olume 37, issue 34, may 2021,. T. e 3441.
5. Olivieri A, Valensise H, Magnani F, et al. High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2000 и 747., 143: 741-.
6. Montaner P, Juan L, Campos R, Gil L, Corcoy R. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus? *Metabolism.* 2008 и 525., 57: 522-.
7. Ying H, Tang YP, Bao YR, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine.* 2016 и 750., 54: 742-

© PĂDURE VALERIU, PETROV VICTOR, OPALCO IGOR, GRECU CHIRIL, BURSACOVSCAIA NATALIA, BOTNARI-GUȚU MIHAELA, PODOLEAN OXANA, BUBULICI CRISTINA, ROTARU CRISTINA

PĂDURE VALERIU, PETROV VICTOR, OPALCO IGOR, GRECU CHIRIL, BURSACOVSCAIA NATALIA,  
BOTNARI-GUȚU MIHAELA, PODOLEAN OXANA, BUBULICI CRISTINA, ROTARU CRISTINA

## INFLUENȚA FACTORILOR SOCIALI, COMPORTAMENTALI ȘI MEDICALI ASUPRA DEZVOLTĂRII BOLILOR NETRANSMISIBILE DE TIP HIPERTENSIV ÎN SARCINĂ

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

### SUMMARY

#### THE INFLUENCE OF SOCIAL, BEHAVIORAL AND MEDICAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF NON-COMMUNICABLE HYPERTENSIVE DISEASES DURING PREGNANCY

Noncommunicable Diseases (NCDs) on the Global Agenda for Sustainable Development Worldwide, adopted by the General Assembly on September 25, 2015 (and adapted to the context of the Republic of Moldova in 2017), identifies 17 goals and 169 targets on three dimensions (economic, social and environmental) of sustainable development. Goal 3 is to ensure “a healthy lifestyle and promote well-being for all, at all ages”, including: By 2030, a one-third reduction in premature mortality from noncommunicable diseases through prevention and treatment, and the promotion of mental health and well-being [ 1].

**Purpose:** to study the social, behavioral, and metabolic factors involved in the development or worsening of the course of noncommunicable diseases in pregnancy and their influence on pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes.

**Material and methods:** to achieve the proposed goal, through a prospective quantitative and qualitative case-control study, conducted within IMSP IMșiC during 2021, were included in the electronic database 35 cases, of which were divided according to the criteria of inclusion and exclusion in 2 groups: Lot I - study including 11 cases with hypertensive conditions in pregnancy, and Lot II - control that includes 24 cases (without NCDs). **Results:** The presence of 3 or more pregnancies and births in the anamnesis is associated with a high ratio of chances of having a subsequent pregnancy complicated by hypertensive conditions. Non-inflammatory pathologies of the genitals, thyroid gland pathology and obesity are associated with an increased risk of chances of assessing a pregnancy with hypertensive pathology. Snoring, heart palpitations, difficulty breathing on exertion in the daily low and medium activity before pregnancy can be associated with a relative risk of having a complicated pregnancy with hypertension. Maternal hypertension is associated with an increased chance of giving birth to a baby with a restricted growth of the fetus. The complication of pregnancy with hypertensive type of NCDs is associated with the need for oxytocic stimulation during labor 10 times more frequently than in the case of pregnancy without NCDs, and with an increased risk of acute fetal hypoxia.

### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ, ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕПЕРЕДАВАЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Непередаваемые заболевания (НПЗ) в Глобальной Повестке для Мирового Устойчивого Развития, принятой Генеральной Ассамблеей 25 сентября 2015 г. (и адаптировано к контексту Республики Молдова в 2017 г.), определены 17 целей и 169 задач по трем измерениям (экономическому, социальному и экологическому) устойчивого развития. Цель 3 - обеспечить «здоровый образ жизни и способствовать благополучию для всех в любом возрасте», включая: К 2030 году сокращение на одну треть преждевременной смертности от непередаваемых заболеваний за счет профилактики и лечения, а также содействие психическому здоровью и благополучию [1].

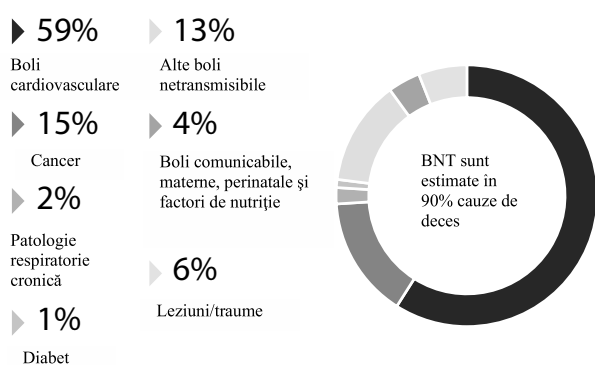
**Цель:** изучить социальные, поведенческие и метаболические факторы, влияющие на развитие или ухудшение течения непередаваемых заболеваний во время беременности, и их влияние на беременность, роды и перинатальные исходы. **Материал и методы:** для достижения поставленной цели посредством проспективного количественного и качественного исследования случай-контроль, проведенного в рамках

IMSP IMșiC в течение 2021 года, в электронную базу данных были включены 35 случаев, из которых были разделены по критериям включения и исключения в 2 группы: Лот I - исследование, включающее 11 случаев с гипертонической болезнью во время беременности, и Лот II - контроль, включающее 24 случая (без НПЗ). Результаты. Наличие в анамнезе 3 и более беременностей и родов связано с высоким соотношением шансов на последующую беременность, осложненную гипертонической болезнью. Невоспалительные патологии половых органов, патология щитовидной железы и ожирение связаны с повышенным риском оценки беременности с гипертонической патологией. Храп, учащенное сердцебиение, затрудненное дыхание при физической нагрузке при ежедневной низкой и средней активности перед беременностью могут быть связаны с относительным риском осложненной беременности с гипертоническими состояниями. Материнская гипертензия связана с повышенным риском рождения ребенка с ограниченным ростом плода. Осложнение беременности при НПЗ гипертонического типа связано с необходимостью стимуляции окситоцином во время родов в 10 раз чаще, чем в случае беременности без НПЗ, и с повышенным риском острой гипоксии плода.

Bolile netransmisibile (BNT) pe Agenda Globală de Dezvoltare durabilă la nivel mondial, adoptată de Adunarea Generală la 25 septembrie 2015 (și adaptată la contextul Republicii Moldova în 2017), identifică 17 obiective și 169 de ținte pe trei dimensiuni (economică, socială și de mediu) ale dezvoltării durabile. Obiectivul 3 este asigurarea „unei vieți sănătoase și promovarea bunăstării pentru toți, la toate vârstele”, printre care: până în 2030, reducerea cu o treime a mortalității premature determinată de bolile netransmisibile prin prevenire și tratament, și promovarea sănătății mintale și a bunăstării [1].

Republica Moldova are în total 3.542.700 locuitori, 57.3% din populație locuiește în mediul rural. 50% din populație are vârsta cuprinsă între 30 și 70 de ani [2], în timp ce 17% are vârsta mai mică de 15 ani. Speranța de viață la naștere este de 72,3 ani (2020) [3].

Prevalența acestui grup de boli în țară este foarte mare - mai mult de jumătate din populație suferă de boli netransmisibile, inclusiv de boli cardiovasculare, cancer, boli respiratorii cronice, boli digestive și diabet [fig.1].



**Figura 1. Rata proporțională a cauzelor mortalității în R. Moldova**

BNT - principalele cauze ale deceselor în Republica Moldova: se estimează că BNT au cauzat 89% din decesele totale în 2018 în Republica Moldova, cauza principală fiind bolile cardiovasculare (55%), urmate de cancer și tulburările sistemului digestiv [Biroul Regional OMS pentru Europa].

Povara bolilor netransmisibile subminează dezvoltarea socială și economică în Republica Moldova și, din acest

motiv, reprezintă o prioritate urgentă pentru sănătatea publică [4].

Există legături bidirecționale între nașterea prematură, greutatea scăzută la naștere și bolile netransmisibile (BNT), cum ar fi diabetul și hipertensiunea. În primul rând, femeile cu aceste BNT prezintă un risc ridicat de a avea un copil cu greutate mică la naștere din cauza prematurității sau a altor cauze, solicitând o atenție sporită asupra sănătății materne și de îngrijire, inclusiv diagnosticul antenatal și managementul bolilor bolnavelor cu boli de cancer [5]. La rândul lor, copiii prematuri prezintă un risc mai mare de a dezvolta afecțiuni cardiace precum hipertensiunea arterială și diabetul mai târziu în viață și, dacă sunt de sex feminin, de a avea un copil prematur și/sau cu un nivel scăzut de naștere. Legătura dintre prematuritate și un risc crescut de hipertensiune arterială, diabet și alte BNT-uri are o importanță adăugată pentru sănătatea publică [6]. Dovezile observaționale ale unei legături între viața timpurie și boala ulterioară au dus la un interes pentru influențele materne asupra dezvoltării fătului [7].

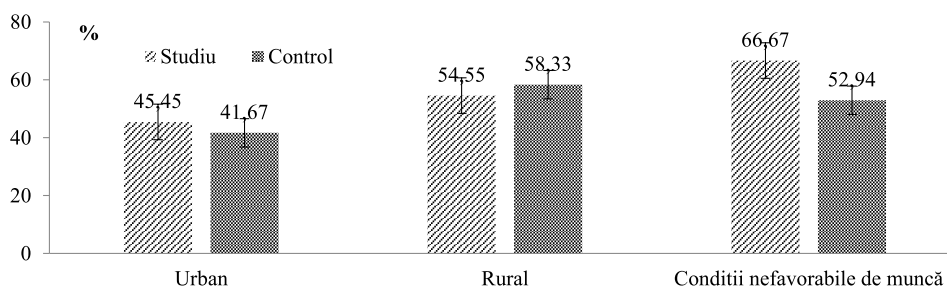
Cunoștințele actuale ne permit să concluzionăm că perioada perinatală este o fereastră de aur pentru măsuri preventive menite să reducă impactul preconționării epigenetice a BNT și, prin urmare, să reducem probabilitatea ca, atunci când nou-născuții o să ajungă la vârsta adultă, să dezvolte bolile menționate anterior. Concentrarea pe îngrijirea preventivă a femeilor însărcinate are potențialul de a modifica mediul epigenetic al fătului. Prevenirea sau tratamentul optim al obezității, diabetului și hipertensiunii cronice la viitoarele mame întrerupe ciclul vicios al programării epigenetice a fătului, nu numai în sarcina actuală, ci și în viitoarea sarcină. Prin urmare, efortul de a oferi îngrijire prenatală adecvată, prevenirea sau tratarea afecțiunilor care afectează programarea epigenetică fetală, este probabil cea mai eficientă strategie de control al extinderii acestei mari pandemii de BNT-uri menționate mai sus.

**Scop.** Studiul factorilor sociali, comportamentali și metabolici implicați în dezvoltarea sau agravarea evoluției bolilor netransmisibile în sarcină și influența acestora asupra sarcinii, nașterii, și a rezultatelor perinatale.

**Material și metode.** Rezultatele au fost obținute în cadrul unui studiu prospectiv cantitativ și calitativ tip caz-control desfășurat în cadrul IMSP IMȘiC pe parcursul anului 2021. Controlul de calitate a datelor colectate și analiza statistică au fost efectuate cu ajutorul programului statistic open-source RStudio. Pentru depistarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative s-a aplicat criteriul  $\chi^2$  și testul exact a lui Fisher (Fisher's Exact Test). Pentru identificarea diferențelor statistice în valorile medii s-a aplicat criteriul t a lui Student și analiza de varianță (ANOVA) uni-factorială, cu calculul statisticii F.

Pentru realizarea obiectivelor propuse au fost incluse în baza de date electronică 35 de cazuri, dintre care au fost divizate conform criteriilor de includere și excludere în 2 loturi: Lot I – studiu incluzând 11 cazuri cu stări hipertensive în sarcină, și Lot II – de control ce include 24 de cazuri (fără BNT).

**Rezultate.** Evaluând vârsta pacientelor din ambele loturi de studiu (caz, control), s-a apreciat că în grupul de studiu vârsta medie este cu 3 ani mai mare decât în lotul de control, constituind 31,73 ( $\pm 2,24$ ) ani, corespunzător 27,96 ( $\pm 1,42$ ) ani, determinând vârsta ca un factor cu importanță predictivă și influent asociat cu un risc crescut ca o sarcină să se complice cu stări hipertensive. Mediul de trai al pacientelor intervievate nu a fost apreciat cu diferențe semnificative în loturile analizate. În lotul de studiu: mediul de trai a fost urban în 45,45%, și rural 54,55%, iar în lotul de control: urban în 41,67%, și rural 58,33% ( $\chi^2 = 0,51$ , DF = 2, p = 0,776) (figura 1). Nivelul de studii al pacientelor investigate, nu a prezentat diferențe statistice sau asocieri în structura complicațiilor hipertensive asociate sarcinii ( $\chi^2 = 5,34$ , DF = 8, p = 0,720).



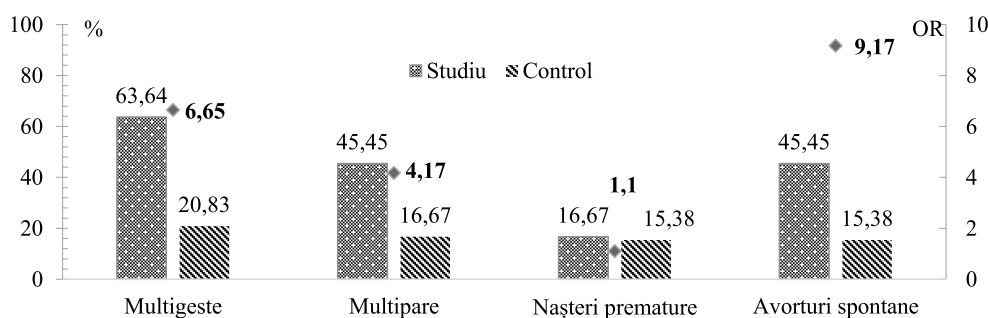
**Fig.2. Factorii sociali raportați loturilor de studiu**

S-a constatat că 2/3 din totalul pacientelor intervievate din lotul de bază au activat în condiții de muncă nefavorabile (efort fizic, stres), pe când în lotul de control doar 1/2 cazuri, ceea ce din punct de vedere statistic este direcționat spre o diferență comparabilă, dar care va putea fi aplicată doar în urma mării eșantionului de studiu ( $\chi^2 = 2,98$ , DF = 2, p=0,228) (figura 3).

Determinanții sociali precum fumatul și utilizarea alcoolului, nu s-au încadrat printre loturi cu diferențe statistice marcante pentru dezvoltarea sau agravarea evoluției BNT în sarcină, factori datorati numărului insuficient de cazuri evaluate ( $\chi^2 = 2,38$ , DF = 2, p=0,304). În urma evaluării anamnezei obstetricale am constatat că: prezența a 3 sau mai multe sarcini în anamneză sunt asociate cu un raport al șanselor ridicat de a avea o sarcină

ulterioară complicată cu stări hipertensive (OR=6,65; [1,38- 32,11], p<0,05), tendință similară fiind raportată și în cazul multiparității ( $\geq 3$  nașteri) (OR=4,17; [0,84 - 20,64], p<0,05) (figura 3).

Evaluarea numărului avorturilor spontane în anamneză, precum și a nașterilor pretermen, atât în grupul de studiu, cât și în grupul de control, nu a relevat diferențe semnificative ale influenței acestora în determinismul BNT hipertensiv în sarcinile ulterioare, dar indiferent de aceasta acest factor are tendință de a fi raportat ulterior ca și factor de risc ( $\chi^2 = 6,64$ , DF = 2, p=0,158). Durata medie a timpului dintre ultimele nasteri, în lotul de studiu și în lotul de control, este relativ similară: 7,2 ani și respectiv 6,69 ani.



**Fig.3. Influența anamnezei obstetricale asupra dezvoltării BNT tip hipertensiv în sarcină**

S-a constatat că patologia glandei tiroide este asociată cu raport sporit al șanselor de a evalua o sarcină cu patologie hipertensivă (OR=13,14; [1,255 – 137,6], p<0,05,  $\chi^2 = 6,38$ ), (tab.1).

În urma evaluării anamnezei ginecologice prin prisma implicării în dezvoltarea sau agravarea evoluției BNT în

sarcină și influența acestora asupra sarcinii s-a apreciat o asociere a patologiei neinflamatorii ale organelor genitale cu un risc sporit de a se complica sarcina la aceste gravide cu patologie hipertensivă (RR=2,90; [1,27 – 6,61], p<0,05,  $\chi^2 = 3,98$ ), (tab.1).

Tabelul 1

**Influența anamnezei somatice asupra dezvoltării BNT tip hipertensiv în sarcină**

Caracteristici	Studiu		Control		OR	p
	Nr.	%	Nr.	%		
Patologia glandei tiroide	4	36,4	1	6,2	13,14 [1,255 – 137,6]	p<0,05
Patologii neinflamatorii ale organelor genitale	3	27,3	1	6,2	2,90 [1,27 – 6,61]	p<0,05
Maladii neurologice	2	18,2	1	6,2	5,11 [0,41 – 63,59]	p>0,05
Insuficiență cardiacă	1	9,1	1	6,2	2,30 [0,13 – 24,55]	p>0,05
Afecțiuni renale	3	27,3	7	29,1	0,91 [0,18 – 4,47]	p>0,05
Obezitate	9	91,8	4	17,4	22,5 [3,46 – 146,1]	p<0,001
Edeme	8	72,7	13	54,16	2,25 [0,48 – 10,64]	p>0,05
Sdr. antifosfolipidic	2	18,2	0	0	-	-
Trombofilie congenitală	1	9,1	0	0	-	-

Complicarea sarcinii precedente cu patologie hipertensivă a fost apreciată la 12,5% cazuri din lotul de studiu, și 7,1% - în lotul de control ( $\chi^2=1,91$ , DF=4, p=0,751). În lotul de bază s-a apreciat că fiecare a 5-a pacientă suferă de sindromul antifosfolipidic, iar fiecare a 10-a suferă de trombofilie congenitală (tab. 1).

S-a determinat că unele manifestări clinice sau simptome nespecifice pot fi asociate cu un risc relativ de a avea o sarcină complicată cu stări hipertensive, precum: sforăit (RR=3,86; [1,67-8,92], p<0,01,  $\chi^2=7,22$ ), palpitații cardiace (RR=2,90; [1,27-6,61], p<0,05,  $\chi^2=3,9$ ), dificultăți respiratorii la efort de activitate cotidiană mic și mediu (RR=3,11; [1,25 – 7,71], p<0,05,  $\chi^2=4,87$ ).

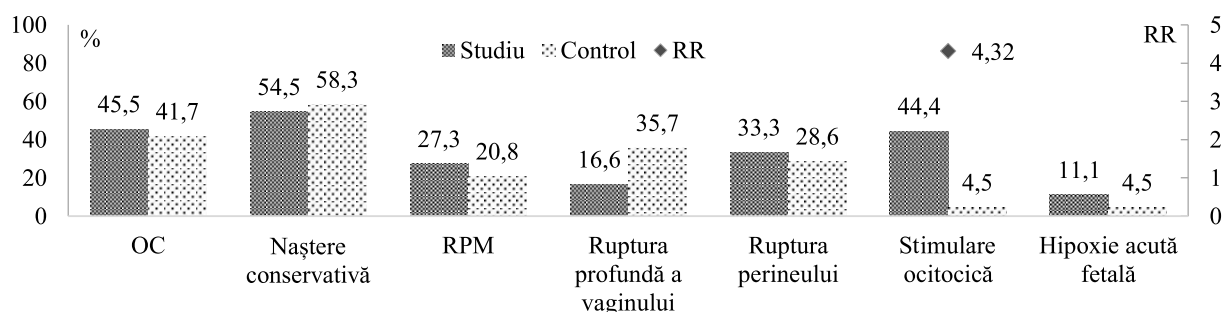
Impactul obezității asupra agravării evoluției BNT în sarcină în special al patologiei hipertensive devine elocvent în urma calculelor statistice fiind reprezentate printr-un risc relativ marcat (OR=22,5; [3,46 – 146,1], p<0,001,  $\chi^2 = 13,71$ ), (tab.1).

Stările hipertensive maternelle sunt asociate cu un raport al șanselor sporit de a naște un copil cu restricție de creștere intrauterină a fătului (OR=1,99; [1,45 – 3,81], p<0,05), sau a unui nou-născut cu malformații cardiovasculare (OR=4,65; [1,20 – 21,14], p<0,05).

Pe parcursul sarcinii, în lotul de bază, comparativ cu lotul

de control, a fost utilizat de 3 ori mai frecvent preparate progestagene ( $\chi^2=4,43$ , DF=4, p=0,350), de 2 ori mai frecvent anticoagulante (Clexan) ( $\chi^2=6,20$ , DF=4, p=0,184), dar de 2 ori mai rar preparate antianemice ( $\chi^2 = 4,33$ , DF =4, p=0,362), și nici la un caz nu s-au utilizat suplimente cu calciu ( $\chi^2=14,0$ , DF=12, p=0,300).

Evaluând implicarea BNT în sarcină s-a constatat: termenul sarcinii la momentul nașterii atât în lotul de studiu cât și în lotul de control au fost practic identice constituind 38,9 ( $\pm 0,4$ ) s.a. și respectiv 38,6 ( $\pm 0,4$ ) s.a.; masa medie a fătului la naștere – 3.475,6 ( $\pm 188,5$ ) g și respectiv în lotul de control – 3.250,5 ( $\pm 178,5$ ) g, aceeași tendință având și lungimea fătului: 51,78 ( $\pm 0,83$ ) cm în lotul de studiu iar în lotul de control – 51,09 ( $\pm 0,67$ ) cm. În planul de conduită a nașterii nu au fost înregistrate diferențe semnificative dintre loturi: în ambele loturi cca ½ dintre cazuri sarcina a fost finalizată prin operație cezariană ( $\chi^2 = 2,2$ , DF=4, p=0,699). În lotul de bază sarcina a fost complicată cu ruperea prematură a pungii amniotice la fiecare a 3-a gravidă, pe când în lotul de control la fiecare a 5-a pacientă ( $\chi^2=2,55$ , DF=2, p=0,258) cu prezența de meconiu în lichidul amniotic mai frecvent în lotul de bază comparativ cu lotul de control (11,1% vs 4,5%).



**Fig. 4 Rezultatele nașterii în cazul prezenței BNT tip hipertensiv**

S-a stabilit că pe parcursul travaliului, în lotul de studiu a fost necesară și efectuată stimularea ocitocică în 44,4% cazuri, pe când în lotul de control doar în 4,5% cazuri ( $\chi^2=9,4$ ,  $DF=2$ ,  $p=0,009$ ), ( $RR=4,32$ ;  $[1,75-10,67]$ ,  $p<0,05$ ), iar travaliul mai frecvent s-a complicat cu hipoxie acută a fătului (11,1% vs 4,5%) ( $\chi^2 = 2,36$ ,  $DF =4$ ,  $p=0,670$ ) (figura 4).

#### Concluzii:

- Prezența a 3 sau mai multe sarcini și nașteri în anamneză este asociată cu un raport al șanselor ridicat de a avea o sarcină ulterioară complicată cu stări hipertensive.
- Patologiile neinflamatorii ale organelor genitale, patologia glandei tiroide și obezitatea sunt asociate cu risc sporit al șanselor de a evalua o sarcină cu patologie hipertensivă.
- Sforăitul, palpitațiile cardiace, dificultățile respiratorii la efort în activitatea cotidiană mică și medie anterioare sarcinii pot fi asociate cu un risc relativ de a avea o sarcină complicată cu stări hipertensive.
- Pe parcursul sarcinii, în lotul de bază, comparativ cu lotul de control, fost utilizate de 3 ori mai frecvent preparate progestagene, de 2 ori mai frecvent anticoagulante, de 2 ori mai rar preparate antianemice și nici un caz nu s-au utilizat suplimente cu calciu.
- Stările hipertensive materne sunt asociate cu un raport al șanselor sporit de a naște un copil cu restricție de creștere intrauterină a fătului.
- Complicarea sarcinii cu BNT tip hipertensiv este asociată cu necesitatea stimulării ocitocice în timpul travaliului de 10 ori mai frecvent decât în cazul sarcinii fără BNT, și cu un risc sporit de hipoxie acută a fătului.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. Națiunile Unite, UNFPA, UNICEF, ILO . Adaptarea agendei 2030 de dezvoltarea durabilă la contextul Republicii Moldova. 2017;1:116. [https://www.undp.org/content/dam/moldova/docs/Publications/Targets\\_ONU\\_RO.pdf](https://www.undp.org/content/dam/moldova/docs/Publications/Targets_ONU_RO.pdf)
2. Anuarul statistic. Populația și structura demografică 2019. Published online 2019:35-56.
3. Moldova Demographics 2020. Published 2020. <https://www.worldometers.info/demographics/moldova-demographics>
4. Maria Skarphedinsdottir, Barton Smith, Alessandra Ferrario, Olga Zues, Angela Ciobanu, Marcela Țirdea, Silviu Domente JH. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems Republic of Moldova Country Assessment. Published online 2014. <http://www.euro.who.int/en/countries/republic-of-moldova/publications/better-noncommunicable-disease-outcomes-challenges-and-opportunities-for-health-systems.-republic-of-moldova-country-assessment-2014>
5. Li Liu, Shefali Oza, Dan Hogan, Yue Chu, Jamie Perin, Jun Zhu, Joy E Lawn, Simon Cousens, Colin Mathers REB. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Lancet*. 2016;388(6):3027-3035. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
6. Baird J, Jacob C, Barker M, et al. Developmental Origins of Health and Disease: A Lifecourse Approach to the Prevention of Non-Communicable Diseases. *Healthcare*. 2017;5(1):14. doi:10.3390/healthcare5010014
7. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2012;11(1):1-9. doi:10.1186/1476-069X-11-42



## CAZ CLINIC

© Ana Mișina

ANA MIȘINA

# ATREZIA HIMENULUI COMPLICATĂ CU DEZVOLTAREA PIOCOPULUI

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

## REZUMAT

### ATREZIA HIMENULUI COMPLICATĂ CU DEZVOLTAREA PIOCOPULUI

**Cuvinte cheie:** adolescentă, amenoree, himen, imperforat, hematocolpos, piocolpos

Autorul prezintă o observație documentată rară a piocolposului la o adolescentă ca urmare a unei anomalii vaginale simetrice - himen imperforat (HI). Este prezentată o scurtă revizuire a literaturii cu privire la caracteristicile manifestărilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale a HI.

## SUMMARY

### IMPERFORATE HYMEN COMPLICATED WITH PYOCOLPOS

**Key words:** adolescent, amenorrhoea, hymen, imperforate, hematocolpos, pyocolpos

The author presents a rare documented observation of pyocolpos in a teenager as a result of a symmetrical vaginal anomaly - imperforate hymen (IH). A brief review of the literature on the features of clinical manifestations, diagnosis and surgical correction of IH is presented.

**Introducere.** Atrezia himenului (atresia hymenocclusus) sau *himen imperforat* – anomalie congenitală obstructivă a organelor genitale feminine în care himenul imperforat totalmente închide intrarea în vagin și frecvența acestei anomalii este de 0.05-0.1% [1, 2]. În marea majoritate a cazurilor atrezia himenului (AH) este asimptomatică și începe să se manifesteze la adolescente după apariția menarhei prin amenoree și formarea hematocolposului [1-4]. Mărirea progresivă a hematocolposului poate provoca dezvoltarea hematometrei, hematosalpinxului, hemoperitoneumului [5, 6], cât și acțiune compresivă asupra vezicii urinare, uretră și intestinul gros [2-4, 6-8]. Infectarea hematocolposului și transformarea lui în piocolpos este un fenomen destul de rar și în literatura anglo-saxonă este prezentată în calitate de publicații sporadice [9-12]. Ținând cont de raritatea apariției piocolposului în cazul AH prezentăm un caz clinic propriu.

#### Descrierea cazului clinic

Pacienta A.A., 15 ani a fost spitalizată pentru tratament chirurgical cu dureri în regiunea inferioară a abdomenului care au apărut timp de 5-6 luni, amenoree primară, formațiune de volum palpabilă de asupra simfizei, t°- 37.3-37.7 pe parcursul ultimilor două săptămâni. La internarea starea relativ satisfăcătoare. Pubertatea după clasificarea

lui Tanner JM – V/V. Pielea curată, palidă. Pulsul 80 b/min., TA 115/70 mm/Hg, t°- 36.9°. Preoperator Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) – 7 puncte. Limba umedă, curată. Abdomenul moale, participă la respirație, dureros în regiunile inferioare. Semne de excitare a peritoneului lipsesc. Status localis: Organele genitale externe dezvoltate normal. Intrarea în vagin este blocată de himenul imperforat care „prolabează” din vagin (Fig.1). Rectal se determină o formațiune dureroasă la palpate, ce ocupă tot traiectul vaginului, uterul și anexele se palpează cu greu. A fost efectuat examenul USG: uterul cu dimensiunile 52x45x43 mm, ovarul drept 32x25 mm, ovarul stâng 34x31 mm. Se determină o formațiune ce ocupă tot vaginul (hematocolpos) cu dimensiunile: 97x95x71 mm (volum – 655 ml). Analiza sângelui: Hb– 110g/L, Er.-3.4x10<sup>12</sup>/L, L.-6.8x10<sup>9</sup>/L. Protrombina-92%, Fibrinogenul–3.5 g/L. A fost stabilit diagnosticul: Himen imperforat. Hematocolpos. Anemie gr. I.

În condiții aseptice și antiseptice, cu anestezie intravenoasă la respirație spontană a fost efectuată deschiderea himenului imperforat în formă de „T” cu evacuarea a ≈600 ml de conținut purulent – hemoragic (piocolpos) (Fig.2). Vaginul prelucrat cu antiseptice. La examenul bacteriologic a conținutului evacuat s-a depistat *Escherichia coli*.

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații cu administrarea preparatelor antibacteriene, anti-inflamatorii. La a doua zi postoperator Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) – 2 puncte. Externată la

domiciliu în stare satisfăcătoare la a 4 zi. Supravegherea peste 6 luni – fără particularități. Recidivă nu s-a constatat, ciclul menstrual regulat, indolor.



Fig.1. Apariția organelor genitale externe – AH



Fig.2. Deschiderea și drenarea piocolposului

### Discuții

Din punct de vedere embrionar AH apare în rezultatul imposibilității endodermei sinusului urogenital de a finaliza recanalizarea deplină care în mod normal se petrece la etapele ulterioare a embriogenezei [2-4, 6, 10]. În cazuri rare AH se manifestă la nou-născute cu dezvoltarea hidrocolposului [2, 13]. În mod tradițional există postulatul că AH este o anomalie izolată [13, 14]. Totuși, în literatura de specialitate sunt publicate cazuri unice de anomalii combinate în cazul AH, inclusiv cu: sept vaginal transversal complet, uter unicorn, uter bicorn, sept vaginal longitudinal complet, atrezie vaginală proximală etc. [2, 9, 10, 14, 15]. Conform majorității studiilor, AH este considerată o anomalie sporadică, cu toate acestea, au fost descrise mai multe observații ale acestei anomalii la fetițele din aceeași familie [2, 16].

Principalele manifestări clasice ale AH sunt amenoreea primară, durerea abdominală ciclică și asimetria vizuală a abdomenului datorită formațiunii de volum a cavității abdominale [3, 6, 12]. După datele Lee KH. și coaut. (2019) în baza unei analize sistemice ample care a inclus 236 de paciente cu AH, publicate în literatura de specialitate anglo-saxonă (baza de date PubMed, până la 03.07.2018) principalele manifestări clinice în cazul acestei anomalii au inclus: dureri pelvine (54.2%), retenție de urină (20.3%), menstruații anormale (14.0%), dizurie (9.7%), micții frecvente (5.1%), insuficiență renală ( $n = 5$ , 2.1%) și infecții a căilor urinare ( $n = 1$ , 0.4%) [2]. Efectul compresiv al hematocolposului pe vezica urinară contribuie la dezvoltarea hidronefrozei de diferit grad [7, 13]. Într-un șir de cazuri hematocolposul cauzat de AH este însoțit de constipații, frecvența căruia atinge 27% [5, 8]. În cazul hematocolposului de dimensiuni avansate la palparea abdomenului se determină formațiune de volum în pelvis/cavitatea abdominală [2, 3, 5, 17].

O variantă destul de rară al acestei anomalii este himenul

microperforat și rupturile spontane a himenului pe fondal de hematocolpos (piocolpos) [11, 12, 16]. Așa, Ho JW. et al. [12] au descris un caz de abces tubo-ovarian la o pacientă de 14 ani pe fon de ruptură parțială, spontană a atreziei himenului și evacuarea incompletă a pio-hematocolposului. Se presupune că prezența microperforațiilor în himen contribuie la infectarea mucocolposului/hematocolposului din cauza infecției ascendente [11, 12, 16]. O complicație analogică a fost descrisă de Wong JWH. și coaut. (2019) ca rezultat a deschiderii neadecvate a hematocolposului cu efectuarea unei incizii mici (5 mm) cu deschiderea ulterioară repetată a hematocolposului și drenarea abcesului tubo-ovarian sub ghidajul tomografiei computerizate (TC) [4]. După părerea lui Lazanyi M. și coaut. (2020) în cazul AH în majoritatea cazurilor diagnosticul definitiv se determină în baza datelor clinice [3]. O importanță deosebită în AH se acordă examinării vizuale a organelor genitale externe, unde în această patologie este determinat diferit grad de prolabare al himenului neperforat de culoare cianotică [5-8]. După părerea unui șir de autori în cazul refuzului pacientei și părinților ei la examinarea organelor genitale externe, aplicarea metodelor radiologice de investigare poate fi unul definitiv în diagnosticul hematocolposului în cazul AH [5]. Printre metodele instrumentale folosite pentru diagnosticul hematocolposului în rezultatul AH se efectuează ultrasonografia transabdominală și/sau translabială (2D, 3D) la care hematocolposul se vizualizează ca o formațiune chistică cu o componentă fluidă ecogenă densă [4, 6-8, 12, 13, 17].

În ultimul timp s-a trasat o tendință spre utilizarea pe scară largă a TC și a IRM în diagnosticul anomaliilor vaginale obstructive [6, 7, 9, 12-14]. Folosirea IRM în algoritmul diagnostic de diagnosticare a hematocolposului (mucocolposului, piocolposului) permite: (1) depistarea precisă a subcategoriilor anomaliilor vaginale obstructive; (2)

determinarea gradului de răspândire a hematocolposului (hematometra, hematosalpinx concomitent, etc.); (3) vizualizarea anomaliilor uro-genitale posibile; și (4) prezența complicațiilor intraabdominale potențiale [6, 9, 12].

Nu se recomandă aspirarea hematocolposului cu ace din cauza unei posibile infectări și a formării de piocolpos [4, 5, 13]. Metoda tradițională de tratament în cazul atreziei himenului este considerată himenotomia sau himenectomia [1, 2, 6]. Până în prezent se prelungesc discuțiile referitor la incizia optimală în cazul AH [1, 2, 15]. Preferințele pentru utilizarea diferitelor incizii se bazează în principal pe experiența personală și sunt utilizate: incizii radiale [8], cruciforme [5, 7, 12], semi-oval central [6, 13], vertical central și în formă de T [2]. Un șir de autori confirmă oportunitatea efectuării unei incizii rotunde, ovale sau triunghiulare în regiunea himenului imperforat, considerând că această manevră chirurgicală este teoretic superioară inciziilor lineare în ceea ce privește recidivele [15, 17].

Volumul hematocolposului evacuat variază într-un diapazon destul de larg (de la 300 până la 2500 ml) [5, 7, 8, 17]. În unele publicații se întâlnește recomandarea referitor la necesitatea aplicării unei suturi neîntrerupte prin marginea himenului cu aplicarea firelor sintetice rezorbabile (Polyglactin 910, 2/0-4/0) pentru profilaxia restenoării [5-7, 13]. O serie de rapoarte descriu utilizarea unui cateter Foley pentru drenarea pe termen lung al cavității hematocolposului [6, 9, 15]. Conform Acar A. și coaut. (2021) după deschiderea hematocolposului și plasarea cateterului Foley *in situ* timp de 14 zile, se recomandă utilizarea simultană a unguentelor cu estrogeni în zona structurilor himenale [15].

Într-o serie de studii, s-a observat că *Escherichia coli* a fost fixată drept principalul microorganism din piocolpos [9, 13]. Mecanismul exact de contaminare a hematocolposului de către *Escherichia coli* nu a fost stabilit, cu toate acestea, ipoteza apropierei intestinului de hematocolpos este considerată ca fiind cea mai logică [9]. În perioada postoperatorie tardivă, în majoritatea covârșitoare a cazurilor recurența acestei patologii nu s-a constatat [5, 7, 9, 17], iar frecvența lor conform datelor din literatură este <1% [17]. Trebuie de remarcat faptul că corecția chirurgicală intempestivă și inadecvată al AH cu hematocolpos duce la apariția complicațiilor cum ar fi endometrioza pelviană, aderențe, care afectează semnificativ funcția fertilă a pacientelor [2, 4, 5].

### Concluzii

Piocolposul este o complicație destul de rară a anomaliei vaginale obstructive - atrezia himenului. Deschiderea și drenarea adecvată a piocolposului ar trebui considerate ca singura metodă de tratament al acestei complicații și prevenirea infecției ascendente cu dezvoltarea potențială a bolilor inflamatorii ale organelor genitale interne.

### BIBLIOGRAFIE

1. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014;27(6):396-402.
2. Lee KH, Hong JS, Jung HJ, Jeong HK, Moon SJ, Park WH, Jeong YM, Song SW, Suk Y, Son MJ, Lim JJ, Shin JI. Imperforate hymen: A comprehensive systematic review. J Clin Med. 2019;8(1):56.
3. Lazanyi M, Grover SR. Imperforate hymen: Retrospective review from a single tertiary centre of presenting symptoms and diagnostic process. J Paediatr Child Health. 2020;56(1):90-93.
4. Wong JWH, Siarezi S. The dangers of hymenotomy for imperforate hymen: A case of iatrogenic pelvic inflammatory disease with pyosalpinx. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019;32(4):432-435.
5. Amponsah-Manu F, Ssentongo P, Arkorful T, Ofosu-Akromah R, Ssentongo AE, Hansen-Garshong S, Oh JS. Imperforate hymen and leaking hematosalpinx mimicking acute appendicitis: A report of a rare case and a review of literature. Int J Surg Case Rep. 2019;63:69-74.
6. Mișina A. Atrezia himenului: particularitățile manifestărilor clinice, diagnosticului și corecției chirurgicale. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale). 2015, nr.4(49), p. 56-61.
7. Abraham C. Imperforate hymen causing hematocolpos and urinary retention. J Emerg Med. 2019;57(2):238-240.
8. Bonello K, Tlili Y, Ben Zeid O, Figoni H, Mazeghrane M. Haematocolpos due to imperforate hymen disguised as constipation. J Paediatr Child Health. 2021;57(5):715-717.
9. Dilbaz B, Kiykac Altinbas S, Altinbas NK, Sengul O, Dilbaz S. Concomitant imperforate hymen and transverse vaginal septum complicated with pyocolpos and abdominovaginal fistula. Case Rep Obstet Gynecol. 2014;2014:406219.
10. Fedele L, Frontino G, Motta F, Restelli E. A uterovaginal septum and imperforate hymen with a double pyocolpos. Hum Reprod. 2012;27(6):1637-9.
11. Tardieu SC, Appelbaum H. Microperforate hymen and pyocolpos: A case report and review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2018;31(2):140-142.
12. Ho JW, Angstetra D, Loong R, Fleming T. Tuboovarian abscess as primary presentation for imperforate hymen. Case Rep Obstet Gynecol. 2014;2014:142039.
13. Grimstad F, Strickland J, Dowlut-McElroy T. Management and prevention of postoperative complications in a neonate with a symptomatic imperforate hymen. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019;32(4):429-431.
14. Ramareddy RS, Kumar A, Alladi A. Imperforate hymen: Varied presentation, new associations, and management. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2017;22(4):207-210.

15. Acar A, Ercan F, Balci O, Elçi Atılğan A, Alan C, Niftiyev K. Long-term results of an imperforate hymen procedure that leaves the hymen intact. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(2):168-172.
16. Watrowski R, Jäger C, Gerber M, Klein C. Hymenal anomalies in twins--review of the literature and case report. *Eur J Pediatr*. 2014;173(11):1407-12.
17. Makris GM, Macchiella D, Vaidakis D, Chrelas C, Battista MJ, Siristatidis C. Abdominal tumor in a 14-year-old adolescent: imperforate hymen, resulting in hematocolpos-a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:429740.

ZINAIDA SÂRBU, VIORICA COȘPORMAC

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI INFECȚIEI COVID-19 LA GRAVIDE. - RAPORT DE CAZ CLINIC

<sup>1</sup> IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, R. Moldova

### SUMMARY

#### PARTICULARITIES OF THE EVOLUTION OF COVID INFECTION 19 IN PREGNANT WOMEN.- CLINICAL CASE REPORT

**Key-words:** SARS CoV-2, pregnancy, MODS, complications.

**Introduction:** Analysis of data from the systemic literature review and meta-analysis of 117 studies with a total of 11758 pregnant women, finds that most pregnant women or infected with SARS CoV-2 infection in the third trimester of pregnancy and maternal mortality is 1.39%. That is why we are looking for solutions in assessing the most appropriate time and way to complete the pregnancy in pregnant women with SARS CoV-2 infection, medium and severe form.

**Results:** The analysis of the data of the specialized literature as well as the data of the presented case confirms that the SARS CoV-2 infection starts with a mild form, which worsens and changes into a medium form SARS CoV-2 infection at 7 days from the beginning, and in the presented case it remained 22 days. , as PCR was positive for SARS-CoV2, notwithstanding the fact that her pregnancy was on the 7th day of illness because the pregnancy had a term of 35 weeks, and the AOC (double scar uterus) required that the latter be completed by urgent cesarean section.

**Conclusions:** Completion of pregnancy allows to reduce the action of the enlarged uterus on the diaphragm and lungs as well as the need to administer contraindicated medication during pregnancy.

SARS CoV-2 infection complicates the period of lausion (3 days) with hematometer and serum of the postoperative wound (7 days). Extraobstetric complications of SARS CoV-2 Infection were: 10 days after the onset of pneumothorax, pneumomediastinum, cervical subcutaneous emphysema, pleurisy, IRA, ARDS; at day 17 - toxiinfectious and dysmetabolic heart disease with heart failure, posthypoxic encephalopathy, toxic-dysmetabolic, secondary thrombocytosis. At the same time, we mention that from the onset of SARS-CoV2 infection until discharge, hepatic dysfunction with cytolytic syndrome, hydroelectrolytic disorders, toxin I infectious anemia were present.

### РЕЗЮМЕ

#### ОСОБЕННОСТИ ЭВОЛЮЦИИ COVID-ИНФЕКЦИИ 19 У БЕРЕМЕННЫХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

**Ключевые слова:** SARS CoV-2, беременность, осложняет, ПОН.

**Введение:** Анализ данных системного обзора литературы и метаанализа 117 исследований с участием в общей сложности 11758 беременных женщин показывает, что у большинства беременных женщин инфицирование SARS CoV-2 происходит в третьем триместре беременности а материнская смертность составляет 1,39%. Вот почему мы ищем решения для определения наиболее подходящего момента и способа завершения беременности осложненной инфекцией SARS CoV-2 средней и тяжелой форм.

**Результаты:** Анализ данных литературы, а также данные представленного случая подтверждает, что заражение SARS CoV-2 начинается с легкой формы, которая ухудшается и переходит в среднюю форму инфекции SARS CoV-2 через 7 дней после заражения и в данном случае она сохранялась в течение 22 дней столько времени ПЦР на SARS-CoV2 был положительным, несмотря на то, что ее беременность завершилось на 7-й день болезни, поскольку срок беременности составлял 35 недель, а АОА (двойной рубец на матке) последняя была завершена операцией кесарево сечение.

**Выводы:** Завершение беременности позволяет уменьшить воздействие увеличенной матки на диафрагму и легкие, а также необходимость назначения противопоказанных лекарств во время беременности. Инфекция SARS CoV-2 осложняет послеродовой период (3 дня) гематометрой и нагноением послеоперационной раны (7 дней). Внеакушерские осложнения инфекции SARS CoV-2 были: через 10 дней после начала заболевания осложняется пневмотораксом, пневмомедиастинум, подкожной эмфиземы шей, плевритом, легочной недостаточностью, РДС; на 17-е сутки - токсико-инфекционно-дисметаболический порожение сердца с сердечной недостаточностью, постгипоксическая энцефалопатия, токсико-дисметаболический синдром, вторичный тромбоцитоз. В то же время отметим, что от начала заражения SARS-CoV-2 до выписки имели место нарушения функции печени с цитолитическим синдромом, гидроэлектролитические нарушения, инфекционная токсическая анемия I степени.

**Introducere.** Actualmente suntem în pandemie cu infecție COVID-19, care a pus o amprentă destul de sumbră asupra sarcinii, nașterii și perioadei de lăuzie. Rata înaltă de probabilitate de deces matern și perinatal la pacientele cu infecție SARS CoV-2 severă este înaltă deoarece suntem în căutarea soluțiilor în aprecierea momentului cel mai potrivit și modul de finalizare a sarcinii, care trebui să fie individualizat în baza indicațiilor obstetricale și a stării materne. Pentru aceasta analizăm toate cazurile complicate. În IMSP Mama și Copilul conform ordinului MS a R. Moldova din 9 martie 2021 în secția de reanimare obstetrical ginecologică sunt internate gravidele și lăuzele cu infecție SARS CoV-2 forma medie. Pe parcursul acestei perioade au fost internate 30 de gravide cu infecție COVID-19 formă medie.

**Raportare de caz.** O gravidă la termenul 35 săptămâni de sarcină, în vârstă de 31 de ani, graviditatea 2, nașterea 2, cu antecedente obstetricale complicate prin uter dublu cicatricial, fără patologie extragenitală cronică în antecedente a fost transferată de la Maternitatea nr.2 la IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția de reanimare obstetrical ginecologică cu profil Covid-19. La maternitatea nr. 2, gravida cu 35 de săptămâni de sarcină s-a aflat timp de 2 zile cu infecție SARS CoV-2, formă ușoară (testul PCR pozitiv la SARS CoV 2). Când starea gravidei din cauza bolii de bază a început să se agraveze: creșterea semnelor clinic de insuficiența respiratorie ce necesita oxigenoterapie a fost transferată la următorul nivel de acordare a asistenței medicale.

În secția de reanimare obstetrical ginecologică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, gravida acuza, slăbiciune, dispnee la efort, tuse chinuitoare periodică, cu expectorații mucoase neînsemnate. Gravida este în cunoștință, se orientează în spațiu, răspunde adecvat la întrebări. Se socotea bolnavă de 4 zile (2 zile până la internare și 2 internată la maternitatea nr. 2). La debutul bolii a apărut subfibrilitet și rinoree, la care peste 24 de ore se alipește tusea care progresa, din care motiv s-a adresat la medicul de familie care a internat-o prin intermediul AMU la maternitatea nr. 2 conform protocolului.

La examenul obiectiv tegumente roz-pale, calde, edeme periferice nu sunt, T- 36,9 C. Respirația este spontană cu dispnee la efort, s-a constatat prezența datelor clinice de SDRA formă ușoară: hipoxemie ușoară (PaO<sub>2</sub> 70-80 mmHg), tahicardie, tahipnee asociată cu alcaloză

respiratorie. SpO<sub>2</sub> 95-96%, FiO<sub>2</sub> – 35%, FR- 19 r/min, TA 100/59 mm Hg. FCC 95-105 b/min. Indicele oxigenării PaO<sub>2</sub>/ȘFIO<sub>2</sub>=250-300.

Abdomenul mărit în volun din contul sarcinii, uterul relaxat, fundul de uter sub os xifoid, corespunde termenului sarcinii de 35 săptămâni. Fătul situat longitudinal, prezența cefalică, mișcările fetale active, BCF-154 b/min, clare, ritmice.

La examenul obstetrical: Organele genitale externe dezvoltate corect. Vaginul liber. Colul uterin excentric, format, închis. Capul fetal aplicat la strâmtoarea superioară a bazinului mic. Promontoriul inaccesibil. Excavația sacrală liberă. Eliminări vaginale mucoase. S-a colectat bacteriologia conținutului vaginal.

La R-fie pulmonilor se constată scorul Brixia 7: accentuarea desenului pulmonar pe ariile periferice.

Analizele de laborator la internare în secția de reanimare și terapie intensivă au confirmat infecție viral-bacteriană: leucocitoză cu deviere în stânga, VSH mărit, proteina reactivă mărită.

În analiza probelor biochimia sângelui s-a constatat prezența datelor de disfuncție hepatică și sindrom citolitic: ALT – 140,25 UI/L și AST -125,42 UI/L, hiperbilirubinemie (bilirubina totală 39 mcmmol/l).

Ecografia sarcinii nu a constatat careva modificări patologice în sistemul feto-placentar.

CTG a confirmat o stare normală a fătului.

Analizând rezultatele datelor anamnestice, obiective de laborator s-a stabilit următorul diagnostic clinic:

*Sarcina 35 sapt. GII NII. AOC (uter dublu cicatricial). Infecție SARS CoV 2 (test pozitiv) complicată cu Pneumonie bilaterala de etiologie virală - cu evoluție severă. MODS determinat de: IRA gr I. ARDS faza I. Desfuncție hepatică cu sindrom citolitic. Anemie gr I.*

S-a inițiat monitorizarea și tratamentul intensiv de detoxicare, de reechilibrare hidrosalină, antibioterapie combinată cu carbapeneme, cefalosporine, glucocorticoterapie, ambroxol 30 mg de 2 ori, acid urodesoxicolic 250 mg la 21.00, oxigenoterapie, inhalatii cu sol NaCl 3% prin nebulizare, 2-3 ori.

Se recomandă: monitorizare, monitorizare hemoleucografică, marșerii inflamației, proteina CR, biochimică, Ro-imagistică pulmonară dinamică, Reevaluare.

**La a 3-a zi de la internare în secție de ROG, la 7 zi de la debutul** bolii starea gravidei se agravează, necătând la tratamentul complex efectuat, infecția SARS CoV-2 progresează și duce la respirație spontană ineficientă cu dispnee la efort minim cu scaderea saturației cu oxigen până la 88%. Deaceea gravida a fost trecută de la canule nazale la respirație CPAP, după care statutul pulmonar s-a îmbunătățit. La masca CIPAP în regim SIPAP cu FiO<sub>2</sub> 85 %, SpO<sub>2</sub> 95-96%, hemodinamica s-a stabilizat, TA= 115/70mmHg, FCC 102 b/min. Tot odată pe fonul tratamentului efectuat s-a constatat o dinamică negativă și a statutului hidroelectrolitic, și acido-bazic și progresarea insuficienței respiratorii. Deaceea s-a organizat Consiliu medical în componența: consultantul secție RTIF - conf. univ, șeful clinicii – prof. univ, șefa secției RTIF, conf.univ, medici obstetricieni, ginecologi și medici reanimatolog. Consiliul a constatat starea gravă a gravidei: prezența hipoxemie medie (PaO<sub>2</sub> 50-60 mmHg) răspunde numai la oxigenare prin CPAP, tahicardie, tahipnee și hipocapnie asociată cu acidoză metabolică, raportul PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 120-190 cauzată de progresia infecției virale SARS CoV-2. Datele radiologice confirmă Pneumonie bilaterală, subtotală, etiologie mixtă virus-bacteriană, afectarea bilaterală a pulmonilor - Scor Brixia-7. Iar rezultatele investigațiilor biochimice atestă disfuncție hepatică și electrolitică (tab 1).

Datele CTG – stare suspectă a fătului

Datele USG doppler – Insuficiență circulatorie gr I.

S-a stabilit diagnosticul: Sarcină 35 săpt. (S II, N II, AOC (uter dublu cicatricial)) complicată cu Infecție SARS CoV-2 (test pozitiv de 6 zile). Pneumonie bilaterală de etiologie virus-bacteriană cu evoluție severă. MODS determinat de: Insuficiență respiratorie hipoxică gr II. ARDS faza II. Desfuncție hepatică cu sindrom citolitic. Dereglării hidroelectrolitice partial corijate. Carență imuno-nutritivă. Anemie toxiinfecțioasă gr I.

**Decizia consiliului:** Având în vedere progresarea insuficienței respiratorii, la gravida cu termen de sarcină 35 sapt. cu infecție SARS CoV-2 cu evoluție gravă și AOC cu uter dublu cicatrizat se decide de a finisa sarcina prin operație cezariană urgentă. Pacienta informată. Acord primit.

Operația cezariană a fost efectuată cu anestezie generală, în segmentul inferior, după metoda clasică, unica particularitate a fost procesul aderențial pronunțat între oment, uter, peritoneu. Lichidul amniotic curat, puțin, fătul extras ușor de cap, gen masculin., m –2410 g. l -50 cm. Scorul Apgar 5x7 puncte. Hemoragia 600 ml. Urina 100 ml, curate.

#### **Perioada de lăuzie.**

Lăuza a fost transferată din sala de operație, după operația cezariană urgentă, sub protecția anesteziei TIVA la respirație dirijată mecanică regim de ventilare ACV 420 ml, FR 12, PEEP 8 mm SpO<sub>2</sub> 96 %. Peste 15 min, după îndeplinirea probelor la trezire a pacientei după anestezia generală, a fost îndeplinit sevraj ventilator.

Obiectiv: Pacienta în cunoștința. Tegumentele pale-roze, respirație spontană, în plămâni murmur atenuat bilateral. SpO<sub>2</sub> 96% FiO<sub>2</sub> 60%. Tonurile cardiace ritmice, sonore, tahicardice, FCC=92 b/min. TA126/83 mmHg; Ps 92 b/min. Prima și a doua zi după operația cezariană, starea generală grav stabilă, Respirație spontană asistată cu insuflație de O<sub>2</sub> prin canule nasale; FiO<sub>2</sub>-35%, SpO<sub>2</sub> 96-98%, FR-18 r/min. Hemodinamica stabilă TA 113/71 mmHg. FCC 87 b/min. Acuze – slăbiciune generală, dispnee la cel mai mic efort, tuse incoercibile, persistă expectorat – muco-purulent. Cu scop de stopare a tusei și profilaxia pneumotoracelui se indică Sol Morfina 1% - 1,0(unu) i/m.

**La a 9-a zi de la debutul bolii de bază (a treia zi după operația cezariană)** din cauza dispnee la efort fizic moderat, tusă chinuitoare periodică, cu expectorații mucoase neînsemnate, dureri în regiunea plagii p/o în momentul tusei, starea lăuzei se complică cu pneumothorax, pneumomediastinum și insuficiență respiratorie gr. II. Disfuncția hepatică cu o ușoară ameliorare în faza de restabilire.

Lăuza este schimbată la respirație asistată noninvasiv prin masca CPAP cu FiO<sub>2</sub> -50-55%, SpO<sub>2</sub> 94-97%, FR- 18 r/min, deoarece la mișcare sau schimbarea poziției face desaturări până la SpO<sub>2</sub> 84-86%. Ulterior lăuza este hemodinamic stabilă TA 113/71mm Hg, FCC 87 b/min.

La examenul fizic se constată tegumentele pale-roze, calde, hematoame la locul de puncție, turgorul cutanat elastic. Limba umedă, curată. Abdomenul moale, indolor, sensibil în regiunea plagii postoperatorii, pansamentul curat. Uterul contractat cu 2 cm mai sus de ombilic, din vagin eliminări sangvine moderate. Vizica urinară cateterizată cu cateter Foley-urina transparentă, curată. Se efectuează R-fia (uite tab.) și se consultă cu Șef Clinică Pneumologie (prof.univ) și se confirmă diagnosticul de *Infecție SARS-Cov-2 (confirmată PCR) Pneumonie bilaterală, subtotală, etiologie mixtă virus-bacteriană (streptococică), forma complicată, evoluție severă. Scor Brixia-12 (afectare pulmonară 60%). Pneumomediastinum. Pneumotorax apical pe stânga. Pneumomediastinum minor. Emfizem subcutanat cervical. Reacție pleurală interlobară. MODS: IRA gr I. ARDS faza I. Desfuncție hepatică cu sindrom citolitic. Anemie toxiinfecțioasă gr I.*

Se recomandă: CT pulmonară, Bacteriologia faringe de repetat, Monitorizare hemoleucografică, markerii inflamației, P-CR, biochimică, D-dimeri, procalcitonină. Consultația cardiologului, monitorizare ECG, ECO cord; Antibioterapie combinată cu carbapeneme, vancomicină (leucocitoză, neutrofilie, VSH majorat, P-CR crescută); Glucocorticoterapie cu prednisolone 4-5mg/kg/24 ore în perfuzii (preferabil), în 2 prize sau prednisolone oral 05-06 mg/kg/24 ore în 3 prize pentru controlul inflamației hiperergice; Terapie cu remedii diuretice (edem pulmonar, insuficiență cardiacă); Reevaluare în dinamică. Tot în aceeași zi se consultă cu consultantul obstetrical a secției din motivul că la USG se apreciază cavitatea uterului dilatată cu multiple cheaguri, M-echo- 46 mm,



plaga cu aspect ecografic normal la diagnosticul de sus se adaugă Perioada de lauzie 3-a zi. Stare după operația cezariană. Hematometră. Se administrează tratament combinat medicamentos - aspirat uterin. Perioada de lauzie a 4, 5, 6, 7, 8, 9 zi, după operația cezariană starea lăuzei este grav stabilă cu evoluție slab pozitivă

din cauza dispnee la efort fizic moderat, tusă chinuitoare periodică, cu expectorații mucoase neînsemnate, dureri în regiunea plăgii p/o în momentul tusei. Continuă să se mențină poziție forțată în pat cu decubitus lateral (mai ușor se respiră).

Tabelul 1

**Dinamica parametrilor vitali in perioada de lauzie (postcezariană)**

Criteria	COVID-19	3 zi	12 zi	21 zi
Hemoleucograma	Eritrocite 3.7 - 4.7 · 106/uL Hb 120 - 150 · g/l Ht Leucocite (penie) 4.0 - 9.0 · 109/L Limfocite(penie)19-37 % Monocite 3 - 11 · % Neutrofile Trombocitoză	3.50 ☹ 111.00 ☹ 33.00 ☹ 6,8 10.00 2.00 ☹ 15 250	4,5 148 43 12,9 16 5 77 564	4,1 140 40 8.5 14 14 76 243
Urograma	Leucociturie bacteriurie Albuminuria Microhematurie	40-50. gramezi ++ Trase	2-4 Aps Aps aps	2-3 Aps Aps aps
Analiza biochimică a sângelui	ALT<40 · U/L AST,<38 · U/L Ureea 2.5 – 7.5 · mmol/l Creatinina 53-115-μmol/l (Se) Lactatul <1.8 · mmol/l Glucoza 3.9 – 5.5 · mmol/l Proteina C reactivă pana la 10 μg/ml Procalcitonina 0-0,5 LDG 230 – 460 · U/L (Ser) Proteina totală Fosfotaza alcalină 100 – 240 U/L	70.12 ☹ 82,44 ☹ 2,20 ☹ 58.63 1.95 6.30 ☹ =48 0,3 488.68 ☹ 70 84.10 ☹	49,6 ☹ 48 ☹ 13,3 ☹ 97 2,97 5,5 12 0,3 650,5 - 83,4	28 18 7,5 81 1,7 5,2 9 0,5 401 80 200
Coagulograma	Fibrinogen 2.0 - 4.0 · g/l INR 0.85 - 1.15 Protrombina după Quick 70 -130% D-Dimerii 0,38 (0-1,35)	4.88 ☹ 0.96 106.00 0,4	4,0 1,05 94 0,38	2,2 1,1 88 0,5
Echilibru acido-bazic	pCO2 35-46 mmHg P O2 HCO3 21-28 mmol/l BE (vt), +/-2 BE(ecf) +/-2 SaO2 95-100% SvO2 pana la 82% ctO2a ctO2v	26,2 66,1 18,5 -2,9 -3,8 91 88 17,1 4,4	27,9 67,4 19,4 -3,1 -4,4 94,3 23,3 16,8 4,2	40 99 22 -1,2 +1,2 97 80 - -
PCR	Determinarea ARN SARS CoV-2	1.09.21 pozitiv	27.09.2021 negativ	
R-fia cutiei toracice 3 zi	Pneumonie polisegmentara bilaterala. Pneumomediastin.Pneumotorax apical minor pe stanga. Emfizem subcutanat cervical. Pneumopericard minor?Scor Brixia=11 (afectare pulmonara 55-60%).			
R-fia cutiei toracice 10 zi in 2 proiectii <b>Scor Brixia</b>	Transparența pulmonară în descreștere câmp mediu și inferior bilateral, condensare pulmonară. Emfizem subcutanat cervical bilateral în descreștere. Pneumomediastinul minor se menține,nu progresaază. Hilii devin mai omogenizați. Diafragm incert pe dreapta(din conyul dinamicii radiologice?). Sinusurile pleurale libere. Cord ICT=0.56. Concluzie: Rgr dinamica slab negativă din 09.09.21. Scor Brixia=12(afectare pulmonară 60-65%). SDR tip matur în creștere.			
R-fia cutiei toracice 14 zi in 2 proiectii <b>Scor Brixia</b>	În dinamică se menține transparența pulmonară scăzută evident câmp mediu și inferior, cu condensare pulmonară, apical în "sticla mată" bilateral. Pneumomediastin minor pe stângă (fișe de aer de 1mm). Conturul diafragmal pe dreaptă sters. Sinusul pleural drept opacifiat. Hilii sunt omogenizati. Cord ICT=0.56 Scor Brixia=14 (afectare pulmonară 70-75%). Concluzie: Rgr dinamică stabilă. Pneumonie subtotală bilaterală (Covid-19). Edem pulmonar. SDR tip matur.			
R-fia cutiei toracice 21 zi in 2 proiectii <b>Scor Brixia</b>	În dinamică din 14 zi de lauzie transparența pulmonară în creștere apical bilateral cu desen structurat aici. La nivelul câmpurilor medii și inferioare se menține transparența pulmonară scăzută cu deformarea desenului și prezența a elementelor fibro-atelectatice. Infiltrația pneumonică aici s-a resorbit parțial. Pneumomediastinul s-a resorbit. Hilii sunt omogenizati. Contur diafragmal clar. Sinusurile pleurale libere. Cord ICT=0.58. Concluzie: Rgr dinamica slab pozitivă. Pneumonie polisegmentara bilaterala viral-bacteriologica în stadiul de resorbție incompletă.			

S-a stabilit diagnosticul: *Perioada de lăuzie (operația cezariană) a 9 zi. Infecție SARS CoV-2 (test pozitiv de 12 zile) complicată cu Pneumonie bilaterală de etiologie virală - cu evoluție severă. Pneumomediastin în remisie. Pneumotorax apical minor pe stânga în remisie. Emfizem subcutanat cervical remisie. Pneumopericard minor în remisie. MODS determinat de: Insuficiență respiratorie hipoxică gr II. ARDS faza II. Disfuncție hepatică cu sdr. citolitic în remisie. Dereglării hidroelectrolitice (hipokalemie, hipocalcemie) corijate. Carență imunonutritivă. Sdr. hipercatabolic. Trombocitoză secundară. GII NII. AOC (uter cicatricial după o/ cezariană 2019, miomectomie 2018). Hematometră rezolvată. Serom al plăgii postoperatorii rezolvat.*

Se recomandă de prelungit tratamentul complex și reevaluare.

Perioada de lăuzie a 12, 13, 14-23 zi, după operația cezariană de urgență stare grav stabilă cu evoluție slab pozitivă (tab.1). Infecția SARS Cov-2 complicată cu Pneumonie bilaterală de etiologie virus-bacteriană severă cu evoluție pozitivă. Pneumomediastin rezolvat. Pneumotorax apical minor pe stânga rezolvat. Emfizem subcutanat cervical rezolvat. Pneumopericard minor rezolvat. MODS determinat de: Insuficiență respiratorie hipoxică gr II. ARDS faza II. Disfuncție hepatică cu sdr. citolitic în remisie; cardiace - CP dismetabólica evoluție pozitivă; cerebrale - encefalopatie posthipoxica+toxico-dismetabólica evoluție pozitivă. Dereglării hidroelectrolitice corijate. Carență imunonutritivă. Sdr. hipercatabolic. Trombocitoză secundară în remisie. Hematometră rezolvată. Serom a plăgii postoperatorii rezolvat.

Lăuza s-a aflat în secția RTI OG timp de 26 zile de la debutul bolii testul PCR SARS CoV-2 negativ, pacienta este oxigen independent de 4 zile.

Se transferă la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, transfer concordat pentru reabilitare în testul PCR SARS CoV-2 negativ

### Discuții.

Rezultatul analizei cazului clinic prezentat cât și datele literaturii de specialitate, apreciază rata înaltă de probabilitate a decesului matern și perinatal la pacientele cu infecție SARS CoV-2 forma medie și severă.

Sara Cruz Melguizo, Maria Luisa de la Cruz Conty, au constatat că Riscul mortalității materne la gravidele spaniole cu forme medii și severe a infecției SARS CoV-2 este mai mare decât la gravidele fără infecție. Tot acești autori au observat rate mai mari de naștere care sau finisat cu mortalitate perinatală decât în grupul neinfecat. De asemenea au constatat o greutate mai mică la naștere a nou născuților de la mamele infectate.

Conform datelor prezentate de Leila Karimi, Somayeh Makvandi, AmirVahedian-Azimi Thozbukat Sathyapalan reviu asistemic și meta-analiza a 117 studii cu un total de 11758 de femei însărcinate, majoritatea infectați în trimestru trei de sarcină au constatat că mortalitatea

maternă este de 1,39%. Rata comorbidităților a fost de 20%. Modul de finisare a sarcinii a fost în 58,3% cazuri prin operația cezariană, din ele 25% au avut nașteri vaginale în antecedente, restul 41,7% paciente au născut vaginal. Deaceia autorii concluzionează că momentul și modul de declanșare ar trebui să fie individualizat în baza indicațiilor obstetricale și a stării materne.

Un alt studiu meta-analitic a gravidelor infectate cu infecție SARS CoV-2, unde au fost incluse 31016 gravide din 62 studii evidențiază ca 77,7 % sau infectat în al treilea trimestru de sarcină. Forma severă a infecției SARS CoV-2 au dezvoltat 16,4 %. Din totalul gravidelor la 80% s-a finalizat sarcina: prin cezariană 48,4% și per vias naturalis 51,6%. Mortinatalitate a fost înregistrată în 1,6% cazuri și decese neonatale 1,6%, și 50 nou-născuți au fost COVID pozitivi.

### Concluzii:

1. Infecția SARS CoV-2 la gravida prezentată a avut următoarea evoluție: de la apariția semnelor clinice până la test pozitiv – 2 zile, de la forma ușoară până la forma medie 5 zile, ulterior 22 zile boala de bază (PCR la SARS-CoV-2 pozitiv) și multiple complicații, urmărită de 3 săptămâni de reabilitare postcovid la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.
2. Finalizarea sarcinii permite micșorarea acțiunii uterului mărit asupra diafragmei și pulmonilor cât și necesarul administrării medicației contraindicate în sarcină.
3. Infecție SARS CoV-2 a complicat perioada de lăuzie a 3-a zi cu hematometră și a 7 zi cu serom a plăgii postoperatorii.
4. Complicațiile extragenitale la lăuza cu infecția SARS CoV-2 sunt: la a 3 zi - pneumothorax, pneumomediastinum, emfizem subcutanat cervical, pleurezie, IRA, ARDS; la a 9 zi - cardiopatie toxiinfecțioasă și dismetabolică cu insuficiență cardiacă, encefalopatie posthipoxică, toxico-dismetabolică, trombocitoza secundară; de la debutul Infecției SARS-CoV-2 până la externare - disfuncție hepatică cu sindrom citolitic, dereglării hidroelectrolitice, anemie toxiinfecțioasă gr I de la debutul bolii.

### BIBLIOGRAFIE

1. Protocolului clinic național: Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.268 din 31.03.2021.
2. Sara Cruz Melguizo, Maria Luisa de la Cruz Conty, et al. Pregnancy Outcomes and SARS – CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. Published online 2021 May, 7 doi:10.3390/v13050853. 13(5):853.
3. Leila Karimi, Somayeh Makvandi, AmirVahedian-Azimi Thozbukat Sathyapalan. Effect of

- COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J. Pregnancy*. 2021; 2021:8870129, online published 2021 Mar 5. doi:10.1155/2021/8870129.
4. Zohra S Lassi, Anna Ali, Jai K Das et al. A systemic review and meta-analysis of data on pregnancy women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcome based on COVID-19 severity. *J Glob Health*, 2021; 11:05018. Published online 2021 Jun, 30 doi:10.7189/jogh.11.05018.
  5. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infant-sunder 1 year of age in China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2131. [PubMed: 32058570]. [PubMed Central: PMC7042807].
  6. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2): e52-e106.
  7. Wilder-Smith A, Low JG. Risk of respiratory infections in health care workers: lessons on infection control emerge from the SARS outbreak. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):481–8. [PubMed: 15916060].
  8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factor associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13.

<sup>1</sup>ANA MIȘINA , <sup>2</sup>PETROVICI V.

## ANGIOLEIOMIOM AL LIGAMENTULUI LARG AL UTERULUI

<sup>1</sup>Secția ginecologie chirurgicală,

<sup>2</sup>Secția morfofpatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

### SUMMARY

#### ANGIOLEIOMYOMA OF THE BROAD UTERINE LIGAMENT

**Key words:** angioleiomyoma, broad ligament, myomectomy

The authors describe a rare pathology - true angioleiomyoma of the broad ligament of the uterus. A review of the literature on the frequency, classification, characteristics of diagnosis and surgical treatment of broad ligament leiomyomas of the uterus is presented.

### РЕЗЮМЕ

#### АНГИОЛЕЙОМИОМА ШИРОКОЙ СВЯЗКИ МАТКИ

**Ключевые слова:** ангиолейомиома, широкая связка, миомэктомия

Авторами описана редкая патология – истинная ангиолейомиома широкой связки матки. Представлен обзор литературы по частоте, классификации, особенностям диагностики и хирургического лечения лейомиом широкой связки матки.

### **Introducere**

Miomul (leiomiomul, fibromul) uterin (MU) este cea mai frecventă tumoră benignă de origine mezenchimală și se întâlnește la 70% din femeile de vârstă reproductivă [1, 2]. Leiomiomul ligamentului larg al uterului sau miomul intraligamentar (MI) se referă la o localizare destul de rară și constituie <1% [3, 4].

Angioleiomiomul (angiomiomul, leiomiomul vascular) – este o tumoră benignă rară, care provine din celulele musculare netede ale tunicii medii (*tunica media*) a vaselor de sânge [5]. Angioleiomiomul (ALM) se caracterizează prin prezența vaselor cu pereți groși și, de regulă, este localizat pe pielea extremităților inferioare, iar dimensiunea nu depășește 2 cm [6-8]. ALM sunt destul de rare în cavitatea pelviană, iar în literatura anglo-saxonă sunt descrise doar observații unice ale localizării acestor tumori în uter [7, 9-11] sau în ligamentul larg al uterului [5, 6, 8, 12]. Datorită rarității ALM în ligamentul larg al uterului, vă prezentăm propria noastră observație clinică.

### **Caz clinic**

Pacienta K. M., 31 de ani a fost spitalizată în secția ginecologie chirurgicală al IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru tratament chirurgical cu miom uterin depistat timp de un an. Acuză distensie abdominală

asimetrică timp de câteva luni, împreună cu dureri abdominale ușoare. Dereglări dizurice, constipații, anorexie sau pierderea în greutate nu au fost raportate. Din anamneză: menarha 14 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate, ultimul an abundente. Gravidați-1, nașteri-1. La examenul USG: uterul 54x40x37 mm, posterior de uter formațiune hipoecogenă, vascularizată moderat, periferic și intern cu degenerare chistică, cu vascularizare mai pronunțată în segmentul degenerării chistice, de dimensiuni 200x66 mm. Ovarul drept 42x33 cu foliculi până la 13 mm. Ovarul stâng nu se vizualizează. Diagnoza: miom uterin.

La examenul vaginal: organele genitale externe corect formate. Colul uterin curat. Uterul de dimensiuni normale, din stânga se palpează o formațiune tumorală dur-elastică de mobilitate limitată, indoloră 20x15 cm care se palpează mai sus de ombilic. Anexele nu se palpează. Eliminări – seroase. Analiza generală a sângelui : Hb- 153 g/L, Er. – 4.0x10<sup>12</sup>/L, L- 5.0x10<sup>9</sup>/L, Tr.- 289x10<sup>9</sup>/L. Protrombina – 70%, Fibrinogenul – 290 mg/dl.

S-a luat decizia de a efectua miomectomie. Intraoperator s-a depistat: uter de dimensiuni normale, în ligamentul lat stâng se determină un nodul miomatos 20x15 cm (fig.1.). Au fost secționare și deschise foițele ligamentului larg, tumoarea a fost fixată cu pensa de tip Boys-Allis. Tumoarea enucleată cu folosirea tehnicii miomectomiei

intracapsulare (fig.2), legătură cu uterul nu s-a depistat. Hemostaza efectuată cu coagulare monopolară. Volumul hemoragiei intraoperatorii – minimal. S-a drenat loja tumorii. S-a suturat defectul ligamentului larg al uterului. S-a efectuat drenarea cavității abdominale. Suturarea în straturi anatomiche.



**Fig.1. Angioleiomiom (ALM) al ligamentului larg al uterului din stânga (U)**

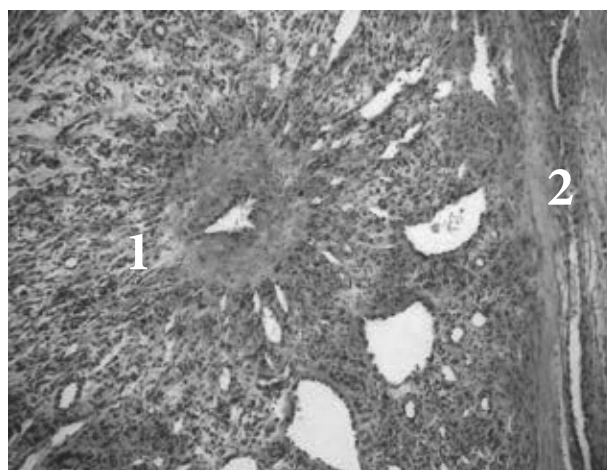


**Fig.2. Miomectomie din ligamentul larg al uterului**

Macropreparatul: tumoarea înlăturată de o formă neregulată, suprafața netedă, se vizualizează vase venoase (fig.3), în secțiune - albicioase cu multe cavități chistice de diferite dimensiuni și pline cu sânge. Rezultatul histologic: angioleiomiom (fig.4).



**Fig.3. Macropreparatul înlăturat al angioleiomiomului ligamentului larg al uterului**



**Fig.4 Angioleiomiom: (1) spații sinusoidale-cavernoase vasculare orientative radiar de la vase de calibru mediu cu proliferări mici endoteliale și redus în miocite, la periferie de capsulă fibro-vasculară densă (2) x 75. Colorația H&E**

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind externată în stare satisfăcătoare la a 6 zi postoperator. Examen repetat peste 14 luni – pacienta este asimptomatică, după datele examenului USG – recidiva tumorii lipsește.

#### Discuții

Miomul uterin este cea mai frecventă tumoră și se localizează preponderent în corpul uterului. În cazuri rare miomul apare din fibrele musculare netede ale ligamentului larg al uterului, ligamentul rotund al uterului și ligamentul ovarian [4]. MI se împart în (1) veritabile (20%), care provin din fibrele musculare netede a ligamentului larg al uterului și false (80%) – care provin din peretele uterin și cresc lateral în ligamentul larg al uterului [3, 4].

De regulă, MI de dimensiuni mici sunt asimptomatice și dacă ajung la dimensiuni semnificative se manifestă prin mărirea volumului abdomenului, formațiune palpabilă în cavitatea abdominală, dureri cronice pelvine, senzație de greutate în regiunea inferioară a abdomenului, disfuncția vezicii urinare și intestinului în rezultatul compresiei lor [3-6, 8, 12-20]. Într-un singur caz de MI s-a remarcat prezența paresteziilor în zona femurală ipsilaterală, care au dispărut în câteva zile după miomectomie, iar acest lucru s-a datorat prevalenței tumorii în spațiul retroperitoneal și compresiei structurilor neurovasculare [19].

Diagnosticul preoperator corect al MI este o problemă destul de complicată [3-5, 13, 14, 17]. După datele USG organelor pelviene MI se vizualizează ca formațiuni solide, hipocogene cu contur regulat, iar la atingerea dimensiunilor mari se determină structura heterogenă a tumorii [5, 6, 14, 16, 17, 20]. Variabilitatea ecogenității tumorii depinde de gradul de degenerare, fibroză și calcificare [17, 18, 21]. În baza ecografiei Doppler, El-

Agwany AS. (2018), a determinat prezența unui semn al unui „cerc de foc” în jurul MI, care este similar cu caracteristicile Doppler în miomul uterin [14]. Mai mult ca atât, Ambrosio M. și coaut. (2020) în baza studiului ecografic și a caracteristicilor Doppler a 19 cazuri de MI, au constatat că gradul de vascularizare al MI este semnificativ mai mare decât în miomele localizate în corpul uterin [21].

Conform datelor tomografiei computerizate, MI au fost vizualizate ca formațiuni solide, solid-chistice sau formațiuni chistice [3-6, 22]. La imagistica prin rezonanță magnetică, MI au fost definite ca formațiuni solide sau semi-solide cu intensitate scăzută a semnalului la T1W și intensitate mare la T2W [8, 13, 17]. În cazul unui MI mare și gigantic, a fost determinată compresia organelor abdominale și retroperitoneale din jur [4, 13]. Creșterea progresivă a MI cu aport insuficient de sânge a tumorii duce la modificări degenerative până la transformarea chistică [3, 4, 19]. Aceste caracteristici ale MI contribuie la interpretarea preoperatorie în favoarea neoplasmelor maligne ale ovarului și uterului [3, 4, 13, 17].

S-a observat că MI au tendința de a forma tumori de dimensiuni mari și gigantice [3-6, 12-14, 17, 19, 20]. Cea mai mare dimensiune a MI a fost înregistrată de la 12 cm la 48 cm și o greutate maximă de 19 kg [4, 6, 8, 13, 14, 19]. În majoritatea cazurilor, miomele ligamentului larg al uterului sunt reprezentate de o tumoră unilaterală [3, 4, 6, 8, 12-14, 19, 20, 22] și doar o publicație descrie tumori bilaterale [5]. De regulă, MI sunt reprezentate de o singură tumoră [3, 4, 6, 8, 12-14, 19, 20, 22] și în singurul caz a fost descrisă leiomiomatoză în ligamentul larg drept al uterului, numerotând > 400 MI cu o dimensiune de la 1 mm la 1 cm [16].

În mod tradițional, pentru tratamentul chirurgical al MI, s-a folosit abordul laparotomic [3-6, 8, 12-14, 17, 20] și doar într-un caz a fost utilizat abordul transvaginal pentru histerectomie pentru astfel de tumoare (5x4 cm) [18]. Recent, au existat tendințe în tratamentul chirurgical al MI folosind tehnologii laparoscopice și complexul robotic da Vinci [15, 16, 19, 22, 23]. MI gigantic nu este considerat o contraindicație pentru chirurgia laparoscopică și este confirmat de raportul lui Song JY. (2015) privind îndepărtarea cu succes a MI de 36 cm a ligamentului larg drept al uterului [19].

În baza experienței tratamentului laparoscopic a 83 de cazuri de MI, Huang PS. și coaut. (2016) au propus ca miomul intraligamentar să se clasifice în: (1) MI anterior – situat înaintea ligamentului rotund împingând foița anterioară a ligamentului larg al uterului, adânc concresc spațiul paravezical și ajung spațiul vezicocervical (28%); (2) MI posterior – marea majoritate a tumorii este situată posterior de trompele uterine, împingând foița posterioară a ligamentului larg, concresc adânc în spațiul pararectal și ating peretele intestinului rect (32%); și (3) MI lateral – situat dintr-o parte de uter între trompa uterină și ligamentul rotund (40%) [15].

La revizia intraoperatorie se stabilește absența conexiunii

tisulare sau vasculare între MI și uter [4, 6, 13, 20, 22] și doar câteva articole indică prezența acestei conexiuni [5]. De Brakeleer E. și coaut. (2021) pentru MI care nu este legat cu uterul și cu un flux sanguin alternativ au permis ca această opțiune să fie considerată ca leiomiom parazită [13]. Într-un șir de rapoarte s-a stabilit combinația de MI cu miom uterin unic sau multiplu [3, 5, 13].

Volumul intervenției chirurgicale în cazul MI a variat de la miomectomie (ME) [6, 15, 16, 23, 19, 22] până la histerectomie cu anexectomie bilaterală și extirparea MI [3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 17, 20]. După părerea experților în cazul înlăturării MI disecția trebuie efectuată foarte minuțios din cauza situării adiacente a structurilor anatomice foarte importante, inclusiv ureterul, vasele iliace interne și structurile neurovasculare [3, 13, 14, 17, 19, 20]. Pentru determinarea planului de disecție în MI se recomandă de aplicat tehnica ME intracapsulare [14]. Atunci când se decide să se efectueze o histerectomie cu anexectomie bilaterală, se consideră oportună efectuarea unei extirpări a MI în prima etapă pentru a facilita implementarea celei de-a doua etape [3, 5, 14, 17]. În cazurile dificile în efectuarea hemostazei în loja nodulului intraligamentar, se recomandă efectuarea ligaturării vaselor iliace interne [14].

Examenul morfologic al MI a stabilit următoarele variante histopatologice: leiomiom [13-18, 22], leiomiom celular [4, 20] și angioliomiom [5, 6, 8, 12]. ALM sunt clasificate în mai multe tipuri histologice: (1) solide, (2) venoase și (3) cavernoase [4, 6, 9]. ALM sunt reprezentate de tumori bine încapsulate, formate din celule fusiforme sau epitelioid și prezența vaselor dilatate și cu pereți groși cu simptome de congestie [5, 6, 12]. La evaluarea activității mitotice a MI, s-a precizat absența mitozelor sau cantitatea nesemnificativă a acestora (2-3 / 10 HPF) [4-6]. În unele cazuri, a fost determinată degenerarea hialină și mixoidă [3, 5, 6, 13] și calcificarea severă [18].

La examenul imunohistochimic în ALM s-a determinat expresia actinei musculare netede (SMA) [4-6, 8], desmina [5], receptorilor de progesteron [5], receptorilor de estrogen [5], CD31 [5, 6] și CD34 [6].

Supravegherea acestor paciente la distanță după tratamentul chirurgical nu relevă recurența miomului intraligamentar [5, 6, 23], iar într-un caz s-a constatat sarcină după 6 luni de la înlăturarea laparoscopică a miomului intraligamentar [19].

Așa dar, miomele situate în ligamentul larg al uterului sunt de o frecvență foarte rară și trebuie incluse în diagnosticul diferențiat în cazul prezenței formațiunilor solide și solid-chistice ale anexelor uterine. Tehnica miomectomiei intracapsulare este cea mai optimală pentru micșorarea hemoragiei intraoperatorii și prevenirea lizării ureterelor, vezicii urinare și a structurilor neurovasculare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9.
3. Jha S, Singh A, Singh S, Murmu S. Huge broad ligament leiomyoma with cystic degeneration: A diagnostic and surgical challenge. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(5):791-794.
4. Sharma P, Zaheer S, Yadav AK, Mandal AK. Massive broad ligament cellular leiomyoma with cystic change: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):ED01-2.
5. Chen X, Zhang X, Zhang S, Lü B. Angioleiomyomas in the bilateral broad ligaments. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(1):39-43.
6. Agarwal S, Gupta SK, Tejwani N. Angioleiomyoma of broad ligament. *J Gynecol Endosc Surg*. 2009;1(2):116-117.
7. Gorginzadeh M, Tahermanesh K, Hanjani S, Khorshidzadeh A, Allahqoli L, Sadeghipour A, Anvari-Yazdi AF. Uterine intracavitary angioleiomyoma. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(8):1186-1188.
8. Güven D, Erdogan O, Koçak I, Ustün C. Giant angioleiomyoma of the broad ligament. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(3):261-3.
9. Gupta M, Suryawanshi M, Kumar R, Peedicayil A. Angioleiomyoma of uterus: A clinicopathologic study of 6 cases. *Int J Surg Pathol*. 2018;26(1):18-23.
10. Hong JA, Heo GE, Kwak JJ, Chung SH. A case report of angioleiomyoma of uterus. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(5):494-497.
11. Kim H, Lee JJ, Choi Y, Lee M, Hwang HJ, Chung YJ, Cho HH, Kim MR. Successfully removed uterine angioleiomyoma by robot-assisted laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(3):425-429.
12. Cobellis L, Pecori E, Rigatti F, Scaffa C, Rotondi M, Messalli EM. A rare case of female pelvic mass: angioleiomyoma of the broad ligament. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(5):418-20.
13. De Brakeleer E, Van Eeckhout E, Sahebali S, Cosyns S. Gigantic parasitic leiomyoma of 19kg in a postmenopausal woman: A case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2777-2781.
14. El-Agwany AS. Huge broad ligament fibroid with paracervical extension: A safe approach by same setting myomectomy before hysterectomy. *J Med Ultrasound*. 2018;26(1):45-47.
15. Huang PS, Sheu BC, Huang SC, Chang WC. Intraligamentary myomectomy strategy using laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(6):954-61.
16. Huang KG, Adlan AS, Lee CL, Lertvikool S. Isolated broad ligament leiomyomatosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1510-4.
17. Katke RD. Huge (9 Kg) Broad ligament fibroid mimicking sarcoma of uterus: A case report and review of literature. *J Midlife Health*. 2017;8(4):191-193.
18. Pal S, Mondal S, Mondal PK, Raychaudhuri G, Pradhan R, Banerjee S. Severely calcified leiomyoma of broad ligament in a postmenopausal woman: Report of a rare case. *J Midlife Health*. 2016;7(3):147-149.
19. Song JY. Laparoscopic resection of a rare, large broad ligament myoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(4):530-1.
20. Sikora-Szczeńniak DL. Leiomyoma cellulare in the broad ligament of the uterus. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):49-52.
21. Ambrosio M, Raimondo D, Savelli L, Salucci P, Arena A, Borghese G, Mattioli G, Giaquinto I, Scifo MC, Meriggiola MC, Casadio P, Seracchioli R. Transvaginal ultrasound and Doppler features of intraligamentary myomas. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1253-1259.
22. Tsai YM. A postmenopausal woman with sciatica from broad ligament leiomyoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):304.
23. Choi EJ, Rho AM, Lee SR, Jeong K, Moon HS. Robotic single-site myomectomy: Clinical analysis of 61 consecutive cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(4):632-639.

MIȘINA A.

## LEIOMIOM AL COLULUI UTERIN CU RETENȚIE ACUTĂ DE URINĂ

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
or. Chișinău, Moldova*

### РЕЗЮМЕ

#### ЛЕЙОМИОМА ШЕЙКИ МАТКИ С ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКОЙ МОЧИ

**Ключевые слова:** лейомиома шейки матки, острая задержка мочи, трансвагинальная миомэктомия

Автором описано редкое клиническое наблюдение – лейомиома шейки матки, осложненная острой задержкой мочи. Представлен обзор литературы по частоте, диагностике и особенностям хирургического лечения лейомиом шейки матки.

### SUMMARY

#### CERVICAL LEIOMYOMA WITH ACUTE URINARY RETENTION

**Key words:** cervical leiomyoma, acute urinary retention, transvaginal myomectomy

The authors describe a rare clinical observation - cervical leiomyoma, complicated by acute urinary retention. A review of the literature on the frequency, diagnosis, and features of surgical treatment for cervical leiomyomas is presented.

### **Introducere**

Miomul uterin (MU) – este cea mai frecventă tumoră benignă la femeile de vârstă fertilă și în majoritatea cazurilor ( $\approx 95\%$ ) se localizează în corpul uterin [1]. Miomele colului uterin (MCU) se referă la o patologie destul de rară și în structura MU constituie  $<1\%$  [2-4].

În marea majoritate MU sunt asimptomatice, iar de la 25% până la 50% cazuri se combină cu complicații printre care cele mai frecvente sunt metroragiile, disconfort pelvin și durerile pelvine, sterilitatea, avorturi spontane etc. [1, 5]. Spre deosebire de miomele corpului uterin în cazul MCU în 50% din cazuri se determină dismenoree, hemoragii (25%), sindromul de compresie (29-36%) și sterilitatea (11%) [4, 6].

Cele mai frecvente complicații urologice în cazul MU se determină: polachiurie, nicturie, incontinență urinară etc. [5]. Indiferent de localizarea sa, MU este o cauză foarte rară de dezvoltare a retenției acute de urină (RAU) [7-9]. În literatura de specialitate din străinătate sunt descrise doar cazuri documentate unice de MCU complicate cu RAU [8-14]. Luând în considerație raritatea acestei asociații, prezentăm un caz clinic propriu a MCU complicat cu RAU și regresiei complete a simptomelor după miomectomia intracapsulară transvaginală.

### **Descrierea cazului clinic**

Pacienta Ț.S., 47 de ani (G5, P2), a fost transferată din spitalul raional cu dureri în regiunea inferioară a abdomenului și vagin, eliminări sangvinolente moderate, retenție de urină timp de două zile. Din spusele pacientei la internarea în spitalul raional a avut retenție de urină, la cateterizarea vezicii s-au evacuat 2 l de urină. Starea pacientei la internare grav-medie. Tegumentele palide. PS 96 bătăi pe 1 min. T/A – 110/70 mm Hg. Abdomenul moale, participă la respirație, sensibil în hipogastru. S-a instalat cateter urinar, prin care s-au evacuat  $\approx 1.5$  l urină curată, transparentă. La examenul bimanual se depistează o formațiune dură, dureroasă la palpate care se afla practic pe planșeul perineal, de dimensiuni 10x15x10 cm, ce era originară din colul uterin sau nod miomatos în naștere. Marginile colului uterin nu se depistează. Eliminări sero-sangvinolente, neînsemnate. Din anamneza ginecologică: menses de la 13 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate.

Pentru precizarea diagnosticului a fost efectuat examenul ultrasonografic (Fig. 1 a, b): uterul – 65x50x59 mm, volum – 103 cm<sup>3</sup>. M-ecoul 11 mm. Anterior în miometru focare de adenomioză. Colul uterin neomogen. Ovarele de dimensiuni normale, cu foliculi mici. Noduli intramurali – 9 mm. Colul uterin neomogen. Din colul



uterin se vizualizează o formațiune ovoidă, heterogenă, bine conturată cu dimensiunile 15x12.5x9.5 cm care

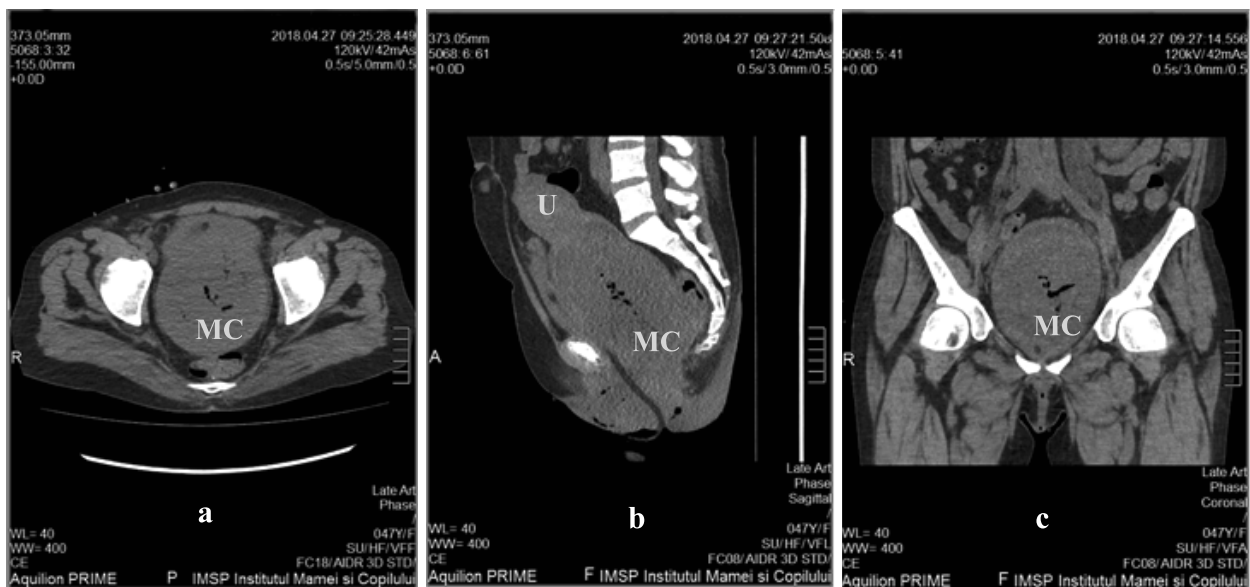
comprimă vezica urinară și prolabează până în treimea inferioară a vaginului.



**Fig.1 (a,b). USG transvaginală: formațiune heterogenă ovală (MCU) din colul uterin (U) ce prolabează până la treimea inferioară a vaginului cu compresia vezicii urinare**

Tomografie computerizată (Fig.2 a, b, c): în compartimentul mediu al bazinului mic, extraperitoneal, în regiunea colului uterin, se determină o formațiune de volum solidă, de configurație ovoidă, bine conturată, cu conținut heterogen, cu multiple incluziuni aerice, densitatea nativă +36 UH, de dimensiuni 12.7x11.2x7.8 cm, fără calcifieri intrastromale, fără semne de invazie a țesuturilor adiacente, efect de masă exercitat prin comprimarea și deplasarea anterioară a vezicii urinare, deplasarea posterioară a rectosigmei.

Uterul: corpul este deplasat cranian, cavitatea corpului uterin nedilatată, omogenă, miometrul este omogen. Noduli limfatici locoregionali supracentimetrice nu se determină. Concluzie: date imagistice TC sugestive pentru prezența formațiunii de volum solide în compartimentul mediu al bazinului mic, în proiecția colului uterin – probabil fibrom degenerat? Pacientei i s-a efectuat intervenție chirurgicală sub anestezie generală: Miomectomie intracapsulară vaginală. S-a extras un nodul miomatos 15x15 cm cu semne de

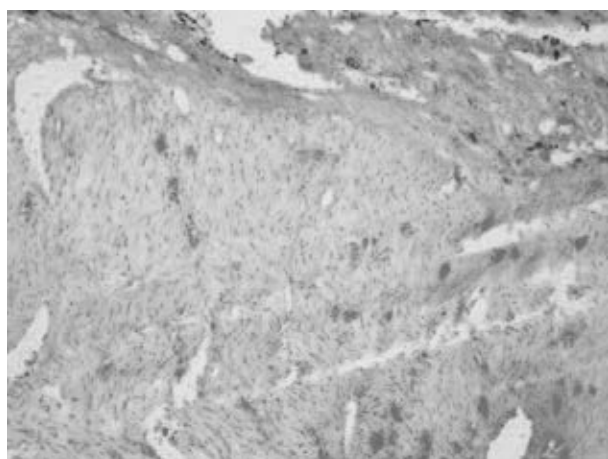


**Fig.2. Tomografie computerizată (a) proiecție axială (b) sgitală și (c) frontală: în regiunea colului uterin (U) o formațiune solidă (MCU) - 12.7x11.2x7.8 cm, densitatea nativă +36 UH**

degenerație inflamatorie (Fig.3). Rezultatul histologic: Leiomiom cu zone proliferative fără displazie, la periferie în focar cu modificări circulatorii, edem și particularități ischemice degenerescente, reacție inflamatorie discretă moderată în focar (Fig.4).



**Fig.3. Macropreparatul leiomiomului colului uterin înlăturat**



**Fig.4. Examen microscopic: leiomiom (H&E, x100)**

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Cateterul din vezica urinară a fost înlăturat la a treia zi postoperator cu restabilirea urinării sinestătătoare. Externată la domiciliu a 6 zi postoperator. Examinată peste 14 luni – acuze și date referitor la recidivarea tumorii lipsesc.

#### Discuții

RAU la femei se întâlnește destul de rar și poate fi constatat de la 3 până la 7 cazuri la 100.000/an și este datorat la patru cazuri etiologice principale: neurologic, obstructiv, farmacologic și psihogen [12]. În marea majoritate a cazurilor din practica ginecologică se întâlnesc RAU în perioada postoperatorie, dar totuși sunt descrise cazuri de astfel de complicații în cazul tumorilor benigne și maligne a bazinului mic, prolabare de vagin, edeme a vulvei post-partum, adeziile labiale, himen imperforat [7].

Wu CQ. și coaut. (2015) au publicat un reviu sistemic a literaturii, folosind recomandările PRISMA și bazate pe analiza datelor din MEDLINE, EMBASE și Cochrane Library. Autorii au stabilit 31 de cazuri de RAU la paciențele cu MU în literatura de specialitate și au prezentat 6 cazuri proprii al acestei asocieri [7]. Vârsta pacientelor cu MU complicat cu RAU a variat într-un diapazon destul de larg (de la 25 până la 53 de ani) și a inclus femeile de vârstă reproductivă până la postmenopauză [7]. Ulterior în literatura anglo-saxonă au fost publicate date de RAU la paciențele cu MU care au inclus cazuri unice [9-13] sau serii mici de cazuri cu astfel de patologie [8, 14].

Până în prezent au fost înaintate diverse ipoteze referitor la mecanismul apariției RAU în MU, inclusiv și în MCU și includ: (1) obstrucția mecanică a porțiunii proximale a uretrei și colului vezicii urinare; (2) congestie pelvină premenstruală și sindromul de furt a fluxului sangvin; (3) compresia și neiropatia nervilor genitali și sacrali [5, 7, 9]. RAU necorectată duce la deteriorarea ireversibilă a sfincterului detruzorului, trabeculării vezicii urinare, dezvoltarea diverticului urinar, refluxului vezicouretral etc. [5].

MCU sunt o variantă foarte rară a miomului uterin și după datele reviuului literaturii a lui Ferrari F. și coaut. (2021) efectuat în căutarea bazei de date Scopus, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect și Cochrane Library (până în august 2020) în literatura de specialitate au fost prezentate 214 de cazuri documentate de astfel de localizare a MU [4]. Conform clasificării (PALM-COEN) elaborată de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) toate MU în dependență de localizare și implicării peretelui uterin sau a cavității uterine sunt subclassate în opt variante. Mai mult ca atât, MCU și MU parazitare sunt atribuite la ultimul – al optulea tip [1].

Din punct de vedere anatomic se determină două tipuri de MCU: extracervicale (78%) și intracervicale (22%) [4, 6]. În plus există 5 tipuri de MCU: (1) anterioare (43%); (2) MCU posterioare (32%); (3) MCU centrale (4%); (4) laterale (14%); (5) și miom cu creștere profundă în vagin (7%) [6].

Tradițional, pentru diagnosticul inițial al MCU se folosește USG, însă pentru obținerea unei descrieri mai detaliate al anatomiei radiologice (dimensiunile și localizarea tumorii, relația cu organele adiacente din bazinul mic, caracterul complicațiilor, etc.) se folosește pe scară largă imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) [3, 13, 15-19] și tomografia computerizată (TC) [8, 9, 12, 20]. După datele metodelor radiologice în cazul RAU pe fon de MU, inclusiv și MCU s-a constatat prezența hidroureterului și hidronefrozei de diferit grad [8, 9, 12, 13]. Simon V. și coaut. (2021) au publicat un caz clinic de hidronefroză pe dreapta pe fon de MCU (12x8x10 cm) cu o rezoluție completă pe fon de administrare preoperatorie a agoniștilor GnRH [18].

Până în prezent în literatură lipsește un consens și recomandări stricte în tratamentul MU, inclusiv a MCU asociate cu retenție acută de urină [7-9]. Totodată,

în marea majoritate din publicații ca prima etapă se efectuează cateterizarea vezicii urinare cu examinarea radiologică ulterioară (IRM, TC) pentru aprecierea cauzei RAU și pentru stabilirea unei informații ample referitor la raportul dintre organele pelviene și la etapa finală – intervenția chirurgicală pentru MCU [8-14].

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție în tratamentul MCU și alegerea abordului chirurgical depinde de localizarea tumorii și dimensiunile ei [4, 6]. Tratamentul operativ în cazul MCU se efectuează prin abord transvaginal [2, 21, 22], transabdominal (laparotomie) [8, 11, 13, 15, 16, 20, 23], și cu aplicarea tehnologiilor laparoscopice [6, 17, 18, 24, 25] sau laparoscopiei robotic-asistate [9]. Variantele tratamentului chirurgical al MCU au inclus: miomectomie (ME) [8, 13-16, 20-23], histerectomie (HE) [10, 12, 16, 24] și trahelectomie [3]. La pacientele de vârstă reproductivă în cazul ME laparoscopice cu leziuni semnificative a colului uterin se recomandă aplicarea suturii circulare pentru profilaxia insuficienței istmico-cervicale [18].

Din punct de vedere tehnic efectuarea intervențiilor chirurgicale în cazul MCU de dimensiuni avansate prezintă dificultăți semnificative în legătură cu câmpul operator îngust, probabilitatea înaltă de lizare a structurilor pelviene (uretere, vezica urinară, rectul), hemoragiei și cavității restante semnificative după înlăturarea tumorii [6, 11, 13, 15, 16]. Cu scopul profilaxiei lizării ureterelor se utilizează cateterizarea preoperatorie a ureterelor [15], intraoperator se efectuează ureteroliza [17, 18, 24].

Pentru micșorarea hemoragiei intraoperatorii în cazul operațiilor transabdominale (HE și ME) pentru MCU se efectua: indicarea preoperatorie a agoniștilor GnRH [6, 16-18], ocluzia preoperatorie cu balon a arterelor iliace interne [16, 19], ligaturarea arterelor hipogastrice [11], embolizarea endovasculară cu două ore înainte de operație folosind particule de gelatină (GelFoam™, Pfizer) [18] sau ligaturarea intraoperatorie [6] a arterelor uterine, introducerea vasopresinei diluate în miom și în peretele uterin la nivelul graniței cu tumoarea [6, 16, 18], disecția țesuturilor cu bisturiul armonic [25] și aplicarea hemostaticelor locale (Spongostan™) [25]. În plus au fost utilizate preparate farmacologice îndreptate pentru micșorarea hemoragiei - 800μg de misoprostol și acid tranexamic (1000 mg) [18].

Pentru siguranța efectuării ME în MCU, Abu Hashim H. și coaut. (2020) au propus termenul mnemonic „MUSIC” în calitate de ghid pentru o strategie secvențială, în care: **M** (IRM preoperator), **U** (cateterizarea profilactică a ureterelor), **S** (înlăturarea miomelor folosind principiile lui Victor Bonney – începerea și finisarea ME intracapsular), **I** (aspirație imediată din loja tumorii și determinarea configurației și dimensiunii acesteia) și **C** (închiderea cavității reziduale cu o sutură continuă în spirală) [15]. Despre raționalitatea ME intracapsulară în MCU pentru reducerea hemoragiei intraoperatorii și prevenirea lizării vezicii urinare și a ureterelor a fost subliniat și în alte publicații [4, 13].

În toate cazurile dimensiunile MCU înlăturate care au provocat RAU au variat de la 5 până la 20 cm [2, 3, 8, 10-13, 15, 17, 18, 21, 23-25]. Și numai în publicația lui Takeda S. și coaut. (2019) a fost prezentat un caz clinic de miomectomie de succes a MCU (Ø 35 cm și o greutate de 10 kg 500 g) și cu o hemoragie intraoperatorie de 505 g pe fon de ocluzie preoperatorie a arterelor iliace interne cu balon [19]. Trebuie remarcat faptul că examinarea histologică a macro-preparatelor îndepărtate a relevat: leiomiom fără mitoză și atipie celulară [2, 6, 12, 15, 17, 21, 23-25], leiomiom cu modificări degenerative [13, 17, 20, 22] și leiomiomfibrom [11].

În toate studiile, după înlăturarea MCU s-a observat restabilirea completă a urinării spontane și în paralel regresarea hidroureterului și hidronefrozei, ceea ce indică în favoarea necesității diagnosticului la timp și a tratamentului chirurgical definitiv a MCU complicat cu RAU [8, 9, 12, 13].

Așa dar, ținând cont de raritatea MCU și mai ales a combinării cu RAU în literatura de specialitate lipsesc recomandări clare referitor la tratamentul optimal al acestei patologii și fiecare caz concret se bazează pe părerea unor experți. Cazurile clinice sporadice nu permit de a obține date certe și de a formula standarde în diagnosticul și tratamentul MCU complicat cu RAU.

### Concluzii

RAU este un fenomen rar la femei și MCU ar trebui luat în considerare în diagnosticul diferențial al cauzelor acestei situații. În MCU complicat cu RAU, este recomandabil să se includă metode de cercetare radiologică (IRM, TC) pentru a determina relația tumorii cu organele pelvine și pentru a determina accesul pentru intervenția chirurgicală. ME intracapsulară cu utilizarea abordului transvaginal poate fi considerată ca o alternativă acceptabilă pentru MCU.

### BIBLIOGRAFIE

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
2. González González V, Herráez Moreta A, Mayoral Triana A, Riobos Sierra L, Cristóbal García I, Izquierdo Méndez N. Prolapsed cervical myoma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:150-154.
3. Wong J, Tan GHC, Nadarajah R, Teo M. Novel management of a giant cervical myoma in a premenopausal patient. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221408.
4. Ferrari F, Forte S, Valenti G, Ardighieri L, Barra F, Esposito V, Sartori E, Odicino F. Current treatment options for cervical leiomyomas: A systematic review of literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):92.

5. Dagur G, Suh Y, Warren K, Singh N, Fitzgerald J, Khan SA. Urological complications of uterine leiomyoma: a review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(6):941-8.
6. Chang WC, Chen SY, Huang SC, Chang DY, Chou LY, Sheu BC. Strategy of cervical myomectomy under laparoscopy. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2710-5.
7. Wu CQ, Lefebvre G, Frecker H, Husslein H. Urinary retention and uterine leiomyomas: a case series and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J*. 2015;26(9):1277-84.
8. Singh S, Jena SK, Naik M, Ray L, Behera S. Uterine fibroid (leiomyoma) with acute urinary retention: a case series. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):QR01-3.
9. Sini I, Birowo P, Hapsari K, Handayani N, Indra BD. Robotic myomectomy for a non-pregnant reproductive age woman with severe acute urinary retention: A case report. *Urol Case Rep*. 2020;33:101423.
10. Hernández-Ojeda H, Torres-Hernández MR, Rivera-Secchi A, Altamirano-Hueto DG, Cruz-Cano PA. Urinary retention secondary to cervical myoma large items. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(12):803-6.
11. Bidziński M, Siergiej M, Radkiewicz J, Surynt E, Sikora S. Acute urinary retention due to cervical myoma--a case report and a review of the literature. *Ginekol Pol*. 2015;86(1):77-9.
12. Swartzberg K, Adam A, Motara F, Laher AE. A case of female acute urinary retention presenting to the ED. *Case Rep Emerg Med*. 2017;2017:4598314.
13. Gupta A, Gupta P, Manaktala U. Varied clinical presentations, the role of magnetic resonance imaging in the diagnosis, and successful management of cervical leiomyomas: A case-series and review of literature. *Cureus*. 2018;10(5):e2653.
14. Kansu-Celik H, Evliyaoglu O, Karakaya BK, Tarlan N, Ozel S, Engin-Ustun Y. Two cases of acute urinary retention caused by large cervical leiomyoma with review of literature. *J Exp Ther Oncol*. 2019;13(1):41-43.
15. Abu Hashim H, Al Khiary M, El Rakhawy M. Laparotomic myomectomy for a huge cervical myoma in a young nulligravida woman: A case report and review of the literature. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(2):135-144.
16. Kaneda H, Terao Y, Matsuda Y, Fujino K, Ujihira T, Kusunoki S, Kimura M, Shiraishi A, Kuwatsuru R, Takeda S. The utility and effectiveness of an internal iliac artery balloon occlusion catheter in surgery for large cervical uterine fibroids. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(4):502-507.
17. Ishidera Y, Furugori M, Hirata G, Wakabayashi R, Shigeta H, Yoshida H. Total laparoscopic hysterectomy for anterior cervical myoma: possible significance of presurgical assessment by magnetic resonance imaging. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2021;10(1):61-64.
18. Simon V, Bergeron MÈ, Lamarre A, Laberge P, Maheux-Lacroix S. Is an abdominal cerclage indicated with a cervical myomectomy? A case report. *Case Rep Womens Health*. 2021;32:e00345.
19. Takeda S, Ota T, Kaneda H, Terao Y, Kuwatsuru R. Abdominal myomectomy for huge uterine myomas with intra-arterial balloon occlusion: Approach to reduce blood loss. *Surg J (N Y)*. 2019;6(Suppl 1):S11-S21.
20. Peng K, Jiang LY, Teng SW, Wang PH. Degenerative leiomyoma of the cervix: Atypical clinical presentation and an unusual finding. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(2):293-5.
21. Taingson MC, Adze JA, Bature SB, Amina DM, Caleb M, Amina A. Vaginal myomectomy of a huge prolapsed cervical leiomyoma. *Arch Int Surg*. 2016;6:127-9.
22. Zhang J, Zou B, Wang K. Spontaneous expulsion of a huge cervical leiomyoma from the vagina after cesarean: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11766.
23. Gundabattula SR, Bayyrapu VB, Pochiraju M, Pawar S, Gala AR. Caesarean myomectomy of a large cervical fibroid. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):859-861.
24. Chen M, Li J, Yin X, Yao L. Laparoscopic radical pelvic dissection for safely removing a large cervical myoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):633-634.
25. Peker N, Gündoğan S, Şendağ F. Laparoscopic management of huge cervical myoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(3):345-346.

## REVIUL LITERATURII

© ECATERINA GORCEAG, ANGELA MARIAN-PAVLENCO, ZINAIDA ALEXA

ECATERINA GORCEAG, ANGELA MARIAN-PAVLENCO, ZINAIDA ALEXA

# REVIUL UNOR RECOMANDĂRI ALE ASOCIAȚIEI AMERICANE PE GLANDA TIROIDĂ-2017 PENTRU DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT AL PATOLOGIEI TIROIDIENE ÎN TIMPUL SARCINII ȘI ÎN PERIOADA POST-PARTUM

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Patologia glandei tiroide în timpul sarcinii este o problemă clinică comună cu o importanță majoră pentru populația fertilă. Sarcina are un impact semnificativ asupra funcției glandei tiroide. Dimensiunile glandei tiroide în timpul sarcinii se măresc cu 10% în regiuni cu alimentația suficientă cu iod, și de la 20% până la 40% în țările unde este stabilită carența de iod. Producția de hormoni tiroidieni, tiroxină (T4) și triiodotironină (T3) crește cu aproape 50% în combinație cu o creștere separată de 50% a necesității zilnice de iod. Aceste schimbări fiziologice au loc la femeile sănătoase, dar disfuncția apare la gravide din cauza proceselor patologice la nivelul glandei tiroide. În anul 2017 a fost publicat ghidul ATA- ultima versiune revizuită, care a inclus 97 de recomandări pentru medici ginecologi și medici endocrinologi privind diagnosticul și managementul patologiei tiroidiene în timpul sarcinii și după naștere. Acest ghid reprezintă un instrument important și comod pentru determinarea grupurilor de risc, stabilirea diagnosticului la timp și managementul corect a disfuncției tiroidiene în timpul sarcinii și în perioada post-partum. Din 11 categorii de recomandări în acest articol s-au descris toate, cu excepția categoriilor 6 și 7-tireotxicoza, gușa nodulară și cancerul tiroidian în timpul sarcinii.

### Categoriile de recomandări:

1. Aprecierea funcției glandei tiroide în timpul sarcinii.
2. Statutul nutrițional cu iod în timpul sarcinii.
3. Anticorpii către glanda tiroidă și complicațiile sarcinii.
4. Influența patologiei tiroidiene asupra fertilității și tehnicilor de reproducere asistată.
5. Hipotiroidismul și sarcina.
8. Recomandările ce țin de făt și nou-născut.
9. Patologia tiroidiană și lactația.
10. Tireoidită post-partum.
11. Screening pentru patologia tiroidiană înainte și în timpul sarcinii.

### I. Aprecierea funcției glandei tiroide în timpul sarcinii.

**Recomandare 1.** În măsura posibilității, se recomandă ca valorile de referință pentru TSH în diferite trimestre de sarcină să fie determinate pentru populații locale. Valorile de referință trebuie să fie determinate doar la gravide fără anamneza de patologie tiroidiană, fără deficit de iod și cu statutul negativ de anticorpi.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 2.** Determinarea concentrației T4 liber prin metode indirecte imunometrice în timpul sarcinii sunt influențate de unii factori care pot denatura rezultatele. Totodată rezultatele variază în dependență de diferite test-sisteme. Aprecierea concentrației T4 în timpul sarcinii necesită aplicarea intervalelor specifice trimestriale și specifice metodologic.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 3.** Pentru aprecierea funcției glandei tiroide, mai ales în a 2-a jumătate a sarcinii, se recomandă determinarea concentrației T4 total, luând în considerație valorile de referință. Aprecierea mai corectă a T4 liber poate fi determinată cu ajutorul calculului indicelui de T4 liber.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

### II. Statutul nutrițional cu iod în timpul sarcinii

**Recomandare 4.** Mediana concentrației iodului în urină poate fi folosită pentru aprecierea statutului nutrițional cu iod în populația locală, dar aprecierea iodului în urină în 24 de ore la indivizi aparte nu poate fi folosită ca metodă de apreciere iodnutriției în populație.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 5.** Toate gravidele trebuie să consume zilnic aproximativ 250 mcg de Iod. Pentru atingerea acestei doze, trebuie de elaborat strategiile locale în dependență de regiunea geografică.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 6.** În majoritatea regiunilor, inclusiv și SUA femeilor care își planifică sarcina sau deja sunt gravide se recomandă administrarea suplimentară de 150 mcg de iodură de potasiu. Se recomandă administrarea acestuia cu 3 luni înainte de sarcină.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 7.** În țările cu nivelul economic scăzut, unde sarea iodată nu este accesibilă, iod-profilaxia la gravide și la femei în perioada reproductivă poate fi efectuată prin administrarea de 400 mg de ulei iodat ca o măsură de urgență. Această măsură nu poate fi folosită ca una de lungă durată, mai ales în regiuni, unde pot fi aplicate alte metode de profilaxie.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 8.** Nu este nevoie de a efectua iod-profilaxia la gravide care primesc tratament pentru hipertiroidism sau la gravide care administrează terapia hormonală de substituție cu levotiroxina (L-T4) în legătură cu hipotiroidism.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 9.** Administrarea excesivă de iod în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția pregătirii pentru tratament chirurgical în caz de boala Basedow. Trebuie întotdeauna să apreciem riscuri și beneficii când indicăm gravidelor complexurile cu doze excesive de iod.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 10.** Trebuie evitată doza zilnică mai mult de 500 mcg obținută în total din alimentație și suplimente alimentare din cauza unui risc crescut de dezvoltare a patologiei tiroideene la făt.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

### III. Anticorpii către glanda tiroidă și complicațiile sarcinii

**Recomandare 11.** La femei cu funcția glandei tiroide în limitele normei, dar cu statut autoimun pozitiv (anti TPO, anti TG) se recomandă determinarea TSH la momentul confirmării sarcinii, și în continuare la fiecare 4 săptămâni în prima jumătate a sarcinii.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 12.** Nu se recomandă administrarea selenului gravidelor cu titrul înalt de anticorpi.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 13.** Nu se recomandă terapia intravenoasă cu imunoglobuline femeilor cu eutiroidism și avort spontan în anamneză.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 14.** Nu există date științifice ce confirmă scăderea riscului de avort spontan în caz de administrarea L-tiroxinei pentru gravide cu anticorpi pozitivi. Dar

această indicație poate fi folosită la femeile cu avort habitual în anamneză, luând în considerație un efect potențial pozitiv cu un risc minim. În acest caz L-T4 se indică în doza inițială de 25-50 mcg.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 15.** Nu există date științifice pentru prevenirea nașterii premature în caz de administrarea L-tiroxinei gravidelor cu anticorpi pozitivi.

*Recomandarea absentă, dovezi insuficiente.*

### IV. Influența patologiei tiroidiene asupra fertilității și tehnicilor de reproducere asistată

**Recomandare 16.** Determinarea concentrației TSH se recomandă la toate femeile cu infertilitate.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 17.** Femeilor cu infertilitate și cu semne de hipotiroidism clinic se recomandă tratament cu L-T4.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 18.** Există dovezi insuficiente pentru faptul că terapia cu L-T4 crește fertilitatea la femei cu hipotiroidism subclinic cu statut autoimun negativ care planifică sarcina natural (dar nu prin metoda FIV). Totodată, terapia cu L-T4 poate fi recomandată cu scopul prevenirii agravării hipotiroidismului în caz de survenirea sarcinii.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 19.** Există dovezi insuficiente pentru faptul că terapia cu L-T4 crește fertilitatea la femeile negravide cu eutiroidism și statutul autoimun pozitiv care planifică sarcina natural (dar nu prin metoda FIV). Terapia cu L-T4 în cazul dat nu poate fi recomandată.

*Recomandarea absentă, dovezi insuficiente.*

**Recomandare 20.** Femeilor cu hipotiroidism subclinic care își planifică sarcina prin metoda FIV sau ICSI, se recomandă terapia hormonală de substituție cu L-T4. Scopul terapiei este obținerea limitei de sus al TSH - 2,5 mUI/l.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 21.** Există dovezi insuficiente că terapia cu L-T4 la femeile eutiroidice cu statut autoimun pozitiv îmbunătățește rezultatele perinatale. Totodată terapia cu L-T4 la femei eutiroidice și statutul autoimun pozitiv poate fi indicată, pentru că poate duce la un beneficiu potențial având un risc minim. În acest caz L-T4 se indică în doza inițială de 25-50 mcg.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 22.** Nu se indică terapia cu glucocorticoizi femeilor eutiroidice și statutul autoimun pozitiv care se pregătesc pentru tehnologii de reproducere asistată.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 23.** Aprecierea funcției glandei tiroide

trebuie să aibă loc înainte sau cu 1-2 săptămâni după hiperstimularea ovariană controlată, pentru că aprecierea rezultatelor hormonale în timpul stimulării poate fi complicată pentru interpretare.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 24.** La gravide la care sarcina a survenit ca rezultat al hiperstimulării ovariene, determinarea concentrației TSH și administrarea L-T4 se face în baza la recomandări, stipulate în capitolul V. La femeile negravidă cu o creștere ușoară a TSH după hiperstimulare ovariană se recomandă aprecierea repetată a acestuia peste 2-4 săptămâni, pentru că acest indice poate să se normalizeze spontan.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

## V. Hipotiroidismul și sarcina

**Recomandare 25.** Hipotiroidismul în timpul sarcinii este definit ca creșterea TSH mai sus de cifrele de referință specifice sarcinii.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 26.** Valorile de referință ale TSH specifice sarcinii se determină în felul următor.

- Dacă este posibil, valorile de referință trimestriale specifice trebuie determinate pentru gravide într-o populație anumită în dependență de zona geografică. Aceste valori se determină la gravidele fără patologia glandei tiroide, cu statut autoimun negativ și fără carența nutrițională de iod.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

- Dacă acest lucru este imposibil, atunci valorile de referință pentru TSH vor fi preluate la o populație asemănătoare cu folosirea tot acelor metode de apreciere a concentrației TSH.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

- Dacă nu este posibilă determinarea TSH la populația locală sau asemănătoare, atunci valoarea de TSH ~ 4,0 mIU/l poate fi folosită. În majoritatea cazurilor limita de sus pentru TSH la gravide se calculează ca scăderea 0,5mIU/l din valoarea limitei de sus.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 27.** Hipotiroidismul clinic în timpul sarcinii necesită terapie hormonală de substituție.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 28.** Gravidele cu TSH mai mare de 2,5 mIU/l necesită aprecierea statutului autoimun.

**Recomandare 29.** Tactica în caz de hipotiroidism subclinic:

**A.** Terapia cu L-T4 se recomandă:

-în caz de statut autoimun pozitiv și TSH mai mare decât valorile de referință (vezi Recomandare 1).

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

-AntiTPO negativ, dar TSH  $\geq$  10,0 mIU/l.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate scăzută.*

**B.** Terapia cu L-T4 poate fi recomandată:

- în caz de statut autoimun pozitiv și TSH mai mare decât valorile de 2,5 mIU/l, dar mai mic decât limita superioară stabilită pentru gravide.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

-în caz de statut autoimun negativ, dar cu valorile TSH mai sus de limita superioară stabilită pentru gravide, dar mai joasă de 10 mIU/l.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**C.** Terapia cu L-T4 nu se recomandă:

În caz de statut autoimun negativ cu un TSH în limitele normei (mai jos de limita superioară stabilită pentru gravide, sau mai jos de 4,0 mIU/l în caz dacă aceste valori nu sunt determinate).

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 30.** Hipotiroxinemia izolată nu necesită tratament hormonal de substituție în timpul sarcinii.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 31.** Terapia hormonală de substituție în timpul sarcinii presupune administrarea perorală a L-T4. Alte medicamente, cum ar fi triiodtironina sau extracte ale glandei tiroide nu se recomandă.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 32.** Cum și în grupul general de pacienți cu hipotiroidism, scopul terapiei hormonale de substituție în timpul sarcinii este obținerea unui TSH la limita inferioară a valorilor de referință. Dacă acesta lipsește, scopul principal este obținerea unei concentrații TSH < 2,5 mIU/l.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 33.** La gravide cu hipotiroidismul manifest și cel subclinic (care administrează sau nu terapia hormonală de substituție), dar și la femei care sunt în grup de risc pentru a dezvolta hipotiroidismul subclinic (pacientele eutiroide cu statut autoimun pozitiv, post-hemitiroidectomie, sau care au administrat tratament cu iod radioactiv), se recomandă determinarea concentrației TSH aproximativ la fiecare 4 săptămâni până la mijlocul sarcinii și cel puțin o dată la 30 de săptămâni.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 34.** Femeile de vârstă reproductivă care administrează terapia hormonală de substituție în legătură cu hipotiroidism, trebuie preîntâmpinate, că în caz de survenirea sarcinii, necesitatea în L-T4 poate să crească. Această categorie de femei trebuie să se adreseze la medic din momentul survenirii sarcinii sau suspecției la aceasta.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 35.** Femeile cu hipotiroidism care administrează terapia hormonală de substituție și

planifică o sarcină, valorile TSH trebuie determinate preconcepțional. Doza de L-T4 trebuie corectată în așa mod, ca nivelul de TSH să atingă valorile <2,5 mIU/l.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 36.** Femeile cu hipotiroidism care administrează terapia cu L-T4 în caz de constatarea sarcinii (de exemplu, testul la sarcină pozitiv), trebuie să-și mărească de sinestătător doza de L-T4 cu 20-30% și să anunțe medicul despre această situație. Această majorare corespunde administrării suplimentare a încă două pastile de doză zilnică de L-T4 pe săptămână.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 37.** Doza de L-T4 după naștere trebuie micșorată până la doza administrată preconcepțional. Se recomandă determinarea concentrației TSH peste 6 săptămâni după naștere.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 38.** Unele femei care au început administrarea terapiei cu L-T4 în timpul sarcinii, nu vor necesita prelungirea terapiei după naștere. Asta este posibil atunci când doza de L-T4 în timpul sarcinii nu a fost mai mare decât 50 mcg pe zi. În caz de anularea terapiei, nivelul de TSH trebuie determinat peste 6 săptămâni după naștere.  
*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 39.** Gravidele cu hipotiroidismul compensat vor necesita doar monitorizarea funcției tiroidiene (nu vor avea nevoie de investigații suplimentare: ecografie, teste antenatale, analiza sângelui ombilical), doar dacă aplicarea altor metode de investigații va fi necesară în legătura cu alte indicații. Fac excepție femeile care au suportat tiroidectomie sau terapia cu <sup>131</sup>I și care au nevoie de determinarea titrului de anticorpi către receptorul TSH.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

### VIII. Recomandările ce țin de făt și nou-născut

**Recomandare 71.** Date despre patologia tiroidiană la gravida în anamneza, administrarea tireostaticelor (tiamazol, propiltiouracil), disfuncția tiroidiană sau titrul înalt de anticorpi către rTSH în timpul sarcinii trebuie raportate medicului neonatolog sau pediatru.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 72.** În caz de forma gravă, progresivă sau complicată din punctul de vedere diagnostic al patologiei tiroidiene la gravidă sau la făt se recomandă consultația neonatologului sau a endocrinologului-pediatru în timpul sarcinii. În celelalte cazuri consultul va necesita copilul nou-născut.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 73.** Toți copiii nou-născuți trebuie să fie supuși unui screening la hipotiroidism prin determinarea

valorilor TSH în pată uscată de sânge, de obicei la a 2-5-a zi după naștere.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

### IX. Patologia tiroidiană și lactație

**Recomandare 74.** Având în vedere că hipotiroidismul poate avea un impact negativ asupra lactației se recomandă determinarea TSH pentru aprecierea funcției tiroidiene la femei cu cauza neclară de lipsă sau scăderea lactației.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 75.** Se recomandă administrarea terapiei hormonale de substituție la femei care alăptează sau planifică alăptarea, având în vedere impactul negativ al hipotiroidismului clinic și subclinic asupra alăptării.  
*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 76.** Influența tireotoxicozei materne asupra alăptării nu este clară. Respectiv, actualmente nu este elaborată recomandarea în privința tratamentului tireotoxicozei la femeile care alăptează.

*Recomandarea absentă, dovezi insuficiente.*

**Recomandare 77.** Este interzisă administrarea <sup>131</sup>I în timpul alăptării. În caz de necesitatea efectuării scintigrafiei cu <sup>131</sup>I, alăptarea trebuie să fie anulată, dar poate fi reîncepută peste 3-4 zile după investigație.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 78.** Luarea deciziei în privința terapiei tireotoxicozei la femeile care alăptează se bazează pe tot aceleași principii ca și pentru femei care nu alăptează, excepție fiind situația cu ameliorarea lactației.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 79.** În caz dacă femeia care alăptează are nevoie de tratament cu tireostatică, poate fi indicată terapia cu tiamazol (doza maximă 20 mg/zi), sau cu propiltiouracil (doza maximă 450 mg/zi). Având în vedere că ambele medicamente pătrund în laptele matern, este necesar să fie indicată doza minim-efectivă.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 80.** Copiii alăptați de femei care administrează tireostatică, trebuie să fie supuși unei monitorizări de creștere și de dezvoltare adecvată în cadrul unui control pediatric de rutină.  
*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 81.** Toate femeile care alăptează necesită 250 mcg de iod pe zi.  
*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 82.** Femeile care alăptează necesită administrarea suplimentară a 150 mcg de iod în fiecare zi. Este optimă administrarea iodurii de potasiu (este o parte componentă a complexurilor de polivitamine), pentru că kelpul și medicamente pe baza de alge marine



conțin o cantitate nedeterminată de iod.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 83.** În caz de carența gravă de iod, în regiuni unde lipsește iodarea sării, femeilor care alăptează li se recomandă administrarea unică a 400 de mg de ulei iodat deodată după naștere.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 84.** În timpul sarcinii și în perioada de alăptare trebuie evitată administrarea iodului în doza mai mare de 500-1100 mcg pe zi, pentru că administrarea dozei excesive de iod poate să se complice cu hipotiroidismul nou-născutului.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

## X. Tireoidită postpartum

**Recomandare 85.** La toate pacientele cu depresie, inclusiv cu depresia post-partum, este necesară aprecierea funcției glandei tiroide.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 86.** În timpul fazei tireotoxice a tireoiditei post-partum, în caz de prezența semnelor clinice, se recomandă administrarea  $\beta$ -adrenoblocanților. Medicamente de elecție în timpul alăptării sunt propranolol și metoprolol în doze minim-efective, care permit să cupeze semnele clinice. De obicei acest tratament este necesar pentru câteva săptămâni.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 87.** Nu se recomandă administrarea tireostaticelor în perioada tireotoxică a tireoiditei post-partum.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 88.** Se recomandă aprecierea nivelului de TSH la fiecare 4-8 săptămâni după finisarea fazei tireotoxice a tireoiditei post-partum cu scopul diagnosticării la timp a fazei de hipotiroidie.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 89.** L-tiroxina se recomandă în faza de hipotiroidie a tireoiditei post-partum. Dacă nu a fost indicată terapia, atunci se recomandă testarea TSH la fiecare 4-6 săptămâni până la normalizarea funcției glandei tiroide. L-tiroxină se indică în caz, dacă femeia planifică o nouă sarcină sau dacă la momentul actual alăptează.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 90.** Terapia cu L-tiroxină indicată în faza de hipotiroidie a tireoiditei post-partum trebuie să continue timp de 12 luni. Tratamentul nu se anulează dacă femeia planifică sarcina sau este însărcinată.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate scăzută.*

**Recomandare 91.** Se recomandă aprecierea anuală a valorilor TSH la femeile cu tireoidită post-partum

în anamneză cu scopul diagnosticării precoce a hipotiroidismului constant.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 92.** Nu se recomandă și nu a fost demonstrată eficiența administrării L-tiroxinei și preparatelor cu iod femeilor-purtătoare de anticorpi către glanda tiroidă.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

## XI. Screening pentru patologia tiroidiană înainte și în timpul sarcinii

**Recomandare 93.** Nu există dovezi suficiente pro sau contra screeningului mondial pentru TSH la termeni precoci de gestație.

*Recomandarea absentă, dovezi insuficiente.*

**Recomandare 94.** Nu există dovezi suficiente pro sau contra screeningului mondial pentru TSH pentru femei care planifică sarcina. Excepție fac doar purtătoare de anticorpi către glanda tiroidă și cele care planifică o metodă de reproducere asistată.

*Recomandarea absentă, dovezi insuficiente.*

**Recomandare 95.** Nu se recomandă screeningul mondial pentru determinarea T4 liber la gravide.

*Recomandarea slabă, dovezi de calitate moderată.*

**Recomandare 96.** Se recomandă colectarea anamnezei la fiecare gravidă în cadrul primei vizite în privința patologiei tiroidiene și administrării L-tiroxinei sau terapiei cu tireostatice.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate înaltă.*

**Recomandare 97.** Determinarea concentrației TSH se recomandă la toate gravidele care au factori de risc:

1. Disfuncția tiroidiană în anamneză sau semne de hipotiroidism (tireotxicoză);
2. Prezența anticorpilor către glanda tiroidă sau gușă nodulară;
3. Iradierea regiunii capului și gâtului în anamneza; intervenții chirurgicale la nivelul glandei tiroide;
4. Vârsta mai mare de 30 de ani;
5. Diabet zaharat de tip I sau altă patologie autoimună;
6. Avort spontan, naștere prematură, infertilitate în anamneză;
7. Sarcina multiplă în anamneză;
8. Anamneza familială de maladii autoimune ale glandei tiroide sau disfuncția tiroidiană în anamneza familială.
9. Obezitate morbidă ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ );
10. Administrarea amiodaronei sau de litiu, sau administrarea recentă a substanțelor de contrast ce conțin Iod;
11. Regiunile geografice cu deficit moderat și sever de Iod.

*Recomandarea puternică, dovezi de calitate moderată.*

Toate recomandările ghidului ATA-2017 pe diagnostic și managementul patologiei tiroidiene în timpul sarcinii și în perioada post-partum sunt bazate pe dovezi. Aceste paradigme optime oferă medicilor-endocrinologi și ginecologi posibilitatea în luarea unei decizii corecte ce ține de managementul acestei patologii. Pentru elaborarea unei strategii autohtone în Republica Moldova, este necesar să aplicăm aceste recomandări în practica medicală cu scopul elaborării unui ghid individual și specific pentru țara noastră.

#### **BIBLIOGRAFIE:**

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

2. Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; email: walfad@mail.ru.

CHIRIL GRECU, VICTOR PETROV, IGOR OPALCO, VALERIU PĂDURE

## ROLUL METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN SARCINĂ

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Cuvinte-cheie:** sarcină, metabolismul lipidic.

Sarcina este o stare neobișnuită a femeii în care aproape toate sistemele materne sunt modificate dramatic pentru a asigura menținerea și dezvoltarea fătului, *in utero*.

Deși sarcina este unică în multe privințe și mai ales în ceea ce privește limitarea timpului. Sarcina este o stare temporară cu un punct de debut definit și o încheiere la fel de definitivă.

Deoarece există atât de multe schimbări specifice sistemului în cursul sarcinii, este dificil să se dezvolte o imagine fiziologică de ansamblu. Există, însă, o serie de stări fiziologice adaptive bine descrise care produc schimbări în sistemele umane similare cu cele observate în sarcină. Aceste stări adaptive pot fi utilizate ca modele sau construcții pentru a ajuta la integrarea diverselor modificări în sistemele fiziologice care apar pe parcursul gestației normale. Printre stările fiziologice care produc modificări de adaptare similare cu cele observate în sarcină se numără prezența unei fistule arteriovenoase de dimensiuni moderate, aclimatizarea la încălzirea crescută a mediului inconjurător sau intern cu ajustările la nivelurile crescute ale progesteronului circulant.

În general, pare puțin probabil ca un oarecare model să poată fi invocat pentru a explica modificările variate care au loc la femeie pe parcursul gestației. Este mai probabil ca toate aceste mecanisme să contribuie, împreună cu alți factori încă neidentificați, la numeroase schimbări care constituie modificările fiziologice asociate cu gestația normală la om. Cu toate acestea, construcțiile descrise permit transformarea sistemelor individuale într-o imagine de ansamblu mai coerentă.

### **Modelul I: Sarcina ca fistula arteriovenoasă**

În 1938, Burwell și asociații<sup>1</sup> au sugerat că există asemănări puternice între modificările fiziologice observate în sarcina normală și cele văzute la pacienții cu fistule arteriovenoase mari. Pacienții cu dializă renală cronică, care au șunturi periferice construite în scopuri de dializă, au, de obicei, un debit în șunturile lor de aproximativ 600 ml / minut<sup>2</sup>. Deoarece debitele uteroplacentare la termen (aproape 600 ml / minut) sunt în esență aceleași cu cele din șunturi produse artificial, nu este surprinzător că există similitudini între modificările cardiovasculare la pacienții evocați și modificările cardiovasculare la femeia însărcinată, mai ales când se apropie de termen.

În ambele circumstanțe există dovezi de circulație periferică crescută, scăderea rezistenței periferice, creșterea frecvenței cardiace, creșterea debitului cardiac

și creșterea volumului plasmatic. Acest model particular poate fi folosit pentru a explica o serie de alte modificări legate nu în mod direct de mecanismul de evitare, ci de modificările secundare produse de circulația periferică crescută, cum ar fi creșterea fluxului de plasmă renală și modificările fiziologice asociate cu perfuzia renală crescută.

### **Modelul II: Sarcina ca stare de adaptare la căldură**

Abrams și alții<sup>3</sup> au arătat că există un gradient de temperatură considerabil între mamă și făt. Măsurătorile de temperatură efectuate aortic și la urechea femeii însărcinată indică faptul că temperatura miezului fetal o depășește pe cea a mamei cu 0,5° C, ceea ce reprezintă o cantitate semnificativă. Termodinamica și fizica transferului de căldură sugerează că, din cauza acestei diferențe de temperatură, fluxul de căldură de la făt la mamă este relativ constant. Drept urmare, organismul matern trebuie să-și ajusteze sistemul de termoreglare pentru a permite pierderea crescută de căldură în mediu. În afară de considerente fizice, necesitatea ajustărilor termoregulatorie materne este sugerată de observația că mamiferele homeoterme funcționează într-un interval foarte restrâns de temperaturi interne. Extremele în ambele direcții produc modificări semnificative ale funcției sistemelor fundamentale responsabile pentru întreținerea vieții<sup>4</sup>.

### **Modelul III: Sarcina ca stare hiperprogestională**

Odată cu debutul gestației normale, toate sistemele materne sunt supuse creșterii nivelului de progesteron circulant. La început corpul luteum al sarcinii, iar mai târziu placentă, produc cantități mari din acest hormon. La termen, nivelurile serice pot fi de 2,5 ori mai mari decât cele considerate normale la femeile menstruate.

Temperatura corporală bazală crescută și modificările dinamicii musculare netede a uterului, a sistemului vascular, a sistemului urinar, a sistemului gastrointestinal și a sistemului respirator în sarcină au fost adesea explicate pe baza creșterii nivelului de progesteron seric. Mecanismul propus pentru a explica multe dintre aceste modificări se referă la efectul progesteronului asupra gradientului electrochimic la nivelul membranei celulare a fibrelor musculare netede individuale<sup>5,6</sup>. Conform acestei ipoteze, progesteronul acționează pentru hiperpolarizarea membranei celulare, deprimând potențialul electric în repaus la membrană la un nivel sub cel al pragului normal de activare. Acest lucru pune eficient mușchiul în repaus, deoarece sunt necesare niveluri mult mai mari

de stimulare pentru a produce depolarizarea și contracția musculară ulterioară. Scăderea tonusului și scăderea generală a activității contractile se observă în majoritatea structurilor care depind de mușchiul neted pentru acțiunea lor. Aceasta include uterul, intestinul, sistemul respirator, ureterele și sistemul vascular periferic<sup>7</sup>.

Extinderea volumului spațiului intravascular, scăderea rezistenței periferice, creșterea frecvenței cardiace și o serie de alte modificări asociate cu starea gravidă ar putea fi teoretic explicate pe baza efectului progesteronului asupra mușchiului neted.

În general, pare puțin probabil ca un singur model să poată fi invocat pentru a explica modificările variate care au loc la femeia umană pe parcursul gestației. Este mai probabil ca toate aceste mecanisme să contribuie, împreună cu alți factori încă neidentificați, la numeroase schimbări care constituie modificările fiziologice asociate cu gestația normală a omului. Cu toate acestea, fiecare model îl ajută pe clinician să anticipeze și să integreze schimbările în multe dintre sistemele modificate. Construcțiile descrise permit transformarea sistemelor individuale într-o imagine de ansamblu mai coerentă.

Foarte impresionant este faptul că în țesutul adipos se produce metabolismul intens și complet al hormonilor steroizi (activarea, conversia și inactivarea steroizilor), care este susținută de capacitatea sa de a asigura toate enzimele necesare. De exemplu, datorită sintezei aromatizatei P450, țesutul adipos asigură un grad ridicat de conversie a androgenilor (androsterona, testosteronul) în estrone și estradiol. Acest proces este însoțit de o acumulare semnificativă de estradiol în țesutul adipos. O altă caracteristică importantă a țesutului adipos este capacitatea sa de a sintetiza peptide cu activitate hormonală și receptori care pot percepe semnalele lor. Prima adipokină descoperită recent a fost leptina, care are capacitatea să metabolizeze diverși compuși în țesutul adipos. În raport cu problema sindromului metabolic, este important să se indice capacitatea sa de a induce dezvoltarea IR în concentrații crescute, de a suprima secreția de insulină, ceea ce asigură o scădere semnificativă a toleranței la glucoză. Producția de leptină este controlată de mulți factori. Deci, glucocorticoizii, insulina, estrogenii și unele citokine, de exemplu TNF- $\alpha$ , îmbunătățesc biosinteza leptinei. Pe de altă parte, hormonul de creștere, acizii grași liberi și androgenii reduc formarea acestuia.

Structura acestui fenomen este complexă și multicomponentă, multe dintre componentele sale încă nu au fost suficient studiate. Dar chiar și astăzi se poate presupune că secreția inadecvată a hormonului de creștere ca răspuns la stresul alimentar, creșterea lipolizei și hiperlipidemia rezultată asigură condițiile în care se dezvoltă o scădere a sensibilității receptorilor de insulină a țesutului adipos și muscular la efectele insulinei. Dezvoltarea rezistenței la insulină, hiperinsulinemie, al cărui echivalent clinic este sindromul metabolic.

Hiperlipidemia, datorată hiperinsulinemiei crește tendința de agregare a trombocitelor, ceea ce duce la intrarea

factorului de creștere a trombocitelor în circulație. Mediul metabolic format din cauza hiperinsulinemiei, care se caracterizează printr-un conținut ridicat de glucoză, acizi grași, lipide și factori de creștere, servește ca o sursă puternică de energie care stimulează proliferarea celulelor.

În baza rezultatelor a mai multor ani de cercetări de laborator și clinice efectuate în laboratorul lui Dilman V. M., autorul ia în considerare tiparele modificărilor legate de vârstă în cele trei homeostate principale ale corpului la om: energie, adaptativă și reproductivă. Conform acestui model, formarea funcției acestor homeostazii, funcționarea și stingerea lor odată cu înaintarea în vârstă apar conform unui singur mecanism cheie. Se bazează pe o scădere legată de vârstă a sensibilității hipotalamusului (o creștere a pragului său) la efectele reglatoare ale semnalelor periferice. Pe exemplul unui homeostat de reproducere, arată scăderea treptată a gradului de sensibilitate a nucleilor hipotalamici, asociată vârstei care influențează estradiolul, ceea ce necesită o creștere treptată a intensității acestui semnal, astfel încât să se realizeze un mecanism de comunicare, adică feedback pozitiv, „eliberarea” de LH, provocând o ruptură a foliculului dominant și a ovulației. În consecință, acest mecanism rămâne o condiție stabilă pentru reproducere. Cu toate acestea, odată cu vârsta, din cauza creșterii continue a pragului de sensibilitate al hipotalamusului la influența estrogenului, chiar și un stimul estrogenic crescut devine deficitar exact pentru implementarea mecanismului feedback pozitiv și, ca urmare, apare o stare anovulatorie constantă cu următoarea dezvoltare a amenoreei legate de vârstă (postmenopauză). Trebuie subliniat faptul că lanțul tulburărilor metabolice ale homeostazei sunt asociate cu dezvoltarea energiei. În procesul de ontogeneză, s-a demonstrat că are un caracter comun și poate fi urmărit ca exemplu la toate speciile de mamifere<sup>8</sup>.

#### **Metabolismul lipidic în sarcina fiziologică**

Acumularea maternă de depozite de grăsime și hiperlipidemia sunt cele două modificări principale ale metabolismului lipidic care apar în timpul sarcinii<sup>9</sup>.

Mai mult, acizii grași esențiali (EFA) și acizii grași polinesaturați cu lanț lung (LCPUFA) sunt necesari pentru creșterea și dezvoltarea fetală și trebuie să fie obținuți din circulația maternă.

Acumularea de grăsime în depozitele materne are loc în primele două treimi ale gestației. Hiperfagia maternă crește disponibilitatea substraturilor, care împreună cu niveluri mai ridicate de insulină și chiar o sensibilitate crescută la insulină în timpul sarcinii timpurii, are ca rezultat o lipogeneză crescută<sup>10</sup>. Un al doilea factor care pare să contribuie la acumularea de depozite de grăsime în timpul sarcinii timpurii este activitatea crescută a lipazei lipoproteice din țesutul adipos (LPL)<sup>11</sup>. Această enzimă, ancorată în forma sa activă în endotelul capilar al țesuturilor extrahepatice, hidrolizează TAG care circulă în plasmă sub formă de lipoproteine bogate în TAG (adică, chilomicroni și VLDL), precum și produsele hidrolitice, acizii grași și glicerolul, sunt preluate în cea mai mare par-

te de țesutul subiacent<sup>12</sup>. În acest fel, activitatea LPL fiind o condiție prealabilă pentru absorbția acizilor grași din TAG circulant de către țesutul adipos, creșterea acesteia în timpul sarcinii timpurii ar contribui, de asemenea, la acumularea de lipide în depozitele maternelor. Creșterea acumulării depozitelor de grăsime se oprește sau chiar scade în ultima treime a gestației<sup>13</sup>, ca o consecință atât a activității lipolitice a țesutului adipos îmbunătățit (vezi mai târziu), cât și a activității scăzute a LPL a țesutului adipos. S-a constatat la femeile însărcinate târziu că activitatea LPL postheparină scade în timpul celui de-al treilea trimestru de gestație, iar studiile efectuate la șobolani gravide târziu au constatat că o astfel de modificare corespunde unei scăderi a activității enzimei în țesutul adipos<sup>10</sup>. Astfel, starea anabolică prezentă în țesutul adipos în timpul sarcinii timpurii trece la o defalcare netă a lipidelor maternelor, care coincide cu cea mai mare rată de creștere a fătului.

#### **Rolul ML în evoluția sarcinii și a dezvoltării fătului;**

Pe baza importanței lipidelor maternelor pentru dezvoltarea fetală, acest articol trece în revistă schimbările majore ale metabolismului lipidelor care apar în timpul sarcinii normale și implicațiile acestora în dezvoltarea fetală. Deși modificarea lipidelor și lipoproteinelor serice a fost investigată în mod exhaustiv în timpul și după sarcină, modificările relative înregistrate variază foarte mult între diferite studii.<sup>14</sup>

Metabolizarea lipidelor se schimbă foarte mult în timpul sarcinii fiziologice<sup>15,16</sup> dar modul în care aceste modificări afectează depunerea lipidelor în țesutul adipos al fătului și ulterior creșterea nu este înțeleasă complet. Disponibilitatea de substraturi pentru făt depinde de concentrarea lor în circulația maternă și în măsura în care sunt transportate transplacentar. Sarcina fiziologică este asociată cu o serie largă de adaptări metabolice care pot influența, de asemenea, metabolismul lipidelor și lipoproteinelor. Creșterea fătului depinde de factori metabolici materni<sup>14</sup>. În timpul gestației, mama trebuie să își adapteze propriul metabolism pentru a menține continuu extragerea nutrienților prin placentă pentru a susține dezvoltarea fătului. E bine știut, cantitativ, glucoza și aminoacizii sunt substanțele nutritive care traversează placentă în cantități mai mari și fătul este în dependență continuă de acești compuși. Glucoza fiind utilizată de către făt ca principalul substrat oxidativ<sup>9</sup>. Deși o relație între nivelul plasmatic matern de glucoză și creșterea fetală a fost dovedit atât la gravida sănătoasă cât și la femeia cu diabet<sup>17,18</sup>, există și rapoarte în care nu a fost găsită această corelație<sup>19,20</sup> care indică faptul că și alți factori pe lângă disponibilitatea glucozei contribuie activ la creșterea fătului. Placentă este practic impermeabilă la lipide, cu excepție pentru acizii grași liberi și corpii cetonic. Alternativ, deși lipidele traversează bariera placentară cu dificultate<sup>21</sup>, modificările metabolismului lipidic matern contribuie și el la dezvoltarea fetală și a fost raportat că triacilglicerolii materni (TAG) și acizii grași neesterificați (NEFA) corelează cu nivelul de lipide din sânge a cordonului ombilical și creșterea fătului<sup>22</sup>.

Modificările în metabolismul lipidic matern în timpul gestației au implicații importante pentru creșterea fetală. Două manifestări marcante ale modificării metabolismului lipidelor maternelor care apar în timpul gestației sunt acumularea țesutului adipos matern și dezvoltarea hiperlipidemiei maternelor<sup>23,24</sup>.

O altă alterare care contribuie la modificările anabolice prezente în țesutul adipos în timpul sarcinii timpurii este capacitatea unică a țesutului de a reutiliza intracelular glicerolul eliberat de-a lungul lipolizei. În condiții normale, activitatea neglijabilă a glicerol kinazei în țesutul adipos împiedică utilizarea glicerolului pentru sinteza glicerol-3-fosfatului și utilizarea acestuia pentru sinteza TAG. Cu toate acestea, o creștere a activității glicerol kinazei și a capacității sale ulterioare de a metaboliza glicerina a fost găsită la rozătoare în condiții de hiperinsulină emisă și acumularea crescută de grăsime, cum ar fi obezitatea<sup>10</sup>. Mai recent, s-a raportat că capacitatea in vitro a țesutului adipos de a lua nu numai glucoză, ci și glicerol și de a le converti în glicerid glicerol este îmbunătățită semnificativ la șobolani gravide de 7 zile, comparativ cu șobolani gravizi sau la sfârșitul sarcinii. Activitatea lipolitică inferioară, împreună cu capacitatea crescută a țesutului pentru sinteza glicerol-3-fosfatului pentru sinteza TAG atât din glicole, cât și din glicerina eliberată intracelular are ca rezultat o acumulare intracelulară netă de TAG. Aceste modificări combinate cu creșterea lipogenezei și a activității LPL care controlează hidroliza TAG circulant și absorbția produselor sale (NEFA și glicerol), explică acumularea sporită de depozite de grăsime care are loc în prima parte a sarcinii. Deoarece toate aceste căi sunt stimulate de insulină, se propune o reacție crescută la insulină în prezența unui răspuns crescut al celulelor b pancreatice la stimulul insulinotrop al glucozei care a fost găsit atât la femeile gravide timpurii și la șobolani ar fi principala forță motrice pentru acumularea depozitului net de grăsime în acest stadiu al sarcinii. Starea anabolică a țesutului adipos durează<sup>11</sup> în timpul sarcinii timpurii se trece la o stare catabolică netă în ultima treime a gestației, după cum arată o activitate lipolitică mai ridicată a țesutului adipos și o activitate LPL mai mică<sup>25</sup>.

Prezența unor niveluri plasmatic ridicate de hormoni placentari despre care se știe că au efecte lipolitice (de exemplu, lactogen uman placentar), o producție crescută de catecolamine secundare hipoglicemiei maternelor și starea rezistentă la insulină prezentă în acest stadiu, pare a fi responsabil pentru defalcarea netă a depozitelor de grăsime maternelor, provocând în mod constant creșteri ale nivelului plasmatic de NEFA și glicerol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină<sup>26</sup>.

Stresul oxidativ este prezent în sarcinile normale<sup>27,28</sup> și ar putea fi rezultatul hiperlipidemiei maternelor. Cu toate acestea, creșterile indicilor de stres oxidativ asupra valorilor de control au fost asociate cu rezultatul modificat al sarcinii, așa cum s-a arătat în diabet zaharat<sup>29</sup>, preeclampsie și restricție de creștere intrauterină (IUGR).<sup>30</sup>

Se știe că condițiile care restricționează sau modifică oricare dintre aceste manifestări - cum ar fi hipotiroidismul sau excesul diabetului zaharat în prima jumătate a gestației - va afecta foarte mult creșterea fetală și sfârșitul gestației, chiar dacă acestea vor fi compensate de un tratament hormonal adecvat în a doua jumătate a termenului de gestație<sup>31</sup>.

Deși nu există un consens asupra evenimentelor fiziopatologice care stau la baza stresului oxidativ în aceste condiții, s-a propus că suplimentele cu antioxidanți în timpul sarcinii pot fi benefice atât pentru mamă, cât și pentru fătul ei.

#### **Criteriile de apreciere (control) a ML (analize serologice, endocrinologice, etc.)**

Profilul lipidic este utilizat pentru a detecta afecțiuni primare și secundare ale lipidelor (hiper- sau hipolipemii) și include de obicei colesterolul total (TC), lipoproteina de înaltă densitate (HDL), triglicerida (TG), lipoproteina cu densitate mică (LDL) și lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL). Parametrii mășurați sunt colesterolul, TG și HDL, în timp ce valorile calculate sunt LDL, VLDL și un factor de risc cardiac TC / HDL<sup>32</sup>. Raportul TC / HDL este unul dintre factorii determinanți ai predispoziției la riscul de ateroscleroză, cu o valoare acceptată de <4,5 la bărbați și <5, respectiv, la femei, dincolo de care acestea sunt expuse riscului de ateroscleroză.<sup>32</sup>

Raportul TC / HDL s-a dovedit a fi, de asemenea, ridicat în hipertensiunea indusă de sarcină și pre-eclampsie, comparativ cu sarcina normală.<sup>33</sup> Hiperlipemia se referă la creșterea concentrațiilor plasmatice de TG sau colesterol, ambele expunând organismul la pericole de formare a plăcilor aterosclerotice, hipertrigliceridemia fiind mai frecventă. O parte din colesterolul organismului este derivat din aportul alimentar, dar majoritatea este sintetizată de ficat și de alte țesuturi. Un studiu realizat de Brites et al.<sup>34</sup> a arătat că riscul de boli de inimă scade cu 2-3% pentru fiecare scădere de 1% a nivelului de colesterol. Ciclul hormonal feminin este un sistem rafinat controlat, care include hipotalamusul, hipofiza, suprarenala, glanda tiroidă și țesuturile gonadale; care implică atât circuite de feedback pozitive, cât și negative. Modificările concentrațiilor hormonale ovariene în timpul ciclului menstrual s-a presupus că au legatură cu variațiile lipidelor serice lunar observate la femeile menstruante. Hormonii tiroidieni afectează nivelul hormonilor steroizi sexuali și hormonii sexuali înșiși contribuie la reglarea metabolismului lipidic.

Se știe că estrogenul și progesteronul afectează volumul plasmatic și o expansiune a volumului plasmatic contribuie la scăderea TC.<sup>35</sup> Deoarece estrogenul stimulează sinteza receptorilor LDL și scade nivelul plasmatic al LDL, ar putea reduce incidența bolilor coronariene (CHD)<sup>36</sup>. Studiul realizat de Ikepeazu et al.<sup>37</sup> a arătat o asociere între menopauză precoce și târzie și profilul lipidic al femeilor aflate în postmenopauză și relevă, de asemenea, o posibilă predispoziție către profilul lipidic nefavorabil și riscul de CHD cu progres de la vârsta timpurie la menopauză târzie. În timpul sarcinii, metabolismul matern trebuie să

satisfacă cerințele fătului în curs de dezvoltare în plus față de cerințele energetice ale mamei.<sup>38</sup>

Sarcina precoce este considerată faza anabolică, caracterizată printr-o producție hepatică crescută de trigliceride (TG) și o îndepărtare sporită a TG-urilor din circulație, ceea ce duce la o depunere crescută de grăsime în țesutul adipos matern. În schimb, sarcina târzie este denumită faza catabolică; eliberarea de acizi grași liberi din adipocite este îmbunătățită atât datorită rezistenței relative la insulină, cât și stimulării lipazei sensibile la hormoni de către hormoni placentari.<sup>38</sup> În consecință, metabolismul lipidelor materne este modificat în mod specific în timpul sarcinii. Astfel, se consideră că TG-urile crescute și acumularea de LDL în timpul sarcinii crește riscul de deteriorare endotelială<sup>39</sup>, în ciuda faptului că există o preponderență a HDL flotant în gestarea târzie. Creșterea în greutate și obiceiurile dietetice au un efect asupra metabolismului lipidic al femeilor însărcinate, în timp ce observațiile la cobai și șobolani sugerează că manipulările aportului alimentar matern în timpul gestației modifică permanent sinteza de colesterol și concentrațiile de colesterol în plasmă.<sup>40</sup> S-a raportat că dimensiunea corporală mică la naștere este asociată cu un profil lipidic aterogen (LDL- colesterol plasmatic ridicat și concentrație scăzută a colesterolului HDL)<sup>32</sup>.

Hipertrigliceridemia maternă la gestație târzie rezultă din juxtapunerea mai multor factori: lipoliza îmbunătățită a țesutului adipos facilitând disponibilitatea în ficat a substraturilor pentru sinteza trigliceridelor și contribuind la fluxul crescut de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în circulație;<sup>31</sup> hiperfagia maternă și absorbția lipidelor intestinale nemodificate crescând formarea chilomicronului din lipidele dietetice;<sup>41</sup> activitatea redusă a lipoproteinelor lipazice (LPL) în țesuturile extrahepatice (în special țesutul adipos) care nu permite o îndepărtare a trigliceridelor proporțională cu producția sporită a acestora. Se propune ca aceste modificări să fie, de asemenea, responsabile pentru compoziția modificată a VLDL la sfârșitul sarcinii. În condițiile lipsei de hrană, utilizarea glicerolului eliberat din țesutul adipos ca substrat gluconeogen preferențial și cetogenia maternă îmbunătățită garantează disponibilitatea combustibililor pentru făt. Chiar înainte de naștere, creșterea activității LPL a glandei mamare este responsabilă pentru reducerea trigliceridelor circulante și pregătește mama pentru alăptare.<sup>42</sup>

Unii investigatori au descoperit asocieri între greutatea scăzută la naștere și concentrații scăzute de HDL-colesterol sau concentrații plasmatice mari de TG, în timp ce alții au găsit o asociere între lungimea corporală scurtă la naștere sau circumferința abdominală redusă și concentrații crescute de TC, LDL-colesterol și apolipoproteină B. Aceste observații provin de obicei din studii care au implicat subiecți caucazieni, în timp ce puține informații au fost date despre femeile de alta rasă.<sup>31</sup>

#### **Dereglările ML în sarcină**

Unele studii au arătat că cea mai dramatică afectare a profilului lipidelor și lipoproteinelor în sarcina normală este trigliceridemia serică, care poate fi de două sau trei

ori mai înaltă în al treilea trimestru de sarcină în raport cu nivelurile la femeile care nu sunt însărcinate. Principiul modulator al acestei hipertrigliceridemii este estrogenul, deoarece sarcina este asociată cu hiperestrogenemie. Acest lucru coroborează cu descoperirea anterioară a Balley și colab.<sup>43</sup>, [23] care au observat o creștere progresivă a TC seric, HDL, LDL, VLDL și TG în diferite stadii ale sarcinii. Creșterea continuă înregistrată în acel studiu, cu toate acestea este în contrast cu constatarea lui Butte<sup>44</sup>, care a raportat o scădere inițială a concentrațiilor TC și LDL în primul trimestru, urmată de o creștere în trimestrul al doilea și al treilea. Rezultatele TC, de asemenea, coincid cu constatarea lui Omorogiowa A. et al.,<sup>45</sup> care au raportat creșteri semnificative continue ale TC cu avansarea vârstei gestaționale și Kurpińska A et al.<sup>46,47</sup> care au raportat niveluri semnificativ crescute de TC, TG, LDL și VLDL în toate trimesterele. Creșterea medie a TC de la primul trimestru până la al treilea trimestru (0,67 mmol / L) a fost mai mare decât cea a TG (0,36 mmol / L). Acest lucru a fost în contrast cu activitatea lui Herrera și colab.,<sup>9</sup> care au raportat creșteri semnificative a nivelului plasmatic matern TC și TG de la primul până la al treilea trimestru de sarcină, modificarea TG fiind mai mare decât cea pentru TC. Factorul de risc cardiac (TC / HDL) a fost calculat pentru diferite trimestre ca predictor al aterosclerozei la gravide. S-a observat o scădere continuă, care corespunde cu concluziile lui De et al.<sup>33</sup> care au raportat o scădere a TC / HDL în timpul sarcinii. În plus față de relevanța TC / HDL ca predictor al aterosclerozei, semnificația raportului TC / HDL modificat indică riscuri suplimentare în hipertensiunea arterială indusă de sarcină (PIH). Winkler et al.<sup>38</sup> au raportat o asociere între concentrația crescută de TG plasmatic, LDL dens mic și scăderea HDL. Nivelurile crescute de TG deja prezente în primul trimestru din cauza hiperestrogenemiei pot fi responsabile de creșterea LDL observată în stadiile incipiente ale sarcinii.

### Rezumat și concluzii (recomandări)

Starea gravidă se caracterizează printr-o multitudine de modificări ale fiziologiei normale a femeii gravide. Înțelegerea unora dintre mecanismele majore care produc aceste schimbări este utilă în analiza simptomelor și problemelor care apar pe parcursul unei gestații normale. Atunci când boala asociată este prezentă, înțelegerea acestor modificări devine mai importantă prin faptul că ele trebuie diferențiate de modificările fiziopatologice provocate de procesul bolii. Interacțiunea dintre boală și fiziologia gestațională poate îngreuna diagnosticul și managementul adecvat al femeii însărcinate. Atunci când o femeie însărcinată necesită terapie medicală sau chirurgicală, serviciile consultative ale unui medic obstetrician sau clinician instruiți în complexitatea fiziologiei materne sunt absolut critice pentru gestionarea corectă a problemelor clinice. Modificările aduse de

organismul matern de starea de sarcină sunt importante, deoarece în multe cazuri imită răspunsuri fiziopatologice la boală. Dacă constelația modificărilor care apar în mod normal în sarcină sunt interpretate greșit ca semne ale proceselor bolii, femeia gravidă sau puerperală poate fi supusă unor intervenții de diagnostic și terapeutice care nu numai că sunt inutile, dar pot fi și periculoase pentru mamă și făt. Deoarece există atât de multe schimbări specifice sistemului în cursul sarcinii, este dificil să se dezvolte o imagine de ansamblu fiziologică totală. Există, însă, o serie de stări fiziologice adaptative bine descrise care produc schimbări în sistemele umane similare cu cele observate în sarcină. Aceste stări adaptive pot fi utilizate ca modele sau construcții pentru a ajuta la integrarea diverselor modificări în sistemele fiziologice care apar pe parcursul gestației normale. Printre stările fiziologice care produc modificări de adaptare similare cu cele observate în sarcină se numără prezența unei fistule arteriovenoase de dimensiuni moderate, aclimatarea la încălzirea crescută a mediului sau internă și ajustările la nivelurile crescânde ale progesteronului circulant. Dovada crescândă sugerează că TG-ul matern este un factor nerecunoscut și mai puternic în excesul de grăsimi fetale în exces decât glucoza la mamele tolerante la glucoză cu obezitate. După cum s-a descris, riscul poate apărea devreme în sarcină și este legat atât de surse dietetice, cât și de endogene de TGs. Datele susțin că nivelurile de TG sunt mai mari la femeile obeze primar și mai târziu în sarcină și, mai important, compoziția corporală la nou-născut este foarte corelată cu expunerea la TG matern.

Astfel, creșterea fetală în exces nu se limitează la sarcinile cu GDM, iar excesul de grăsime fetală nu se limitează la glucoză ca substrat<sup>38</sup>. Implicațiile terapeutice clinice pot necesita o schimbare de paradigmă către identificare și tratament. Identificarea precoce sau pre-sarcină a tuturor mamelor cu risc de suprapondere fetală poate necesita mai mulți indici de risc metabolic care includ un istoric al unui sugar afectat anterior și care evaluează nu numai glucoza și creșterea în greutate pe parcursul gestației. Direcționarea timpurie și tratamentul indicelui de masă corporală maternă, alimentației, lipidelor, IR și, probabil, microbiomului și metabolomului matern pot fi necesare pentru atenuarea excesului de adipozitate la nou-născuți și pentru a avea un impact semnificativ asupra riscului pentru obezitatea infantilă, sindrom dismetabolic și bolile cardiovasculare ulterioare.

Criteriile de control și corijare ar fi posibile prin schimbarea modului sănătos de viață menținerea unui proces dietetic bine optimizat pe parcursul sarcinii, precum și modelarea metodelor de corijare medicamentoasă (biguanide, antiolesterol, statine), aditive alimentare (proenzime, provitamine, aminoacizi) și fitobotanice.

## REVIUL LITERATURII

1. Burwell CS, Strayhorn WD, FD et al: urwell CS en. investigator, using. *Circ Dur pregnancy Arch Intern Med* 62 979, 1938. 1938.
2. Johnson G, Blythe WB: Hemodynamic effects of arteriovenous shunts used for hemodialysis. *Ann Surg* 171 (5): 715 1970. johnson1970.pdf. :Ann Surg 171 (5): 715,.
3. Abrams R, Caton D, Curet LB, Crenshaw C, Mann L, Barron DH. Fetal brain-maternal aorta temperature differences in sheep. *Am J Physiol*.1969;217(6):1619-1622. doi:10.1152/ajplegacy.1969.217.6.1619
4. Macaulay JH, Randall NR, Bond K, Steer PJ. Continuous monitoring of fetal temperature by noninvasive probe and its relationship to maternal temperature, fetal heart rate, and cord arterial oxygen and pH. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):469-474. doi:10.1097/00006250-199203000-00029
5. McDonald SD, Ray J, Teo K, et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis*. 2013. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.020
6. Watts DC. Clinical Aspects of Albumin. *Biochem Soc Trans*. 1980;8(1. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther*. 2018;40(10):1638-1647. doi:10.1016/j.clinthera.2018.08.0071):160-161. doi:10.1042/bst0080160b
7. Egarter CH, Husslein P. 4 Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992;6(4):755-769. doi:10.1016/S0950-3552(05)80187-7
8. Dilman V.M. *Development, Aging, and Disease: A New Rationale for an Intervention Strategy*. Harwood Ac. (Young JK, ed.); 1994.
9. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899-911. doi:10.2217/clp.10.64
10. Herrera E, Del Campo S, Marciniak J, Sevillano J, Ramos MP. Enhanced utilization of glycerol for glyceride synthesis in isolated adipocytes from early pregnant rats. *J Physiol Biochem*. 2010;66(3):245-253. doi:10.1007/s13105-010-0031-9
11. Herrera E, Lasunción MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, López-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6):1575-1583. doi:10.1016/0002-9378(88)90193-7
12. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899-911. doi:10.2217/clp.10.64
13. Herrera E, Munilla MA. Maternal Lipid Metabolism and Its Implications for Fetal Growth. *Placent Funct Fetal Nutr*. 1997;39(12):169-182.
14. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2). doi:10.23736/S0026-4784.18.04330-7
15. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996;37(2):299-308.
16. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*. 1992;41(12):1651-1659. doi:10.2337/diabetes.41.12.1651
17. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, García-Martín M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R. Impact of different levels of carbohydrate intolerance on neonatal outcomes classically associated with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002. doi:10.1016/S0301-2115(01)00575-9
18. Pedersen J. Glucose Content of the Amniotic Fluid in Diabetic Pregnancies. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2008;15(4):342-350. doi:10.1530/acta.0.0150342
19. Evers I, De Valk H, Mol B, Ter Braak E, Visser G. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002;45(11):1484-1489. doi:10.1007/s00125-002-0958-7
20. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*. 1994;17(7):640-648. doi:10.2337/diacare.17.7.640
21. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.026
22. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-270. doi:10.1002/dmrr.390
23. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):146-156. doi:10.1016/0002-9378(95)90183-3
24. Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T. Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol*. 2000;17(7):371-376. doi:10.1055/s-2000-13450
25. Williams C, Coltart TM. Adipose Tissue Metabolism in Pregnancy: the Lipolytic Effect of Human Placental Lactogen. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1978;85(1):43-46. doi:10.1111/j.1471-0528.1978.tb15824.x



26. Villafan-Bernal JR, Acevedo-Alba M, Reyes-Pavon R, et al. Plasma Levels of Free Fatty Acids in Women with Gestational Diabetes and Its Intrinsic and Extrinsic Determinants: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019;2019:7098470. doi:10.1155/2019/7098470
27. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJR, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1998;105(11):1195-1199. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb09974.x
28. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem.* 2004;37(4):293-298. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.12.005
29. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci.* 2004;106(1):93-98. doi:10.1042/CS20030175
30. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(1):23-27. doi:10.1016/j.ijgo.2006.03.025
31. Neboh E, Emeh J, Aniebue U, Ikekpeazu E, Maduka I, Ezeugwu F. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor? *J Nat Sci Biol Med.* 2012;3(1):32. doi:10.4103/0976-9668.95944
32. Neboh EE, Emeh JK, Aniebue UU, Ikekpeazu EJ, Maduka IC, Ezeugwu FO. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor? *J Nat Sci Biol Med.* 2012;3(1):32-37. doi:10.4103/0976-9668.95944
33. De J, Mukhopadhyay AK, Saha PK. Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension. Vol 21.; 2006.
34. Brites FD, Bonavita CD, Cloës M, et al. VLDL compositional changes and plasma levels of triglycerides and high density lipoprotein. *Clin Chim Acta.* 1998;269(2):107-124. doi:10.1016/S0009-8981(97)00193-9
35. Cullinane EM, Yurgalevitch SM, Saritelli AL, Herbert PN, Thompson PD. Variations in plasma volume affect total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations during the menstrual cycle. *Metabolism.* 1995;44(8):965-971. doi:10.1016/0026-0495(95)90090-X
36. An Phan BP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health.* 2014;6-185. doi:10.2147/IJWH.S38133
37. Ikekpeazu EJ, Neboh EE, Maduka IC, Ejezie FE, Ufelle S. *Menopausal Syndrome: Effect on Serum Lipid and Lipoprotein Profiles.* Vol 20.; 2009.
38. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, et al. *Low Density Lipoprotein (LDL) Subfractions during Pregnancy: Accumulation of Buoyant LDL with Advancing Gestation.*; 2000. <https://academic.oup.com/jcem/article/85/12/4543/2852752>.
39. Naveed Sattar, Ian A. Greer, Jacqueline Loudon, Grace Lindsay, Michael McConnell, James Shepherd AJP. Lipoprotein Subfraction Changes in Normal Pregnancy: Threshold Effect of Plasma Triglyceride on Appearance of Small, Dense Low Density Lipoprotein. Glasgow Royal Infirmary; 1997. <https://academic.oup.com/jcem/article/82/8/2483/2877636>.
40. Lucas A, Baker BA, Desai M, Hales CN. Nutrition in pregnant or lactating rats programs lipid metabolism in the offspring. *Br J Nutr.* 1996;76(4):605-612. doi:10.1079/bjn19960066
41. Cantin C, Fuenzalida B, Leiva A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation. *j.* 2020;94. doi:10.1016/j.placenta.2020.03.007
42. M.A. HE· G-CD· L. *Lipid Metabolism in Pregnancy.* Vol 51, N 2.; 1987.
43. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol.* 2014;222(2). doi:10.1530/JOE-14-0200
44. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 SUPPL.):1256-1261. doi:10.1093/ajcn/71.5.1256s
45. Omorogiuwa A. OMO. Lipid profile patterns in the three trimesters of pregnancy. *Am J Res Commun.* 2015;3(7):129-140.
46. Esfarjani SV, Irvani E, Azar MR. Determination of the lipid profile of cord blood in neonates and its correlation with maternal age in Iran. *J Compr Pediatr.* 2013;4(1):72-76. doi:10.17795/compreped-6347
47. Kurpińska AK, Jarosz A, Ozgo M, Skrzypczak WF. Changes in lipid metabolism during last month of pregnancy and first two months of lactation in primiparous cows - Analysis of apolipoprotein expression pattern and changes in concentration of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides. *Pol J Vet Sci.* 2015;18(2):291-298. doi:10.1515/pjvs-2015-0038

## ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

© Mișina A.

MIȘINA A.

# ADEZIUNEA LABIALĂ LA ADOLESCENȚĂ

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Moldova*

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** adeziune labială, estrogen, separare manuală, tratament.

În articol este prezentată o observație clinică a adeziunii labiale (AL) la o adolescentă. Este prezentat un scurt reviu a literaturii anglo-saxone, referitor la etiologia, clasificarea, diagnosticul și metodele de tratament medicamentos și chirurgical al AL.

### SUMMARY

#### LABIAL ADHESION IN ADOLESCENT

**Key words:** labial adhesion, oestrogen, manual separation, treatment.

The article presents a clinical observation of labial adhesions (LA) in adolescent. A brief review of the English-language literature on the etiology, classification, diagnosis, and methods of drug and surgical treatment of LA is presented.

#### **Introducere**

Adeziunea labiilor mici (sinechii), cunoscute în literatura anglo-saxonă sub denumirea de fuziune labială (adhesions, agglutination) reprezintă fuziunea lor parțială sau completă de-a lungul liniei medii prin intermediul aderențelor subțiri și/sau dense [1-6]. Adeziunea labială (AL) poate fi congenitală sau dobândită [2]. AL congenitale apar în cazul hiperplaziei glandelor suprarenale sau ca rezultat al acțiunii androgenilor exogeni [2, 7]. AL dobândite apar în perioada de prepubertate sau în postmenopauză ca urmare a deficitului de estrogeni [2-4, 8-10]. Frecvența AL la fetițe de vârstă prepubertată constituie de la 0.3% până la 3.3% cu apogeul în vârsta de 3 luni până la 6 ani [11].

În același timp, în literatura anglo-saxonă se întâlnesc cazuri destul de limitate referitor la AL la pacientele de vârstă reproductivă [1, 12-14]. După datele lui Liang Z. și coaut. (2021) în literatura anglo-saxonă au fost publicate doar 17 cazuri sporadice de AL la pacientele în vârstă de la 15 până la 35 de ani [14]. Luând în considerație raritatea AL la adolescente prezentăm caz clinic propriu.

#### **Descrierea cazului clinic**

Pacienta M., 15 ani a fost internată în secția de ginecologie chirurgicală pentru tratament operativ. Acuze la dereglări de micție (urina se prelungeste și după golirea vezicii urinare) pe parcursul ultimului an, eliminări maronii după menstruație timp de 7-8 zile.

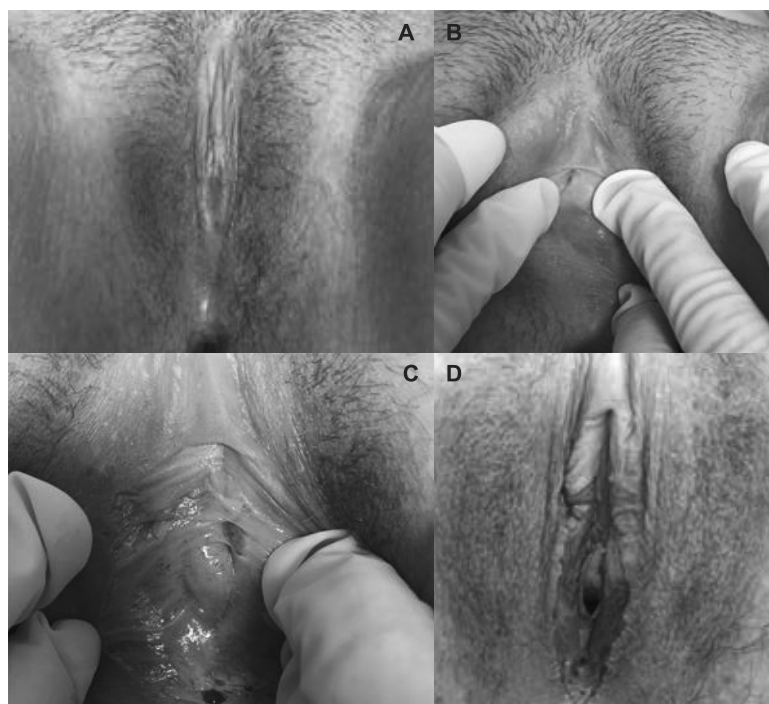
Menarha de la 14 ani, regulată, moderată, dură, timp de 4 zile, ultimul an 10-12 zile. Virgo. Ultima menstruație

– 07.07.2018. Starea generală relativ satisfăcătoare. TA 120/80 mm Hg, Pulsul – 76 b/min, t-36,6°. Masa corporală – 61 kg, înălțimea – 165 cm, IMC – 22.41 kg/m<sup>2</sup>. Status localis: Organele genitale externe dezvoltate normal. Se determină sinehii groase, netransparente care închid intrarea în vagin și se prelungesc până la orificiul extern al uretrei, acoperind o porțiune din ea (fig.1). Diagnoza: Sinehii a organelor genitale externe tip II-III (după Huseynov M, Hakalmaz AE. (2020).

În condiții aseptice și antiseptice, cu anestezie intravenoasă la respirație spontană s-a efectuat prin metodă ascuțită și contondentă tracțiune laterală manuală dozată a labiilor mici cu înlăturarea sinehiilor. Suprafața plăgii acoperită cu cremă cu estrogeni. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind externată la 3 zi postoperator cu recomandarea de a utiliza cremă cu estrogeni timp de 4-6 săptămâni. Supravegherea pacientei peste 6 luni – asimptomatică.

#### **Discuții**

Mecanismul principal în apariția AL este leziunea epitelului labiilor mici în rezultatul infecției sau traumei și în condițiile de hipoestrogenemie se petrece concreșterea lor pe linia mediană [1]. Factorii predispozanți la debutul AL includ: (1) igienă intimă inadecvată; (2) inflamație cronică; (3) traume acute; (4) dermatoze ale vulvei; (5) factor mecanic [1, 2, 5]. Printre microorganismele care provoacă apariția AL se numără: *Streptococcus grupei A*, *Neisseria gonorrhoea*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomona vaginalis* [1].



**Fig.1 (A, B, C, D). Organele genitale externe în cazul AL totale (A); înlăturarea manuală a AL (B,C); varianta finală a organelor genitale externe după înlăturarea AL (D)**

Al doilea factor declanșator la debutul AL este trauma și include traume mecanice acute la perineu, circumcizia feminină, viol și traume cronice atunci când se utilizează scutece [1, 5]. Pentru AL la pacientele în postmenopauză este caracteristică dezvoltarea lor pe fon de probleme dermatologice (atrofia pronunțată a vaginului, lichen scleros, dermatite) [2-4, 8, 10]. În literatura anglo-saxonă se întâlnesc publicații unice referitor la apariția AL după naștere prin căile naturale [7]. În același timp, în cazurile rare AL la pacientele de vârstă fertilă poate apărea și fără de vreun factor etiologic – AL idiopatică [12].

Destul de des AL pot fi asimptomatice și să se depisteze la examenul ginecologic regulat [1, 5]. Manifestările clinice principale în cazul AL simptomatice (de la 10% până la 40%) sunt: micțiune anormală, incontinență urinară, picurarea urinei după urinare, senzație de golire incompletă a vezicii urinare, enurezis, urocolpoși, infecții în sistemul urinar și simptome ale vezicii urinare hiperactive [1, 2, 4, 5, 9, 10, 12-15].

În studiile efectuate de Granada C. și coaut. [16] care a inclus cincizeci de paciente de vârstă prepubertană (vârsta medie fiind de 19.6 luni) cu AL a fost stabilit că procentul de adeziuni simptomatice a fost de 62%, inclusiv în 31% - infecțiile căilor urinare. Într-un studiu publicat mai târziu, frecvența infecțiilor urinare a constituit 58.7%, acest fapt fiind mai frecvent observat în cazul AL totale și în cazul adeziilor îngroșate [6].

După datele USG la pacientele cu AL și închiderea orificiului extern a uretrei se determină urină restantă

în vezica urinară și dilatarea ureterului și sistemului de bazinet-calice [2, 15]. Başaranoğlu S. și coaut. (2016) au publicat un caz de dezvoltare a insuficienței renale acute postrenale la o femeie în vârstă de 92 de ani, cu AL pe fundalul lichenului scleros [17]. Simptomele vaginale au inclus: mâncărime ale vulvei, durere și/sau secreție vaginală, dispareunie sau apareunie și formarea pseudochisturilor [2, 14]. Tsianos GI. și coaut. [15] au descris dezvoltarea piosalpinxului la o pacientă de 78 de ani ca rezultat al AL căreia i s-a efectuat unimomentan anexectomie laparoscopică și separarea chirurgicală a AL. Diagnosticul de AL se stabilește în baza unui examen clinic minuțios [1, 4, 11]. Gradul AL poate fi total (pe toată lungimea labiilor mici) sau parțial (opțiunea posterioară – intrarea în vagin este închisă de sinehii, clitorisul și uretra rămân deschise; varianta frontală – orificiul extern al uretrei este închis de sinehii, intrarea în vagin – parțial închisă [1, 2, 4, 5]. În cazul AL parțiale mai frecvent este întâlnită varianta posterioară [5]. A fost observat că la pacientele pediatrice sinehiile implică numai labiile mici, pe când la pacientele postmenopauzale este posibilă implicarea și labiilor mari [2]. Pentru descrierea mai detaliată a AL la pacientele prepubertare Dowlut-McElroy T. și coaut. (2019) au propus o scală compozită pentru evaluarea AL care include prevalența aderențelor (de la 0 până la 4 puncte) și gradul de grosime a aderențelor (de la 0 până la 3) [3].

O clasificare mai detaliată a AL a fost propusă de Huseynov M, Hakalmaz AE. (2020): tip I - țesutul

aderențelor este subțire, transparent sau semitransparent prin care se prevăd structurile vestibulare și se înlătură la o tracție minimală a labiilor; tip II - țesutul aderențelor este gros și structurile vestibulare nu se prevăd; tip III - aderențele sunt groase, structurile vestibulare nu se văd și himenul este puțin concrescut cu labiile mici spre deosebire de tipul II; și tipul IV - principala caracteristică distinctivă este că zona de fuziune nu este localizată în linia mediană, ci este deplasată la dreapta sau la stânga, ca urmare a fuziunii labiilor mici la suprafața interioară a labiilor mici contralaterale. După datele autorilor din 75 de pacienți cu AL, incluse în studiu tipul I a fost observat în 48% cazuri, tipul II - 20%, tipul III - 24% și tipul IV - 8% [4].

Se exprimă opinia că pacienții asimptomatici cu AL parțială nu au nevoie de tratament chirurgical și această patologie se rezolvă singură pe măsură ce crește estrogenul endogen [1, 16, 18]. În același timp, până în prezent, arsenalul metodelor de tratament pentru AL include: utilizarea locală a cremelor cu estrogen, unguente hormonale, separarea manuală și chirurgicală a aderențelor [1, 5, 18].

Aplicarea locală a cremelor cu estrogeni în regiunea AL este un tratament patognomonic în cazul hipoestrogenemiei endogene [1, 3, 5, 11, 18]. Protocolul pentru utilizarea cremei cu estrogeni include aplicarea de una sau de două ori pe zi în zona AL timp de 2-6 săptămâni. Eficacitatea cremei cu estrogeni în AL este de la 50% la 90%, iar recidivele sunt observate în 30% din cazuri [11, 18, 19]. La pacientele prepubertale cu tratament inițial cu cremuri cu estrogeni, doar în 26% din cazuri au prezentat rezoluția AL după un singur curs de tratament. În 74% din cazuri, au fost necesare mai multe cure de tratament, inclusiv odată cu trecerea la preparate hormonale și în 38% s-au efectuat separări manuale sau chirurgicale [16]. Utilizarea locală a cremei hormonale (betametazonă, clobetasol 0,05%) este considerată ca o terapie de primă linie sau ca terapie adjuvantă pentru cremele cu estrogeni, precum și atunci când acestea sunt ineficiente [1, 4, 11]. Protocolul de tratament recomandat este de 1-2 aplicații pe zi timp de 4-6 săptămâni. Efectul pozitiv al cremelor hormonale este observat în 68-80% din cazuri, iar rata de recurență a AL este de 23% [1]. Efectele secundare potențiale ale utilizării cremurilor hormonale sunt eritemul, foliculita și atrofia pielii [5]. În plus față de utilizarea de estrogeni și cremuri hormonale, se recomandă o tracțiune laterală dozată a labiilor, care contribuie la o rezoluție mai rapidă a AL [1, 4, 11].

În cazul AL cu o anamneză scurtă și este însoțit de simptome urologice, precum și aderențe fibroase îngroșate și netransparente se recomandă efectuarea separării manuale, chirurgicale sau combinate [1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14]. Conform datelor lui Wejde E. și coaut. (2018) la separarea manuală a AL la pacientele prepubertare, s-a obținut un rezultat pozitiv în 100% din cazuri, iar recidiva a fost înregistrată în 20% din cazuri [19].

În adezioliza chirurgicală a AL, se folosește disecția prin metode ascuțite și contondente [9, 10, 14, 15, 17]. Un șir de autori sunt de părerea referitor la necesitatea examinării histopatologice a țesuturilor din zona AL [9, 10, 13]. La etapa finală a separării chirurgicale a AL, un șir de autori propun suturarea pielii din mucoasa vaginală cu material de sutură sintetic absorbibil (vicryl, 3/0). [10, 12, 13, 17]. Wyman AM. și coaut. (2018) au propus utilizarea celulozei oxigenate (Interceed®) ca o barieră anti-aderențială pentru prevenirea recurenței AL după adezioliza chirurgicală [8]. Eficiența metodei chirurgicale pentru tratamentul AL este de 100%, iar recidivele în perioada postoperatorie târzie au fost înregistrate doar în 10% din cazuri [11]. Majoritatea autorilor, după separarea manuală sau chirurgicală la persoanele cu risc crescut de recurență, recomandă utilizarea aplicațiilor locale de estrogeni și/sau cremelor hormonale în perioada postoperatorie [3, 8, 9, 17]. Potrivit datelor lui Bacon JL. și coaut. (2105) procentul total de recidive după diferite metode de tratament este destul de înalt, iar metoda optimă de tratament a acestora nu a fost încă stabilită până în prezent [1]. AL pronunțate după prevalența și grosimea aderențelor recidivează mai frecvent și necesită intervenții multiple și protocoale de tratament combinate [4, 16].

### Concluzii

AL la pacientele de vârstă fertilă prezintă o patologie extrem de rar întâlnită. Alegerea metodei de tratament al AL trebuie să se determine în funcție de prevalență și grosimea sinehiilor, cât și de durata și caracterul manifestărilor clinice. Separarea chirurgicală cu aplicarea cremelor cu estrogeni în perioada postoperatorie pare a fi cea mai optimă metodă în tratamentul AL simptomatice la pacientele de vârstă reproductivă.

### BIBLIOGRAFIE

1. Bacon JL, Romano ME, Quint EH. Clinical recommendation: Labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(5):405-9.
2. Singh P, Han HC. Labial adhesions in postmenopausal women: presentation and management. *Int Urogynecol J.* 2019;30(9):1429-1432.
3. Dowlut-McElroy T, Higgins J, Williams KB, Strickland JL. Treatment of prepubertal labial adhesions: A randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(3):259-263.
4. Huseynov M, Hakalmaz AE. Labial adhesion: New classification and treatment protocol. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(4):343-348.
5. Vilano SE, Robbins CL. Common prepubertal vulvar conditions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(5):359-65.
6. Melek E, Kılıçbay F, Sarıkaş NG, Bayazıt AK. Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination. *J Pediatr Urol.* 2016;12(2):111. e1-5.

7. Caglayan EK. A rare complication of vaginal delivery: labial adhesion. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(1):98-9.
8. Wyman AM, Lafranchise E, Lynch C. External use of an oxidized regenerated cellulose agent in the treatment of labial agglutination in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):1238-1240.
9. Laih CY, Huang CP, Chou EC. Labial adhesion in a postmenopausal female: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20803.
10. Lu BJ, Chin HY, Chu CY, Wang JTJ. Postmenopausal labial agglutination mimics urinary incontinence and hidden vaginal lesion. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):801-805.
11. Barbosa Ardila SD, Tristancho Baró AI, Suescún Vargas JM. Labial adhesions: review of the literature. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):597-601.
12. Watanabe T, Matsubara S, Ikeda T, Kawai S, Nakamura S, Nakai H. Labial adhesion causing voiding but not sexual problems in a married woman. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):415-9.
13. Erdoğdu E, Demirel C, Tahaoğlu AE, Özdemir A. Labial fusion: A rare cause of urinary retention in reproductive age woman and review of literature. *Turk J Urol.* 2017;43(1):98-101.
14. Liang Z, Chen J, Yu X, Zhu L. Persistent labial minora fusion in reproductive age women: A retrospective case series of nine patients and review of literature. *Organogenesis.* 2021;17(1-2):20-25.
15. Tsianos GI, Papatheodorou SI, Michos GM, Koliopoulos G, Stefos T. Pyosalpinx as a sequela of labial fusion in a post-menopausal woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:546.
16. Granada C, Sokkary N, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE. Labial adhesions and outcomes of office management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(2):109-13.
17. Başaranoğlu S, Doğan F, Deregözü A. Acute renal failure due to complete labial fusion: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;29:162-164.
18. Knudtzon S, Haugen SE, Myhre AK. Labial adhesion - diagnostics and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(1):31-35.
19. Wejde E, Ekmark AN, Stenström P. Treatment with oestrogen or manual separation for labial adhesions - initial outcome and long-term follow-up. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):104.





24+4  
**DIMIA**<sup>®</sup>

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile  
hormonale\***

## Combinăția optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenon 3 mg. 4 comprimate filmate placebo (inactive) veri: **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de intrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor veri placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiență renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV): Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredoaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita intreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită intreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispușe la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidrată 37,26 mg per comprimat filmat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conține agentul de colorare „galben amurg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic; cloasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita intreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

\* Dimia<sup>®</sup> RCP



# Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol

contraceptiv microdozat oral combinat  
cu drospirenon



Planifică  
imprevizibilul

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI :** Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscuți sau suspectați (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii: Riscul de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuită efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic- uremic, icter colestatic; Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZIURII TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>





# Belara®

0,03 mg etinilestradiol și 2 mg acetat de clormadinonă

...pur și simplu feminin!

**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Belara 2 mg/0,03 mg, comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg (echivalent cu 1,71 mg clormadinonă) și etinilestradiol 0,030 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție hormonală. **Doze și mod de administrare:** Un comprimat filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile în care nu se administrează medicamentul, tratamentul trebuie continuat cu următoarea cutie de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziuă corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată.

**Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat: Diabet zaharat necontrolat terapeutic; Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg); Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV); Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA); Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice; Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice; Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar; Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale; Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală; Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfiria dobândită); Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor); Tulburări severe ale metabolismului lipidic; Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă; Simptome de cefalee migrenoasă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă; Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice; Tulburări motorii (în special pareze); Creșterea frecvenței crizelor epileptice; Depresie severă; Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare; Amenoree inexplicabilă; Hiperplazie endometrială; Sângerări vaginale de etiologie necunoscută; Hipersensibilitate la acetat de clormadinonă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienții.

**Atenționări și precauții speciale:** Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârstă peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive. Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat. **Tromboembolism și alte afecțiuni vasculare:** Rezultatele studiilor epidemiologice arată, că există o conexiune dintre administrarea contraceptivelor hormonale și apariția riscului afecțiunilor tromboembolismului venos sau arterial, de ex. infarct miocardic, apoplexie, tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară. Aceste evenimente sunt rare. Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul unor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de

exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. **Precauții:** Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri: epilepsie; seleroză multiplă; tetanie; migrenă; astm bronșic; insuficiență cardiacă sau renală; choree minoră; diabet zaharat; afecțiuni hepatice; dislipoproteinemie; boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic); obezitate; hipertensiune arterială; endometrioză; boală venoasă varicoasă, flebită; coagulopatii; mastopatie; fibrom (miom) uterin; herpes gestațional; depresie; boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă). **Reacții adverse:** a) Studiile clinice cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii. Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, s-au raportat următoarele reacții adverse. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:** S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asociate de contraceptive hormonale combinate inclusiv etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg: S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungite a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen. În cazuri rare s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital. Agravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boală Crohn, colită ulcerativă). **Numărul certificatului de înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2015. **Statutul legal:** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU

**ISSN 1810-5289**