

ISSN: 1810-1852

Nr. 1 (86) 2023



Arta Medica

Scientific medical journal

The official journal of the "Nicolae Anestiadi" Association of Surgeons of the Republic of Moldova

Editorial Team

Journal manager

Conțu Oleg

Production editor

Ferdohleb Alexandru

Online version editor

Guțu Serghei

Print version editor

Guțu Angelica

Biostatistics consultant

Ferdohleb Alina

Editor-in-chief

Rojnoveanu Gheorghe

Associate editors

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Honorary members of the editorial board

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Members of the editorial board

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)

Beuran Mircea (Bucharest, Romania)

Ceban Emil (Chișinău, R. of Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)

Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)

Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)

Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)

Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)

Gauthier Serghey (Moscow, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)

Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)

Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)

Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)

Mitish Valerii (Moscow, Russia)

Pătrașcu Traian (Bucharest, Romania)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. of Moldova)

Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)

Popescu Irinel (Bucharest, Romania)

Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)

Rummo Oleg (Minsk, Belarus)
Sârbu Vasile (Constanța, Romania)
Scripcariu Viorel (Iași, Romania)
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Tănase Adrian (Chișinău, R. of Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, Romania)
Tinica Grigore (Iași, Romania)
Zaporozhchenko Boris (Odessa, Ukraine)

Fouder:

Periodical Publication „Arta Medica”,
registered at the Ministry of Justice
of the Republic of Moldova on 02.12.2002, no. 123

Adress of the editorial office:

MD-2025, Chișinău,
29 N. Testemițanu street
Republican Clinical Hospital, 12 floor

Electronic version:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Phone relations:

Production editor: 079 401 361
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
The print run of the edition - 500 copies
The journal appears quarterly



TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages - similarities and differences in diagnosis Eugeniu Russu, Liliana Groppa, Lia Chişlari, Alesea Nistor, Lucia Dutca, Liudmila Gonţa.....	4
Оценка результатов показателей лабораторного обследования женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 <i>Evaluation of the results of laboratory examination of women of reproductive age, with adenomyosis after having experienced COVID-19</i> Анастасия Валентиновна Булгар.....	9

REVIEW ARTICLES

The modulation activity of the sulfated polysaccharides synthesized in cyanobacteria <i>Spirulina platensis</i> and its role as a new bioactive compound Evelina Lesnic, Serghei Ghinda.....	14
The anti-neoplastic activity of the coordinative compounds, thiosemicarbazide derivatives Valeriana Pantea, Evelina Lesnic.....	19
Tumorile retroperitoneale primare descoperite în timpul sarcinii <i>Primary retroperitoneal tumors discovered during pregnancy</i> Tatiana Malcova, Ana Mişina, Elina Şor, Igor Mişin.....	25
Endometrioza inghinală <i>Inguinal endometriosis</i> Ana Mişina, Corina Şcerbatiuc-Condur, Igor Mişin.....	33
Diverticuli esofagieni în aspect istoric: review-ul literaturii <i>Esophageal diverticulum from the historical point of view: literature review</i> Alexandru Toma.....	39
Terapia topică negativă în tratamentul plăgilor – mecanisme de acţiune, indicaţii, avantaje, precauţii <i>Negative pressure wound therapy – mechanisms of action, indications, advantages, precautions</i> Andrei Vascan, Gheorghe Rojnovceanu.....	43
Evoluţia atitudinii terapeutice în ulcerele cronice tegumentare <i>Evolution of therapeutic approach in chronic skin ulcers</i> Heba Verebcean, Gheorghe Rojnovceanu.....	50

CLINICAL CASES

Lung herniation following blunt thoracic trauma: case report Serghei Guţu, Ion Burlacu, Igor Maxim.....	54
Tratamentul endovascular al anevrismului aortei abdominale cu implicarea arterelor iliace interne prin metoda EVAR - caz clinic <i>Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm involving the internal iliac arteries using the EVAR method - clinical case</i> Sorin Barat, Ştefan Manica.....	58
Hematomul vulvar posttraumatic <i>Posttraumatic hematoma of the vulva</i> Ana Mişina.....	63
Chistadenom mucinos ovarian gigant <i>Giant ovarian mucinous cystadenoma</i> Ana Mişina, Ludmila Velenciuc, Eugenia Crivceanscaia, V. Petrovici.....	67

ORIGINAL RESEARCHES



DOI: 10.5281/zenodo.7830703

UDC: [616.72-002:616.517+616.72-002.77]-079.4

CLINICAL PRESENTATION OF PSORIATIC ARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS IN EARLY STAGES - SIMILARITIES AND DIFFERENCES IN DIAGNOSIS

Eugeniu Russu¹, Liliana Groppa^{1,2}, Lia Chişlari¹, Alesea Nistor¹, Lucia Dutca¹, Liudmila Gonţa³

¹ *Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova*

² *"Timofei Moşneaga" Rheumatology laboratory, Republican Clinical Hospital, Chişinău, Republic of Moldova*

³ *Rheumatologist, Republican Diagnostic Center, Chişinău, Republic of Moldova*

Summary

Introduction. Psoriatic arthritis, as well as rheumatoid arthritis are presented by a heterogeneity of clinical manifestations in the early stages.

Objective. Improvement of early diagnosis of psoriatic arthritis based on clinical data, laboratory and instrumental research methods.

Material and methods. The study was carried out between 2019 and 2022 at the Rheumatology and Nephrology Discipline, in the arthology and rheumatology departments of the "Timofei Moşneaga" Clinical Republican Hospital. To accomplish the tasks set out in the study, 110 patients were examined, including 55 patients with psoriatic arthritis and 55 patients with rheumatoid arthritis.

Results. The onset of rheumatoid arthritis had a classic variant, of polyarthritis type – 76.4%, the onset being through – radiocarpal joints (41.8%), proximal interphalangeal (47.3%) and metacarpophalangeal (58.2%) joints, the lesion was symmetrical. In those with psoriatic arthritis, the mono-oligoarthritic version of the onset prevailed – 63.6%, mainly the joints of the lower extremities, mainly with asymmetrical character.

Conclusions. Sensitivity study of the diagnostic criteria of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis showed insufficient reliability for early-stage detection. Arthralgias were the most common early symptoms of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, which occurred even in the prenosological period of disease. The number of swollen joints in early rheumatoid arthritis were higher ($p < 0.05$) than in the group of patients with psoriatic arthritis. Signs of osteopenia were detected similarly in early rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, early clinical manifestations

Introduction

Rheumatic diseases, at the present stage, present themselves as chronic diseases, imposing themselves as being quite important among the diseases with immune component due to the complex problems that raise them in connection with their clinical-biological individuality [1, 2]. They have come to have a profound socio-economic impact, being responsible for 50% of absenteeism from work and about 60% of the rate of permanent incapacity for work, as they mostly affect people in full functional capacity. At European level, the treatment of these diseases accounts for a quarter of the total annual expenditure on health (EUR 240 billion). Also, the economic losses caused by absenteeism in the workplace amount to EUR 650 million per year. Moreover, rheumatic and musculoskeletal diseases can be disabled and often lead to early retirement of patients [1-4].

Psoriatic arthritis (PsA), as well as rheumatoid arthritis (RA) are presented by a heterogeneity of clinical manifestations in the early stages. In some cases, the recognition of joint diseases is extremely difficult in atypical developments, especially with mono- or oligo-arthritis [5, 6].

Researchers and practitioners in the vast majority use the ARA Criteria (1989) for the diagnosis of RA, which,

according to the literature data, are characterized by high sensitivity (91-94%) and marked specificity (89%) [2, 4, 7]. However, an opinion has recently been expressed about their insolvency at an early stage of the RA [1-3], with the EULAR criteria being more sensitive (2010). As for PsA, to date there are no unanimous criteria for the early diagnosis and classification of PsA [4-6]. This creates difficulties in establishing a diagnosis at an early stage, especially with non-obvious changes in skin psoriasis.

Recently, increased attention has been paid to the problem of juxtaarticular osteoporosis (OP). This is explained by the wide prevalence of both primary and secondary OP, which is detected in PsA and RA and is one of the diagnostic criteria for RA (ARA, 1989). But there is no consensus among scholars in determining the reliability of OP development according to the duration of PsA and RA [1, 2, 7, 8]. This confirms relevance in identifying this trait at an early stage of PsA and RA. Thus, the polymorphism of clinical forms of PsA and RA, the lack of criteria and methods of early diagnosis create difficulties in recognizing the early stages of PsA and RA.

Objective

Improvement of early diagnosis of psoriatic arthritis

based on clinical data, laboratory and instrumental research methods.

Material and methods

The study was carried out between 2019 and 2022 at the Rheumatology and Nephrology Discipline, in the arthology and rheumatology departments of the “Timofei Moşneaga” Clinical Republican Hospital – according to the WMA Declaration of Helsinki with Favorable opinion of the Research Ethics Committee at no.21 of 21.12.2019. To accomplish the tasks set out in the study, 110 patients were examined, including 55 patients with PsA (group I) – expressed by peripheral forms of psoriatic arthritis and 55 patients with RA (group II). The reliability of the diagnosis of RA was established by the criteria of ARA (1989), PsA (peripheral forms of psoriatic arthritis) was established by the CASPAR classification criteria (2006) [1-3].

The age of patients at enrollment in the study ranged from

18 to 64 years (average 42.69 ± 1.09 years), of them women were 82 patients (74.5%) and men 28 (25.5%). The duration of the disease at the time of observation was: less than one-year (on average 5.91 ± 0.38 months) – 85 (77.3%) patients, from 1.1 years to 3 years (on average 26.33 ± 2.84 months) – 3 (2.7%) and over 3 years (on average 157.5 ± 18.43 months) – 22 (20%) patients. Statistical processing of the results was carried out in Statistics Software Package 9.0.

Results

The sensitivity of the diagnostic criteria of ARA (1989) has been studied in 55 patients with RA (Table 1). As can be seen from Table 1, the most important common clinical signs in the early stage of RA are arthritis of the joints of the hands, polyarthritis, symmetric arthritis and morning redness for more than 1 hour. The sensitivity of criteria 5, 6 and 7 was lower in the early stages. In general, the sensitivity of ARA criteria (1989) in the early stage of RA was: up to 3 months

Table 1

The sensitivity of the diagnostic criteria of RA (ARA, 1987) in the first year of illness

Criteria	Detection frequency, %		
	3 months	6 months	12 months
1. Morning stiffness more than 1 hour	41.9	68.1	71.5
2. Arthritis of 3 or more joints	62.5	76.5	81.3
3. Arthritis of the joints of the hands	67.3	76.3	82.7
4. Symmetric arthritis	64.7	74.5	81.5
5. Rheumatoid nodules	2.1	11.5	-
6. Rheumatoid factor	31.8	41.3	55.9
7. Radiological changes	17.5	38.5	58.5

Table 2

Sensitivity of CASPAR classification criteria in the first year of the disease in patients with PsA

Criteria	Detection frequency, %		
	3 months	6 months	12 months
1. The presence of psoriasis	88.8	100	86.7
2. Arthritis of DIP joints	11.1	0	20
3. Axial lesion of the fingers	11.1	0	0
4. Multidirectional subluxations of the fingers	022.2	0	0
5. Chronic asymmetric arthritis	0	66.7	46.7
6. Cyanosis of the skin in the affected joints	33.3	16.7	20
7. Dactylitis in plants	22.2	0	20
8. Parallelism in the course of cutaneous and articular syndromes	11.1	66.7	33.3
9. Pain and morning stiffness in any part of the spine, which persists for at least 3 months	88.9	33.3	46.7
10. Seronegativity in rheumatoid factor	0	83.3	86.7
11. Acral osteolysis	0	0	0
12. Ankylosis of DIP and/or MTP joints	33.3	0	0
13. Radiological signs of sacroiliitis	33.3	55.6	86.7
14. Sidnesmophyte or paravertebral ossification	88.8	0	6.7

Note: DIP – distal interphalangeal joint, MTP – metatarso-phalangeal joint

– 44.3%, up to 6 months – 55.9%, up to 12 months – 61.8%.

Therefore, we can say about the lack of increased sensitivity of ARA criteria at an early stage of the disease. This gives reason to consider them insufficiently sensitive for the early diagnosis of RA.

The sensitivity of CASPAR classification criteria for PsA in 30 patients with early arthritis was studied. The data are presented in Table 2.

The most sensitive criteria in the early stage of PsA were clinical signs such as cutaneous manifestations of psoriasis, asymmetric arthritis, dactylitis, the presence of radiological signs of sacroiliitis and seronegativity in rheumatoid factor (RF). Criteria 2, 3, 6 and 9 were less sensitive. And the criteria 4, 11, 12, 14 had no diagnostic significance at the early stage of PsA. In general, the sensitivity of these criteria for PsA was: 23% with a duration of up to 3 months, 30.2% – up to 6 months and 32.4% – up to 12 months. This leads to the

conclusion that the PsA criteria as a whole are not sensitive enough for diagnosing PsA at an early stage.

The data obtained reflects the difficulties of early recognition of PsA and RA and provokes the need for an additional study of the initial manifestation of PsA and RA, and the improvement of objective research methods.

Likewise, differences occur in the localization of dorsalgia and stiffness of the spine. In the group of patients with early RA, the cervical region was more often affected (38,2%), in the group with early PsA – the lumbo-sacral region (36,4%). Symptoms such as thalalgia (18.2%), dactylates in plants (12.7%), purple-cyanotic staining of the skin above the affected joints (16.4%) prevailed significantly in group 2 ($p < 0.05$). Rheumatoid nodules (7,3%), hypotrophy of the interosseous muscles of the hands (14,5%), lymphadenitis (7,3%), decrease in body mass for 6 months (25,5%) in the group of 1 patient ($p < 0,05$).

Table 3

Features of joint syndrome in the early stages of PsA and RA

Character of joint syndrome		Total		Men		Women	
		Absolute values	%	Absolute values	%	Absolute values	%
RA	Mono-arthritis	4	7.3	1	1.8	3	5.5
	Oligo-arthritis	9	16.4	2	3.6	7	12.7
	Poly-arthritis	42	76.4	8	14.5	34	61.8
PsA	Mono-arthritis	16	29.1	7	12.7	9	16.4
	Oligo-arthritis	19	34.5	6	10.9	13	23.6
	Poly-arthritis	15	27.3	3	5.5	12	21.8
	Axial lesion	5	9.1	2	3.6	3	5.5

Analysis of early manifestations of joint syndrome in both groups of patients, their comparison in female and male individuals, revealed the features of joint syndrome at the beginning of the disease (Table 3).

As can be seen from Table 3, the mono-oligoarthritic variant of the onset predominated in the group of patients with PsA – 63.6%, mainly the joints of the lower extremities (knees (27.3%), ankles (21.8%), leg joints (38.2%)) were predominantly asymmetrical. For patients with RA, the joints of the hands were more affected (34,5%), their lesion was symmetrical. At the same time, axial lesion in the group of patients with PsA was observed at 9.1%, which was not found in the group examined with RA.

The onset of RA in most of the cases in our study had a classical variant, in patients with RA joint damage was predominated by arthritis – 76,4%, which was more often detected in women (61,8%). The disease began with lesions of the joints of the hands – radiocarpal joints (41.8%), proximal interphalangeal (47.3%) and metacarpo-phalangeal (58.2%) joints, the lesion was symmetrical. The joints of the knee (34.5%) and ankles (25.5%) were often involved in the process, and the injury was asymmetrical in 24.2% of patients. However, in 23.6% of RA patients atypically started with mono-oligoarthritis and these cases showed the greatest difficulties in establishing the diagnosis, but this form was

not stable and turned into polyarthritis during the first year of the disease.

In the first year of the disease in the group of patients with RA, the indicators of the number of inflamed joints (10.4 ± 0.8), the Ritchie articular index (11.05 ± 0.69) and the Lee functional test (11.8 ± 0.82) were significantly higher ($p < 0.05$) than in the group of patients with PsA (2.88 ± 0.36 , 6.71 ± 0.82 , 7.16 ± 0.86 , correspondingly), especially they are distinguished by the number of inflamed joints. In any case, over time and as PsA progresses, these indicators become similar to the characteristics of RA.

Statistically significant differences in the groups of patients with early RA and PsA were detected by haemoglobin (113.6 ± 1.8 g/l, 120.6 ± 2.5 g/l), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (34.9 ± 2.1 mm/h, 22.0 ± 2.4 mm/h), rheumatoid factor (RF) (2.46 ± 0.07 and 1.56 ± 0.09) and immune circulating complexes (88.6 ± 5.2 and 68.3 ± 6.1). In the group of patients with PsA with a duration of the disease of more than 3 years, the indicators of ESR, RF and immune circulating complexes increase and correspond to the group of patients with RA.

The Bone Mineral Density (BMD) study at an early stage of RA and PsA demonstrated that the frequency of detection of osteopenia at the onset of diseases is the same, 30% and 31.6%, respectively. Osteoporosis was not detected in groups with RA and early PsA.

In the group of patients with RA with a duration of the disease of more than 3 years, the incidence of osteopenia increases (45.5% of patients) and osteoporosis is detected in 9.1% of patients.

Bone tissue analysis showed that the decrease in BMD was uneven in different parts of the skeleton, most often in patients with early osteopenia in PsA and RA, which was detected in the lumbar spine and distal forearm, respectively, 23.3% - 20% and 15.8% - 31.6%. At the same time, the T-score of Bone Mineral Density (BMD) in the distal forearm was higher in patients with RA (-1.91 ± 0.39) than in PsA (-1.83 ± 0.06) in both groups, these were women whose average age was 38.7 ± 4.21 and 36.2 ± 4.37 years, respectively, and in men (-1.95 ± 0.15) whose average age was 33.8 ± 5.2 years, while in the RA group they were women. A decrease in BMD in the Ward zone occurs only in patients with RA (-2.18 ± 0.19), women whose average age was 34.4 ± 4.94 years.

Discussions

In our study, the most common symptoms in the prenosological period, as early stage of persistent joint syndrome in both groups, were arthralgia (RA – 69.1%, PsA – 38.2%), an increase in body temperature (RA – 36.4%, PsA – 29.1%), a decrease in body weight (RA – 25.5%, PsA – 5.5%). Weight loss was significantly more common in patients with RA ($p < 0.05$), which may indirectly indicate a more systemic nature of the inflammatory process in RA.

Arthralgias were the most common symptom preceding persistent joint syndrome in PsA and RA, however, joint pain was significantly more common in the group of RA patients than in the group with PsA ($p < 0.05$). At the same time, in the group of patients with RA, the pain was more often localized in the joints of the upper extremities and most often in the shoulder (38.2%). In the group of patients with PsA, the joints of the lower extremities were the most common localization of pain, while the knee joints were in first place in terms of frequency of occurrence (25.5%). Pain in the lumbo-sacral region was found only in the II group of patients, being one of the causes of inflammatory low back pain (in 9.5% of patients). Talalgia was isolated as a separate element and was significantly more frequent ($p < 0.05$) in the group of patients with PsA (25.5%) than in patients with RA (5.5%). The duration of arthralgia in the batches of patients was different. In the group of RA patients, the duration of arthralgia was significantly shorter and on average its duration was 4.62 ± 0.76 months. In the group of patients with PsA was more prolonged, its duration on average was 10.91 ± 2.21 months ($p < 0.05$).

To identify the clinical features of the early stage of PsA and RA, we conducted a comparative analysis of the frequency of symptoms in both groups of patients. Arthralgia was present in all patients in both groups and was the main accusation of the patients. When comparing the intensity of pain, it was more pronounced in the group of patients with RA ($p < 0.05$), with an average of 6.9 ± 0.18 cm according to the visual analogue scale (VAS) assessment and 4.82 ± 0.25 cm for PsA.

The symptom of morning stiffness was detected in all

patients with early RA, and on average its duration was 210 ± 27.7 minutes, which was significantly higher ($p < 0.05$) than in patients with PsA. At early PsA, this symptom appeared in 45% of patients and had an average of 63.2 ± 15.4 minutes. We studied the BMD values in different parts of the skeleton in patients with early RA and PsA, depending on clinical indicators such as the duration of the disease (up to 6 months, from 6 to 12 months and over 3 years) and the degree of activity of the inflammatory process.

The analysis of the data showed that although there were no significant differences in dependence on the BMD values and clinical parameters in patients with RA and PsA, the following pattern was nevertheless observed - a decrease in BMD depending on the activity of the inflammatory process and the duration of the disease in both groups. The BMD values after the T-score in patients with RA and early PsA are higher in the II - III degree of disease activity and a longer period of the course of the disease compared with patients with grade 0 and I of inflammatory activity and a short period of disease. BMD indicators in patients with early RA was higher than in the group of patients with early PsA. Functional insufficiency of the joints did not affect the BMD indicators in both groups. This model is confirmed by correlative analysis between BMD indicators and some immunological indicators in patients with early RA and PsA. There were significant connections between CD38+, α_2 -globulins and BMD values of the lumbar region of the spine ($r=0.27$, $r=0.39$), CD19+, CIC and BMD of the distal forearm ($r=0.23$, $r=0.17$), the degree of correlation was slightly higher in the group of patients with early RA. The correlation analysis revealed the dependence of the BMD values with the indices of the activity of the inflammatory process. Thus, the study of BMD conducted by the Dual Energy X Ray Absorptiometry (DXA) method in patients with early RA and PsA, suggests a decrease in bone mass, manifested in the form of osteopenia already at an early stage of the disease. At the same time, the decrease in BMD is uneven in different parts of the skeleton and correlates with the activity of the inflammatory process.

Conclusions

1. Sensitivity study of the diagnostic criteria of RA (ARA, 1989) and PsA - peripheral forms of psoriatic arthritis (CASPAR) showed insufficient reliability for early-stage detection.

2. Arthralgias were the most common early symptoms of RA and PsA, which occurred even in the prenosological period of disease. The arthralgic stage of PsA was significantly longer than in RA ($p < 0.05$).

3. The algic syndrome in intensity is more pronounced in the group of patients with early RA than in PsA ($p < 0.05$). The symptom of morning stiffness was detected in 100% of patients with early RA, 45% of patients with early PsA and was more prolonged in RA than in patients with PsA ($p < 0.05$).

4. The number of inflamed joints in the first year in early RA, the Ritchie articular index and the Lee functional test were significantly higher ($p < 0.05$) than in the group of patients with PsA. Over time, as PsA progresses, these

indicators become close in value and the clinical picture acquiring the characteristics of RA.

5. Signs of osteopenia in the form of a decrease in BMD

were detected in 30% of patients with RA and 31% of patients with PsA in the early stages of diseases.

Bibliography

1. Zabotti A, Salvin S, Quartuccio L, De Vita S. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):459-465.
2. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):569-579. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.003
3. Merdler-Rabinowicz R, Tiosano S, Comaneshter D, Cohen AD, Amital H. Comorbidity of gout and rheumatoid arthritis in a large population database. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3):657-660. doi:10.1007/s10067-016-3477-5
4. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al.. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th edn Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2097]. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi:10.1056/NEJMra1505557
6. Aydin SZ, Bakirci S, Kasapoglu E, et al. The Relationship Between Physical Examination and Ultrasonography of Large Enteses of the Achilles Tendon and Patellar Tendon Origin. *J Rheumatol*. 2020;47(7):1026-1030. doi:10.3899/jrheum.190169
7. Bosch P, Husic R, Ficjan A, et al. Evaluating current definitions of low disease activity in psoriatic arthritis using ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2212-2220. doi:10.1093/rheumatology/kez237
8. Wervers K, Vis M, Rasappu N, et al. Modification of a sonographic enthesitis score to differentiate between psoriatic arthritis and young healthy volunteers. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):291-294. doi:10.1080/03009742.2017.1393695

Received – 18.10.2022, accepted for publication – 07.04.2023

Corresponding author: Eugeniu Russu, e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Russu E, Groppa L, Chişlari L, Nistor A, Dutca L, Gonţa L. Clinical presentation of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in early stages - similarities and differences in diagnosis. *Arta Medica*. 2023;86(1):4-8.



DOI: 10.5281/zenodo.7830722

UDC: 618.14-007.415-074/.076+616.98:578.834.1

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

EVALUATION OF THE RESULTS OF LABORATORY EXAMINATION OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, WITH ADENOMYOSIS AFTER HAVING EXPERIENCED COVID-19

Анастасия Валентиновна Булгар

Кафедра акушерства и гинекологии, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Резюме

Задание исследования состояло в проведении клинического анализа результатов лабораторного обследования женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 30 практически здоровых женщин (группа А), 60 женщин, больных аденомиозом I – II степени тяжести (группа В), 60 – больных аденомиозом I – IV степени тяжести (группа С), которые перенесли COVID-19. Проведено лабораторное обследование женщин, которое включало определение показателей клинического, биохимического исследования биологических жидкостей (кровь, моча, влагалищное содержание), в том числе и методом полимеразно-цепной реакции.

Результаты. Анализ результатов исследований биологического материала показал достоверные отличия показателей, изучаемых между группами обследуемых. У пациенток больных аденомиозом, перенесшим COVID-19 выявлено в крови наличие процессов гиперкоагуляции крови, повышение показателей биологических маркеров воспаления: С-реактивный белок, D-димера, прокальцитонина, лактатдегидрогеназа и снижение уровня ферритина, снижение уровня витамина D (общего), магния, общего белка, повышение уровня липопротеидов высокой плотности, креатинина, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочной фосфатазы. Достоверно увеличивался уровень эстрадиола и снижалось содержание прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. По данным результатов микроскопической характеристики биоценоза влагалищного содержимого, увеличилось число наблюдений промежуточного типа, дисбиоза, вагинита, выявлен достоверный рост частоты *Virus herpes simplex*, *Cytomegalovirus*. Гистоморфологические исследования тканей удалённых органов (матка, придатки матки) во время хирургического лечения подтвердили наличие тромбов.

Выводы. У женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного заболевания COVID-19, анализ результатов лабораторных исследований подтвердил наличие гиперкоагуляции, тромбообразования, активации биологических маркеров воспаления, анемии, воспалительных процессов внутренних половых органов. Клиническая оценка результатов показателей лабораторного обследования женщин, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 имеет практическое значение, которое заключается в превентивной профилактике возникновения возможных осложнений.

Ключевые слова: показатели лабораторного обследования, женщины, репродуктивный возраст, аденомиоз, COVID-19

Summary

The task of the study was to study the clinical assessment of the results of the laboratory examination of women with adenomyosis after suffering from COVID-19.

Research materials and methods. We monitored 30 practically healthy women, 60 women with adenomyosis of the I - II degree of severity, 60 – patients with adenomyosis of the I - IV degree of severity who contracted COVID-19. A clinical and laboratory examination was carried out, which included the study of indicators of clinical and laboratory, biochemical research of biological fluids (blood, urine, vaginal contents), including by the polymerase chain reaction method.

The results. The analysis of the research results showed reliable differences in the indicators studied between the groups of subjects. The presence of blood hypercoagulation processes was found in patients with adenomyosis who suffered a coronavirus infection. Increase in indicators of inflammatory markers: C-Reactive Protein, D-dimer, procalcitonin, lactate dehydrogenase and decrease in ferritin, decrease in the level of vitamin D (total) and magnesium in the blood, total protein, increase in the level of high-density lipoproteins, creatinine, aspartate aminotransferase, alanin aminotransferase, alkaline phosphatase. In the blood of women with adenomyosis who suffered a coronavirus infection, the level of estradiol increased significantly and the content of progesterone, luteinizing and follicle-stimulating hormones decreased. According to the results of the microscopic characteristics of the vaginal biocenosis, the number of observations of the intermediate type, dysbiosis, vaginitis (inflammatory smear type) increased, and a significant increase in the frequency of the herpes simplex virus, cytomegalovirus. Pathogenic flora of aerobic and anaerobic microflora in the vaginal contents was revealed. Histomorphological studies of the tissues of removed organs (uterus, uterine appendages) during surgical treatment confirmed the presence of hypercoagulation, thrombus formation.

Conclusions. In women of reproductive age with adenomyosis, the disease of Covid-19 is accompanied by a violation of the functional capacity of all organs and systems of the body, the presence of inflammatory processes of the internal genital organs, anemization of the body, hypercoagulation, which represents the risk of blood clot formation. Clinical evaluation of the results of the laboratory examination of women with adenomyosis after suffering from COVID-19 is of practical importance, which consists in the early prevention of possible complications.

Keywords: indicators of laboratory examination, women, reproductive age, adenomyosis, COVID-19

Введение

Аденомиоз (N80.0) матки относится к наиболее тяжелым заболеваниям женской половой сферы [1]. Сложность этой патологии содержит много составляющих, среди которых непосредственно тяжесть течения клинических симптомов (тазовая боль, маточные кровотечения, диспареуния и т.п.), преимущественно поздняя диагностика, а следовательно и отсутствие своевременной профилактики, быстрое прогрессирование степеней тяжести, форм, активности патологического процесса, сложность в достижении эффективности терапии и т.д. [2]

Аденомиоз диагностируется преимущественно у женщин репродуктивного возраста, у девочек – подростков [3]. У женщин отягощенных аденомиозом, доказано нарушение микроциркуляции в сосудах [4]. В процессах прогрессирования заболевания принимают участие факторы, прямо или косвенно влияющие на состояние сосудов и процессы свертывания крови [5]. Ученые подтверждают роль инфекционных факторов, в том числе вирусной этиологии, в возникновении и прогрессировании аденомиоза у женщин репродуктивного возраста [6], наличия сопутствующей вирусной флоры, то есть нескольких инфекционных агентов в разных степенях колоний образующих единиц (КОЕ) [7].

Исходное состояние организма женщин, больных аденомиозом при наличии экстрагенитальной патологии, сопутствующих гинекологических заболеваний может быть фактором риска внутрисосудистого свертывания крови. Особенно остро стал этот вопрос в результате инфицирования коронавирусной инфекцией во время пандемии COVID-19 [8, 9, 10]. Новый штамм коронавируса SARS-COV-2, принадлежащий к семейству *Coronaviridae* разных родов (α , β , γ , δ), имеет доведенную тропность к клеткам эндотелия. Контакт эндотелиоцитов с тканевыми факторами провоцирует процесс гиперкоагуляции, вазоспазм, нарушение микроциркуляции крови и др. [11, 12, 13]. Последствиями этих процессов может быть активизация сочетанной экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний и т.д. Именно поэтому показатели лабораторных исследований биологических жидкостей, тканей женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 имеют принципиально важное значение для подтверждения диагноза, определения алгоритма ведения пациенток и эффективности терапии в динамике наблюдения [14].

Учитывая вышеизложенное, нами изучена клиническая оценка результатов показателей лабораторного обследования женщин, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 [15, 16]. Цель исследования заключалась в изучении клинической оценки результатов показателей лабораторного обследования женщин, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы исследования

Этический комитет Одесского национального медицинского университета подтверждает и одобряет прове-

дение исследовательских работ. Получено письменное информационное согласие пациентов, задействованных в исследовании.

Под нашим наблюдением находилось 150 женщин репродуктивного возраста в течение 12 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19. Из них, 30 (группа А) практически здоровых женщин, 60 (группа В) женщин, больных аденомиозом I – II степени тяжести, 60 (группа С) – больных аденомиозом III – IV степени тяжести. Такое распределение давало возможность изучить сравнительную характеристику изучаемых лабораторных показателей между группами в динамике наблюдения. Женщины обеих групп проходили клиничко-лабораторное обследование, предполагавшее изучение показателей клинического, биохимического исследования биологических жидкостей (кровь, моча, влагалищное содержание), в том числе и методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Полученные результаты обработаны с использованием методик математической статистики и использованием пакета программ MS Excel XP, Statistica 6.0 с применением параметрического критерия Стьюдента. При этом статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов исследований показал достоверные отличия показателей, изучаемых между группами обследуемых: А, В, С. Уровень гемоглобина ($100,0 \pm 5,2$ Г/л) у женщин группы С был достоверно ниже показателя группы А, не имел достоверной разницы с данными группы В. В крови женщин групп В и С уровень тромбоцитов, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), были достоверно выше, чем в группе А ($p < 0,05$), моноцитов – в 1,1 раза ниже ($p < 0,05$). Результаты проведенных исследований подтверждают наличие процессов гиперкоагуляции крови у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, ($p < 0,05$ по отношению к референтным данным). Уровень фибриногена (референтные значения – 2-4 г/л) в группе С ($5,8 \pm 0,23$ г/л) был достоверно выше по сравнению с группой В ($5,4 \pm 0,16$ г/л) и А ($4,3 \pm 0,23$ г/л), что имело как диагностическое, так и практическое значение. Идентичная динамика была показателей уровня D-димера ($0,5$ нг/мл – >250 нг/мл): группа С ($356,5 \pm 16,4$ нг/мл), группа В ($355,9 \pm 17,4$ нг/мл), группа А ($250,2 \pm 12,5$ нг/мл) и других показателей коагулограммы (ПИ, АЧТВ, АВР, ПЧ), что подтверждает процессы гиперкоагуляции и согласуется с данными литературы [2, 8]. Определение лабораторных показателей биологических маркеров воспаления (СРБ, D-димер, ферритин, прокальцитонин, ЛДГ) констатировало наличие достоверной разницы между обследуемыми группами. Достоверная разница показателей имела место между показателями группы А, В, С ($p < 0,05$): D-димер: $250,2 \pm 12,5$ нг/мл (группа А), $355,9 \pm 16,4$ нг/мл (группа В), $355,9 \pm 17,4$ нг/мл (группа С) ($p < 0,05$). Оценка содержания ферритина (референтные значения – $13 \pm 0,65$ нг/мл) имеет доказанное диагностическое значение, как маркера воспаления, так и анемии, что согласуется с данны-

ми литературы [15]. В крови обследуемых определена достоверная разница показателей между группами С (7,0±0,5 нг/мл) и В (8,0±0,5 нг/мл), женщинами больными аденомиозом, и группой А (контроля) (11,0±0,3 нг/мл). СРБ (референтные значения – +/-) имел положительные определения в течение первого месяца наблюдения в крови женщин всех трех групп. Содержание прокальцитонина (0,0–0,5 нг/мл) в крови обследуемых имело достоверную разницу между группами А (0,8±0,04

нг/мл) и В (1,1±0,06 нг/мл), С (1,7±0,09 нг/мл) ($p < 0,05$). Уровни ЛДГ (лактатдегидрогеназы) (референтные значения: 135,0 – 214,0 ЕД/л), как биологического маркера воспалительных процессов и гипоксии имели достоверные различия между группами.

Определено содержание витамина D, микроэлемента Mg² (магния) в крови обследуемых женщин. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лабораторные характеристики содержания витамина D, микроэлемента Mg² (магния) в крови обследуемых женщин, n=150

Показатели	Референтные значения	Группы, n=150		
		А, n=30	В, n=60	С, n=60
Микроэлемент Mg ² (магний)	0,7 – 1,05 ммоль/л	0,7±0,035	0,6±0,03*	0,41±0,02*
Витамин D (общий)	6,23 – 49,9 нг/мл	6,3±0,32	7,4±0,37*	7,2±0,36*

Примечание: 1. *– $p < 0,05$ по отношению к группе контроля А.

Результаты исследования показали достоверное снижение уровня витамина D (общего) в крови обследуемых женщин, болевших коронавирусной инфекцией ($p < 0,05$). Достоверно низкое содержание витамина D (общего) было, как у практически здоровых женщин (группа А) так и отягощенных аденомиозом (группы В и С). Доказано достоверно низкое содержание витамина D (общего) (референтные значения – 6,23–49,9 нг/мл) в группах С (7,2±0,36 нг/мл) и В (7,4±0,37 нг/мл) и по отношению к группы А (6,3±0,32 нг/мл): ($p < 0,05$). Содержание магния в крови (референтные значения – 0,7–1,05 ммоль/л) обследуемых женщин имело идентичную динамику: 0,41±0,02 ммоль/л; 0,6±0,03 ммоль/л; 0,7±0,035 ммоль/л ($p < 0,05$).

Анализ полученных результатов биохимических показателей крови подтверждает наличие нарушений некоторых функций органов, включая печени, почек, белковый, липопротеиновый обмен. Выявлена достоверная разница между показателями групп женщин, болевших

коронавирусной инфекцией, относительно практически здоровых женщин (группа А) ($p < 0,05$) и между группами В и С ($p < 0,05$). Общий белок (референтные значения – 66,0 – 87,0 г/л) составлял в группе С – 55,8±3,2 г/л, в группе В – 55,0±3,1 г/л; в группе А – 60,2±3,0 г/л, что имело достоверную разницу ($p < 0,05$). Уровень ЛДГ по группам составил: С (289,4±5,6 ЕД/л), В (286,4±5,6 ЕД/л), А (261,4±5,6 ЕД/л) – ($p < 0,05$). Липопротеиды высокой плотности (< 1,15 ммоль/л – высокий риск; 1,15 – 1,68 ммоль/л условный риск; > 1,68 ммоль/л отсутствует риск) по группам С, В, А составили соответственно 2,1±0,06 ммоль/л; 1,95±0,06 ммоль/л; 1,65±0,06 ммоль/л ($p < 0,05$). Идентичную динамику имели и другие показатели (креатинин, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ)).

В крови женщин группы А достоверно возростал уровень эстрадиола и снижалось содержание прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ, ФСГ) ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Результаты определения уровней половых гормонов в сыворотке крови обследуемых женщин, n=150

Показатели	Референтные значения	Группы, n=150		
		А, n=30	В, n=60	С, n=60
Эстрадиол (E2)	12,5–166,0 пг/мл	184,0±9,2	197,0±10,6*	198,0±10,8*
Прогестерон	1,7–27,0 нг/мл	1,7±0,08	1,3±0,07*	1,2±0,06*
ЛГ	2,4–12,6 мМО/мл	9,0±0,45	5,0±0,25*	4,8±0,24*
ФСГ	3,5–12,5 мМО/мл	8,1±0,4	4,0±0,2*	3,8±0,19*

Примечание: 1. *– $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

По данным результатов микроскопической характеристики биоценоза влагалища, у практически здоровых женщин, перенесших коронавирусную болезнь изменился тип биоценоза, а именно, достоверно снизилось количество нормоценоза и увеличилось число наблюдений промежуточного типа, дисбиоза, вагинита ($p < 0,05$). Идентичная динамика, только более отчетли-

вая, обнаружена в группах В и С ($p < 0,05$). Нормоценоз в группах В и С не обнаружен, частота дисбиоза и вагинита увеличилась по отношению к группе А в 1,5; 1,45 и 1,26; 1,5 раза соответственно. У обследуемых женщин после перенесенного заболевания COVID-19 обнаружен достоверный рост частоты *Virus herpes simplex*, *Cytomegalovirus* ($p < 0,05$) у женщин групп А, и у группах

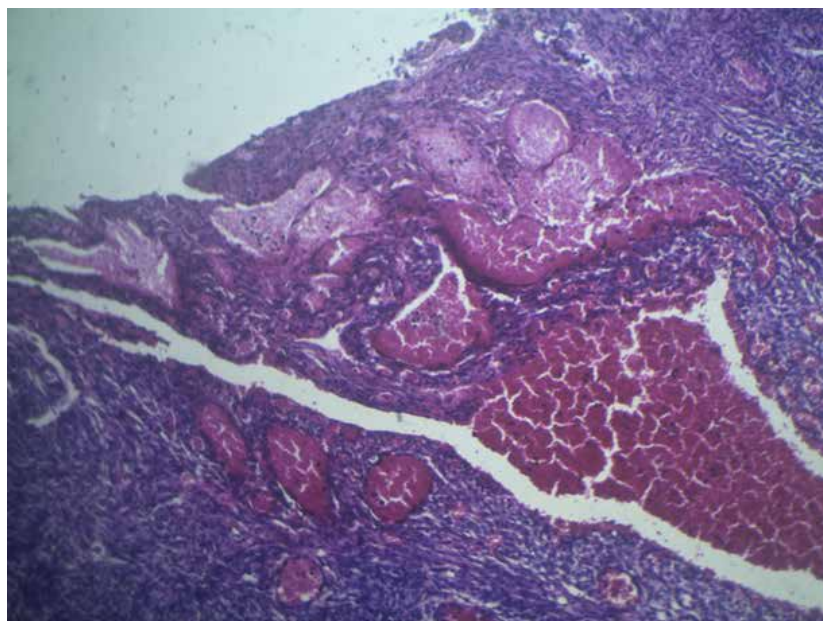


Рисунок 1. Больная И., 35 года. Поражение тканей яичника, стаз крови, кровоизлияния после перенесенного COVID-19. Окраска: гематоксилин-эозин. х 40

В и С, при этом, в группе В частота обнаружения исследуемых штаммов была в 1,9; 7,1; 1,7 раза выше по сравнению с данными группы А, а в группе С – в 2,1; 8,1; 1,9 раз больше, соответственно. У женщин групп А, В и С частота обнаружения патогенной аэробной и анаэробной микрофлоры во влагалищном содержимом достоверно возрастала; *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*. – уменьшалось ($p < 0,05$). У женщин группы С высевались вагинальная гарднерелла (55,0%), кишечная палочка (43,3%), дрожжеподобный грибок (70,0%) и снижались лакто-, бифидобактерии, что характеризовало микробиоценоз влагалища.

Гистоморфологические исследования тканей удалённых органов (матка, придатки матки) во время хирургического лечения подтвердили наличие тромбов (рисунок 1).

При аденомиозе выявлена высокая активность неоваскуляризации в эндометрии и миометрии, высокая плотность кровеносных сосудов, спазм сосудов, отек.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают наличие процессов гиперкоагуляции крови у пациенток репродуктивного возраста, болеющих аденомиозом и перенесших коронавирусную инфекцию; повышение показателей биологических маркеров воспаления (СРБ, D-димер, прокальцитонин, ЛДГ); достоверное понижение уровня витамина D, магния; нарушение функции печени, почек, белкового, липопротеинового обмена; рост уровня эстрадиола и снижение содержания прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего

гормонов, что согласуется с данными литературы [15]. У женщин с аденомиозом, перенесших коронавирусную болезнь, изменяется тип биоценоза: снижается частота нормоценоза и увеличивается число наблюдений промежуточного типа, дисбиоза, вагинита.

Неоваскуляризация происходит путем ангиогенеза (образование новых микрососудов из уже существующих путем прорастания сосудов и инвагинации), васкулогенеза (мобилизация клеток предшественниц и включение их в сосудистую эндотелиальную выстилку, эндотелиальные клетки). Неоваскуляризация имеет важное значение в патогенезе тазовой боли (прорастание нервами кровеносных сосудов), прогрессирование диффузной формы аденомиоза [7]. В литературе есть данные, указывающие на то, что повышенная васкуляризация эктопического эндометрия способствует инициации прорастания капилляров. Таковой механизм именуется «ангиогенное переключение» [2].

Выводы

У женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 анализ результатов лабораторного обследования доказал наличие гиперкоагуляции, тромбообразования, активации биологических маркеров воспаления, анемии, воспалительных процессов внутренних половых органов.

Клиническая оценка результатов показателей лабораторного обследования женщин, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 имеет практическое значение, которое заключается в преждевременной профилактике возможного возникновения осложнений.

Литература

1. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(9):696-700. doi:10.1080/09513590.2016.1197200

2. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601. doi:10.1016/j.rbmo.2017.06.016
3. Tatchuk TF, Kalugina LV, Danylova AO, Pavlova KS. An integrated approach to the treatment of pelvic pain associated with adenomyosis. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021;(59):53-60 (Ukrainian). doi:10.18370/2309-4117.2021.59.53-60
4. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):647-671. doi:10.1093/humupd/dmz024
5. Kalugina LV, Pavlova KS. Pain syndrome in adenomyosis. Finding new pathogenesis links and non-hormonal correction opportunities. Literature review. *Reproductive Endocrinology*. 2021;(58):40-44 (Ukrainian). doi:10.18370/2309-4117.2021.58.40-44
6. Kalugina LV, Tatchuk TF, Shmulian IV. Bacterial vaginosis. Modern view of the problem and its status in Ukraine. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021;(59):72-77 (Ukrainian). doi:10.18370/2309-4117.2021.59.72-77
7. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):762-778. doi:10.1093/humupd/dmv039
8. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan FY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-2543. doi:10.1007/s10067-020-05275-1
9. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244
10. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge?. *Thromb Res*. 2020;196:143-151. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.039
11. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173. doi:10.1016/j.cca.2020.04.027
12. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
14. Bulavenko OV, Bodnarchuk OV, Honcharenko OM, Kosianenko SM, Konkov DH. Dynamics of markers of lipid metabolism during combined preventive therapy of pregnant women with obesity and reduced vitamin D status. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2022;(66):54-60 (Ukrainian). doi:10.18370/2309-4117.2022.66.54-60
15. Goncharenko GY. The role of estrogen and progesterone receptors in women with adenomyosis in postmenopause. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019;23(1):148-152 (Ukrainian). doi:10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26
16. Rozhkovskaya NM, Sitnikova VO, Siviya SM, Lomakina IS. Clinical and morphological features of combined hyperplastic diseases of the uterus against the background of adenomyosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):226-233. doi:10.12775/jehs.2020.10.04.025

Получено – 02.03.2023, принято к публикации – 09.04.2023

Автор, ответственный за переписку: Анастасия Валентиновна Булгар, e-mail: bulgarnastya25@gmail.com

Заявление о конфликте интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Отчет о финансировании: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Цитирование: Булгар А. В. Оценка результатов показателей лабораторного обследования женщин репродуктивного возраста, больных аденомиозом после перенесенного COVID-19 [Evaluation of the results of laboratory examination of women of reproductive age, with adenomyosis after having experienced COVID-19]. *Arta Medica*. 2023;86(1):9-13.

REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.7830763

UDC: 577.114:582.232+616.24-002.5-085.322

THE MODULATION ACTIVITY OF THE SULFATED POLYSACCHARIDES SYNTHESIZED IN CYANOBACTERIA *SPIRULINA PLATENSIS* AND ITS ROLE AS A NEW BIOACTIVE COMPOUND

Evelina Lesnic¹, Serghei Ghinda²¹ "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova² "Chiril Draganiuc" Institute of Phthisiopneumology, Chişinău, Republic of Moldova

Summary

Objective. To conduct a literature review to establish the role of cyanobacterial bioactive compounds - sulfated polysaccharides synthesized in *S. platensis* on the immune disturbances and metabolic disorders in patients with respiratory diseases, including tuberculosis.

Material and methods. A systematic literature review was conducted and the electronic sources published through the PubMed and HINARI collection of health literature were evaluated. Printed material was searched through the Universal Decimal Classification (UDC).

Results. Sulfated polysaccharides are intensively studied as they constitute an important source of biologically active compounds. Original biotechnological models for cultivating the cyanobacterium *Arthrospira (Spirulina) platensis (S. platensis)* were created at the Institute of Microbiology and Biotechnology of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, and the extraction and purification methods of the biologically active compounds with therapeutic effects were improved. The mechanism of action of the bioactive compounds extracted from *S. platensis* are different and selective.

Discussions. The bioactive components extracted from *S. platensis* possess antimicrobial (including antiviral), antitumor, antioxidant, radioprotective and immunostimulating effects with the differentiated level of action.

Conclusions. Further studies are needed to evaluate the mechanisms of action of the bioactive compound extracted from *S. platensis* in other biosystems and experiments.

Keywords: *S. platensis*, sulfated polysaccharides, tuberculosis

Introduction

Medical biotechnology represents an important direction in actual science, which offers new ways to strengthen health and prevent the risks associated with pollution, wrong diets, and exposure to various infectious agents [1, 2]. In recent years, cyanobacterial carbohydrates have been intensively studied as a source of biologically active substances [3-9]. Concomitantly new original biotechnological models of direct cultivation of *Arthrospira (Spirulina) platensis (S. platensis)* were created, and the extraction and purification methods of biologically active compounds with curative effects were improved [10].

Current scientific achievements established new targets for the implementation of biological active medicines in the treatment of autoimmune and inflammatory disorders. In this frame of reference, particularly valuable are the biological active compounds - sulfated polysaccharides (SPS) synthesized in cyanobacteria *S. platensis*, which demonstrated an immune modulating effect, and provided evidence to possess multiple curative actions in healthy and sick organisms [11-13]. SPS represents polyanionic complexes located on the external surface of cell membranes and in the extracellular space. The structural complexity of SPS is based on several molecules: fructose, rhamnose, xylose, mannose, glucose, and galactose, various isomeric forms

and types of glycosidic bonds, and the three-dimensional structure [14]. SPS plays a particularly important role in the vital activity of organisms, having the functions of tissue barrier, cell adhesion, protection against pathogens, as well as the reservoir of growth factors [2, 5].

Recent studies demonstrated that the development, evaluation, and testing of new remedies based on SPS synthesized in cyanobacteria *S. platensis* for the modulation of immune disorders in respiratory system diseases, especially in tuberculosis (TB), possess a particular interest [14-16]. The fact is due to the increased prevalence of diseases in the Republic of Moldova (RM) and the associated disability [17, 18]. It was demonstrated that improving the treatment outcomes in patients with TB can be achieved by developing immune-modulating drugs, containing extracted SPS based on the updated knowledge regarding the involvement of different pathogenic disturbances at the molecular level in the evolution of the disease [19]. A particular interest in this aspect is offered to the SPS obtained from the cyanobacterium *S. platensis* created at the Sciences Academy of the R. of Moldova Institute of Microbiology and Biotechnology. The drugs BioR[®], BioR^{Cr}, BioR^{Ge}, BioR^{Zn[®]}, ZooBioR[®] and ZooBioR2 contain the bioactive compounds obtained from the biomass of *S. platensis* and include amino acids, SPS, polyunsaturated fatty acids, macro-, meso- and microelements [2, 5]. For

human use BioR[®] is distributed in tablets of 5 mg produced by Farmateh LTD, BioR^{Zn} is supplemented with zinc, BioR^{Ge} - germanium, and BioR^{Cr} with chrome [2]. Despite multiple studies available until now in the open access literature about the role of cyanobacterial bioactive compounds, we could not find detailed studies on the influence of sulfated polysaccharides synthesized in *S. platensis* and immunomodulating drugs based on it on the immune disturbances and metabolic disorders in patients with respiratory diseases. The aim of the study was to conduct a literature review establishing the role of cyanobacterial bioactive compounds - sulfated polysaccharides synthesized in *S. platensis* on the immune disturbances and metabolic disorders in patients with respiratory diseases, and tuberculosis.

Material and methods

Was conducted a systematic literature review and the material for the research constituted the electronic sources published through the PubMed web interface and HINARI collection of health literature. The Universal Decimal Classification (UDC) method was used for searching the printed sources. Bibliographic resources were systematized by subject and content.

Results

The pharmacological activity of S. platensis and its role in the development of new bioactive compounds

Cyanobacteria *S. platensis* represents an important source for obtaining biologically active compounds widely applied in food, cosmetics, pharmacology, agriculture, and zootechnology [2-10]. Recent studies established the curative effects of bioactive compounds synthesized by cyanobacteria *S. platensis* and demonstrated the possibilities of their specific use as therapeutic drugs in various pathologies, infectious and non-communicable diseases establishing the therapeutic mechanisms [2, 16, 28]. Many studies demonstrated that *S. platensis* has several pharmacological properties - antimicrobial (including antiviral and antibacterial), antitumor, antioxidant, and immune-stimulating effects [2, 3, 7, 12, 14-19]. A new property was recently established which is metal protective and consists in the prevention of injury during the poisoning with heavy metals - chromium, cadmium, plumb, iron, and hydrargyrum [20]. The enumerated roles are due to its high content of proteins, polysaccharides, lipids, amino acids, essential fatty acids, minerals, vitamins (ascorbate, carotenoids), glutathione, catechins and other bioactive compounds [2, 5, 10, 13]. The results of some studies demonstrated that *S. platensis* showed favorable effects on carbohydrate and lipid metabolism, immune and digestive systems, and antioxidant capacity in elders and hens in which *S. platensis* was used as a food supplement [8, 20].

There were published studies on the use of *S. platensis* in hepatic steatosis and hepatic carcinoma, which confirmed its anti-oxidant and hepatoprotective properties [2, 15, 21]. It was found that the administration of *S. platensis* before exposure to cyclophosphamide protects the rats from cyclophosphamide-induced nephrotoxicity, due to its

antioxidant and anti-apoptotic properties, stimulates the enzymatic hydrolysis of the liver extracellular matrix, restores the indices of protein metabolism, enzymes of carbohydrate metabolism and metabolites, induce 5'-nucleotidase and high level of adenosine activity, a potent endogenous anti-inflammatory enzyme [19]. Plant-based SPS was established to reduce the growth of metastatic neoplasms, and angiogenesis, and induce apoptosis in tumor tissue [5, 12].

SPS synthesized in *S. platensis* demonstrated several important properties - anticoagulant and antithrombotic, antitumor and cancer prevention, hypolipidemic and hypoglycemic, antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant, which makes them promising as a bioactive compound in biomaterials with a wide range of applications [2, 6, 11-16, 20-22]. The anticoagulant properties of SPS in correlation with the improvement of fibrinolytic activity and the inhibition of the proliferation of smooth muscle cells and vascular endothelium are therapeutic remedies used in the prevention of atherosclerosis [22]. *Sodium spirulan*, SPS obtained from *S. platensis*, increases the production of endothelial proteoglycans, proving an efficient anti-thrombotic activity and anti-viral activity [23]. SPS synthesized in *S. platensis* is used to control the drug release in regenerative medicine for the treatment of infected wounds and tissue engineering as well [24]. SPS was studied for clinical application in the development of vaccines and antimicrobial biopolymers [24, 25].

S. platensis contains a high concentration of antioxidants, which ensure the inhibition of oxidative reactions through the mechanisms of reduction of the reactive oxygen species (ROS) and in particular, of the hydroxyl ones, which are the most dangerous [15]. The mechanism through which reduces oxidative stress consists in the increase of the antioxidant enzymes, manifested by the activation of catalase and superoxide dismutase [15]. Also, the antioxidant activity of SPS synthesized in *S. platensis* was proved through the radioprotective effect in oncology for the rapid restoration of the hematopoietic system and reducing the level of ROS formed as a result of radiological treatment [26].

The role of polysaccharides synthesized in S. platensis in the modulation of the immune disturbances in patients with respiratory diseases, including tuberculosis

Data recently published demonstrated that the SPS extracted from *S. platensis* improves the immune reactivity in several ways: a) increases the number of peripheral neutrophils and stimulates their migration and differentiation in macrophages; b) improves the activity of reticulo-endothelial cells of the liver and of splenocytes; c) increases the number of neutrophils and lymphocytes; d) stimulates the production of antibodies, anti-inflammatory interleukins, and e) decreases the synthesis of tumor necrosis factor α and other pro-inflammatory cytokines [16, 18, 27, 28].

In a recent study, the antioxidant, immunomodulatory, and anti-angiogenic effects of *S. platensis* were demonstrated in the induced arthritis model in rats, through the decrease in the plasma concentrations of pro-inflammatory interleukins (COX-2, TNF- α , IL-6) and malondialdehyde. Also, it induced the improvement of the serum level of glutathione

(GSH) compared to the unexposed group of patients [28].

Several studies established antiviral properties of SPS from *S. platensis* associated with the immune-modulation activity. SPS was found to be active against the herpes virus, human cytomegalovirus and human immune deficiency virus [13, 14, 23]. The main mechanism responsible for the antiviral action is the increase of the innate antiviral resistance, by direct activation through the TLR-dependent mechanism of the production of interferons (IFN) type I (IFN- α and IFN- β) and indirectly mechanism by the production of type II IFN - IFN- γ [23]. Another anti-viral mechanism of SPS represents the constitution of cell barriers, by inhibiting cellular adhesion by this way protecting the organism against multiple pathogens, including viruses [23]. SPS extracted from *S. platensis* determined an important effect on the immune system by building and activating the receptors on macrophages and leukocytes [12, 16]. In experimental peritonitis, SPS significantly increased the production of IL-1 and IFN- γ by peritoneal macrophages [6].

SPS of cyanobacterial origin represents an important source for the development of effective and harmless bioactive drugs with immune and adaptogenic properties particularly valuable in the treatment of patients with respiratory non-communicable and infectious diseases [2, 5, 10, 15]. It was established that the interaction of SPS extracted from the seaweeds *Laminaria japonica*, *Laminaria cichorioides*, *Fucus evanescens* and human Toll-like receptors (TLRs), expressed on the membranes of human embryonic kidney cells, activated the nuclear transcription factor NF- κ B by specifically binding to TLR-2 and TLR-4 [27]. The results indicated that the extracted SPS - fucoidans could be efficient drugs in the defense against pathogenic microorganisms belonging to different classes [28].

Zinc is a microelement with a decisive role in the regulation of immune function. Its optimal levels ensure the efficient activity of T-lymphocytes, innate resistance, determines the switching of the antibody synthesis to the production of immune cells, as well, as have hyposensitization and anti-anaphylactic effects [29]. The BioR^{Zn} demonstrated an enhanced immune response because is a zinc-supplemented drug and could be recommended as an immune-stimulating drug in patients with tuberculosis and adaptogenic in patients with adverse drug reactions to the anti-TB drugs [30].

Important data were published regarding the influence of SPS on immune reactivity in patients with non-communicable respiratory diseases [31, 32]. Was demonstrated that SPS in patients with bronchial asthma modulates airway inflammation by decreasing the concentration of mediators of inflammation (IL-2, TNF- α , TGF- β) and fibrogenesis (connective tissue growth factor), restores the indices of protein metabolism, the level of metabolites and enzymes of carbohydrate metabolism, reduces the level of lipid hydroperoxides, improves thiol-disulfide metabolism. In moderate and severe forms of bronchial asthma [31]. SPS increased the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, decreased the serum level of pro-inflammatory interleukins IL-6 and TNF- α , and increased the level of anti-inflammatory IL-10 values and maintained TGF- β 1 at optimal level [31].

Several studies demonstrated that the mechanisms of action of SPS and derivated immune-modulating drugs in patients with TB consist in the increasing the functional activity of lymphocytes, and increasing the rate of CD4 cells. In patients with bronchial asthma was established that restored the normal values of enzymes - acid phosphatase suppressed the N-acetyl- β -glucosaminidase, maintained at the optimal levels the functional activity of β -glucosidase, β -galactosidase and arylsulphatases [33, 34].

Discussions

Our research was focused on the literature review establishing the pharmacological activity of cyanobacterial bioactive compounds and the role in the evaluation of the immune disturbances in patients with respiratory diseases, including tuberculosis. The electronic sources published through the PubMed web interface and HINARI collection of health literature and the printed sources searched using the UDC were systematized by subject and content. An important research outcome was the identification of challenges in achieving high anti-TB treatment success rate which certainly required the development of certain optimal and harmless therapeutic methods targeting the immune and metabolic disturbances [14, 16, 30, 33]. Sciences Academy of the R. of Moldova Institute of Microbiology and Biotechnology developed new industrial and laboratory techniques in biotechnology for the cultivation of biomass of *S. platensis* and extraction of bioactive compounds: SPS (*calcium spirulan*), amino acids, polyunsaturated fatty acids (linoleic acid), vitamins (ascorbate, carotenoids), glutathione, catechins and macro-, meso- and microelements obtained from the cyanobacterium *S. platensis*. New drugs were developed and registered for the human use - BioR[®], BioR^{Cr}, BioR^{Ge}, BioR^{Zn}, and zootechnologies - ZooBioR[®] and ZooBioR2 [2, 10]. The scientific publications, to which we had access, demonstrated that the bioactive components extracted from *S. platensis* possess antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, antioxidant, radioprotective, and immunostimulating effects [2-4, 14-16, 18-34]. The biochemical and immunochemical mechanisms of SPS extracted from *S. platensis* and derivative drugs is selective and differentiated and further research in this direction is of undeniable relevance and value.

Conclusions

- The pharmacological activity of cyanobacteria *S. platensis* is extremely wide and the extracted biologically active compounds are applied in food, cosmetics, pharmacology, agriculture, and zootechnology.
- The cultivation of cyanobacteria *S. platensis* in the laboratory and industrial conditions allows the obtaining of biologically active compounds, which showed a wide range of pharmacological properties - antimicrobial, antitumor, antioxidant, radio-protective, and immune-stimulating.
- The mechanisms of action of the bioactive compounds extracted from *S. platensis* are different and selective, and further studies are needed to evaluate them in other biosystems and experiments.

Bibliography

1. Ghicavii V, Stratu E, Coretchi I. The role of scientific research in the field of medicines and the development of the pharmaceutical industry. *Moldovan Medical Journal*. 2018;61(3):53-56. doi:10.5281/zenodo.1456890
2. Rudic V. *Ficobiotehnologie. Cercetări fundamentale și realizări practice*. Chișinău: Editura Elena V.I; 2007. (Romanian)
3. Hosseini SM, Khosravi-Darani K, Mozafari MR. Nutritional and medical applications of spirulina microalgae. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(8):1231-1237. doi:10.2174/1389557511313080009
4. Ibañez E, Cifuentes A. Benefits of using algae as natural sources of functional ingredients. *J Sci Food Agric*. 2013;93(4):703-709. doi:10.1002/jsfa.6023
5. Jiao G, Yu G, Zhang J, Ewart HS. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. *Mar Drugs*. 2011;9(2):196-223. Published 2011 Feb 8. doi:10.3390/md9020196
6. Bondar A, Macari V, Rudic V, et al. Effects of ZooBioR2 product as feed supplement in laying hens on the morphofunctional state of intestinal mucosa. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2022;74(4):626-632. doi:10.1590/1678-4162-12592.
7. de Jesus Raposo MF, de Morais AM, de Morais RM. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs*. 2015;13(5):2967-3028. doi:10.3390/md13052967
8. Mišurcová L, Škrovánková S, Samek D, Ambrožová J, Machů L. Health benefits of algal polysaccharides in human nutrition. *Adv Food Nutr Res*. Vol. 66, Burlington: Academic Press, 2012, pp. 75-145. ISBN: 978-0-12-394597-6 2012;66:75-145. doi:10.1016/B978-0-12-394597-6.00003-3
9. Nair DG, Weiskirchen R, Al-Musharafi SK. The use of marine-derived bioactive compounds as potential hepatoprotective agents. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(2):158-170. doi:10.1038/aps.2014.114
10. Rudic V. *BioR – Studii biomedicale și clinice*. Chișinău: Elena VI; 2007. (Romanian)
11. Ngo DH, Kim SK. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae. *Int J Biol Macromol*. 2013;62:70-75. doi:10.1016/j.ijbiomac.2013.08.036
12. Rudic V, Gudumac V, Gulea A. Valorificarea formelor medicamentoase de BioR în stomatologie. *Intellectus*. 2006;4:47-52. (Romanian)
13. Ghosh T, Chattopadhyay K, Marschall M, Karmakar P, Mandal P, Ray B. Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: from structure-activity analysis to clinical evaluation. *Glycobiology*. 2009;19(1):2-15. doi:10.1093/glycob/cwn092
14. Pantea V, Rudic V, Spînu C. Combined Tamiflu and BioR Treatment in Patients with H1N1 Influenza. *Curierul Medical*. 2011;3(321):32-35.
15. Cepoi L. Stresul oxidativ și efectele lui asupra cianobacteriilor și microalgelor de interes biotehnologic. Chisinau: Tipografia Artpoligraf; 2021. (Romanian)
16. Lesnic E., Ghinda S., Rudic V.. Rolul activității imunocorectoare a remediei BioR la pacienții cu eșec al tratamentului antituberculos. *Curierul Medical*. 2013;6(56):25-32.
17. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. *Anuarul statistic al Republicii Moldova*. Chișinău; 2020. (Romanian)
18. Calenda O, Lesnic E, Ghinda S. Reacțiile de adaptare și indicatorii reactivității imune în tuberculoza pulmonară sub influența adaptogenului BioR. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015;2(59):60-64. (Romanian)
19. Andronache L, Tagadiuc O, Sardari V, Știrba O, et al. Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CCl4 și influența polizaharidelor sulfatate din spirulina. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Vol. I. Probleme medico-biologice și farmaceutice. 2013;112-118. (Romanian)
20. Bhattacharya S. The Role of Spirulina (*Arthrospira*) in the Mitigation of Heavy-Metal Toxicity: An Appraisal. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2020;39(2):149-157. doi:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020034375
21. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Foustieris AA, Kotsiris DA, Lampadakis IM, Ganotakis ES. The hepatoprotective and hypolipidemic effects of Spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective pilot study. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):387-394.
22. Majdoub H, Ben Mansour M, Chaubet F, Roudesli MS, Maaroufi RM. Anticoagulant activity of a sulfated polysaccharide from the green alga *Arthrospira platensis*. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1377-1381. doi:10.1016/j.bbagen.2009.07.013
23. Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: in vitro and ex vivo evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(15):1463-1471. doi:10.1089/aid.1996.12.1463
24. de Morais MG, Vaz Bda S, de Morais EG, Costa JA. Biological effects of Spirulina (*Arthrospira*) biopolymers and biomass in the development of nanostructured scaffolds. *Biomed Res Int*. 2014;2014:762705. doi:10.1155/2014/762705
25. Chu WL, Quynh le V, Radhakrishnan AK. Effect of Spirulina (*Arthrospira*) supplementation on the immune response to tetanus toxoid vaccination in a mouse model. *J Diet Suppl*. 2013;10(3):229-240. doi:10.3109/19390211.2013.822452
26. Atilgan HI, Akbulut A, Yazihan N, et al. The Cytokines-Directed Roles of Spirulina for Radioprotection of Lacrimal Gland [published online ahead of print, 2022 Jan 20]. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;1-6. doi:10.1080/09273948.2022.2026409
27. Makarenkova ID, Logunov DY, Tukhvatulin AI, Semenova IB, Besednova NN, Zvyagintseva TN. Interactions between sulfated polysaccharides from sea brown algae and Toll-like receptors on HEK293 eukaryotic cells in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2012;154(2):241-244. doi:10.1007/s10517-012-1922-2
28. Ali EA, Barakat BM, Hassan R. Antioxidant and angiostatic effect of Spirulina platensis suspension in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121523. Published 2015 Apr 8. doi:10.1371/journal.pone.0121523
29. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008;14(5-6):353-357. doi:10.2119/2008-00033.Prasad
30. Ghinda S, Rudic V, Chiriac T, Chiroasca V, Brumar T, et al. In vitro studies of actions of BioR and BioR Zn preparations on functional activity of T lymphocytes in patients with adverse drug reactions. *Curierul medical*. 2013;56(5):127-130.
31. Mihalciuc O, Procopișin L, Rudic V. Influența polizaharidelor sulfatate din spirulina platensis asupra profilului citokinic sangvin în normă și astmul bronșic asociat. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2016;1(50):220-225. (Romanian)
32. Ismail M, Hossain MF, Tanu AR, Shekhar HU. Effect of spirulina intervention on oxidative stress, antioxidant status, and lipid profile in chronic obstructive

- pulmonary disease patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:486120. doi:10.1155/2015/486120
33. Ghinda S, Rudic V, Chiriac T, et al. Modificările activității funcționale a limfocitelor și neutrofilelor sub influența preparatului BioR la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2007;3(12):94-98. (Romanian)
34. Ku CS, Pham TX, Park Y, et al. Edible blue-green algae reduce the production of pro-inflammatory cytokines by inhibiting NF-κB pathway in macrophages and splenocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(4):2981-2988. doi:10.1016/j.bbagen.2013.01.018
-

Received – 11.08.2022, accepted for publication – 23.03.2023

Corresponding author: Evelina Lesnic, e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Lesnic E, Ghinda S. The modulation activity of the sulfated polysaccharides synthesized in cyanobacteria *Spirulina platensis* and its role as a new bioactive compound. *Arta Medica.* 2023;86(1):14-18.

DOI: 10.5281/zenodo.7830773
UDC: 615.277.3:547.497.1

THE ANTI-NEOPLASTIC ACTIVITY OF THE COORDINATIVE COMPOUNDS, THIOSEMICARBAZIDE DERIVATES

Valeriana Pantea, Evelina Lesnic

Laboratory of biochemistry, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova

Summary

Background. Thiosemicarbazide derivatives are considered potential compounds of the antitumor drugs, with a large spectrum of biological properties. The aim of the research was to reflect the actual progress in studies on thiosemicarbazide derivatives, their complexes with metals and their mechanisms of activities.

Material and methods. A systematic literature review was conducted for which the open electronic sources, through the PubMed web interface and HINARI collection of health literature were evaluated. Printed publications were found using the Universal Decimal Classification (UDC).

Conclusions. Thiosemicarbazide derivatives are chemical compounds of drugs with vast therapeutic potential. The improvement of their chemical structure could contribute to the development of new classes of drugs with better acceptability for in vivo experiments.

Keywords: Thiosemicarbazide derivatives, coordination complexes, metal-ligands, anti-neoplastic activity

Introduction

Nowadays, oncological diseases represent an actual problem of modern medicine [1]. The research for new drugs with anti-neoplastic activity is one of the main tasks of modern medical chemistry [1, 2]. One of the most important problems in the treatment of neoplastic diseases is the high toxicity of chemotherapeutic agents [2]. So far, there are known several hundreds of effective antitumor drugs agents used to treat various malignant pathologies, and almost all of these agents, used in clinical practice, are highly toxic and nonselective [3, 4].

The anti-neoplastic drugs, doxorubicin, cisplatin, vinblastine, methotrexate, and other drugs are widely used in clinical oncology [3]. They have a low selectivity in relation to healthy tissues, which leads to severe side effects, the need to reduce the therapeutic doses of chemotherapy and, consequently, develop resistance to chemotherapy [2]. Consequently, in the last decade, along with the task of finding new antitumor drugs, the problem of increasing the selectivity and reducing the toxicity of the new agents already used, as well as creating new strategies regarding the synthesis of some drugs in relation to tumor tissues, appeared. One of the possibilities to reduce the general toxicity of the antitumor drugs is to introduce into the molecule a fragment responsible for the targeted delivery of a therapeutic agent that would stop the proliferation of tumor cells. Increasing the selectivity towards tumor tissues is possible in several ways: a) by increasing the affinity of the drug for the folic acid or biotin receptor, of which expression was increased on the surface of the majority of tumoral tissues [4], or b) to introduce fragments of some peptides in the structure

of the antitumor drug with big affinity for integrins, their expression is increased on the surface of some tumors, as being associated with the angiogenesis and metastasis, [5] or c) to develop new antitumor drugs, which will contain specific antibodies that will be able to recognize the tumoral cells [6, 7].

Special attention in recent years was attributed to Schiff bases, which are important chemical compounds that have wide applications in various fields such as organic, analytical and medicinal chemistry, due to their ability to create numerous stable complexes when coordinated with various transition-metal ions. Schiff bases refer to the imine bonds formed by the nucleophilic attack of amine to the aldehyde group. They are aldehyde or ketone-like compounds, in which the carbonyl group is replaced by an imine or azomethine group. Their active group contains electrons, making them ideal candidates for the development of new antitumor drugs implemented in therapeutic chemistry [7, 8]. Among the organic substances used as ligands, an important role belongs to thiosemicarbazones (TSC), compounds with valuable pharmacological and therapeutic antimicrobial, antitumoral, antimycotic, antitoxic, antioxidant, and antidiabetic properties [9-11]. Thiosemicarbazones represent a versatile class of Schiff-based lignans with sulfur and nitrogen as donor atoms [12]. They are prepared by the condensation reaction between aldehydes or ketones with thiosemicarbazide [11]. The first therapeutic applications of thiosemicarbazones were against tuberculosis and leprosy infection in 1950's. During the sixties, the anti-viral properties were established and methisazone and Marboran were implemented to treat smallpox than were used to treat the variola virus [13].

The first results about the thiosemicarbazone antitumoral activity was published in the same period and Tripine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) was presented. Actually, the drug reached phase II trials in several types of cancer, and its antitumor activity was established to be broad depending on the type of tumor cells [14].

It should be noted that the biological activity of thiosemicarbazones in its free state is less pronounced than that of the coordinating compounds of ligands with the metals [10, 11]. These compounds are usually obtained by the condensation reaction between aldehydes or ketones with thiosemicarbazones (Figure 1):

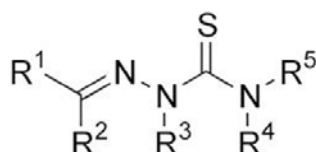


Figure 1. General structure of TSC. R1, R2, R3, R4, R5 = H, or an organic substituent.

Synthetic macrocyclic chelates of transition metals have attracted attention in coordination and supramolecular chemistry. Apart from thiosemicarbazones complexes, stronger antitumor agents than cisplatin were established the metal ion groups of complexes of semicarbazones. The metal ion complexes inhibit tumor cell proliferation by arresting the S phase of the cell cycle [10]. Some of the chelates formed by thiosemicarbazones complexes have received considerable attention as anticancer compounds. Copper and iron-containing coordination compounds were demonstrated to be valuable antitumor therapeutic agents, more active than the free semicarbazone and thiosemicarbazone, and able to disturb the cell metabolism and signaling pathways, which can be considered an attractive approach in cancer. It was observed that the cytotoxic activity depends not only on the metal ion but also on the position of the substituent group on the aromatic ring [15-20]. Recently, trivalent iron and bivalent nickel complexes with S-methyl-thiosemicarbazones of 2-hydroxy-R-benzaldehyde showed maximum cytotoxic potential when the methoxy group (-OCH₃) was placed in the aromatic ring of the side chain [10] (Figure 2).

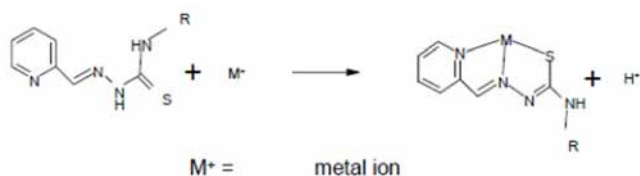


Figure 2. Metal ion coordination to a thiosemicarbazone ligand induces structural changes in the complex

The aim of the research was to reflect the actual progress in studies on thiosemicarbazide derivatives, their complexes with metals, and their mechanisms of activities.

Material and methods

A systematic literature review was conducted for which

the open electronic sources published till 2022, through the PubMed web interface and HINARI collection of health literature were used. Printed publications were found using the Universal Decimal Classification (UDC).

Results

Molecular mechanisms responsible for antitumor, antiproliferative effect, and cytotoxic activity of thiosemicarbazone and their transition metal complexes are following: a) inhibition of the ribonucleoside diphosphate reductase; b) inhibition of topoisomerase II and DNA interactions; c) inhibition of the cellular proteasome; d) generation of reactive oxygen species and other mechanisms. However, the most important is the inhibition of DNA biosynthesis by blocking the enzyme ribonucleotide diphosphate reductase, as well, as binding of DNA or RNA to the nitrogenous bases, which prevents or blocks their replication. A secondary mechanism consists in creating lesions in the DNA strands through induced oxidative stress [17, 18].

The inhibitory activity on the ribonucleoside diphosphate reductase is attributed to the tyrosyl radical. Inhibition of this enzyme was determined to blockage in the synthesis phase of the cell cycle and the apoptosis of the cell [19-24]. Pyrazine carboxaldehyde thiosemicarbazone and 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone, which are α (N)-heterocyclic thiosemicarbazones, demonstrated a higher activity making them better chelators [25]. Certain formylpyridyl thiosemicarbazones were identified as potent inhibitors of ribonucleoside diphosphate reductase [26]. The mechanism of action consists of the exposure of ribonucleoside diphosphate reductase to these molecules. The tyrosyl free radical of the enzyme is targeted by the drug and is destroyed. In this mode, the thiosemicarbazone complex inhibits the enzyme by destroying the tyrosyl radical [25, 26]. The mechanism requires oxygen, is reversible, and demonstrates the role of thiosemicarbazones as iron chelators [26]. Iron chelate of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone is one of the most potent inhibitors of the ribonucleoside diphosphate reductase in mammalian cells [24]. Tyrosine radical and ribonucleoside diphosphate reductase activity can be increased by the extraction of the compound and incubation of the enzyme with dithiothreitol [27]. Higher inhibitory activity of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone than 2-formylpyridine thiosemicarbazone was confirmed by the presence of a hydrophobic pocket in the enzyme with which the aromatic system interacts. The methylation of the aromatic ring in 2-formylpyridine thiosemicarbazone increased its activity [22-24].

Published studies confirmed the inhibitory action of thiosemicarbazide complexes on topoisomerase type II and DNA interactions [26-28]. Topoisomerase type II is a eukaryotic cell nuclear enzyme that decatenates DNA coils, passing one helix through another to prevent supercoiling during DNA replication [19, 20]. It is required for DNA synthesis and cellular division and tumor cells, as rapidly proliferating cells contain high level of this enzyme [19]. Thiosemicarbazones inhibit topoisomerase type 2 and

respectively cells proliferation [2].

The relationship between *in vitro* and *in vivo* activity of ^{64}Cu -labelled thiosemicarbazide complexes and the expression of topoisomerase type II was investigated [28]. Four 4N-azobicyclo-[3.2.2]-nonane thiosemicarbazide ligands were prepared and marked with ^{64}Cu . Four ligands (1-4) were examined and ligand three demonstrated a significantly higher growth inhibitory activity when compared with non-radioactive copper [29]. Several tridentate thiosemicarbazide complexes were evaluated with various nitrogen-based heterocycles [29]. A ligand bearing a quinoline group was identified to have particularly high cytotoxicity due to inhibitory action on the topoisomerase type II. The mechanism of inhibition of the enzyme is mediated through adenosine triphosphate hydrolysis [28]. The study demonstrated that topoisomerase II is effectively inhibited by Cu complexes [29]. Cu-thiosemicarbazone complexes have significantly higher growth inhibitory activity than the uncomplexed ligand and have lower half maximal inhibitory concentration (IC50) [29]. Antitumor activity of 1,2 naphthoquinone-2-thiosemicarbazone and its metal complexes of Cu (II), Pd (II) and Ni (II) were investigated against breast cancer (MCF-7) cell line and was established a high antitumor activity. The complex with Ni (II) was confirmed to be the most effective based on IC50 [29]. Further study of the thiosemicarbazide complexes established that they can stabilize the single-strand DNA, but not double-strand breakage intermediates. The metal complexes were found to have an antagonizing effect on the activity of topoisomerase II, compared with the free ligands. In a study, Cu (II) complexes of 4-hydroxy-3-methyl-1,2-naphthoquinone-1-thiosemicarbazone demonstrated higher cytotoxicity on mammary tumoral cells compared to those of Fe(II), Ni(II), Pd(II) and Pt(II) metal complexes with the same ligand. It was explained by the generation of Cu(I) species during intracellular enzymatic reduction or greater binding affinity of Cu(I) to an estrogen receptor protein complex [30]. The binding prevents the protein complex from functioning properly during its interaction with DNA. Other studies determined that the metal complexes stabilize the cleavable complex formed by DNA and Topo-II [29]. Studies have shown that iron and copper complexes are more active in cell destruction and inhibition of DNA synthesis than the uncomplexed thiosemicarbazone [28-30]. It was shown that 5-hydroxy-2-formyl thiosemicarbazone causes lesions in DNA [31]. It was demonstrated that the tridentate composition and the high formation constant is necessary for increased activity by comparing the activity of pyrazine thiosemicarbazone derivatives and an analog derived from acetophenone. It was confirmed that these complexes prevent iron uptake from the serum transferrin by disturbing the iron homeostasis. A study on Cu (II) (thiosemicarbazone) complexes confirmed a higher catalytical inhibition on topoisomerase-II compared with thiosemicarbazone ligands alone [32]. The copper complexes have also shown inhibitory action towards the proliferation of breast cancer cells which are expressing high levels of topoisomerase-II. The copper complex of acetylpyridine methylthiosemicarbazone also

inhibits the topoisomerase-II. Studies of the complexes of the ligands with palladium(II) and platinum(II) demonstrated that the mechanism of the inhibition of the topoisomerase type II is due to the same chemical composition - square planar around the metal [35]. A series of acetylpyridine thiosemicarbazone ligands, and their Cu(II) and Pd(II) metal complexes have been synthesized and studied. The results demonstrated that the Pd (II) complexes have the same anti-proliferative activity as the Cu (II) complexes [10, 11, 15, 17].

The generation of reactive species of oxygen is a secondary mechanism through which the thiosemicarbazone complexes determine the inhibitory action toward the proliferation of tumor cells. Reactive oxygen species (ROS) are vital for various biological processes in the cell because they act as second messengers in cell signaling pathways [38, 41]. The cancer cells have higher levels of ROS compared to normal cells. ROS are involved in tumor promotion by directly inducing genomic instability through the intensification of DNA synthesis, protein and lipid oxidation, and methylation processes. Increased production of ROS disturbs the regulation of the expression of genes and proteins responsible for restoring the redox balance. Among these, the most important genes are those encoding manganese superoxide dismutase (MnSOD) and catalase (CAT). MnSOD is a mitochondrial protein that is highly efficient in the coaptation of superoxide anions, converting them to hydrogen peroxide, which is further removed by CAT in the cytosol [42]. So, the induced oxidative stress and ROS by the thiosemicarbazone complexes can be used to destroy cancer cells [43].

Proteasome is a protease complex responsible for the hydrolysis of proteins, catalyzing biological reactions. In association with ubiquitin it makes the proteolysis a regulated mechanism in eukaryotic cells [33]. Tumor cells are highly dependent on the functioning of ubiquitin-proteasome system [34]. Proteasome inhibitors are used to treat multiple myeloma and mantle cell lymphoma, and a limited efficacy was established in the treatment of solid tumors [35-37].

The thiosemicarbazone complexes contain redox metal ions and can activate O_2 and generate OH^- radicals. Complexes $[\text{Cu}(\text{L})_2(\text{Pz})](\text{ClO}_4)$ and $\{[\text{Cu}(\text{L})_2(\text{DCA})](\text{ClO}_4)\}$ where L=2-formylpyridine thiosemicarbazone complexes, Pz is pyrazine and DCA is dicyanamide were evaluated to establish their biological activity on DNA. The oxidative cleavage of DNA has been assayed in the presence of 3-mercaptopropionic acid as a reducing agent by gel electrophoresis. Both complexes determined single and double-strand breaks in DNA [38-40]. Copper is an essential micronutrient and is involved in redox regulation and angiogenesis [40, 41]. An increased level of intracellular copper will induce cellular apoptosis. The related investigations on Cu (II) complex-mediated cytotoxicity are on the rise [43]. Four novel thiosemicarbazone metal complexes, $[\text{Cu}(\text{Am4M})(\text{OAc})\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (1), $[\text{Zn}(\text{HAm4M})\text{Cl}_2]$ (2), $[\text{Zn}_2(\text{Am4M})_2\text{Br}_2]$ (3) and $[\text{Zn}_2(\text{Am4M})_2(\text{OAc})_2]\cdot 2\text{MeOH}$ (4) [HAm4M=(Z)-2-(amino(pyridine-2-yl)methylene)-N-methylhydrazinecarbothioamide], were synthesized and tested against human and animal tumor lines cell- HepG-2 cell. The studies showed lower toxicity and a stronger

inhibition of the viability of HepG-2 cells than cis-platin [42, 43].

Discussions

Thiosemicarbazones are ligands with important biological activity and their ability to chelate metal ions made them antitumor and antiproliferative agents [2, 4, 10]. The metal complexes have an enhanced biological activity [10]. The reason for the higher activity by the metalthiosemicarbazone complexes compared to free ligands is through the diffusive mechanism of their internalization compared with the active transport mechanism across the membranes [26]. The chelation of the metal ion by the polar regions of the ligands determined an easier internalization of the metalthiosemicarbazone complexes by the cell [38]. Only a limited number of *in vivo* studies were done to determine their potential as chemotherapeutic agents [39, 43]. Several studies were done to improve hydrophilicity and reduce the toxic effects by modifying the structure of thiosemicarbazones [18, 19, 40]. Due to their low solubility in aqueous solutions, thiosemicarbazones and their metal complexes show a very low *in vivo* activity [28]. Anticancer activity of thiosemicarbazone complexes is mainly attributed to inhibition of the ribonucleoside diphosphate reductase activity, topoisomerase 2 activity, and generation of reactive species of oxygen [30, 39]. Studies *in vitro* confirmed

that ribonucleotide inhibitors have low anti-proliferation action [26, 27]. Another area that could be studied is metal sequestering, because thiosemicarbazones are versatile chelators, and they can deprive the cell of essential metal ions by forming stable chelates with them. The redox capability of transition metals like copper has an important role in increasing of the activity but it can also determine the Fenton's reactions by producing a significant amount of hydroxyl radicals that can inhibit normal cell functions [23].

Conclusions

Thiosemicarbazide is an important structural agent that has the potential to determine chemical functionality in biologically active molecules.

Thiosemicarbazones and their transition metal complexes containing amide, imine, and thione groups make them potential new antineoplastic agents. Transition metal complexes are much more biologically active than uncoordinated semicarbazone and thiosemicarbazone ligands.

In the future, the success of thiosemicarbazone-based complexes as antineoplastic agents will depend on the possibility to enhance their activity through modifications in their structures which will increase their acceptability and *in vivo* solubility.

Bibliography

- Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol.* 2018;9:1300. Published 2018 Nov 13. doi:10.3389/fphar.2018.01300
- Hale KE. Toxicities of Chemotherapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP. eds. *Principles of Critical Care*, 4e. McGraw Hill; 2014. Accessed August 11, 2022. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1340§ionid=80037088>
- Wellstein A. General principles in the pharmacotherapy of cancer. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, ed. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Ed. New York: McGraw-Hill; 2018:1161-1166.
- Xu J, Xu B, Shou D, Qin F, Xu Y, Hu Y. Characterization and evaluation of a folic acid receptor-targeted cyclodextrin complex as an anticancer drug delivery system. *Eur J Pharm Sci.* 2016;83:132-142. doi:10.1016/j.ejps.2015.11.008
- Biswas S, Kumari P, Lakhani PM, Ghosh B. Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2016;83:184-202. doi:10.1016/j.ejps.2015.12.031
- Dingjan T, Spendlove I, Durrant LG, Scott AM, Yuriev E, Ramsland PA. Structural biology of antibody recognition of carbohydrate epitopes and potential uses for targeted cancer immunotherapies. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt A):75-88. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.028
- Al-Hakimi AN, Alminderej F, Aroua L, et al. Design, synthesis, characterization of zirconium (IV), cadmium (II) and iron (III) complexes derived from Schiff base 2-aminomethylbenzimidazole, 2-hydroxynaphthaldehyde and evaluation of their biological activity. *Arab J Chem.* 2020;13(10):7378-7389. doi:10.1016/j.arabjc.2020.08.014;
- Riaz IB, Hussain SA. Perioperative Treatment in Muscle-invasive Bladder Cancer: Analysis of Secondary Endpoints in a Randomized Trial Comparing Gemcitabine and Cisplatin Versus Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, and Cisplatin. *Eur Urol.* 2021;79(2):222-224. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.018
- Aroua LM, Al-Hakimi AN, Abdulghani MAM, Alhag SK. Cytotoxic urea Schiff base complexes for multidrug discovery as anticancer activity and low *in vivo* oral assessing toxicity. *Arab J Chem.* 2022;15(8):103986. doi:10.1016/j.arabjc.2022.103986
- El-saied FA, Shakhdofa MME, Al-Hakimi AN, Shakhdofa AME. Transition metal complexes derived from N'-(4-fluorobenzylidene)-2-(quinolin-2-yloxy) acetohydrazide: Synthesis, structural characterization, and biocidal evaluation. *Appl Organomet Chem.* 2020;34(11). doi:10.1002/aoc.5898.
- Al-Hakimi AN, Alminderej F, Aroua L, et al. Design, synthesis, characterization of zirconium (IV), cadmium (II) and iron (III) complexes derived from Schiff base 2-aminomethylbenzimidazole, 2-hydroxynaphthaldehyde and evaluation of their biological activity. *Arab J Chem.* 2020;13(10):7378-7389. doi:10.1016/j.arabjc.2020.08.014.
- Ahmed MF, Almalki AH. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. *Arab J Chem.* 2021;14(3):102989. doi:10.1016/j.arabjc.2021.102989.

13. Bianchini C. Methisazone (Marboran) in the prevention of smallpox and in the treatment of the complications of smallpox vaccination. Review. Arch Ital Sci Med Trop Parassitol. 1969;50(1):29-38.
14. Finch RA, Liu M, Grill SP, et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde- thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. Biochem Pharmacol. 2000;59(8):983-991. doi:10.1016/s0006-2952(99)00419-0
15. Lobana TS, Kumari P, Hundal G, Butcher RJ. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones with divalent metal ions (Ni, Cu): Synthesis and structures. Polyhedron. 2010;29(3):1130-1136. doi:10.1016/j.poly.2009.12.013.
16. Gulea A, Poirier D, Roy J, et al. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: chemical synthesis and structure - activity relationships. J Enzyme Inhib Med Chem. 2008;23(6):806-818. doi:10.1080/14756360701743002
17. Karatepe M, Karatas F. Antioxidant, pro-oxidant effect of the thiosemicarbazone derivative Schiff base (4-(1-phenylmethylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxybenzylidenehydrazino) thiazole) and its metal complexes on rats. Cell Biochem Funct. 2006;24(6):547-554. doi:10.1002/cbf.1266
18. Bal-Demirci T, Şahin M, Kondakçı E, Özyürek M, Ülküseven B, Apak R. Synthesis and antioxidant activities of transition metal complexes based 3-hydroxysalicylaldehyde-S-methylthiosemicarbazone. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2015;138:866-872. doi:10.1016/j.saa.2014.10.088
19. McClendon AK, Osheroff N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. Mutat Res. 2007;623(1-2):83-97. doi:10.1016/j.mrfmmm.2007.06.009
20. Wei L, Easmon J, Nagi RK, Muegge BD, Meyer LA, Lewis JS. 64Cu-azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazone complexes: radiopharmaceuticals for PET of topoisomerase II expression in tumors. J Nucl Med. 2006;47(12):2034-2041.
21. Jayanthi K, Meena RP, Chithra K, Kannan S, Shanthi W, Saravanan R, Suresh M, Satheesh D. Synthesis And Microbial Evaluation of Copper(II) Complexes of Schiff Base Ligand Derived From 3-Methoxysalicylaldehyde With Semicarbazide and Thiosemicarbazide. J Pharm Chem Biol Sci. 2017;5(3):205-215.
22. Haque MM, Kudrat-E-Zahan M, Banu LA, Islam MS, Islam MS. Synthesis and Characterization with Antineoplastic, Biochemical, Cytotoxic, and Antimicrobial Studies of Schiff Base Cu(II) Ion Complexes. Bioinorg Chem Appl. 2015;2015:923087. doi:10.1155/2015/923087
23. Rostas AM, Badea M, Ruta LL, et al. Copper(II) Complexes with Mixed Heterocycle Ligands as Promising Antibacterial and Antitumor Species. Molecules. 2020;25(17):3777. Published 2020 Aug 19. doi:10.3390/molecules25173777
24. Yu Y, Kalinowski DS, Kovacevic Z, et al. Thiosemicarbazones from the old to new: iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. J Med Chem. 2009;52(17):5271-5294. doi:10.1021/jm900552r
25. Moore EC, Zedeck MS, Agrawal KC, Sartorelli AC. Inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone and related compounds. Biochemistry. 1970;9(23):4492-4498. doi:10.1021/bi00825a005
26. Shakya B, Yadav PN. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. Mini Rev Med Chem. 2020;20(8):638-661. doi:10.2174/1389557519666191029130310
27. Thelander L, Gräslund A. Mechanism of inhibition of mammalian ribonucleotide reductase by the iron chelate of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. Destruction of the tyrosine free radical of the enzyme in an oxygen-requiring reaction. J Biol Chem. 1983;258(7):4063-4066.
28. Larsen AK, Skladanowski A. Cellular resistance to topoisomerase-targeted drugs: from drug uptake to cell death. Biochim Biophys Acta. 1998;1400(1-3):257-274. doi:10.1016/s0167-4781(98)00140-7
29. Huang H, Chen Q, Ku X, et al. A series of alpha-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase IIalpha catalytic activity. J Med Chem. 2010;53(8):3048-3064. doi:10.1021/jm9014394
30. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. Nephron. 2002;92(3):735-737. doi:10.1159/000064079
31. Karon M, Benedict WF. Chromatid breakage: differential effect of inhibitors of DNA synthesis during G 2 phase. Science. 1972;178(4056):62. doi:10.1126/science.178.4056.62
32. Zeglis BM, Divilov V, Lewis JS. Role of metalation in the topoisomerase IIa inhibition and antiproliferation activity of a series of α -heterocyclic-N4-substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. J Med Chem. 2011;54(7):2391-2398. doi:10.1021/jm101532u
33. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009;85(1):12-36. doi:10.2183/pjab.85.12
34. Morozov AV, Karpov VL. Proteasomes and Several Aspects of Their Heterogeneity Relevant to Cancer. Front Oncol. 2019;9:761. Published 2019 Aug 13. doi:10.3389/fonc.2019.00761
35. Chen D, Peng F, Cui QC, et al. Inhibition of prostate cancer cellular proteasome activity by a pyrrolidine dithiocarbamate-copper complex is associated with suppression of proliferation and induction of apoptosis. Front Biosci. 2005;10:2932-2939. Published 2005 Sep 1. doi:10.2741/1749
36. Pang H, Chen D, Cui QC, Dou QP. Sodium diethyldithiocarbamate, an AIDS progression inhibitor and a copper-binding compound, has proteasome-inhibitory and apoptosis-inducing activities in cancer cells. Int J Mol Med. 2007;19(5):809-816.
37. Concannon CG, Koehler BF, Reimertz C, et al. Apoptosis induced by proteasome inhibition in cancer cells: predominant role of the p53/PUMA pathway. Oncogene. 2007;26(12):1681-1692. doi:10.1038/sj.onc.1209974
38. Hindo SS, Frezza M, Tomco D, et al. Metals in anticancer therapy: copper(II) complexes as inhibitors of the 20S proteasome. Eur J Med Chem. 2009;44(11):4353-4361. doi:10.1016/j.ejmech.2009.05.019
39. Frezza M, Hindo S, Chen D, et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Curr Pharm Des. 2010;16(16):1813-1825. doi:10.2174/138161210791209009
40. Zhang Z, Wang H, Yan M, Wang H, Zhang C. Novel copper complexes as potential proteasome inhibitors for cancer treatment (Review). Mol Med Rep. 2017;15(1):3-11. doi:10.3892/mmr.2016.6022
41. Zhang J, Wang X, Vikash V, et al. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:4350965. doi:10.1155/2016/4350965
42. Malarz K, Mrozek-Wilczkiewicz A, Serda M, Rejmund M, Polanski J, Musiol R. The role of oxidative stress in activity of anticancer thiosemicarbazones. Oncotarget. 2018;9(25):17689-17710. Published 2018 Apr 3. doi:10.18632/oncotarget.24844

43. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):32-46. doi:10.1016/j.ctrv.2008.07.004
-

Received – 13.09.2022, accepted for publication – 06.04.2023

Corresponding author: Valeriana Pantea, e-mail: valeriana.pantea@usmf.md

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: This study supported by the State Program (2020-2023) of the Republic of Moldova (research grant No. 20.80009.5007.10), Laboratory of biochemistry of „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy and by the Ministry of Education and Research of the Republic of Moldova (Order of the Minister of Education and Research No. 504, of June 22, 2017), grant “Metabolic effects of biologically active local compounds with anti-tumor action”.

Citation: Pantea V, Lesnic E. The anti-neoplastic activity of the coordinative compounds, thiosemicarbazide derivates. *Arta Medica.* 2023;86(1):19-24.



DOI: 10.5281/zenodo.7830791

UDC: 616.381-006:618.3-07

TUMORILE RETROPERITONEALE PRIMARE DESCOPERITE ÎN TIMPUL SARCINII

PRIMARY RETROPERITONEAL TUMORS DISCOVERED DURING PREGNANCY

Tatiana Malcova^{1,2}, Ana Mișina³, Elina Șor^{1,4}, Igor Mișin^{2,4}

¹ Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

³ Secția Ginecologie Chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

⁴ IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Datorită rarității patologiei, literatura actuală în privința tumorilor retroperitoneale este limitată la câteva rapoarte de caz și serii de cazuri foarte mici.

Scopul. Realizarea unei revizui a literaturii referitoare la diagnosticul, tratamentul și prognosticul materno-fetal al tumorii retroperitoneale primare în timpul sarcinii.

Materiale și metode. Pentru executarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line PubMed, Google Scholar. Analiza a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: „pregnancy”, „retroperitoneal neoplasm” și „retroperitoneal tumor”. A fost colectată și procesată informația despre cazurile clinice raportate, manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele obținute fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate. Cercetarea literaturii de specialitate pentru perioada anilor 2000-2022 a permis identificarea a 40 de cazuri clinice de tumori retroperitoneale asociate sarcinii. Au fost analizate datele obținute cu descrierea posibilelor simptome ale acestei patologii, evaluarea informativității diferitelor metode de diagnostic aplicabile în timpul sarcinii și a opțiunilor terapeutice optime în funcție de perioada gestațională. Predominant, tumora este descoperită accidental în timpul celui de-al doilea trimestru (50.0%), majoritatea pacienților (57.5%) fiind asimptomatici. Din cauza impactului negativ și a riscurilor asociate cu expunerea la radiații, tomografia computerizată a fost rar indicată, formațiunea retroperitoneală fiind descoperită la ecografie sau Imagistică prin Rezonanță Magnetică. Tratamentul se bazează pe rezecție chirurgicală (87.5% dintre paciente au suportat rezecție chirurgicală în timpul sarcinii sau după naștere), iar probabilitatea rezecției complete depinde de biologia tumorii și de invazia organelor și a structurilor vasculare adiacente.

Concluzii. Tumorile retroperitoneale primare în timpul sarcinii sunt rare și dificil de diagnosticat preoperator. Rezecția tumorii reprezintă principala metodă de tratament. Monitorizarea ulterioară și managementul adecvat bazat pe aspectul histologic sunt cruciale (esențiale).

Cuvinte cheie: tumori retroperitoneale primare, sarcina

Summary

Introduction. Due to the rarity of the pathology, the actual literature on the topic of retroperitoneal tumors is limited to single cases or reports of a small group of cases.

The aim. Conducting a review of the literature pertaining to the diagnosis, treatment and maternal-fetal prognosis of primary retroperitoneal tumor during pregnancy.

Materials and methods. To create this article, the bibliographic sources from the PubMed, Google Scholar online database were studied. The search was performed using the following keywords: „pregnancy”, „retroperitoneal neoplasm” and „retroperitoneal tumor”. Information on characteristic clinical manifestations, diagnostic methods and treatment options was researched and processed, and the collected data were analyzed and compared.

Results. The literature search for the time period 2000-2022 allowed us to identify 40 clinical cases on pregnancy-associated retroperitoneal tumors. Data analysis permitted description of the possible symptoms of this pathology, to evaluate the informativity of different diagnostic methods applicable during pregnancy, and the optimal therapeutic options depending on the gestational period. Predominantly, the tumor is discovered accidentally during the second trimester (50.0%), most patients (57.5%) being asymptomatic. Because of negative impact and risks associated with radiation exposure, Computer Tomography was rarely indicated, retroperitoneal mass being discovered on ultrasound or Magnetic Resonance Imaging. Treatment is based on surgical resection (87.5% of patients underwent surgical resection during the pregnancy or after delivery) and the likelihood of complete resection depends on tumor biology and invasion of adjacent organs and vascular structures.

Conclusions. Primary retroperitoneal tumors during the pregnancy is rare and difficult to diagnose preoperatively. Tumor resection is the mainstay of treatment. Close follow-up and appropriate management based on histological appearance are crucial.

Keywords: primary retroperitoneal tumors, pregnancy

Introducere

Spațiul retroperitoneal (retroperitoneul) reprezintă un spațiu anatomic, care se află între peritoneul parietal intern și fascia peretelui abdominal posterior, extern; și conține abundent țesut conjunctiv și adipos lax [1]. Țesutul retroperitoneal fie umple spațiul dintre mușchi și organe, cum ar fi duodenul, colonul ascendent și colonul descendent, fie încapsulează rinichiul, vasele renale, ureterul, aorta abdominală, vena cavă inferioară, artera iliacă, trunchiul simpatic lombar, ganglionii limfatici, etc. Deoarece tumorile retroperitoneale pot implica structurile sus-menționate,

tratamentul chirurgical al acestor tumori devine extrem de dificil [1].

Conform datelor literaturii de specialitate, tumorile retroperitoneale, inclusiv cele localizate în retroperitoneul pelvin (datorită faptului că împărtășesc caracteristici biologice și strategii terapeutice cu excepția tumorilor din vezica urinară și prostată), reprezintă mai puțin de 0,5% din toate neoplazmele [1]. Respectiv, până în prezent, studiile clinice de tumori retroperitoneale în graviditate sunt limitate la câteva rapoarte de caz și serii de cazuri foarte mici [2-41].

Tabelul 1

Caracteristica lotului de cercetare

Vârsta (ani)	
<20	2(5.0%)
20 – 29	18(45.0%)
30 – 39	19(47.5%)
NR*	1(2.5%)
Vârsta gestațională la momentul detectării (săptămâni)	
Primul trimestru	7(17.5%)
Al doilea trimestru	20(50.0%)
Al treilea trimestru	12(30.0%)
NR	1(2.5%)
Metodele imagistice	
Ecografia	28(70.0%)
Tomografia computerizată a abdomenului vs toracelui	9 vs 2(22.5% vs 5.0%)
Imagistica prin rezonanță magnetică	23(57.5%)
Tratamentul	
Chirurgical, momentul aplicării	35(87.5%)
• Primul trimestru	• 1(2.8%)
• Al doilea trimestru	• 7(20.0%)
• Al treilea	• 3(8.6%)
• Simultan intervenției cezariene	• 3(8.6%)
• Postpartum	• 20(57.2%)
• NR	• 1(2.8%)
Chimioterapie sistemică	1(2.5%)
Radioterapie	2(5.0%)
Chimioterapie sistemică + Radioterapie	1(2.5%)
NR	1(2.5%)
Rezultatul obstetrical	
Naștere per <i>vias naturalis</i>	13 (32.5%)
Cezariana	22 (55.0%)
Avortul medical	3(7.5%)
NR	2(5.0%)
Biologia (tipul histologic) TRP	
Benignă	24(60.0%)
Malignă	16(40.0%)
*NR - nu este raportat	

Materiale și metode

Pentru realizarea acestui articol au fost studiate surse din literatura internațională cu o atenție deosebită pentru cercetările cu elucidarea rezultatelor acoperind perioada aa. 2000-2022. Căutarea în baze de date *PubMed* și *Google Scholar* a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie (*MeSH Terms*): „*pregnancy*”, „*retroperitoneal neoplasm*” și „*retroperitoneal tumor*”. A fost colectată și procesată informația despre etiopatogeneza, manifestările clinice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele colectate fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate și discuții

Prelucrarea articolelor din bazele de date sus-menționate, în concordanță cu criteriile de căutare, au evidențiat 49 de surse din literatura de specialitate, care au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale ale acestei tematici cu detectarea a 39 de rapoarte de caz de tumori retroperitoneale asociate sarcinii [2-37, 39-41] și o serie de cazuri de tumori retroperitoneale mucinoase primare care a inclus 1 caz în graviditate [38] (datele fiind relatate în tabelul nr.1).

Tumorile retroperitoneale primare (TRP) sunt drept definite ca neoplasme ce se dezvoltă în spațiul retroperitoneal, care provin din structuri non-parenchimotoase, precum țesutul adipos, muscular, conjunctiv, limfatic, nervos și urogenital, cu variații histologice mari [1, 2]. Fiind o condiție extrem de rară în sarcină, sunt frecvent confundate cu tumorile ovariene, chisturi renale, tumori suprarenale și limfoame [2, 33]. Prin urmare, există puțină experiență în managementul acestor afecțiuni [8, 16]; diagnosticul și tratamentul lor sunt provocatoare și necesită o abordare multidisciplinară individualizată pentru un prognostic materno-fetal îmbunătățit, în special atunci când sunt prezente caracteristici atipice [2, 7, 11, 12, 33, 39].

Histogeneza. Conform literaturii de specialitate, în cadrul categoriilor histopatologice, tumorile localizate în retroperitoneu sunt divizate în benigne și maligne în funcție de comportamentul lor biologic [2, 18]. Cele *benigne* seamănă mai mult cu țesutul normal și au o capacitate limitată de creștere autonomă; ele prezintă o tendință mică de a invada local și au o incidență scăzută a recidivei locale după excizia completă [1]. Tumorile *maligne* sunt agresive la nivel local și capabile de creștere invazivă sau distructivă, recidivă și metastaze la distanță. După Aragón-Mendoza RL et al. majoritatea (80%) TRP reprezintă tumorile maligne, dintre care cele mai frecvente fiind sarcoamele, în special liposarcoamele (45%). Este menționat faptul că descrierea gradului de diferențiere (gradul histologic) reprezintă factorul esențial [1]. Tumorile benigne reprezintă restul de 20%, cele mai frecvente fiind lipoamele, fibroamele și tumorile neurogenice [2, 42]. Condițiile speciale în sarcină includ hemangiomul retroperitoneal cu expansiune potențial semnificativă, în urma factorilor vasoactivi secretați în timpul gestației, rezultând vasodilatație periferică; și angioliipom cu creștere semnificativă, indicând dependența hormonală datorită prezenței receptorilor de estrogen și progesteron în celulele musculare netede [2]. În timpul

creșterii, fie benigne sau maligne, ele provoacă compresia sau deplasarea țesuturilor sau organelor adiacente [1]. Prin urmare, chirurgia radicală este necesară pentru a asigura îndepărtarea relativ completă a unor astfel de tumori [1, 2].

Etiopatogeneza tumorilor retroperitoneale rămâne incertă [33]. Deoarece retroperitoneul este lipsit de celule epiteliale, sunt descrise mai multe teorii cu privire la originea acestor tumori [33]. Asemănarea lor histologică cu stroma ovariană și prezența receptorilor de estrogeni în unele cazuri a condus la dezvoltarea celei mai comune teorii: că tumorile sunt țesut ovarian heterotopic [33, 38, 43]. Pe de altă parte, țesutul ovarian heterotopic nu este întotdeauna confirmat [33]. În plus, teoria țesutului ovarian ectopic este contestată în continuare de TRP diagnosticate la bărbați [33]. O a doua ipoteză a metaplasiei celomice a câștigat o largă acceptare: se sugerează că depunerea grupată a celulelor epiteliale celomice în retroperitoneu duce la dezvoltarea chisturilor de incluziune care, în cele din urmă, suferă modificări metaplasice și capătă un fenotip malign [33, 44]. Tahmasebi F et al. au propus că mezoteliul peritoneal posedă potențialul de diferențiere Müllerian, similar tuturor tumorilor ovariene epiteliale [33]; conceptul care a fost susținut pe baza evaluării imunohistochemice și electron-microscopice a tumorilor [33, 44]. Hansmann și Budd au respins teoria histogenezei ovariene și au sugerat că dezvoltarea formațiunilor retroperitoneale benigne este legată de resturile aparatului urogenital embrionar atât la bărbați, cât și la femei [45]. Conform datelor lor, a fost stabilit că majoritatea tumorilor sunt „cistoadoame pseudomucinoase” de origine mezonefrică, datorită prezenței histologice a unor tipuri de țesut foarte variate [45]. Această ipoteză a fost susținută și de alți autori care au raportat prezența chisturilor mulleriene ale retroperitoneului [33, 45].

Factorii de risc recunoscuți includ factori fizici și chimici, expunerea la radiații ionizante și imunodeficiența genetică/moștenită și dobândită [1]. TRP pot apărea la orice vârstă, însă cel mai frecvent sunt observate la vârsta de 50-60 de ani. Cu toate acestea, 15% din tumori retroperitoneale apar la copii mai mici de 10 ani. Este necesar de menționat faptul că majoritatea (50-67%) pacienților cu TRP sunt bărbați, prin urmare, detectarea tumorilor retroperitoneale primare la femei în timpul sarcinii reprezintă o raritate științifică [9, 28, 31, 38].

Tumorile retroperitoneale sunt rareori diagnosticate în timpul sarcinii și deseori confundate cu neoplasme ovariene, chisturi renale, tumori suprarenale și limfoame [2, 33]. Astfel, la detectare accidentală a formațiunilor în regiunea anexelor în graviditate, este importantă abordarea multidisciplinară complexă dacă diagnosticul este neclar [9, 21, 28, 31]. În plus, o tumoare retroperitoneală diagnosticată în timpul sarcinii prezintă o provocare, având în vedere potențialul său malign puternic [8].

Aspect epidemiologic. Revizuirea literaturii anglofone cu evaluarea vârstei raportate detectă că în 5.0% (n=2) de cazuri sunt observate paciente cu vârsta sub 20 de ani [2, 3], 45.0% (n=18) cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani [4-20, 40], 47.5% (n=19) – între 30 și 39 de ani [21-37, 39, 41]; într-un caz datele nu a fost prezentate [38]. Este constatat faptul că

momentul stabilirii diagnosticului de TRP este variabil: în primul trimestru în 7(17.5%) cazuri [4, 21, 22, 24, 28, 35, 38], în al doilea trimestru în 20(50.0%) [2, 5-8, 10-14, 16, 19, 20, 23, 29, 31, 33, 36, 37, 40] și în al treilea trimestru în 12(30.0%) [3, 9, 15, 17, 18, 25-27, 30, 32, 39, 41]; într-un studiu nu a fost raportat momentul confirmării diagnosticului [34].

Aspect clinic. TRP sunt în general asimptomatice în stadiul lor incipient și cresc la o dimensiune semnificativă înainte de a fi diagnosticate sau de a produce simptome [3, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 16-18, 21, 22, 24, 25, 27, 29-35, 41]. Astfel, tumorile mici, fiind extrem de dificil de diagnosticat, sunt detectate prin examen paraclinic incidental [23]. Tumorile de dimensiuni mari provoacă simptome ca urmare a compresiei, deplasării sau invaziei organelor adiacente, însă sunt lipsite de specificitate [1, 2, 8, 33].

Conform literaturii de specialitate, cel mai frecvent simptom (44-75%) cauzat de tumorile retroperitoneale reprezintă durerea, determinată de compresia directă de către tumoră sau invadarea rădăcinii sacrale sau plexului lombar (dureri abdominale, lombare sau pelvine, cu iradierea în extremitățile inferioare, etc.) [2, 8, 11, 12, 15, 23, 36, 38, 40]. De asemenea, sunt raportate simptomele gastrointestinale, cum ar fi greață, vome [2], balonare [8, 37], și constipație [2, 8, 37]. Anorexia, pierderea în greutate, slăbiciune și oboseală sunt observate la 40-50% dintre pacienții cu tumori maligne retroperitoneale mai frecvent în stadiul avansat, comparativ cu doar 3% dintre cei cu boală în stadiul incipient. La fel TRP pot provoca o serie de simptome ale tractului urinar, cum ar fi: hematurie, urinare frecventă, disurie), în special cele localizate în pelvis, adiacent rinichiului sau ureterelor. Compresia măduvei spinării cauzată de infiltrarea tumorală a foramenului intervertebral duce la incontinență și paralizia membrelor inferioare. Edemul perineal și al extremităților inferioare, venele varicoase rezultă din obstrucția venelor pelvine și a fluxului limfatic la răspândirea procesului neoplazic în regiunea pelvină. Obstrucția indusă de tumoră a venei cave inferioare duce la detectarea edemului la nivelul extremităților inferioare. Sindromul febril este raportat cu frecvența redusă până la 10% de pacienți. Aproximativ 30% din bolnavi cu TRP prezintă inițial o formațiune abdominală asimptomatică [2, 46].

Astfel, revizuirea literaturii de profil confirmă că 23 (57.5%) de cazuri au fost asimptomatice [3, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 16-18, 21, 22, 24, 25, 27, 29-35, 41], 9 pacienți (22.5%) au prezentat acuze la dureri abdominale [2, 8, 11, 12, 15, 23, 36, 38, 40] sau senzație de masă abdominală (n=3; 7.5%) [4, 7, 26], distensie abdominală (n=3; 7.5%) [8, 10, 37], vomă (n=2; 5.0%) [2, 40], sângerare vaginală (n=1; 2.5%) [36] sau (n=1; 2.5%) limfadenopatie supraclaviculară pe stânga [19], iar la o pacientă a fost descrisă criza hipertensivă asociată cu palpitații, tinitus, transpirație și dureri de cap intense [39].

Cu toate acestea, examenul fizic reprezintă pasul cheie în diagnosticarea tumorilor retroperitoneale. Conform literaturii de specialitate majoritatea tumorilor (90%) detectate sunt cele abdominale față de doar 5% din regiunea pelvină [2, 46].

Aspect diagnostic. Atingerea unui diagnostic preoperator precis al TRP reprezintă o provocare [33]. Semnele radiologice

specifice sunt importante pentru a identifica cu acuratețe o TRP. Ecografia, tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică sunt considerate instrumente vitale pentru diagnosticul și aprecierea tacticii de tratament a TRP [1], care permit caracterizarea leziunii, oferind informații despre localizarea acestora, dimensiunea, relația cu organele adiacente și prezența sau absența metastazelor și evaluarea opțiunilor de tratament chirurgical [2, 8, 13, 18, 39].

Ecografia abdominală-pelvină sau transvaginală, ca investigație imagistică simplă, rapidă și neinvazivă se utilizează pe scară largă [33]. Însă, din punct de vedere tehnic, la sfârșitul sarcinii cu uter gravid mărit, vizualizarea poate fi redusă [39]. În plus, TRP benigne și maligne au aspect ecografic similar [33, 47]. Conform datelor de cercetare în majoritatea cazurilor clinice pentru identificarea patologiei a fost utilizată ecografia (n=28; 70.0%) [2-5, 9, 10, 12-16, 18, 20-25, 27-29, 31-33, 35-37, 41] cu constatări de formațiuni chistice sau solide abdominale sau retroperitoneale cu dimensiuni cuprinse între 5.0 cm [32] și 32.0 cm în diametru [27], care au persistat în scanările de urmărire. Ecografia *Doppler* a evidențiat o formațiune cu vascularizare pronunțată în două cazuri (5.0%) [17, 31].

Tomografie computerizată ale abdomenului și bazinului mic (n=9; 22.5%) [4, 9, 10, 15, 17, 21, 29, 30, 37] sau toracică (n=2; 5.0%) [11, 19] au fost utilizate mai rar, luând în considerație acțiunea negativă asupra sarcinii.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), luând în considerare lipsa radiației ionizante în timpul scanării pentru gravide, este considerată metoda cea mai optimă pentru detectarea tumorilor retroperitoneale în timpul sarcinii [29, 39]. În studiul de cercetare IRM a fost efectuată în 23 de cazuri (57.5%) [2, 3, 5, 6, 8, 11-13, 16, 19, 21-23, 27, 31-35, 39, 40].

Cu toate acestea, TC sau IRM nu sunt în măsură să determine originea exactă a tumorii sau să aprecieze potențialul malign. Conform datelor de cercetare, TC și IRM sunt utile pentru planificarea chirurgicală, dar nu sunt eficiente în excluderea malignității [33, 46]. Astfel, diagnosticul definitiv se confirmă prin *analiza histopatologică* [2, 21, 33].

Biopsia percutanată este recomandată la pacienții cu tumori cu aspect radiologic incert care să permită determinarea naturii tumorii și să ofere diagnosticul definitiv sau sugestiv al unei patologii în care tratamentul neoadjuvant poate fi adecvat ca terapie de inducție [2]. Aragón-Mendoza RL et al. consideră biopsia percutanată o metodă sigură în timpul sarcinii [2], însă efectuarea acesteia în sarcină prezintă riscuri pentru făt, precum decesul fătului și/sau nașterea prematură [8]. Este necesar de remarcat faptul, că riscul biopsiei crește odată cu înaintarea vârstei gestaționale, ceea ce confirmă necesitatea diagnosticului precoce a TRP în sarcină [8]. În lotul de cercetare biopsia percutanată a tumorilor retroperitoneale a fost efectuată în timpul sarcinii în 4 (10.0%) cazuri [2, 8, 12, 21], fără detectarea complicațiilor postprocedurale, și într-un caz (2.5%) - în perioada postpartum [22].

Aspirația lichidului tumorii chistice pentru citologie preoperatorie în tumorile mucinoase retroperitoneale poate

dezvălui tipul de celule epiteliale ce permite determinarea subtipului histologic, cu toate acestea, sensibilitatea și specificitatea sa au fost raportate scăzute [47]. În plus, prezintă riscul de scurgere a conținutului de chist în spațiul peritoneal, ducând la însămânțarea celulelor în caz de malignitate [47, 48].

Există controverse în ceea ce privește *evaluarea markerilor tumorali*. Unii autori recomandă aprecierea CA 19-9; alfa-fetoproteina, CA-125 la suspjecția TRP, pe de altă parte, acești markeri nu permit diferențierea naturii tumorilor retroperitoneale, deoarece valorile pot fi modificate din cauza sarcinii și sunt nespecifice [2, 13, 27]. În plus, markerii tumorali nu sunt elevați în mod constant și prin urmare ajută rareori la diagnostic [33, 47]. Conform datelor de cercetare, evaluarea markerilor tumorali a fost raportată în 17(42.5%) cazuri [2, 3, 6, 10, 15, 16, 18, 21, 22, 25, 27, 29-33, 36], dintre care la 9(52.9%) au fost în limitele normale [2, 6, 15, 16, 22, 29, 31, 33, 36]. Elevarea markerilor a fost detectată prin creșterea CA19-9 (n=3; 17.6%) [25, 27, 32]; alfa-fetoproteina (n=4; 23.5%) [3, 15, 18, 30], însă este necesar de remarcat, că într-un caz [3] această creștere poate fi explicată prin prezența gastroschizisului; și CA125 (n=2; 11.76%) [10, 21]. Într-un caz (2.5%), s-a testat metanefrinele urinare în considerare feocromocitomul [44].

Managementul. Din cauza rarității tumorilor retroperitoneale primare asociate cu sarcină, nu există linii directoare stabilite privind managementul sau supravegherea până în prezent [33]. Pentru paciente diagnosticate cu malignitate în timpul sarcinii, decizia de tratament trebuie să echilibreze managementul oncologic optim cu riscurile intervenționale maternel și perinatale [1, 33].

Decizia de a rezeca neoplasmele retroperitoneale în timpul sarcinii ar trebui să fie ghidată de simptomele pacientei și starea generală, vârsta gestațională, cinetica și aspectul radiologic al tumorii, iar momentul nașterii trebuie determinat prin discuții multidisciplinare [10, 11, 29]. Tumorile retroperitoneale mici, fără restricție intrauterină și fără risc iminent atât pentru mamă, cât și pentru făt, pot fi urmărite îndeaproape și rezecate chirurgical cu păstrarea și monitorizarea gestației. Cu toate acestea, orice perturbare a acestui echilibru neted ar trebui să fie o indicație pentru o abordare terapeutică urgentă [29].

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie recomandă amânarea intervenției chirurgicale cel puțin până în trimestrul al doilea, când contraindicațiile și avortul spontan sunt considerabil mai puțin probabile [8]. Conform Mitchell K. *et al.* [8], dacă malignitatea este mai puțin probabilă, tumora nu prezintă un comportament agresiv (histopatologie benignă), majoritatea procedurilor chirurgicale la pacientele gravide trebuie să fie amânate până în perioada postpartum pentru a preveni vătămările secundare ale fătului. În absența simptomelor majore tumorile de dimensiuni mari nu necesită rezecție chirurgicală imediată [8, 22, 40]. Pierderea de sânge în timpul intervenției chirurgicale urgente este periculoasă atât pentru gravidă, cât și pentru făt [8, 22, 40]. La paciente simptomatice cu tumora masivă ce provoacă restricție intrauterină, intervenția chirurgicală în timpul sarcinii reprezintă cea mai bună

opțiune, mai ales în prezența riscului de malignitate [23, 29, 39]. Tratamentul se bazează pe rezecția chirurgicală (prin abordul deschis sau cel laparoscopic) cu potențial curativ, iar probabilitatea rezecției complete depinde de biologia tumorii și de invazia organelor și structurilor vasculare adiacente [2, 23], abordarea cea mai frecvent raportată fiind laparotomia [2, 20, 25, 33, 37].

Chirurgia urgentă sau electivă depinde de o multitudine de factori, cum ar fi marcajul clinic, rata de creștere, trimestrul și preferința pacientei [8]. Pacienta trebuie să fie informată pe deplin cu privire la riscul intervenției chirurgicale în timpul sarcinii [8]. În momentul intervenției chirurgicale, majoritatea tumorilor retroperitoneale implică sau invadează vasele, nervii, sistemul digestiv, sistemul urinar, sistemul reproducător și mușchii scheletici, ceea ce duce la creșterea volumului chirurgical intraoperator, incluzând rezecția de organe multiple, etc. [1].

Revizuirea literaturii în privința tratamentului chirurgical confirmă că rezecția formațiunii tumorale prin abordul chirurgical laparoscopic sau intervenție chirurgicală deschisă a fost efectuată la majoritatea semnificativă (n=35; 87.5%) a cazurilor raportate (p<0,0001) [2-11, 13-18, 20, 21, 23-33, 35-38, 39, 41]. Evaluarea termenului aplicării tratamentului chirurgical detectă: 1(2.8%) caz în primul trimestru [29], 7(20.0%) - în al doilea trimestru [5, 10, 13, 16, 23, 24, 36], 3(8.6%) - în al treilea trimestru [6, 27, 39], 3(8.6%) cazuri simultan intervenției cezariene [3, 18, 32] și 20(57.2%) de cazuri după naștere [2, 4, 7-9, 11, 14, 15, 17, 21, 25, 26, 28, 30-33, 35, 37, 40, 41]. Într-un caz (2.5%) perioada efectuării tratamentului chirurgical nu a fost indicată [38]. Drenajul percutanat eco-ghidat al masei chistice a fost descris în al doilea trimestru la o pacienta [37]. De asemenea, au fost cercetate cauzele de excludere a tratamentului chirurgical în 4(10.0%) cazuri [12, 22, 34, 38]: tumoră nerezecabilă (n=1) [12], observație clinică în tumorile benigne (n=2) [34, 38], refuzul pacientei (n=1) [22]. Într-un caz (2.5%) nu sunt oferite date privind tratamentul aplicat [19]. Conform datelor literaturii în majoritatea cazurilor (60.50%; n=24) au fost identificate TRP asociate sarcinii de origine benignă [2-4, 8, 9, 13-15, 17, 18, 20-25, 28, 31, 34-36, 38-40], iar în 38.4% (n=16) - malignă [5-7, 10-12, 16, 19, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 37, 41].

Revizuirea literaturii în privința evoluției și rezolvării gravidității a detectat că sarcina a fost întreruptă în trei cazuri (7.5%) pentru a trata tumora retroperitoneală [4, 21, 34]. În 21(55.90%) cazuri au fost efectuate operații cezariene [2, 3, 5, 7, 9, 12-14, 17, 18, 22, 26, 28-33, 35, 37, 40, 41], ținând cont de prezența în masă susceptibilă de a împiedica progresul travaliului [22], în 13 (32.5%) cazuri naștere a trecut *per vias naturalis* [6, 10, 11, 15, 16, 20, 23, 27, 24, 39].

Conform datelor literaturii de specialitate majoritatea preparatelor utilizate pentru *chimioterapie sistemică* nu măresc riscul de complicații maternel și fetale dacă sunt administrate după primul trimestru de gestație și nu au efecte pe termen lung asupra copiilor care au fost expuși *in utero*, ceea ce permite obținerea rezultatelor optime oncologice, precum și pentru făt și mama copilului [1, 7, 11]. Astfel, chimioterapia sistemică se recomandă pentru

tratamentul tumorilor maligne în timpul sarcinii, în special în perioada celui de-al doilea și al treilea trimestru după încheierea organogenezei [1, 7]. Cu toate acestea, sunt descrise riscuri de complicații obstetricale, cum ar fi: nașterea prematură, restricția creșterii fetale și moartea antenatală [1, 11]. Prin urmare, se subliniază importanța monitorizării fetale în timpul tratamentului pentru a detecta potențialele complicații obstetricale și pentru a modifica planificarea nașterii conform indicațiilor [2, 11]. În lotul de cercetare au fost documentate 4 cazuri de tumori retroperitoneale dintre care cu aplicarea radioterapiei (n=1) [10], chimioterapiei (n=2) [7, 11], tratamentul combinat radioterapie plus chimioterapie (n=1) [30]. Chimioterapia în timpul sarcinii a fost utilizată într-un caz de tumoră neuroectodermică primitivă urmată de chimioterapie postpartum plus radioterapie [12] și într-un caz un ciclu de chimioterapie cu doxorubicină și ifosfamidă la 29 de săptămâni de gestație cu continuarea în perioada postpartum, în total fiind aplicate 6 cure de terapie neoadjuvantă [11]. *Radioterapia* a fost descrisă doar în contextul metastazelor osoase și peripancreatice [10, 12, 47].

În TRP asociate cu sarcina, *prognosticul* depinde de natura tumorii, dimensiunile ei, gradul de malignizare, localizare, datele histopatologice și volumul intervenției chirurgicale [2, 8, 14, 16, 29]. Conform datelor literaturii de specialitate, sarcoamele sunt cele mai frecvente tumori, însă sarcina nu afectează prognosticul sau supraviețuirea globală, deși aceste tumori pot crește într-un ritm foarte rapid în timpul gestației [2, 49] și într-un caz a fost descris asocierea lor cu mortalitatea maternă [49].

Complicațiile asociate raportate ale TRP sunt: sindrom febril, distocie mecanică (datorită localizării și dimensiunii tumorii retroperitoneale), mortalitatea maternă, întreruperea sarcinii, avorturile spontane, nașterile premature spontane, ruptura membranelor sau nașterea prematură [2]. În timp ce supraviețuirea la 5 ani pentru chistadenoame mucinoase sau tumori cu potențial malign scăzut se apropie de 100%,

supraviețuirea la 5 ani pentru carcinoame mucinoase este de aproximativ 68% [47].

Complicațiile materne au fost detectate în 3 cazuri: cele prenatale au inclus sindrom febril (n=1), rezolvat după rezecția chirurgicală a tumorilor retroperitoneale [23] și teratom chistic matur retroperitoneal abcedat (n=1) ce a necesitat tratament chirurgical în timpul gestației [15]; complicație maternă prin distocie mecanică (n=1) în timpul nașterii din cauza dimensiunii și localizării tumorii retroperitoneale care a necesitat operație cezariană [9].

Dintre complicațiile obstetricale s-au înregistrat două (5.0%) nașteri premature spontane [10, 15], un caz (2.5%) de ruptură prematură a membranelor la 34 de săptămâni [9], un caz (2.5%) de gestație neviabilă [20] și o naștere prematură (2.5%) la 27 de săptămâni cu restricție de creștere intrauterină [12]. Au fost raportate 2 cazuri (5.0%) de naștere prematură la 29 și 32 de săptămâni din cauza suspiciunii de tumoră retroperitoneală malignă cu întreruperea precoce a sarcinii după ce s-a atins maturizarea pulmonară fetală pentru a efectua îndepărtarea chirurgicală a tumorii [11, 30] sau continuarea chimioterapiei neoadjuvante. Într-un caz (2.5%) rezecția chirurgicală a fost complicată de leziunea diafragmatică [2]. Recidiva bolii a fost înregistrată în două (5.0%) cazuri [11, 33] care au necesitat terapie specializată.

Concluzii

Tumorile retroperitoneale primare asociate sarcinii sunt extrem de rare, iar diagnosticul se bazează pe ecografie ca primă abordare a neoplasmelor retroperitoneale, completat de IRM, fiind metoda imagistică preoperatorie de elecție. Actualmente nu există o abordare terapeutică unificată în timpul sarcinii, deși se consideră că eliminarea chirurgicală a TRP cu un plan individualizat, în funcție de starea generală a pacientei, vârsta gestațională, cinetica tumorii și aspectul imagistic al tumorii ameliorează rezultatele materne și perinatale, iar momentul și modul nașterii este determinat prin decizii multidisciplinare.

Bibliografia

1. Luo CH. Retroperitoneal tumors: Clinical management. Dordrecht The Netherlands: Springer; 2018.
2. Aragón-Mendoza RL, Arenas-Gamboa J, Vieira-Serna S, Sierra IAJ. Primary retroperitoneal tumor during pregnancy: Case report and review of the literature. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2020;71(2):195-207. doi:10.18597/rcog.3477
3. Morris A, Lanthier CA. Large primary retroperitoneal mucinous tumor in pregnancy: A case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(2):230-231. doi:10.1016/j.jpog.2019.02.090
4. Goel S, Aeron R, Goel A, Singhai A. Retroperitoneal teratoma simulating giant adrenal myelolipoma: a diagnostic puzzle. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221762. Published 2017 Sep 28. doi:10.1136/bcr-2017-221762
5. Huo D, Liu L, Tang Y. Giant retroperitoneal liposarcoma during pregnancy: a case report. *World J Surg Oncol.* 2015;13:145. Published 2015 Apr 10. doi:10.1186/s12957-015-0555-0
6. Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma associated with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):908-912. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.01130.x
7. Li RSO, Maglangit SACA, Cartagena-Lim JT, Dofitas RB. Case of a huge recurrent retroperitoneal liposarcoma diagnosed in the second trimester of pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243639. Published 2021 Jul 5. doi:10.1136/bcr-2021-243639
8. Mitchell K, Fuller K, Thomay A, Shapiro R. Diagnosis and surgical management of a retroperitoneal lipoma in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020;2020:6309417. Published 2020 Jul 16. doi:10.1155/2020/6309417
9. Nithya J, Banumathy M, Radha A. Retroperitoneal pelvic schwannoma in pregnancy: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6(8):3689-3691. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20173515

10. Paul DP, Garg K. Giant retroperitoneal liposarcoma during pregnancy: Case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018;7(11):4768-4771. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20184231
11. Sipe BH, Običan SG, Henderson-Jackson E, et al. A Case of Retroperitoneal Synovial Sarcoma in Pregnancy Treated with Antepartum Doxorubicin plus Ifosfamide Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2021;2021:9982171. Published 2021 Jul 16. doi:10.1155/2021/9982171
12. Sivarajan S, Roy M, Pattwardan S, Steele J, Sanghi A. A primitive neuroectodermal tumour of the retroperitoneum treated with chemotherapy in pregnancy: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(5):598-599. doi:10.1080/01443610410001722888
13. Sousa-Santos R, Coelho D, Oliveira P. 1st trimester incidental abdominopelvic mass: ganglioneuroma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(3):307-309. doi:10.3109/01443615.2011.647733
14. Subramony C, Habibpour S, Hashimoto LA. Retroperitoneal mucinous cystadenoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(5):691-694. doi:10.5858/2001-125-0691-RMC
15. Talwar N, Andley M, Ravi B, Kumar A. Subhepatic abscess in pregnancy - an unusual presentation of infected primary retroperitoneal teratoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(11):1127-1128. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00120d.x
16. Ulker V, Gungorduk K, Numanoglu C, et al. Complete surgical resection of retroperitoneal leiomyosarcoma in pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(4):353-356. doi:10.1007/s00404-007-0457-7
17. Wang X, Yang L, Shi M, Liu X, Liu Y, Wang J. Retroperitoneal ganglioneuroma combined with scoliosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12328. doi:10.1097/MD.00000000000012328
18. Wei D, Shen L, Yang K, Fang F. Giant retroperitoneal lipoma in a pregnant patient. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(5):522. doi:10.3109/01443615.2013.788621
19. Ogura K, Hosono A, Yoshida A, Beppu Y, Kawai A. A retroperitoneal mass, systemic lymphadenopathy, and pulmonary nodules in a pregnant woman. Diagnosis: Lymphangiomyomatosis (LAM). *Skeletal Radiol.* 2011;40(5):631-658. doi:10.1007/s00256-010-1091-1
20. Karapinar OS, Gözükarar I, Hakverdi A U, Hürriyetoglu S. A rare clinical case of primary retroperitoneal dermoid cyst during pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(1):286.
21. Acín-Gándara D, Carabias A, Bertomeu A, Giménez-Alvira L, Colao L, Limones M. Giant retroperitoneal ganglioneuroma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(3):205-207. doi:10.4321/s1130-01082010000300008
22. Allen R, Lakasing L. Retroperitoneal schwannoma mimicking an adnexal mass in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e229438. Published 2019 Aug 4. doi:10.1136/bcr-2019-229438
23. Berczi C, Osvath P, Flasko T. Large benign retroperitoneal tumour in pregnancy. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(7-8):E551-E553. doi:10.5489/cuaj.2908
24. Chen CH, Chiu LH, Lin JY, Liu WM. Pelvic retroperitoneal cyst during pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):117-119. doi:10.1016/j.tjog.2012.07.041
25. Dayan D, Abu-Abeid S, Klausner JM, Sagie B. Primary Retroperitoneal Mucinous Cystic Neoplasm: Authors' Experience and Review of the Literature. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(5):433-440. doi:10.1097/COC.0000000000000298
26. Dueñas-García OF, Díaz-Sotomayor M, Rico-Olvera H. Well differentiated giant retroperitoneal liposarcoma during the pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(12):657-658. doi:10.4321/s1130-01082011001200012
27. Hanhan HM, Gungorduk K, Ozdemir IA, et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(6):535-538. doi:10.3109/01443615.2014.910501
28. Ibraheem M, Ikomi A, Khan F. A pelvic retroperitoneal schwannoma mimicking an ovarian dermoid cyst in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(6):620-621. doi:10.1080/01443610500243752
29. Lopes RI, Machado M, Paz C, Santos AC, Rezende WW. Successful outcome of a surgically treated giant retroperitoneal liposarcoma during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(6):1067-1069. doi:10.1007/s00404-009-1061-9
30. Oh SE, Kim HJ, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. A case of huge retroperitoneal liposarcoma in pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(3):236-239. doi:10.5468/ogs.2014.57.3.236
31. Parveen S, Gonsalves R, Feroz AS, Rogers J. Retroperitoneal schwannoma presenting as an ovarian tumour in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(4):429-430. doi:10.1080/01443610701327222
32. Sonntag B, Lellé RJ, Steinhard J, Brinkmann OA, Hungermann D, Kiesel L. Retroperitoneal mucinous adenocarcinoma occurring during pregnancy in a supernumerary ovary. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(5):515-516. doi:10.1080/01443610500193478
33. Tahmasebi F, Morje M, Jamall H, Polson A, Deo N. Primary Retroperitoneal Mucinous Tumours Diagnosed in Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Int J Womens Health.* 2019;11:649-653. Published 2019 Dec 20. doi:10.2147/IJWH.S176219
34. Yadav Y, Onon T, Sukumar S. Conservative management of a pelvic Schwannoma presenting as an adnexal mass. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(3):364-365. doi:10.1080/01443610802066265
35. Haakova L, Krofta L, Kucerova I, Stefanovicova H. Retroperitoneal schwannoma in pregnancy: A case report. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;34(1):212-212. doi: 10.1002/uog.7131
36. Karaman ÖE, Kılıççı Ç, Önder PÖ. A rare disease with pregnancy: Castleman case report. *Malawi Med J.* 2021;33(4):300-302. doi:10.4314/mmj.v33i4.12
37. Sun L, Li Q, Niu C, Du S, Wang H, Yang D. The valid evidence to reveal the effect of sex hormone on primary retroperitoneal malignant mixed müllerian tumor: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2019;40(2):321-324. doi:10.12892/ejgo4321.2019
38. Roma AA, Malpica A. Primary retroperitoneal mucinous tumors: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):526-533. doi:10.1097/PAS.0b013e3181909018
39. Mabrouk MY, Jabi R, Bouzayan L, Yassin K, Bouziane M. Management of a Left Lateral Aortic Paraganglioma During Pregnancy: A Rare Case Report. *Cureus.* 2021;13(11):e19221. Published 2021 Nov 2. doi:10.7759/cureus.19221
40. Hassan B, Fatteh M, Abiad M, Khalifeh M, Chamsy D. Retroperitoneal lipoma in pregnancy: Between surgical intervention and postpartum deferral. *Int J*

- Gynaecol Obstet. 2022;158(3):762-763. doi:10.1002/ijgo.14287
41. Linter-Kapišinská M, Majernik J, Ryška A, Ninger V. Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma in pregnancy - case report. Primární retroperitoneální mucinózní cystadenokarcinom v těhotenství - kazuistika. Rozhl Chir. 2021;100(7):357-360. doi:10.33699/PIS.2021.100.7.357-360
 42. Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: review of management. Ann R Coll Surg Engl. 2011;93(4):275-280. doi:10.1308/003588411X571944
 43. Hiroshi I. A case of retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma thought to be derived from ectopic ovary. Cancer Chemother. 2015;42(10):1265-1267.
 44. Balat O, Aydin A, Siriki A, Kutlar I, Aksoy F. Huge primary mucinous cystadenoma of the retroperitoneum mimicking a left ovarian tumor. Eur J Gynaecol Oncol. 2001;22(6):454-455.
 45. Hansmann GH, Budd JW. Massive unattached retroperitoneal tumors: an explanation of unattached retroperitoneal tumors based on remnants of the embryonic urogenital apparatus. Am J Pathol. 1931;7(6):631-674.19.
 46. Knezevic S, Ignjatovic I, Lukic S, et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma: A case report. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5427-5431. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5427
 47. Wolf B, Kunert C, Horn LC, Eienkel J. Management of Primary Retroperitoneal Mucinous Tumors: A Retrospective Meta-Analysis. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1064-1071. doi:10.1097/IGC.0000000000001013
 48. Foula MS, AlQattan AS, AlQurashi AM, AlShaqqaq HM, Mirza Gari MK. Incidentally discovered huge retroperitoneal mucinous cystadenoma with successful laparoscopic management: Case report. Int J Surg Case Rep. 2019;61:242-245. doi:10.1016/j.ijscr.2019.07.023
 49. Jeng CJ, Tzen CY, Huang WC, Yang YC, Shen J, Tzeng CR. Recurrent retroperitoneal myxoid liposarcoma during pregnancy: a case report and literature review. Int J Gynecol Cancer. 2005;15(6):1235-1238. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.00180.x
-

Recepționat – 14.12.2022, acceptat pentru publicare – 07.04.2023

Autor corespondent: Elina Șor, e-mail: elina.sor@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 "Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament"

Citare: Malcova T, Mișina A, Șor E, Mișin I. Tumorile retroperitoneale primare descoperite în timpul sarcinii [Primary retroperitoneal tumors discovered during pregnancy]. Arta Medica. 2023;86(1):25-32.

DOI: 10.5281/zenodo.7830815
UDC: 618.145-007.415

ENDOMETRIOZA INGHINALĂ

INGUINAL ENDOMETRIOSIS

Ana Mișina¹, Corina Șcerbatiuc-Condur^{2,3}, Igor Mișin^{2,3}¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova² IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova³ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Endometrioza inghinală reprezintă o formă de endometrioza extrapelviană rară, care frecvent este interpretată drept hernie inghinală. Actualmente mecanismul fiziopatologic nu este elucidat cu certitudine și presupune provocări atât diagnostice, cât și terapeutice. Scopul acestui review al literaturii este determinarea caracteristicilor fiziopatologice și clinice specifice și evaluarea posibilităților terapeutice actuale.

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line Medline, PubMed, Google Scholar. Căutarea a fost efectuată după următoarele *cuvinte cheie* (MeSH Terms): endometrioza inghinală, formațiune inghinală. A fost colectată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și posibilitățile de tratament, datele colectate fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate și concluzii. Este o patologie rar diagnosticată preoperator. Pacientele acuză la prezența durerii catameniale și creșterea ciclică în dimensiuni. Identificarea preoperatorie implică și necesitatea utilizării imagisticii prin rezonanță magnetică. Tratamentul de elecție este excizia chirurgicală *en-bloc*.

Cuvinte-cheie: endometrioza inghinală, endometrioza extrapelviană, formațiune inghinală

Summary

Objectives. Inguinal endometriosis is a rare form of extrapelvic endometriosis, which is often interpreted as an inguinal hernia. Currently, the pathophysiological mechanism is not elucidated with certainty and involves both diagnostic and therapeutic challenges. The aim of this literature review is to determine the specific pathophysiological and clinical characteristics and to evaluate the current therapeutic possibilities.

Materials and methods. To create this article, the bibliographic sources from the online databases Medline, PubMed, Google Scholar were studied. The search was performed according to the following keywords (MeSH Terms): inguinal endometriosis, inguinal formation. Information about the characteristic clinical manifestations, diagnostic methods and treatment possibilities was collected and processed, the collected data being analyzed, compared and synthesized.

Results and conclusions. It is a pathology rarely diagnosed preoperatively. Patients complain to the presence of catamenial pain and cyclic growth in size. Preoperative identification also involves the use of magnetic resonance imaging. The treatment of choice is en-bloc surgical excision.

Keywords: inguinal endometriosis, extrapelvic endometriosis, inguinal formation

Introducere

Termenul de endometrioza a fost introdus de Karl von Rokitansky în anul 1860, fiind o maladie benignă determinată de dezvoltarea focarelor ectopice de țesut endometrial glandular și stromal în afara cavității uterului [1, 2]. Endometrioza este definită drept o patologie benignă, cunoscută insuficient și caracterizată prin implantarea țesutului endometrial în afara cavității uterine, care afectează până la 20% din populația feminină de vârstă reproductivă [2] și până la 2.5% dintre femeile aflate în perioada postmenopauzală, independent de etnie și scară socială [3, 4].

Endometrioza inghinală (EI) este o patologie rar întâlnită, fiind un sediu rar al endometriozei extrapelviene [5-8]. Endometrioza inghinală a fost pentru prima dată raportată de către Allen în 1896 [7]. Actualmente mecanismul fiziopatologic nu este determinat cu certitudine, care presupune provocări atât diagnostice, cât și terapeutice. Conform datelor prezentate în review-ul publicat de către

Dalkalitsis A. și coaut. (2022), în literatura de specialitate disponibilă, sunt determinate 133 cazuri raportate de endometrioza inghinală [6]. În prezent se determină o creștere a numărului de cazuri de EI și a numărului de cazuri raportate [6, 7].

Materiale și metode

Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line Medline, PubMed, Google Scholar. Căutarea a fost efectuată după următoarele *cuvinte cheie* (MeSH Terms): endometrioza inghinală, formațiune inghinală. A fost colectată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și posibilitățile de tratament, datele colectate fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate

Incidență. În review-ul referitor la endometrioza

extrapelviană, publicat în 2020 de către Basnayake O. și coaut., 230 de pacienți au fost raportați cu endometrioza peretelui abdominal anterior și, din acest grup, 58% au prezentat implicarea regiunii inghinală. Toți au fost determinați cu EI primară [11]. Mu B. și coaut. (2021) relatează o incidență a EI de 0.3%-0.6% dintre pacienții diagnosticați cu endometrioză [5].

Etiologie și localizare. De regulă, conform datelor existente în literatură, endometrioza inghinală este determinată în regiunea inghinală dreaptă, asociată cu formațiune tumorală la acest nivel și/sau asociată cu durere catamenială [9, 10]. Conform datelor prezentate de către Candiani GB și coaut. (1991) în 90% cazuri EI este diagnosticată pe dreapta [12]. Dalkalitsis A. și coaut. (2022) regiunea inghinală dreaptă este afectată în cca 66.17% din cazuri, ceea ce este cu mult mai frecvent decât rata implicării zonei inghinale pe stânga – 12.78% [6]. Actualmente, în literatura de profil sunt raportate cazuri unice de afectare bilaterală [5, 12, 13].

Există numeroase teorii de dezvoltare și evoluție a endometriozei, în particular a celei extrapelviene, cu localizare rară. Teoriile de apariție a EI sunt următoarele: menstruația retrogradă – regurgitarea tubară în timpul menstruației, metaplazia celomică, leziunile iatrogene – diseminarea postintervenției, răspândirea limfatică și hematogenă, reminiscentele ductului Müllerian, și cea mai recent acceptată teorie: transformarea celulelor stem circulante în celule endometriale și predispunerea genetică. Teoria regurgitării tubare (teoria Sampson), care e prezentă la cca 90% femei, este valabilă pentru implicarea organelor situate adiacent. Metaplazia celomică, poate fi, cel puțin parțial, datorată inflamației cronice, dereglărilor hormonale sau posttraumatică [14]. Este pe larg cunoscut faptul că factorul imun este implicat în procesul de apariție și progresare a endometriozei. În lichidul din cavitatea peritoneală la femeile afectate de endometrioză au fost semnalate nivele crescute de prostaglandine, citokine și interleukine, cât și factori de creștere, doar că nu este elucidat faptul dacă acesta este un element cauzator sau consecință al procesului [15].

Clausen I. și Nielsen KT. (1987) au propus câteva mecanisme viabile pentru EI, care sunt actualmente acceptate: implantarea țesutului endometrial în urma regurgitării tubare, metastazarea limfatică sau venoasă, activarea hormonală a celulelor embrionale din ductul Muller, metaplazia celulelor mezoteliale [16]. Candiani GB (1991) invocă și teoria extensiei directe în canalul inghinal a celulelor endometriale de la nivelul ligamentului rotund [12]. Dezvoltarea embriologică poate veni cu unele explicații referitor la cauza apariției EI, anume prin persistența canalului peritoneo-vaginal, care servește drept cale de răspândire a endometriozei [6].

Motivul determinat care duce la prevalarea endometriozei la nivel inghinal drept nu sunt pe deplin elucidate [17]. Sun Zj și coaut. (2010) au propus două teorii ale acestui fapt: 1. colonul sigmoid protejează regiunea inghinală stângă și 2. celulele endometriale se rețin pe dreapta din cauza circulației lichidului peritoneal spre dreapta. Aceste teorii au fost susținute și discutate în multiple articole din literatura de

domeniu [18-22].

Clinic, există 3 tipuri de endometrioză inghinală, în dependență de localizarea ectopiei: tipul I – leziunile endometriale localizate în sacul hernial sau hidrocelul canalului Nuck; tipul II – endometrioza ligamentului rotund și tipul III – formațiunile endometriale sunt localizate în stratul subcutanat (**Figura 1**) [9].

Tabloul clinic. Simptomele EI nu sunt patognomonice, dar oferă date sugestive despre posibilitatea acestui diagnostic. Din datele din literatura de profil analizate și prelucrate de către Dalkalitsis A. și coaut. (2022) – 44.3% dintre pacienți acuză la prezența unei formațiuni la nivel inghinal drept asociată cu durere catamenială, comparativ cu 33.83% care acuză formațiune în regiunea inghinală dreaptă, dar nu prezintă durerea relaționată menstruației [9]. Formațiunea tumorală la nivel inghinal stâng – fără durere catamenială – 8.27% cazuri și cu durere catamenială – 7.51%. Afectarea inghinală bilaterală a fost însoțită de durere asociată menstruației în ambele cazuri [12, 13]. Alte semne clinice care au fost prezentate de către pacientele diagnosticate sunt: dismenoreea [12, 23-25], metroragii [8], durere în hipogastriu [26], durere la nivelul coapsei [27], sensibilitatea cadranelor inferioare [28]. Kiyak G. și coaut. (2010) au menționat drept cel mai frecvent simptom al EI este un nodul dureros la nivel inghinal, asociat cu creștere și disconfort ciclic [29]. Din acest aspect, la momentul stabilirii diagnosticului preoperator este necesar de a lua în considerație endometrioza drept diagnostic diferențial cu multitudinea de patologii care se prezintă cu noduli la nivel inghinal: hernie, adenopatie, cancer, hidrocel al canalului Nuck, lipom, abces, hematom [5, 11]. Majoritatea pacienților cu EI au fost admiși în departamentele de chirurgie generală, cu diagnosticul de hernie încarcerată [5]. Această caracteristică este importantă de a fi luată în considerație de către chirurgii generaliști la pacientele de vârstă fertilă care se prezintă cu formațiune la acest nivel, în special la pacientele multipare [30]. Deși este definită ca endometrioza este caracteristică pacientelor cu anamneză obstetricală, AlSinan FM. și coaut. (2021) în urma cercetării datelor disponibile în literatură au depistat 29 cazuri de EI la paciente nulipare și paciente fără anamneză ginecologică [17, 31].

Diagnostic. Diagnosticul imagistic al EI este unul neconcludent. Nu există studii care ar demonstra eficiența superioară a unei metode [31]. Ultrasonografia (USG) este metoda de prima linie pentru diagnosticarea endometriozei inghinale, utilizată și pentru determinarea concomitentă a unui sac hernial, dacă acesta este prezent. Tabloul ultrasonografic al EI diferă, variind de la formațiune solidă, formațiune chistică sau masă tumorală combinată [5]. Cel mai frecvent EI este prezentă drept o imagine chistică, uniloculară sau multiloculară, care este dificil de a fi diferențiată de alte patologii ale acestei regiuni [31].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă utilizată în cazuri particulare, pentru diagnosticarea cazurilor de endometrioză extraperitoneală [32]. Aceasta este cea mai specifică metodă imagistică pentru diagnosticarea endometriozei în general. Sensitivitatea diagnostică a acestei metode este de 90% și specificitatea este de 98%, fapt relaționat

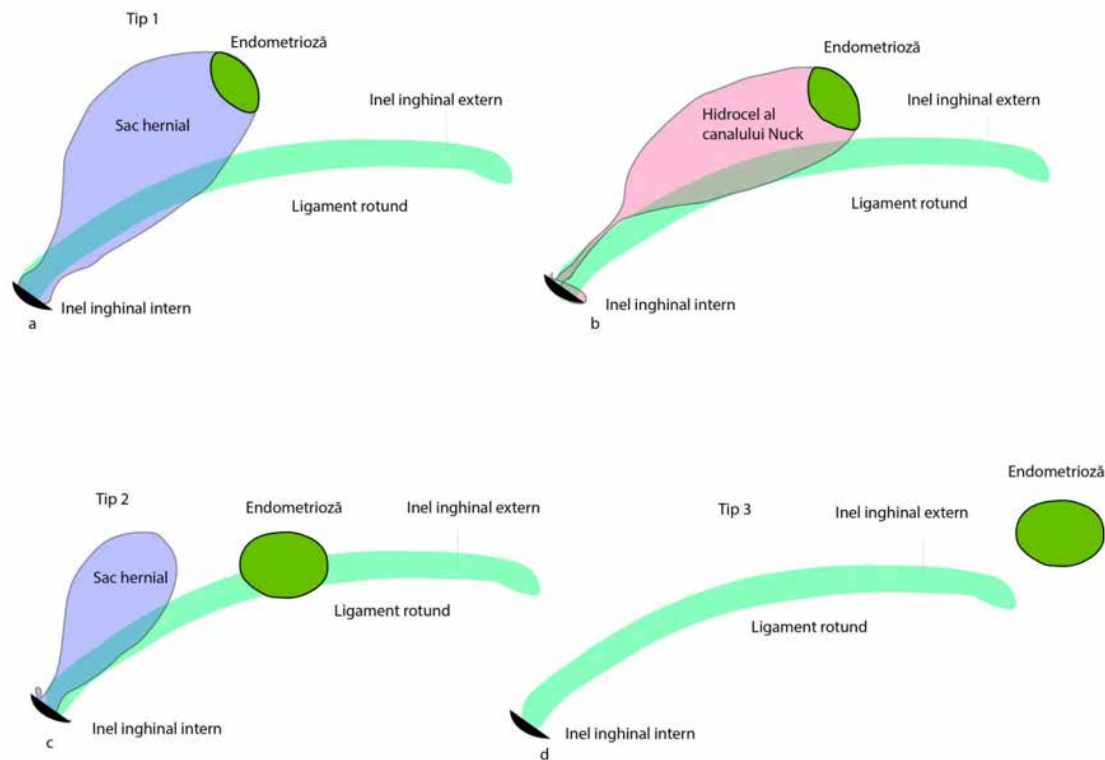


Figura 1. Clasificarea endometriozei inghinale conform Niitsu H. și coaut. (2019) [9]

cu intensitatea înaltă a imaginilor în T1W și semnul ”umbrei” în secvențele T2W [33]. IRM poate detecta particulele de fier din hemosiderină prezente în endometriom [21, 23].

Gaeta M. și coaut. (2010) au determinat două tipuri de endometrioză a canalului Nuck : tip I – clustere de chisturi hemoragice, și tipul II – masă solidă, hipointensă, sau ușor hiperintensă pe imaginile T2W. Hipointensitatea este determinată de fibroza extensivă, care reprezintă răspunsul inflamator la hemoragiile ciclice. Hiperintensitatea este indusă de prezența glandelor endometriale printre țesutul fibros. IRM permite vizualizarea dispersiunii endometriozei, ceea ce este cheia succesului tratamentului chirurgical [33].

Tomografia computerizată (TC) poate să nu ofere suficiente date pentru a stabili diagnosticul de endometrioză, dar este eficientă pentru a exclude alte patologii posibile [23, 34]. Biopsia aspirațională (*fine-needle aspiration*) preoperatorie este o metodă de stabilire a diagnosticului preoperator, cu toate că este foarte rar aplicată în cazul EI din considerentul diagnosticului eronat, cel mai frecvent hernie strangulată [34, 35]. În cel mai amplu studiu publicat recent, Dalkalitsis A. și coaut. (2022) au relatat utilizarea USG în 73.68%, TC în 40.6% și IRM – 39.1% [6]. Determinarea nivelului de CA125 în ser poate oferi șansa diagnosticului preoperator, dar în majoritatea cazurilor de EI acesta nu este verificat, fiind interpretate ca hernie inghinală. În literatura de specialitate, este subliniat faptul că EI de tip I este subdiagnosticată, fiind dificil de a fi stabilită preoperator [9]. Din considerentul legității dezvoltării EI la pacientele cu anamneză de intervenții obstetricale sau ginecologice, la pacientele cu abdomen virgin, endometrioza nu este suspectată [17].

Tratament. Două strategii terapeutice sunt valabile pentru

endometrioza cu localizare rară: excizia chirurgicală și terapia hormonală [36]. Tratamentul chirurgical constă în excizia radicală a leziunii și porțiunii extraperitoneale a ligamentului rotund [17, 37-42]. În cazul pacienților cu endometrioză pelviană concomitentă, pot fi realizate laparoscopie sau și laparotomie pentru excizie [16, 18]. În review-ul literaturii publicat în 2022, referitor la endometrioza inghinală, metoda de tratament de prima linie este rezolvarea chirurgicală, care a fost aplicată în 87.22% cazuri [6]. Terapia hormonală poate fi aplicată în prima intenție, ca monoterapie, sau ca și terapie adjuvantă, pre- sau postchirurgical.

Rezecția chirurgicală este importantă a fi minuțioasă, pentru inspecția porțiunii intraperitoneale, în contextul posibilităților localizării intraperitoneale, care pot fi detectate în 91% cazuri, afirmație publicată în 2009 de către Apostolidis S. și coaut. (2009) [25]. Chirurgia mini-invazivă permite vizualizarea directă a nodurilor endometriale, dar și excizia acestora unimomentană, cu posibilitatea obținerii țesutului pentru diagnostic histologic și alegerea metodei aplicabile de tratament [18, 24, 25, 39]. Rezecția chirurgicală adecvată presupune o rată de recurență scăzută [8, 9, 31, 41]. Pentru înlăturarea nodurilor endometriale se utilizează metode combinate, atât utilizarea electrocauterului, dar și disecție instrumentală. După înlăturare, situsul este prelucrat cu electrocauterului, pentru prevenirea recurenței [40]. Principiile de tratament chirurgical menționate de către Niitsu H. și coaut. (2019) sunt aplicabile în practica clinicienilor pentru a realiza excizia marginilor în țesut sănătos. Dacă diagnosticul de endometrioză inghinală este stabilit preoperator, atunci se realizează (1) excizia completă a sacului hernial sau hidrocelului canalului Nuck; (2) rezecția în țesut sănătos – nu mai puțin de 1 cm, a ligamentului

rotund; (3) hernioplastie; (4) lavaj cu soluție salină preventiv suturării plăgii, pentru prevenirea implantării; (5) examinarea histologică [9].

Terapia hormonală nu este necesară în cazurile de endometrioză inghinală izolată [43, 44]. Tratamentul hormonal poate fi realizat cu: contraceptive orale, progesteron, derivate de testosteron (Danazol) și agoniști ai hormonului eliberator al gonadotropinelor (în eng. *Gonadotropin-releasing hormone* - GnRH). Conform ultimului consens al *World Endometriosis Society*, Danazolul poate fi utilizat, doar în absența reacțiilor adverse, și când tratamentul cu alte preparate nu este eficient. Terapia cu GnRH nu este recomandată drept terapie de lungă durată, pe când progesteronele au demonstrat eficiența în controlul pe termen lung al extinderii leziunilor endometriotice [45]. A fost propusă utilizarea dispozitivelor intrauterine cu levonorgestrel, pentru scăderea recurenței [46].

Usuki A. și coaut. (2014) relatează despre faptul că celulele care tapetează chisturile endometriale sunt pozitive pentru calretină și podoplanină [47]. Depistarea colorației pozitive pentru calretină a fost menționată și de către Chen PC și coaut. (2021) [10]. Celulele stromale subepiteliale sunt pozitive pentru CD10 [5, 10, 47, 48]. Studiile recente au demonstrat că CD10 este un marker de diagnostic util pentru depostarea stromei endometriale [10]. În unele cazuri colorarea pozitivă pentru CK7 a stromei endometriale este utilă pentru diagnostic [46].

Mu B. și coaut. (2021) relatează despre confirmarea histologică a tuturor leziunilor endometriale inghinale raportate, și despre expresia pozitivă a receptorilor progesteronici și estrogenici în structurile glandulare [5]. Examenul histologic este elementul definitoriu în diagnosticul endometriozei, elementele caracteristice sunt glandele endometriale cu celule stromale și țesut fibros [5, 20, 44, 49, 50].

Riscul evoluției maligne este unul extrem de rar, dar rămâne neclar actualmente, din contul frecvenței scăzute [34]. Până în anul 2018, au fost raportate 5 cazuri de transformare malignă a endometriozei canalului Nuck [45, 51-54]. Este de menționat raportul publicat de către Bergamini A. și coaut. (2014) despre transformarea malignă a

endometriozei regiunii inghinale, la o pacientă însărcinată în 35 de săptămâni [55]. Pacienta a relatat despre o formațiune depistată la termenul de gestație de 27 de săptămâni, care a crescut considerabil în dimensiuni. Pacienta se adresează la termenul de 35 de săptămâni cu acuze la durere la acest nivel și edem al membrului inferior omolateral. USG a determinat o formațiune tumorală solidă, intens vascularizată care compresează vena femurală. Sarcina a fost rezolvată la termenul de 35 de săptămâni de gestație, iar pacienta supusă intervenției chirurgicale de excizie a formațiunii. Morfologic: adenocarcinom endometrioid cu structură cribriformă și component minor de metaplazie scuamoasă. A mai fost determinată endometrioza concomitentă a plicii vezico-uterine [55].

Din considerentul transformării maligne, dar și din considerentul diagnosticului diferențial dificil preoperator, tratamentul chirurgical este indicat și la pacientele asimptomatice, fără acuze, dar care prezintă o formațiune la acest nivel [50].

Conform datelor publicate de către Dalkalitsis A și coaut. (2022) recidiva a fost constată în 4.51% dintre cazuri, după un an, doi și șase ani [6]. Niitsu H. și coaut. (2019) raportează 2 cazuri de recurență, cel mai precoce fiind la 3 luni după intervenția de excizie a endometriomului [9]. Arakawa T. și coaut. (2019) menționează despre recidivă 8 luni postoperator, asociată cu durere catamenială, care a fost rezolvată prin administrare de hormoni [13].

Concluzii

Endometrioza inghinală este o patologie rară, care prezintă o adevărată provocare pentru medicii clinicieni. Din considerentul tabloului clinic, care poate fi unul nespecific, pacientele frecvent sunt adresate la medicul chirurg. Semnul clinic care indică posibilitatea prezenței endometriozei este durerea ciclică și creștere în dimensiuni a formațiunii de la acest nivel. Diagnosticul preoperator este dificil, ultrasonografia fiind metoda de prima intenție. Investigația cu cea mai mare specificitate este imagistica prin rezonanță magnetică. Tratamentul electiv este reprezentat de excizia chirurgicală, care în caz de endometrioză izolată nu necesită complementare cu terapie hormonală.

Bibliografie

1. Chamli A, Souissi A, Alaoui F, Chelly I, Eleuch D, Mokni M. A multilobulated asymptomatic umbilical nodule revealing endometriosis. *Clin Case Rep.* 2021;9(3):1450-1452. Published 2021 Jan 12. doi:10.1002/ccr3.3798
2. Buppasiri P, Kleebkaow P, Tharanon C, Aue-Aungkul A, Kietpeerakool C. Clear cell carcinoma arising in vulvar endometriosis. *Case Rep Pathol* 2018;2018:4263104. Published 2018 Jul 26. doi:10.1155/2018/4263104
3. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric.* 2017;20(2):138-143. doi:10.1080/13697137.2017.1284781.
4. Haas D, Chvatal R, Reichert B, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):667-670. doi:10.1007/s00404-012-2361-z.
5. Mu B, Zhang Z, Liu C, Zhang K, Li S, Leng J, Li M. Long term follow-up of inguinal endometriosis. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):90. Published 2021 Mar 2. doi:10.1186/s12905-021-01235-2
6. Dalkalitsis A, Salta S, Tsakiridis I, et al. Inguinal endometriosis: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):24-33. doi:10.1016/j.tjog.2021.11.007.
7. Rindos NB, Lee T. Excision of inguinal endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6S):S128. doi:10.1016/j.jmig.2015.08.396

8. Wong WS, Lim CE, Luo X. Inguinal endometriosis: an uncommon differential diagnosis as an inguinal tumour. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:272159. doi:10.5402/2011/272159
9. Niitsu H, Tsumura H, Kanehiro T, Yamaoka H, Taogoshi H, Murao N. Clinical characteristics and surgical treatment for inguinal endometriosis in young women of reproductive age. *Dig Surg.* 2019;36(2):166-172. doi:10.1159/000489827
10. Chen PC, Cheng CH, Ding DC. Primary inguinal subcutaneous endometriosis accompanied with an inguinal hernia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25460. doi:10.1097/MD.00000000000025460
11. Basnayake O, Jayarajah U, Seneviratne SA. Endometriosis of the inguinal canal mimicking a hydrocele of the canal of Nuck. *Case Rep Surg.* 2020;2020:8849317. Published 2020 Sep 8. doi:10.1155/2020/8849317
12. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Vendola N, Carinelli S, Scaglione V. Inguinal endometriosis: pathogenetic and clinical implications. *Obstet Gynecol.* 1991;78(2):191-194.
13. Arakawa T, Hirata T, Koga K, et al. Clinical aspects and management of inguinal endometriosis: a case series of 20 patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):2029-2036. doi:10.1111/jog.14059
14. Liu K, Zhang W, Liu S, Dong B, Liu Y. Hepatic endometriosis: a rare case and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):48. Published 2015 Apr 4. doi:10.1186/s40001-015-0137-1
15. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs.* 2001;61(12):1735-1750. doi:10.2165/00003495-200161120-00005
16. Clausen I, Nielsen KT. Endometriosis in the groin. *Int J Gynaecol Obstet.* 1987;25(6):469-471. doi:10.1016/0020-7292(87)90064-6
17. Kim DH, Kim MJ, Kim ML, Park JT, Lee JH. Inguinal endometriosis in a patient without a previous history of gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(2):172-175. doi:10.5468/ogs.2014.57.2.172
18. Sun ZJ, Zhu L, Lang JH. A rare extrapelvic endometriosis: inguinal endometriosis. *J Reprod Med.* 2010;55(1-2):62-66.
19. Lam SJ. Pelvic endometriosis with irreducible femoral hernia. *Br Med J.* 1965;1(5442):1126.
20. Zihni İ, Karaköse O, Özçelik KÇ, Pülüt H, Eroğlu HE, Bozkurt KK. Endometriosis within the inguinal hernia sac. *Turk J Surg.* 2020;36(1):113-116. Published 2020 Mar 18. doi:10.5578/turksurg.3247
21. Licheri S, Pisano G, Erdas E, et al. Endometriosis of the round ligament: description of a clinical case and review of the literature. *Hernia.* 2005;9(3):294-297. doi:10.1007/s10029-004-0314-6
22. Kaushik R, Gulati A. Inguinal endometriosis: A case report. *J Cytol.* 2008;25:73-75. doi:10.4103/0970-9371.42455.
23. Hagiwara Y, Hatori M, Moriya T, et al. Inguinal endometriosis attaching to the round ligament. *Australas Radiol.* 2007;51(1):91-94. doi:10.1111/j.1440-1673.2006.01667.x
24. Miranda L, Settembre A, Capasso P, Piccolboni D, De Rosa N, Corcione F. Inguinal endometriosis or irreducible hernia? A difficult preoperative diagnosis. *Hernia.* 2001;5(1):47-49. doi:10.1007/BF01576166
25. Apostolidis S, Michalopoulos A, Papavramidis TS, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, Harlaftis N. Inguinal endometriosis: three cases and literature review. *South Med J.* 2009;102(2):206-207. doi:10.1097/SMJ.0b013e318186d36e
26. Zeifer HD. Endometriosis of the extraperitoneal round ligament. *Am J Surg.* 1962;104:883-886. doi:10.1016/0002-9610(62)90463-4
27. Abu Saadeh F, Wahab NA, Gleeson N. An unusual presentation of endometriosis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014204270. Published 2014 May 29. doi:10.1136/bcr-2014-204270
28. Milam MR, Atkinson JB, Currie JL. Adenosarcoma arising in inguinal endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 2):753-755. doi:10.1097/01.AOG.0000192550.19403.0f
29. Kiyak G, Ergul E, Sarikaya SM, Yazgan A. Endometriosis of the groin hernia sac: report of a case and review of the literature. *Hernia.* 2010;14(2):215-217. doi:10.1007/s10029-009-0532-z
30. Wolfhagen N, Simons NE, de Jong KH, van Kesteren PJM, Simons MP. Inguinal endometriosis, a rare entity of which surgeons should be aware: clinical aspects and long-term follow-up of nine cases. *Hernia.* 2018;22(5):881-886. doi:10.1007/s10029-018-1797-x
31. AlSinan FM, Alsakran AS, Foula MS, Al Omoush TM, Al-Bisher H. Inguinal Endometriosis in a Nulliparous Woman Mimicking an Inguinal Hernia: A Case Report with Literature Review. *Am J Case Rep.* 2021;22:e934564. Published 2021 Dec 17. doi:10.12659/AJCR.934564
32. Saba L, Sulcis R, Melis GB, et al. Endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2015;56(3):355-367. doi:10.1177/0284185114526086
33. Gaeta M, Minutoli F, Mileto A, et al. Nuck canal endometriosis: MR imaging findings and clinical features. *Abdom Imaging.* 2010;35(6):737-741. doi:10.1007/s00261-010-9607-7
34. Wang CJ, Chao AS, Wang TH, Wu CT, Chao A, Lai CH. Challenge in the management of endometriosis in the canal of Nuck. *Fertil Steril.* 2009;91(3):936.e9-e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1713
35. Fong KNY, Lau TWS, Mak CCC, Lui KW. Inguinal endometriosis: A differential diagnosis of right groin swelling in women of reproductive age. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e229864. Published 2019 Aug 26. doi:10.1136/bcr-2019-229864
36. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-412. doi:10.1093/humrep/det457
37. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Zanconato G, Rubino T. Radical excision of inguinal endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 2):530-533. doi:10.1097/01.AOG.0000268803.84556.0b
38. Watanabe Y, Suzuki R, Kinoshita M, Hirota M. Inguinal endometriosis with a disappearing mass preoperatively: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;91:106781. doi:10.1016/j.ijscr.2022.106781
39. Nagama T, Kakudo N, Fukui M, Yamauchi T, Mitsui T, Kusumoto K. Heterotopic endometriosis in the inguinal region: A case report and literature review. *Eplasty.* 2019;19:ic19. Published 2019 Dec 3.

40. Lo L, Lee R. Spontaneous cutaneous endometriosis of the mons pubis: Diagnosis, treatment, and review of the literature. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2018;10(1):36-38. doi:10.1177/2284026518759395.
41. Albutt K, Glass C, Odom S, Gupta A. Endometriosis within a left-sided inguinal hernia sac. *J Surg Case Rep*. 2014;2014(5):rju046. Published 2014 May 15. doi:10.1093/jscr/rju046
42. Ayuste EC Jr, Limpin ET, Laygo JC, Ocampo OO, Paloyo SR. Primary bilateral inguinal endometriosis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022;93:106953. doi:10.1016/j.ijscr.2022.106953
43. Quagliarello J, Coppa G, Bigelow B. Isolated endometriosis in an inguinal hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(6 Pt 1):688-689. doi:10.1016/s0002-9378(85)80049-1
44. Li SH, Sun HZ, Li WH, Wang SZ. Inguinal endometriosis: Ten case reports and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(36):11406-11418. doi:10.12998/wjcc.v9.i36.11406
45. Sun CC, Toker C, Masi JD, Elias EG. Primary low grade adenocarcinoma occurring in the inguinal region. *Cancer*. 1979;44(1):340-345. doi:10.1002/1097-0142(197907)44:1<340::aid-cnrcr2820440158>3.0.co;2-e
46. Prodromidou A, Pandraklakis A, Rodolakis A, Thomakos N. Endometriosis of the canal of Nuck: A systematic review of the literature. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):3. Published 2020 Dec 22. doi:10.3390/diagnostics11010003
47. Okoshi K, Mizumoto M, Kinoshita K. Endometriosis-associated hydrocele of the canal of Nuck with immunohistochemical confirmation: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):354. Published 2017 Dec 21. doi:10.1186/s13256-017-1522-x.
48. Michele Mongelli, Cormio G, Giudice G, et al. Whose surgery is this? Endometriosis of the round ligament. *Acta Biomed*. 2022;92(S1):e2021375. Published 2022 Jan 19. doi:10.23750/abm.v92iS1.11738
49. Mourra N, Cortez A, Bennis M, et al. The groin: an unusual location of endometriosis-a multi-institutional clinicopathological study. *J Clin Pathol*. 2015;68(7):579-581. doi:10.1136/jclinpath-2014-202812
50. Swatesutipun V, Srikuea K, Wakhanrittee J, Thamwongskul C. Endometriosis in the Canal of Nuck presenting with suprapubic pain: A case report and literature review. *Urol Case Rep*. 2020;34:101497. Published 2020 Nov 18. doi:10.1016/j.eucr.2020.101497
51. Yoshida S, Onogi A, Kuwahara M, Uchiyama T, Kobayashi H. Clear cell adenocarcinoma arising from endometriosis in the groin: Wide resection and reconstruction with a fascia lata tensor muscle skin flap. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:2139595. Published 2018 Apr 1. doi:10.1155/2018/2139595
52. Irvin W, Pelkey T, Rice L, Andersen W. Endometrial stromal sarcoma of the vulva arising in extraovarian endometriosis: a case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 1998;71(2):313-316. doi:10.1006/gyno.1998.5142
53. Ito M. A case of primary endometrioid adenocarcinoma arising from the hydrocele of the canal of Nuck. *J. Jpn. Surg*. 2010;71:2145-2149.
54. Motooka Y, Motohara T, Honda R, Tashiro H, Mikami Y, Katabuchi H. Radical resection of an endometrioid carcinoma arising from endometriosis in the round ligament within the right canal of Nuck: a case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;24:61-64. Published 2018 Jan 31. doi:10.1016/j.gore.2018.01.010
55. Bergamini A, Almirante G, Taccagni G, Mangili G, Viganò P, Candiani M. Endometriosis-associated tumor at the inguinal site: report of a case diagnosed during pregnancy and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):1132-1136. doi:10.1111/jog.12310

Recepționat – 14.01.2023, acceptat pentru publicare – 08.04.2023

Autor corespondent: Corina Șcerbatiuc-Condur, e-mail: corina.scerbatiuc@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Mișina A, Șcerbatiuc-Condur C, Mișin I. Endometrioza inghinală [Inguinal endometriosis]. *Arta Medica*. 2023;86(1):33-38.

DOI: 10.5281/zenodo.7830829
UDC: 616.329-007.64-072.1-089

DIVERTICULII ESOFAGIENI ÎN ASPECT ISTORIC: REVIEW-UL LITRATURII

ESOPHAGEAL DIVERTICULUM FROM THE HISTORICAL POINT OF VIEW: LITERATURE REVIEW

Alexandru Toma^{1,2}¹ *Catedra de chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*² *IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova***Rezumat**

Obiectiv. Cunoașterea istoricului unei patologii medicale și a medicinei la general este necesară în modelarea viitorului medical în următoarele decenii. Prima mențiune a diverticulului esofagian îi aparține lui Ludlow din Bristol (1764) care, în timpul disejecției unui cadavru, a descoperit un "buzunar nenatural". Piesa anatomică despre care se vorbește se păstrează în muzeul Hunterian din Glasgow. În 1877, Zenker și von Ziemssen au fost primii care au clasificat diverticuli esofagului în tipuri de tracțiune și pulsație. Wheeler din Dublin în 1886 a efectuat prima diverticulectomie cu succes, iar în 1892 Bergman și Kocher au raportat cazuri operate cu brio. În Republica Moldova în 1975, Afanasie Jitaru și Dumitru Ursachi primii au efectuat diverticulectomia. În prezent, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală recomandă tratamentul endoscopic flexibil în detrimentul tratamentului chirurgical deschis ca terapie de primă linie pentru pacienții cu diverticul Zenker simptomatic de orice dimensiune.

Material și metode. S-au folosit materiale căutate cu ajutorul NCBI, Medline și PubMed. Au fost consultate o pleiadă de cărți și articole din biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", dintre care au fost selectate 30 de lucrări.

Rezultate. Studiul a evidențiat greutățile în elucidarea tuturor aspectelor diverticuli esofagieni care se mențin și până astăzi.

Concluzii. Studiul problemei are un caracter ondulator și în mod direct depinde de progresul tehnic și îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale. Deoarece cauzele diverticuli esofagieni nu sunt încă bine studiate, luând în considerare aspectele anatomo-fiziologice, elemente de diagnostic și tratament, este necesar de a privi prin prisma istoriei medicinei în speranța că o mai bună înțelegere a acestei patologii va asigura implementarea unui algoritm diagnostic-curativ, a pregătirii preoperatorii, tacticii chirurgicale precum și a managementului postoperator al pacienților cu diverticuli esofagieni.

Cuvinte-cheie: diverticul esofagian, istoric, diverticul Zenker, tratament chirurgical, endoscopie

Summary

Objective. Knowledge of the history of a medical pathology and of medicine in general is necessary in shaping the medical future in the coming decades. The first mention of esophageal diverticulum belongs to Ludlow of Bristol (1764), who, during the dissection of a corpse, discovered an "unnatural pocket". The anatomical piece is preserved in the Hunterian Museum in Glasgow. In 1877, Zenker and von Ziemssen were the first to classify esophageal diverticulum as types of traction and pulsation. Wheeler of Dublin in 1886 performed the first successful diverticectomy, and in 1892 Bergman and Kocher reported cases with brio. In the Republic of Moldova in 1975, Afanasie Jitaru and Dumitru Ursachi first performed diverticectomy. Currently, the European Society of gastrointestinal Endoscopy recommends flexible endoscopic treatment at the expense of open surgical treatment as a first-line therapy for patients with symptomatic Zenker diverticulum of any size.

Materials and methods. The materials used in writing this article were searched via NCBI, Medline and PubMed. A number of books and articles from the medical scientific library of the "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy were consulted, out of which 30 works were selected.

Results. The study highlighted the difficulties in elucidating all aspects of esophageal diverticulum that remain to this day.

Conclusions. The study of the problem has an undulating character and depends directly on technical progress and improvement of surgical techniques. Because the causes of the disease are not yet well studied, taking into account the anatomical and physiological aspects, elements of diagnosis and treatment, it is necessary to look through the prism of the history of medicine in the hope that a better understanding of it will ensure the implementation of a diagnostic-curative algorithm, preoperative training, surgical tactics, and postoperative management of patients with esophageal diverticulum.

Keywords: esophageal diverticulum, history, diverticulum Zenker, surgical treatment, endoscopy

Introducere

Analiza corectă a trecutului științei medicale ne permite să înțelegem nu numai fazele progresive ale medicinei, ci și perioadele de stagnare sau regresie. Acesta este un avantaj semnificativ, deoarece cunoscând experiențele negative din

trecut, erorile viitoare pot fi evitate.

Deși au trecut peste 250 de ani de la prima mențiune a lui Ludlow despre diverticulul esofagian (DE), diagnosticul și tratamentul acestei boli rămâne o problemă actuală în chirurgia toracică modernă [1].

Material și metode

La scrierea acestui articol s-au folosit materiale căutate cu ajutorul NCBI, Medline și PubMed. Au fost consultate o pleiadă de cărți și articole științifice din biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Rezultate

În 1877 Zenker și Von Ziemssen au publicat o recenzie incluzând 27 de pacienți cu această boală. Autorii au prezentat o ipoteză despre rolul important al presiunii intrafaringiene crescute în patogeniza acestei patologii. Spre sfârșitul secolului al XIX-lea, a fost stabilită localizarea diverticulului Zenker – un punct slab anatomic – triunghiul lui Killian, a cărui bază este mușchiul cricofaringian, iar părțile laterale sunt fibrele oblice ale constrictorului inferior al faringelui [2-4]. Mai târziu s-a constatat că pe pereții posterior al esofagului există și așa-numitele „zone slabe”, unde se poate forma un diverticul. Acestea sunt triunghiul Laimer sau Laimer-Haeckerman [5] și zona Killian-Jamieson [6].

Prima intervenție pe diverticul faringoesofagian a fost efectuată de Nicoladoni în 1877, esența consta în aplicarea unei fistule între piele și diverticul. În sec. al XIX-lea rar se efectuau operații în diferite cavități, mai ales pe esofag, din cauza localizării lui și aflarea în vecinătate a formațiunilor anatomice vitale [7].

În 1850, Kluge a propus o metodă chirurgicală radicală – diverticulectomia, care, pentru prima dată, a fost efectuată de Nichans în 1884. La pacientul cu gușă și diverticul, după intervenție pe tiroidă, au rămas manifestările clinice, Nichans a încercat diverticulectomia. Pacientul a decedat în urma hemoragiei din artera tiroidiană inferioară [7]. Primele mențiuni de rezecție a diverticuliilor datează din 1886 și 1892, efectuate de Wheeler și Kocher [8, 9, 10]. Prima intervenție transorală a fost efectuată de Mosher în 1917, intervenția consta în transecția compartimentului dintre diverticul și esofag. Cu toate acestea, la 7 bolnavi în perioada postoperatorie s-a dezvoltat mediastinita, ce și a cauzat decesul lor. În legătură cu aceste rezultate negative, metoda de tratament a fost dată uitării până în anii '60 ai sec. XX [11].

În literatura rusă – A.B. Судакевич, în 1908, a descris 472 de cazuri de diverticuli cu diverse localizări. Toți acești pacienți au fost spitalizați în secția chirurgicală a spitalului din Moscova sub conducerea profesorului П.И. Дьяконов. El și a fost primul care a descris în literatura rusă 24 de esofagoscopii efectuate cu scop diagnostic a DE [7, 8, 12].

În 1911, H.A. Боропаз, în monografia "Despre chirurgia esofagului", a abordat întrebările ce țin de etiologia, patogeniza, clasificarea, tabloul clinic și tratamentul DE [7, 8, 13].

Cu țel de prevenire a stagnării maselor alimentare în sacul diverticulului, Liebl în 1910 a propus o procedură chirurgicală care consta în fixarea fundului sacului la mușchii faringelui. Această intervenție a fost efectuată prima dată de Hill în 1917 [8].

În 1911, Goldman a efectuat primul intervenția în 2 etape pentru diverticul faringoesofagian. Prima etapă –

delimitarea sacului diverticulului și ligaturarea la bază, a II-a etapă are loc peste 2 săptămâni, consta în înlăturarea sacului și suturarea plăgii. Astfel, autorul dorea să evite apariția mediastinitei. Totuși, frecvent, după prima etapă apărea necroza diverticulului [8].

Murphy și Judd în 1916 și 1919 au modificat operația Goldmann, propunând o ligaturare mai tardivă a sacului, sau fixarea lui fără ligaturare la prima etapă. Peste 14 ani, Lahey a mai modificat această intervenție. El delimita sacul la prima etapă și îl fixa la piele. După 7 zile ligatura diverticulului la bază cu excizia lui. Cicatrizarea plăgii se efectua prin tracție secundară. Conducându-se de această metodă, Warren a efectuat cu succes 365 de intervenții chirurgicale [8].

Dezvoltarea tehnicilor chirurgicale au făcut posibil efectuarea intervențiilor asupra porțiunii toracice a esofagului.

În anul 1908 operațiile pentru diverticuli epifrenici au fost făcute de Lotheissen, el aplica anastomoză între fundul sacului și stomac. În 1924, Clairmont a efectuat extirparea diverticulului epifrenic prin abord abdominal. Enderlen în 1910 – diverticulectomie prin mediastinul posterior. Pacientul a decedat peste 26 de ore după intervenție. Peste 6 ani de la încercările lui Enderlen, Sauerbruch și Stierlin au efectuat 2 diverticulectomii transpleurale pentru diverticuli epifrenici. Ambii pacienți au decedat din cauza dehiscentei suturilor și mediastinitei. O intervenție soldată cu succes a fost efectuată în 1921 de Sauerbruch. Tot el, în 1923, a înlăturat o fistulă eso-bronșică, ce a apărut pe fonul unui DE. În cadrul aceleiași clinici, în următoarea decadă s-au efectuat intervenții pentru diverticuli porțiunii toracice cu plastia diafragmei pentru închiderea liniei de sutură pe esofag [8].

Pentru prima dată, învaginarea diverticulului după Girard (1896) a fost executată de Thorek în 1927 prin abord intrapleural după Назилов [7, 8].

În timpul celui de-al II-lea Război mondial, chirurgii sovietici au acumulat o experiență vastă în chirurgia toracică, ceea ce a influențat favorabil chirurgia esofagului. Începând cu anii '50, un șir de chirurși din Rusia raportează tratamentul cu succes al DE cu diferită localizare [14, 15].

În anul 1959, Н.Е. Дудко, И.М. Слепуха și В.Ф. Брыно au utilizat aparatul de sutură UKB-25 pentru suturarea diverticuliilor, fără rezecția lor, dar cu aplicarea suturilor în forma de U pentru lichidarea cavității.

Paralel, în literatura de peste hotare se discută activ întrebări ce țin de etiologia, patogeniza și tratamentul chirurgical al DE.

Istoricul diagnosticării DE poate fi divizat în perioada de până la descoperirea razelor Röntgen și după.

Până la aplicarea metodelor radiologice de diagnostic, DE frecvent se depistau în cadrul autopsiei. La pacientul viu diagnosticul se făcea prin introducerea sondei, la introducerea oarbă se nimerea în cavitarea diverticulului sau în stomac. Succesul sondării se datora localizării DE și abilităților medicului. Progresul ulterior al metodologiei a dus la folosirea a 2 sonde, una ce rămânea în esofag, iar cealaltă în stomac [16].

Reitzstein, în 1898, pentru prima dată, cu ajutorul razelor röntgen a confirmat diagnosticul de diverticul. Au fost

elucidate dificultățile în diagnosticul DE de dimensiuni mici. A fost necesară folosirea radioscopiei baritate polipozitionate [8, 15, 17, 18].

În Republica Moldova primul diverticul esofagian a fost rezolvat chirurgical în 1975 de către Afanasie Jitaru și Dumitru Ursachi. Ulterior tehnica chirurgicală a fost preluată și continuu perfecționată de către Profesorul Nicolae Gladun.

Actualitatea miotomiei cricofaringiene rămâne controversată – de la obligatoriu la selectiv [19-23]. De asemenea, nu există un consens cu privire la lungimea miotomiei – de la 2 până la 6 cm [24-26].

În ultimele două decenii, apariția noilor accesorii și tehnici au schimbat peisajul endoterapiei, dintre care, capsare endoscopică, laser CO₂, coagulare cu plasmă cu argon, cuțit cu ac, pense bipolare, cuțit în formă de cârlig sau alte forme pentru diviziunea endoscopică tunelară submucoasă a septului (STESD) [27].

Prima utilizare a terapiei endoscopice flexibile minim invazive în diverticulul Zenker (DZ) a fost raportată în

1995 de Mulder și Ishioka [28, 29]. În prezent, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală recomandă tratamentul endoscopic flexibil în detrimentul tratamentului chirurgical deschis ca terapie de primă linie pentru pacienții cu DZ simptomatic de orice dimensiune [30].

Concluzii

Studiul problemei DE are un caracter ondulator și în mod direct depinde de progresul tehnic și îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale. Cauzele DE nu sunt încă bine studiate. Sunt considerate două mecanisme principale care determină dezvoltarea DE, formulată încă din 1840 – de tracțiune și de pulsiune. Luând în considerare aspectele anatomo-fiziologice, elemente de diagnostic și tratament, este necesară o înțelegere mai bună a acestei patologii, ce va asigura implementarea unui algoritm diagnostico-curativ, a pregătirii preoperatorii, tacticii chirurgicale, precum și a managementului postoperator al pacienților cu diverticuli esofagieni.

Bibliografie

- Ludlow, A. Obstructed deglutition from a preternatural dilatation of, and bag formed in, the pharynx. *Obs. Soc. Physicians London*. 1762;3:85-101.
- Watemberg S, Landau O, Avrahami R. Zenker's diverticulum: reappraisal. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1494-1498.
- Siddiq MA, Patel PJ. Pharyngeal pouch surgery: a five year review. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2000;121(1):37-40.
- Kumoi K, Ohtsuki N, Teramoto Y. Pharyngo-esophageal diverticulum arising from Laimer's triangle. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(4):184-187. doi:10.1007/s004050100336
- Rubeshin SE, Levine MS. Killian-Jamieson diverticula: radiographic findings in 16 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1):85-89. doi:10.2214/ajr.177.1.1770085
- Skrobić OM, Simić AP, Radovanović NS, Spica BV, Pesko PM. Current concepts in the anatomy and origin of pharyngeal diverticula. *Acta Chir Iugosl*. 2009;56(1):17-24. doi:10.2298/aci0901017s
- Петровский БВ. О хирургическом лечении дивертикулов пищевода. *Хирургия*. 1961;6:3-9. (In Russ.) [Petrovskii BV. O khirurgicheskom lechenii divertikulov pishchevoda. *Khirurgia*. 1961;6:3-9. (In Russ.)]
- Петровский БВ, Ванцян ЭН. Дивертикулы пищевода. М.: Медицина, 1968. (In Russ.) [Petrovskii BV, Vantsian EN. Divertikuly pishchevoda. М.: Meditsina, 1968. (In Russ.)]
- Bonafede JP, Lavertu P, Wood BG, Eliachar I. Surgical outcome in 87 patients with Zenker's diverticulum. *Laryngoscope*. 1997;107(6):720-725. doi:10.1097/00005537-199706000-00004
- Westrin KM, Ergün S, Carlsöö B. Zenker's diverticulum--a historical review and trends in therapy. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(3):351-360. doi:10.3109/00016489609137857
- Watemberg S, Landau O, Avrahami R. Zenker's diverticulum: reappraisal. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1494-1498.
- Василенко ВХ, Гребнев АЛ, Сальман ММ. Болезни пищевода. М.: Медицина, 1971. (In Russ.) [Vasilenko VKh, Grebnev AL, Sal'man MM. Bolezni pishchevoda. М.: Meditsina, 1971. (In Russ.)]
- Розенфельд ЛГ. Рентгенодиагностика дивертикулов пищевода и их осложнений. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Киев, 1996. (In Russ.) [Rozenfel'd LG. Rentgendiagnostika divertikulov pishchevoda i ih oslozhenii. Avtoreferat diss. kand. med. nauk. Kiev, 1996. (In Russ.)]
- Королёв М. П., Климов А. В., Антипова М. В., Ткаченко О. Б. Диагностика и оперативное лечение дивертикулов Ценкера с применением современной эндоскопической техники. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2011;170(3):35-39. (In Russ.) [Korolev MP, Klimov AV, Antipova MV, Tkachenko OB. Diagnostika i operativnoe lechenie divertikulov Tsenkera s primeneniem sovremennoi endoskopicheskoi tekhniki. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011;170(3):35-39. (In Russ.)]
- Берёзов ЮЕ, Григорьев МС. Хирургия пищевода. М.: Медицина, 1965. (In Russ.) [Berezov IuE, Grigoriev MS. Khirurgiia pishchvoda. М.: Meditsina. 1965. (In Russ.)]
- Зедгендидзе ГА. Дивертикулы пищевода. Клинико-рентгенологическая радиология. М.: Медицина, 1983;2:33-34. (In Russ.) [Zedgenidze GA. Divertikuly pishchevoda. *Kliniko-rsnt-genologicheskaja radiologija*. М.: Meditsina, 1983;2:33-34. (In Russ.)]
- Ванцян ЭН, Корчак АМ, Кебедов ММ, Бабичев МН. Ошибки и опасности в хирургии дивертикулов пищевода. *Хирургия*. 1986;4:103-107. (In Russ.) [Vantsian EN, Korchak AM, Kebedov MM, Babichev MN. Oshibki i opasnosti v khirurgii divertikulov pishchevoda. *Khirurgiia*. 1986;4:103-107. (In Russ.)]
- Ванцян ЭН. Клиника и диагностика дивертикулов пищевода. Автореферат дисс. докт. мед. наук. 1964. (In Russ.) [Vantsian EN. Klinika i diagnostika divertikulov pishchvoda. Avtoreferat diss. dokt. med. nauk. 1964 (In Russ.)]
- Zuckerbraun L, Bahna MS. Cricopharyngeus myotomy as the only treatment for Zenker diverticulum. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88(Pt 1):798-803.

- doi:10.1177/000348947908800610
20. Ellis FH Jr, Schlegel JF, Lynch VP, Payne WS. Cricopharyngeal myotomy for pharyngo-esophageal diverticulum. *Ann Surg.* 1969;170(3):340-349. doi:10.1097/00000658-196909010-00004
21. Schmit PJ, Zuckerbraun L. Treatment of Zenker's diverticula by cricopharyngeus myotomy under local anesthesia. *Am Surg.* 1992;58(11):710-716.
22. Colombo-Benkmann M, Unruh V, Krieglstein C, Senninger N. Cricopharyngeal myotomy in the treatment of Zenker's diverticulum. *J Am Coll Surg.* 2003;196(3):370-378. doi:10.1016/S1072-7515(02)01903-8
23. Skinner KA, Zuckerbraun L. Recurrent Zenker's diverticulum: treatment with cricopharyngeal myotomy. *Am Surg.* 1998;64(2):192-195.
24. Ruiz-Tovar J, Pérez de Oteyza J, Collado MV, Rojo R, García Villanueva A. 20 years experience in the management of Zenker's diverticulum in a third-level hospital [published correction appears in *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Aug;98(8):634. Pérez de Oteyza, J [added]; Collado, M V [added]; Rojo, R [added]; García Villanueva, A [added]]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(6):429-435. doi:10.4321/s1130-01082006000600004
25. Kos MP, David EF, Klinkenberg-Knol EC, Mahieu HF. Long-term results of external upper esophageal sphincter myotomy for oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia.* 2010;25(3):169-176. doi:10.1007/s00455-009-9236-x
26. Simić A, Radovanović N, Stojakov D, et al. Surgical experience of the national institution in the treatment of Zenker's diverticula. *Acta Chir Iugosl.* 2009;56(1):25-33. doi:10.2298/aci0901025s
27. Ishaq S, Sultan H, Siau K, Kuwai T, Mulder CJ, Neumann H. New and emerging techniques for endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: State-of-the-art review. *Dig Endosc.* 2018;30(4):449-460. doi:10.1111/den.13035
28. Mulder CJ, den Hartog G, Robijn RJ, Thies JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. *Endoscopy.* 1995;27(6):438-442. doi:10.1055/s-2007-1005737
29. Ishioka S, Sakai P, Maluf Filho F, Melo JM. Endoscopic incision of Zenker's diverticula. *Endoscopy.* 1995;27(6):433-437. doi:10.1055/s-2007-1005736
30. Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders - part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [published correction appears in *Endoscopy.* 2020 Jul;52(7):C7]. *Endoscopy.* 2020;52(7):600-614. doi:10.1055/a-1171-3174

Recepționat – 24.03.2023, acceptat pentru publicare – 09.04.2023

Autor corespondent: Alexandru Toma, e-mail: dr.alex.toma@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Toma A. Diverticuli esofagieni în aspect istoric: review-ul literaturii [Esophageal diverticulum from the historical point of view: literature review]. *Arta Medica.* 2023;86(1):39-42.



DOI: 10.5281/zenodo.7830863
UDC: 616-001.4-08

TERAPIA TOPICĂ NEGATIVĂ ÎN TRATAMENTUL PLĂGILOR – MECANISME DE ACȚIUNE, INDICAȚII, AVANTAJE, PRECAUȚII

NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY – MECHANISMS OF ACTION, INDICATIONS, ADVANTAGES, PRECAUTIONS

Andrei Vascan, Gheorghe Rojnovanu

*Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Introducere. Managementul plăgilor complexe a fost întotdeauna o provocare pentru clinicieni. Există o creștere a numărului pacienților cu plăgi dificil tratabile prin metode convenționale. Astfel, o nouă tehnică ca terapia topică negativă este utilă în situații dificile de vindecare a plăgilor și obținerea unor rezultate egale sau mai bune în comparație cu tehnicile convenționale.

Scop. Elucidarea mecanismelor de acțiune, indicațiile, metodologia aplicării terapiei topice negative, precum și avantajele și precauțiile metodei.

Material și metode. Pentru realizarea acestui reviu au fost selectate publicațiile cu ajutorul motoarelor de căutare PubMed și Google Scholar, utilizând următoarele cuvinte cheie: plăgi, terapie topică negativă, indicații, precauții pe baza a 32 articole publicate recent.

Rezultate. Cercetările actuale indică faptul că există patru mecanisme primare de acțiune a terapiei topice negative: macrodeformare, microdeformare, îndepărtarea fluidelor și controlul mediului plăgii. Interacțiunea mecanismelor primare are ca rezultat efecte secundare prin semnalizarea celulară (de exemplu, formarea țesutului de granulație, proliferarea celulară și modularea inflamației). De asemenea, o mai bună înțelegere a mecanismelor de acțiune oferă o perspectivă asupra direcțiilor viitoare pentru cercetarea terapiei topice negative, care ar putea crea soluții mai bune pentru pacienții cu răni complexe.

Concluzii. Terapia topică negativă este o achiziție de perspectivă promițătoare, cu rezultate favorabile deja raportate în tratamentul plăgilor. Aprecieri corectă a indicațiilor, contraindicațiilor, avertizărilor și precauțiilor reprezintă pilonii principali în succesul terapiei topice negative în tratamentul plăgilor complexe – sarcină dificil realizată prin metode tradiționale.

Cuvinte cheie: plăgi, terapie topică negativă, indicații, precauții

Summary

Introduction. The management of complex wounds has always been a challenge for physicians. There is an increase in the number of patients with wounds, which are difficult to treat by conventional methods. Thus, a new technique such as Topical Negative Pressure is useful in difficult wound healing situations and achieving equal or better results compared to conventional techniques.

Aim. Determination of the mechanism of action, indications, advantages, precautions and methodology of Topical Negative Pressure.

Material and methods. To achieve this review, publications were selected using PubMed, Google Scholar databases for assessing the importance of TNP, keywords used: wounds, Topical Negative Pressure, indications, precautions according 32 articles.

Results. Current research indicates that there are four primary mechanisms of Topical Negative Pressure: macrodeformation, microdeformation, fluid removal and wound environment control. The interaction of primary mechanisms results in side effects through cell signaling (granulation tissue formation, cell proliferation and modulation of inflammation). A better understanding of the mechanisms of action also provides insight for Topical Negative Pressure research that could create better solutions for patients with complex wounds.

Conclusion. Topical Negative Pressure it is a good purchase with favorable results in the treatment of wounds. Correct assessment of indications, contraindications and precautions are the main pillars in the success of TNP in the treatment of complex wounds – a difficult task performed by conventional methods.

Keywords: wounds, negative topical pressure, indications, precautions

Introducere

Vindecarea plăgilor este un proces complicat, în care un organ sau țesut încearcă să se repare în urma unei leziuni. Modelul clasic de vindecare a plăgilor este divizat în patru faze secvențiale: hemostază, inflamație, proliferare și remodelare. Imediat după provocarea leziunii trombocitele aderă la locul de deteriorare și devin activate. Vasele sanguine în sine se spasmează ca răspuns la factorul de agresiune, dar acest spasm în cele din urmă este urmat de relaxare.

Trombocitele secretă substanțe vasoconstrictoare pentru a susține acest proces, dar rolul principal al acestora este de a forma un cheag stabil, care etanșează vasul deteriorat. Sub influența adenosindifosfatului eliberat din țesuturile deteriorate, trombocitele aderă la colagenul expus de tip I. Devenind activate, acestea secretă glicoproteine adezive, ce conduc la agregarea trombocitară. Adicional se secretă factori care stimulează cascada de coagulare intrinsecă prin producerea de trombină, care, la rândul acesteia, inițiază

formarea fibrinei din fibrinogen. Fibrina întărește agregatul plachetar într-un dop hemostatic stabil. Această fază inițiază hemostaza. Faza de inflamație (1-4 zile) asigură îndepărtarea celulelor și resturilor din patul plăgii prin invazia plăgii cu celule polimorfonucleare. Clinic faza de inflamație se manifestă sub forma semnelor celsiene *rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa*. Faza de proliferare (4-21 zile) implică angiogeneza, formarea colagenului, formarea țesutului de granulație, epitelizarea și contracția plăgii. În sfârșit, în timpul maturării și remodelării (21 zile – 2 ani), colagenul preia conducerea și pune capăt procesului de vindecare [1, 2].

Vindecarea plăgilor poate fi întârziată de diferiți factori. Aceștia din urmă pot fi sumați în formula mnemotehnică DIDN'T HEAL:

- **D (Diabet):** efectele pe termen lung ale diabetului afectează vindecarea plăgilor prin diminuarea senzației și a fluxului arterial. În plus, chiar și pierderea acută a controlului glicemiei poate afecta vindecarea plăgilor, provocând scăderea debitului cardiac, perfuzia periferică slabă și o fagocitoză deficitară;

- **I (infecție):** infecția potențează liza colagenului. Contaminarea bacteriană este o condiție necesară, dar nu este suficientă pentru infecția plăgilor. De asemenea, este necesară o gazdă sensibilă și un mediu favorabil dezvoltării infecției;

- **D (medicamente):** steroizii și antimetaboliții împiedică proliferarea fibroblastelor și sinteza colagenului;

- **N (nutriție):** malnutriția proteino-calorică și deficiențele de vitamine A, C și zinc afectează mecanismele normale de vindecare ale plăgilor;

- **T (necroza tisulară)** rezultată din ischemia locală sau sistemică, afectează vindecarea plăgilor. Hipoxia și tensiunea excesivă pe marginile plăgilor interferează, de asemenea, cu vindecarea plăgilor din cauza deficitului local de oxigen;

- **H (hipoxie):** oxigenarea inadecvată a țesuturilor din cauza vasoconstricției locale rezultată din hiperactivitatea simpatică poate apărea din cauza deficitului de volum sanguin, durerii necupate sau hipotermiei;

- **E (tensiunea excesivă)** pe marginile plăgii conduce la ischemie tisulară locală și necroză;

- **A (o altă plagă):** competiția în cazul mai multor plăgi pentru substraturile necesare în procesul de vindecare;

- **L (temperatura scăzută):** temperatura relativ scăzută a țesuturilor la nivelul extremităților superioare și inferioare este responsabilă pentru vindecarea mai lentă a plăgilor cu acest sediu [3].

Tratamentul plăgilor este orientat către crearea unui mediu al plăgii care promovează vindecarea directă a acesteia, permite intervenția chirurgicală de aplicare a suturilor secundare sau acoperirea defectului cu o grefă de piele. Mediul intrinsec ideal pentru vindecarea plăgilor propus de Winter (1962) constă în prezența umidității, absența infecției, vascularizare adecvată și un echilibru adecvat al mediatorilor de inflamație. Astfel, au fost dezvoltate o multitudine de pansamente și opțiuni de tratament, variind de la simple pansamente cu tifon la pansamentele complexe chimic impregnate [4].

Material și metode

Pentru realizarea acestui reviu au fost selectate publicațiile cu ajutorul motoarelor de căutare PubMed și Google Scholar, utilizând următoarele cuvinte cheie: plăgi, terapie topică negativă, indicații, precauții pe baza a 32 articole publicate recent.

Rezultate

Terapia topică negativă (TTN) este o tehnologie relativ nouă, cu aplicații într-o varietate de plăgi acute și cronice dificil de gestionat prin metode clasice. În literatura de specialitate este cunoscută sub numeroase pseudonime cum ar fi: SPD (*sub-atmospheric pressure*), VST (*vacuum sealing technique*), SSS (*sealed surface wound suction*) și VAC (*vacuum assisted closure*) [5]. Pentru prima dată TTN a fost investigată de către Morykwas și Argent în 1997, autorii afirmând că presiunea negativă crește fluxul sangvin local evidențiat prin hiperemia plăgii, în rezultat crește rata de formare a țesutului de granulație și *clearance*-ul bacteriilor din plagă [6].

Sistemul vacuum

Tehnica constă în aplicarea unui burete sau alt tip de material în plagă, aplicarea unei pelicule adezive semipermeabile pentru a izola mediul plăgii și a permite sistemului de vid să transmită presiuni subatmosferice la suprafața plăgii. Ulterior, acesta este conectat prin intermediul unui tub de evacuare la un dispozitiv generator de presiune negativă [5]. Structura materialului aplicat în plagă este importantă în eficacitatea TTN. Deși diferite materiale pot fi utilizate cu diferite dispozitive, spuma cu pori deschiși este cea mai preferată. Această spumă este formată din multiple celule care sunt interconectate. Aceasta seamănă cu o rețea tridimensională, cu multiple poliedre cu fața deschisă. Important este că acest atribut permite vidului să fie distribuit uniform în toată spuma și îmbunătățește drenajul lichidului. Sunt disponibile 3 tipuri de spumă: poliuretan eter (negru), poliuretan ester (negru) și alcool polivinilic (alb). Există și alte tipuri de spumă care sunt disponibile în diferite dispozitive comerciale, iar alte tipuri de materiale de interfață continuă să fie dezvoltate. Spuma din poliuretan eter este utilizată cel mai frecvent și are proprietăți hidrofobe, în timp ce spumele din polivinil sunt hidrofile. Clinicienii folosesc adesea spuma din poliuretan pentru plăgile cu debit mare de lichid și pentru stimularea formării țesutului de granulație. Spuma de polivinil este folosită atunci când este necesară protecția structurilor subiacente delicate, cum ar fi: tendoanele, vasele sanguine sau protezele vasculare, etc. De asemenea, densitatea crescută și porii mai mici ai spumei din polivinil alcool ajută la limitarea creșterii țesutului de granulație, diminuând astfel durerea asociată în timpul modificării pansamentului și reducând riscul hipergranulării când aceasta nu este dorită [7, 8].

Utilizarea presiunii subatmosferice pentru a promova vindecarea plăgilor a crescut în popularitate în ultimii ani. Studiile originale privind formarea țesutului de granulație au folosit un nivel al presiunii subatmosferice de 125 mmHg. Argenta și Morykwas (2001) au demonstrat pe modele de

plăgi la porci, că la a 8-a zi de TTN plăgile tratate la 125 mmHg au fost acoperite cu granulație în 100%, plăgile tratate la 20 mmHg – 21,2%, iar la presiunea de 500 mmHg – 5,9%. De asemenea, au fost examinate efectele unei scurgeri de aer neregulate în sistemul de etanșare. Astfel, autorul ne demonstrează că rănilor tratate cu un vid de 125 mmHg au prezentat o creștere semnificativă a ratei de formare a țesutului de granulație în comparație cu tratamentul la 25 mmHg sau 500 mmHg ($p < 0,0001$). Prezența unei scurgeri de aer neregulate în pelicula de etanșare are ca rezultat o progresie semnificativă a plăgii ($p < 0,0001$), secundară deshidratării și necrozei progresive. Utilizând un Doppler laser, Argenta și Morykwas (2001) au demonstrat că la aplicarea presiunii subatmosferice de 125 mmHg fluxul sanguin a crescut de 4 ori [9, 10]. Ola Borgquist (2013) în studiul său a arătat că fluxul de sânge microvascular la marginea plăgii se modifică treptat odată cu creșterea nivelului presiunii negative și apoi ajunge la un platou, la niveluri mai mari de presiune negativă. Cea mai mare creștere a fluxului sanguin a fost observat la o presiune subatmosferică de 80 mmHg, în timp ce jumătate din acest efect a fost observat la aproximativ 45 mmHg. Nivelurile de presiune negativă mai mari de 80 mmHg (de exemplu, 125 mmHg) nu au majorat fluxul sanguin. Nivelul de presiune negativă poate fi adaptat pentru a echilibra efectele fluxului sanguin local. Când se utilizează TTN

pentru tratamentul țesuturilor slab perfuzate (de exemplu, în ulcerul de picior diabetic) ischemia se poate dezvolta la marginile plăgii. În astfel de cazuri se pare a fi avantajos reducerea presiunii negative, 40 mmHg fiind nivelul la care s-a observat aproximativ jumătate din fluxul sanguin maxim [11]. Un alt studiu a lui Ola Borgquist (2011) a avut drept scop de a elucida efectele TTN asupra fluxului sanguin periplagă într-un model de plagă periferică porcine, folosind diferite tehnici de măsurare a fluxului sanguin și a înregistrat datele la 20, 40, 80 și, respectiv, 125 mmHg la distanța de 0,5 cm și, respectiv, 2,5 cm de la marginile plăgii. Astfel, la 0,5 cm fluxul sanguin a scăzut cu 15% la presiunea 10 mmHg, cu 64% – la 45 mmHg și 97% – la 80 mmHg, iar la 2,5 cm fluxul sanguin a crescut cu 6% la 10 mmHg, 32% – la 45 mmHg și 90% – la 80 mmHg [12].

Mecanismele de acțiune a TTN

Mecanismele care stau la baza accelerării procesului de vindecare prin utilizarea TTN pot fi clasificate în primare și secundare (Figura 1). Din prima categorie fac parte contracția plăgii sau macrodeformarea, microdeformarea la interfața spumă-suprafața plăgii, îndepărtarea fluidelor, stabilizarea mediului plăgii. Cea de-a doua categorie include câteva efecte secundare obținute prin mecanotransducție, ce implică procesele de angieneză, neuroeneză, formarea

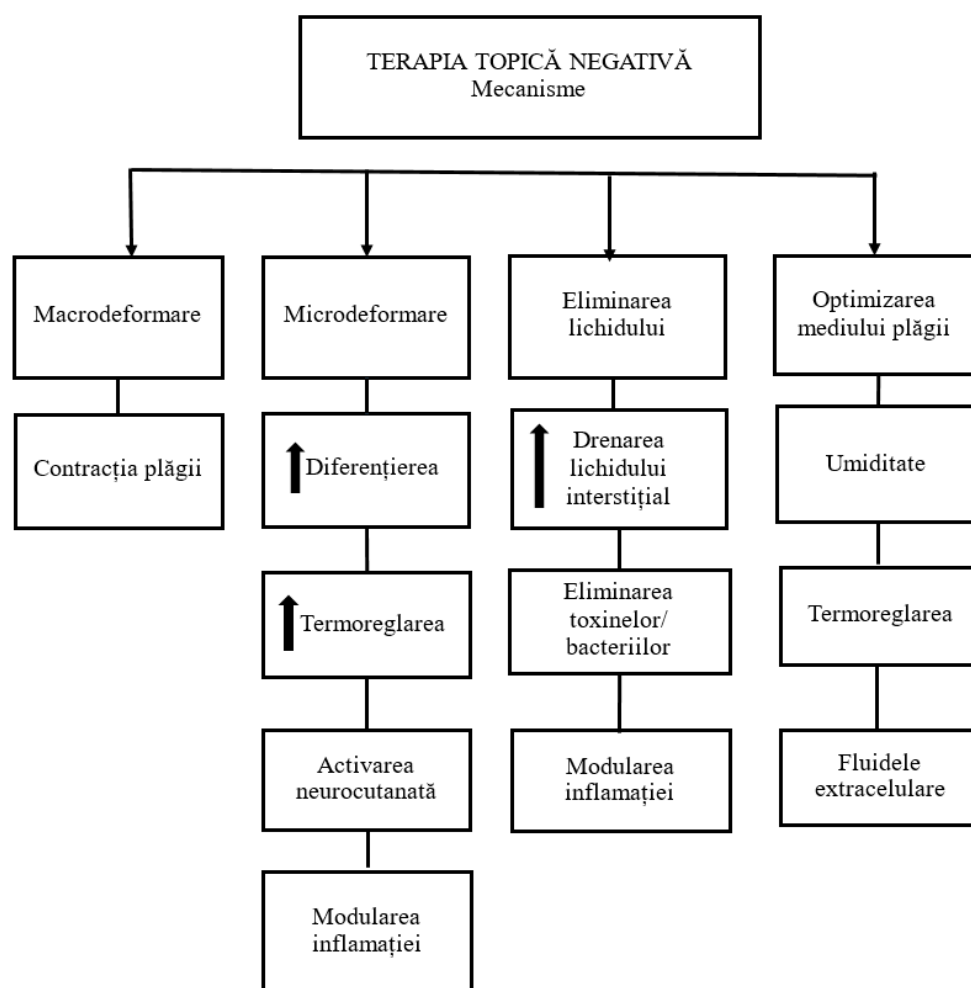


Figura 1. Mecanismele de acțiune a terapiei topice negative în plăgi [13]

țesutului de granulație, proliferare, diferențierea și migrarea celulară [7].

Macrodeformarea. Pielea și țesuturile moi au o tensiune naturală în starea anatomică a acestora. Când se face o incizie prin piele, marginile se desprind în mod natural. De exemplu, la pacienți după o laparotomie mediană atunci când plaga este lăsată deschisă, are loc o micșorare a peretelui abdominal. Menținerea la limita anatomică a țesuturilor în timpul vindecării plăgilor permite închiderea mai devreme a plăgii *per primam* sau *per secundam*. Terapia prin presiune negativă induce deformarea țesutului la marginea plăgii în timpul contracției acesteia, provocând macrodeformarea plăgii. Spuma cu pori deschiși atrage marginile plăgii, iar atunci când este expus la aspirație cu 125 mmHg, volumul spumei scade cu aproximativ 80%. Contractia se realizează în 3 dimensiuni, iar rata de contracție a plăgii va fi în mare parte determinată de deformabilitatea țesuturilor din jur [14]. McCallon și colab. (2000) au analizat reducerea suprafeței ulcerului în piciorul diabetic, comparând rezultatele obținute prin aplicarea terapiei topice negative vs aplicarea pansamentelor saline. Astfel, autorul a obținut o scădere a suprafeței plăgii cu 28,4% (+/- 24,3) în cazul tratamentului prin TTN și, respectiv, 9,5% (+/- 16,9) în grupul control [15]. Etöz și coaut. (2004) au studiat 24 de pacienți cu ulcere diabetice, relatând că în urma tratamentului prin TTN sau pansamente umede saline, suprafața medie a ulcerelor s-a modificat de la 109 cm² la 88,6 cm² în grupul TTN și, respectiv, de la 94,8 cm² la 85,3 cm² în lotul de control ($p < 0,05$) [16]. Nathaniel C. și coaut. (2017) au evaluat modificările volumului plăgii, suprafeței, adâncimii, depunerii de colagen și oxigenarea țesuturilor la utilizarea TTN în comparație cu pansamentele tradiționale la pacienții cu plăgi acute și vascularizare precară la nivelul membrelor inferioare. În concluzie, Nathaniel raportează gradul de reducere a dimensiunilor plăgii la ziua a 14-a, care nu a fost semnificativ pentru a sugera că terapia TNP accelerează vindecarea plăgii (44,2% TTN vs 20,9% control; $p = 0,15$), dar au existat tendințe care indică reducerea adâncimii plăgilor în cazul TTN. Astfel, reducerea relativă a adâncimii maxime în lotul TTN a fost mai rapidă decât în cel martor (39,0% și, respectiv, 17,4%; $p = 0,03$). Un model de regresie cu efecte mixte a arătat că terapia TTN a fost cu 18% mai rapidă în reducerea adâncimii plăgii în fiecare zi ($p = 0,003$) [17].

Microdeformarea se referă la suprafața plăgii ondulate indusă de interfața poroasă a spumei din poliuretan, atunci când este expusă la aspirație. Aceste modificări fizice apar la nivel micron-milimetru, având în vedere că diametrele comune ale porilor sunt în intervalul 400-600 μm și pun în mișcare o serie de alte efecte, care ajută la procesul de vindecare [7]. Mai multe studii au arătat că exsudatul din plăgile care nu se vindecă conține niveluri crescute de proteaze, cum ar fi: metaloproteinazele matriceale și elastaza polimorfonucleară. Acțiunea excesivă a elastazei conduce la o reducere considerabilă a factorilor de creștere și a inhibitorilor de proteinază, precum inhibitorii tisulari ai metaloproteazelor matriceale pentru a scinda colagenul, elastina și fibronectină, conducând în consecință la distrugerea matricei extracelulare. TTN promovează

cu succes vindecarea nu numai prin menținerea unui mediu umed al plăgii, ci și prin efectele directe cum ar fi: creșterea fluxului sanguin, reducerea edemului, stimularea formării țesutului de granulație, proliferarea celulară și angiogeneza. Mai mult, TTN influențează micromediul plăgii prin îndepărtarea proteazelor inflamatorii și reducerea încărcăturii bacteriene [18]. Stresul mecanic aplicat de presiunea negativă inițiază o cascadă de semnalizare care promovează vindecarea plăgilor prin inducerea migrării și proliferării celulare. Examenul histologic a arătat că în timpul TTN, mici proeminențe tisulare (numite „ciuperci de țesut”) se extind în porii spumei, conducând la foarfecarea la interfața țesut-pansament. În plus, îndepărtarea fluidului poate exercita o solicitare mecanică (gradienți de presiune hidrostatică și forțe de foarfecare a fluidului), efecte fizice care induc deformarea citoschetului cu inițierea unei cascade de semnalizare cum ar fi: eliberarea factorilor de creștere și proliferare celulară ulterioară. O mare varietate de răspunsuri moleculare, cum ar fi: modificări ale concentrației ionilor și a permeabilității canalelor ionice membranare, stimularea căilor moleculare și modificările expresiei genelor au fost observate în urma solicitării mecanice în patul plăgii [19]. Un studiu al lui Lu și coaut. (2011) a arătat că proliferarea fibroblastelor și expresia genică a COL1A1, actina α-musculară netedă (α-SMA), factorul de creștere a fibroblastelor de bază și factorul de creștere transformator beta-1 (TGFβ) au fost semnificativ crescute de către TTN [20]. Mai mult, suprafața plăgii la pacienții cu TTN a fost de 2,5 ori mai redusă în decurs de o săptămână, comparativ cu terapia standard în plăgile umede [21].

Eliminarea fluidelor. Fluidele din organism, clasic sunt divizate în 3 compartimente: intravascular, intracelular și extracelular. Transportul fluidelor între aceste compartimente este guvernat, în primul rând, de ecuația Starling, care ia în considerare diferențele de presiune hidrostatică și osmotică la nivelul membranelor semipermeabile. Cel mai variabil dintre aceste compartimente este spațiul extracelular. Excesul de lichid este de obicei văzut ca edem, în timp ce lipsa de lichid în acest compartiment este un semn de deshidratare. Compartimentul lichidului extracelular este drenat de limfatice, a căror întrerupere poate conduce la limfedem. În funcție de patologia de bază, plăgile cronice și edemele sunt adesea concomitente, ca și în cazul ulcerelor diabetice ale membrelor inferioare. Acumularea de lichid în exces este acceptată în mod obișnuit ca un factor contravențional în vindecare, parțial datorită efectului compresiv pe care îl poate exercita asupra celulelor și țesuturilor locale. Celulele individuale generează tensiune intrinsecă prin citoscheletul acestora și interacțiunea cu matricea extracelulară (ECM), inducând un răspuns proliferativ [22]. Presiunile ridicate ale fluidului în interstițiu diminuează acest răspuns prin amortizarea acumulării de tensiune intrinsecă. Fluidele din spațiul extracelular par să comunice cu suprafața plăgii. Aplicarea vidului pe această suprafață are ca rezultat îndepărtarea lichidului din plagă, inclusiv din spațiul extracelular. Îndepărtarea lichidului reduce probabil compresia microvasculară, optimizând perfuzia tisulară prin reducerea diferențelor și potențial permițând un flux sanguin

crescut în zonă [23, 24].

Stabilizarea mediului plăgii. Terapia topică negativă folosește o pelicula semiocluzivă cu permeabilitate limitată la gaze și vaporii de apă și impermeabilitatea la proteine și microorganisme. Pansamentul este schimbat la fiecare 2-3 zile, ceea ce elimină disconfortul zilnic în timpul procedurii, asociat, de obicei, cu tradiționalul pansament pe bază de tifon. Pansamentele de tifon permit evaporarea fluidelor și concentrarea de proteine la suprafața plăgii și eventual produce o crustă, care întârzie vindecarea. TTN pare să evacueze fluidul, împreună cu acesta electroliții și proteinele, păstrând astfel gradientii osmotici și oncologici la nivelul plăgii, suprafața fiind teoretic stabilă [14].

Formarea țesutului de granulație. Rezultatul creșterii celulelor endoteliale și fibroblastelor la suprafața plăgii, adică a țesutului de granulație, care include și ECM auxiliară și macrofage migratoare, reprezintă o stromă specializată destinată reparației. În faza de proliferare, efectele TTN includ granulara robustă a țesuturilor, proliferarea celulară, neoangiogeneza și maturizarea colagenului, realizate prin mecanotransducția datorată mastocitelor [25]. Mecanotransducția este procesul prin care celulele transduc forțele mecanice în semnale biologice și este parte integrată a mecanismelor, care stau la baza TTN prin faptul că permite celulelor să răspundă direct la diferențele de presiune aplicate [26]. După aplicarea TTN există o creștere a numărului de capilare din patul plăgii, a țesutului conjunctiv și ECM, care formează împreună țesutul de granulație. Chen și coaut. (2005) au efectuat un studiu experimental, comparând prezența vaselor noi în biopsiile plăgilor tratate cu TTN și pansamente standard. În perioadele determinate (6, 24 ore, 3 și 6 zile), densitatea capilarelor din lotul supus TTN a fost semnificativ mai mare în comparație cu lotul control ($p < 0,01$) [27]. În studiile lui Morykwas, folosind modele de plăgi

porcine, se relatează că plăgile tratate cu TTN au prezentat o formare crescută a țesutului de granulație în comparație cu lotul martor, cu 63% și, respectiv, 103,4% (aspirație continuă și respectiv, intermitentă) ($p \leq 0,05$) [6].

Indicații, contraindicații, precauții. În literatura de specialitate sunt specificate mai multe indicații pentru aplicarea TTN, cu rezultate bune raportate atât în studii clinice randomizate, controlate, de cohortă prospective și retrospective, cât și în studiile cu mai puțină putere a dovezilor (serie clinică și rapoarte de caz). Principalele indicații cuprind plăgile complexe cum sunt: ulcerele de presiune, plăgile traumatiche, plăgile chirurgicale (dehiscente ale plăgilor), arsurile, plăgile necrozante, ulcerele diabetice, ulcerele venoase. De asemenea, TTN poate fi aplicată în cazul grefelor de piele pentru optimizarea integrării grefei, în managementul abdomenului deschis, etc. TTN trebuie aplicată pe o plagă curată, fără țesut devitalizat sau după debridare adecvată. De asemenea, este necesar să se respecte contraindicațiile la utilizarea acesteia [28]. Un grup de autori A. Gabriel, J. Shores, B. Bernstein și alții (2009) au rezumat contraindicațiile, precauțiile și avertizările foarte importante în practicile terapiei topice negative (Tabelul 1) [29].

Aplicarea terapiei topice negative. TTN este aplicată într-o varietate mare de plăgi, ce variază ca regiune anatomică și complexitate. Presiunea subatmosferică este utilizată cu succes în tratamentul plăgilor complexe în arsuri, infecții, țesuturi cu circulație slabă, în dehiscenta plăgilor, etc. Mehmet Ali Gök și alții (2019) au efectuat un studiu prospectiv, randomizat, controlat pentru evaluarea pacienților la care au fost supuși intervențiilor chirurgicale, în prezența factorilor de risc în plăgile contaminate, operații de lungă durată (>2,5 ore), obezitate, diabet sau boala pulmonară obstructivă cronică, scoruri ridicate ASA, fumatul, malnutriția și imunosupresia. Numărul total de

Tabelul 1

Contraindicații, avertizări, precauții în utilizarea TTN [29]

Contraindicații	Avertizări	Precauții
Infecție anaerobă, sepsis	Hemoragie – stop !!!	Vasele de sânge, nervii sau organele expuse trebuie să fie protejate folosind fascia, țesuturi sau altă barieră de protecție
Infecție recurentă a plăgilor profunde	Protejați vasele și organele (acoperiți cu straturi groase de țesut natural sau plasați material neaderent)!	
Prezența pseudoanevrismului	Utilizați terapia cu precauție în prezența vaselor de sânge infectate!	Atenție extremă la prezența problemelor de sângerare existente sau potențiale
Prezența țesutului necrotic (escare)		
Prezența tumorilor maligne	Monitorizați hemostaza, anticoagulantele și inhibitorii agregării plachetare!	Fragmentele osoase sau marginile acestora care ar putea leza barierele, vasele sau organele de protecție trebuie să fie gestionate prin debridarea marginilor ascuțite
Fistula neinvestigată, non-enterică		
Hemostază deficitară	Monitorizați îndeaproape rănilor infectate ce necesită pansamente mai frecvente decât plăgile neinfectate!	Atenție extremă protecției vasculare, anastomozelor, by-passului arterei, grefelor slăbite, iradiate sau vaselor de sânge sau organelor suturate
Osteomelită netratată		
Anastomoza vasculară neprotejată		
Aplicarea buretelui peste vasele slăbite/iradiate, organe, nervi		

pacienți (n=60) divizați în 3 loturi, plăgile cărora au fost tratate prin aplicarea pansamentelor standard (PS), prin aplicarea unui dren subcutanat conectat la aspirație activă (AD) și, respectiv, prin aplicarea terapiei topice negative (TTN).

Astfel, rata dehiscentei plăgilor a fost de 35%, 30% și 5% (PS, AD și TTN) ($p=0,017$). De asemenea, și perioada de spitalizare a fost mai scurtă în lotul TTN fiind de $8,95\pm 2,8$ zile comparativ cu PS și AD: $16,45\pm 6,6$ și, respectiv, $14,3\pm 7,4$ ($p=0,001$) [1]. Efectele pozitive ale TTN le demonstrează și Alexandra Condé-Green și coaut. (2012) prin analiza retrospectivă a pacienților operați pentru hernie abdominală gigantă cu închiderea primară a plăgii postoperatorii, tratați prin terapie topică negativă incizională și, respectiv, pansamente standard. Astfel, rezultatele autorului privind complicațiile de plagă au fost de 22% (TTN) și 63,6% (PS) ($p<0,01$), iar rata dehiscentei marginilor pielii a fost de 9% și, respectiv, 39% ($p<0,01$) [30]. Un alt studiu clinic multicentric, multinațional, orb, randomizat a înrolat 507 pacienți cu dehiscentă spontană a marginilor plăgii după intervenția chirurgicală pe abdomen. Astfel, timpul mediu până la închiderea plăgii a fost semnificativ mai scurt în lotul TTN (36,1 zile) decât în lotul PS (39,1 zile) ($p<0,001$), iar rata de închidere a plăgii (42 zile) a fost semnificativ mai mare în cazul TTN (35,9%), decât cu PS (21,5%) ($p<0,001$) [31]. Evaluarea siguranței și eficacității clinice a terapiei cu presiune negativă a plăgilor în comparație cu terapia prin

pansamente umede în ulcerele piciorului diabetic este scopul unui studiu controlat randomizat multicentric a lui Peter A Blume și coaut. (2008) pe 342 de pacienți. Astfel, autorii au obținut o proporție mai mare de închidere completă a ulcerului prin TTN (73 din 169 (43,2%) decât cu terapia standard (TS) (48 din 166 (28,9%) în cadrul tratamentului activ de 112 zile ($p=0,007$)). Pacienții cu TTN au suportat semnificativ mai puține amputări secundare ($p=0,035$), iar în evaluarea ariei ulcerului s-a obținut o diferență semnificativă între lotul cu TTN (de $4,32\text{ cm}^2$) și, respectiv, PS – $2,53\text{ cm}^2$, în ziua a 28-a de la momentul inițial ($p=0,021$) [32]. TTN asigură o curățare și condiționare eficientă a plăgii, cu o proliferare marcată a țesutului de granulație și, respectiv, vindecare mai rapidă.

Concluzii

Terapia topică negativă este o achiziție eficace în tratamentul plăgilor, care asigură o curățare și condiționare eficientă a plăgii, cu o proliferare marcată a țesutului de granulație și, respectiv, vindecare mai rapidă. Aceasta se datorează efectelor primare și secundare ale terapiei topice negative. În selectarea nivelului de presiune important pentru țesuturile slab vascularizate este necesară o presiune negativă redusă pentru a minimaliza riscul de ischemie. Succesul terapiei topice negative în tratamentul plăgilor complexe constă în selectarea corectă a pacienților prin prisma indicațiilor, contraindicațiilor, avertizărilor și precauțiilor.

Bibliografie

- Gök MA, Kafadar MT, Yeğen SF. Comparison of negative-pressure incision management system in wound dehiscence: A prospective, randomized, observational study. *J Med Life*. 2019;12(3):276-283. doi:10.25122/jml-2019-0033
- Orsted H, Keast D, Forest-Lalande L, Françoise Mégie M. Basic Principles of Wound Healing. *Wound Care Canada*. 2004;9(2):4-13.
- Medscape. Wound care. <https://www.medscape.com/answers/194018-103775/which-factors-adversely-affect-wound-healing> Accessed December 01, 2022.
- Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG. Advances in wound healing: topical negative pressure therapy. *Postgrad Med J*. 2005;81(956):353-357. doi:10.1136/pgmj.2004.026351
- Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(3):219-226. doi:10.1016/j.ejvs.2004.12.017
- Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):553-562. doi:10.1097/00000637-199706000-00001
- Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014;51(7):301-331. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
- Mendez-Eastman S. Guidelines for using negative pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care*. 2001;14(6):314-325. doi:10.1097/00129334-200111000-00015
- Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. *Ann Plast Surg*. 2001;47(5):547-551. doi:10.1097/00000637-200111000-00013
- Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):553-562. doi:10.1097/00000637-199706000-00001
- Borgquist O. Negative Pressure Wound Therapy. *Therapy Settings and Biological Effects in Peripheral Wounds*. 2013. Accessed November 1, 2022. <https://lup.lub.lu.se/search/publication/4a8ca554-153d-4f26-9f22-740d994f4472>
- Borgquist O, Anesäter E, Hedström E, Lee CK, Ingemansson R, Malmjö M. Measurements of wound edge microvascular blood flow during negative pressure wound therapy using thermodiffusion and transcutaneous and invasive laser Doppler velocimetry. *Wound Repair Regen*. 2011;19(6):727-733. doi:10.1111/j.1524-475X.2011.00741.x
- Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014;51(7):301-331. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
- Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Clinical Review. Surgery*. 2009;146(1):40-51. doi:10.1016/j.surg.2009.02.002

15. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Management*. 2000;46(8):28-34.
16. Etöz A, Ozgenel GY, Ozcan M. The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: A preliminary controlled trial. *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*. 2004;16(8):264-269.
17. Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *J Vasc Surg*. 2017;66(2):564-571. doi:10.1016/j.jvs.2017.02.050
18. Wiegand C, White R. Microdeformation in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2013;21(6):793-799. doi:10.1111/wrr.
19. Borgquist O, Gustafsson L, Ingemansson R, Malmsjö M. Micro- and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Ann Plast Surg*. 2010;64(6): 789-793. doi:10.1097/SAP.
20. Lu F, Ogawa R, Nguyen DT, et al. Microdeformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes. *Ann Plast Surg*. 2011;66(3):296-300. doi:10.1097/SAP.0b013e3181e1e9b
21. Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW Jr, Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care*. 2008;31(1):26-29. doi:10.2337/dc07-1300
22. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Surgery*. 2009;146(1):40-51. doi:10.1016/j.surg.2009.02.002.
23. Yang CC, Chang DS, Webb LX. Vacuum-assisted closure for fasciotomy wounds following compartment syndrome of the leg. *J Surg Orthop Adv*. 2006;15(1):19-23.
24. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):563-577.
25. Younan GJ, Heit YI, Dastouri P, et al. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(6):649e-658e. doi:10.1097/PRS.0b013e318230c55d
26. Ingber DE. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;97(2-3):163-179. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.005
27. Chen SZ, Li J, Li XY, Xu LS. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. *Asian J Surg*. 2005;28(3):211-217. doi:10.1016/S1015-9584(09)60346-8
28. Lima RVKS, Coltro PS, Farina JA Júnior. Negative pressure therapy for the treatment of complex wounds. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(1):81-93. doi:10.1590/0100-69912017001001
29. Gabriel A, Shores J, Bernstein B, et al. A clinical review of infected wound treatment with Vacuum Assisted Closure (V.A.C.): experience and case series. *Int Wound J*. 2009;6 Suppl 2(Suppl 2):1-25. doi:10.1111/j.1742-481X.2009.00628.x
30. Condé-Green A, Chung TL, Holton LH 3rd, Hui-Chou HG, Zhu Y, Wang H, Zahiri H, Singh DP, et al. Incisional negative-pressure wound therapy versus conventional dressings following abdominal wall reconstruction: a comparative study. *Ann Plast Surg*. 2013;71(4):394-397. doi:10.1097/SAP.0b013e31824c9073
31. Seidel D, Diedrich S, Herrle F, et al. Negative Pressure Wound Therapy vs Conventional Wound Treatment in Subcutaneous Abdominal Wound Healing Impairment: The SAWHI Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(6):469-478. doi:10.1001/jamasurg.2020.0414
32. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(4):631-636. doi:10.2337/dc07-2196

Recepționat – 14.12.2022, acceptat pentru publicare – 12.04.2023

Autor corespondent: Andrei Vascan, e-mail: andrei.vascan@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Vascan A, Rojnoveanu Gh. Terapia topică negativă în tratamentul plăgilor – mecanisme de acțiune, indicații, avantaje, precauții [Negative pressure wound therapy – mechanisms of action, indications, advantages, precautions]. *Arta Medica*. 2023;86(1):43-49.



DOI: 10.5281/zenodo.7830891

UDC: 616.5-002.44-036.12-08

EVOLUȚIA ATITUDINII TERAPEUTICE ÎN ULCERELE CRONICE TEGUMENTARE

EVOLUTION OF THERAPEUTIC APPROACH IN CHRONIC SKIN ULCERS

Heba Verebcean¹, Gheorghe Rojnovanu²

¹ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

² *Șef catedră, Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Tratatamentul ulcerelor cronice tegumentare reprezintă o problemă actuală, atât din punct de vedere al frecvenței, cât și a complexității consecințelor sociale, psihologice și economice pe care le implică. Scopul studiului a fost de a analiza literatura de specialitate referitoare la evoluția abordării terapeutice a ulcerelor cronice tegumentare.

Materiale și metode. Au fost căutate, accesate și analizate datele literaturii de specialitate și recomandările cele mai relevante referitoare la tratamentul ulcerelor cronice tegumentare, fiind selectate prin intermediul motoarelor de căutare PubMed Central, PubMed, Medline, ScienceDirect, Google Scholar, NCBI și UpToDate, utilizând cuvintele cheie: "ulcere cronice tegumentare", "istoric", "evoluția tratamentului".

Rezultate și discuții. Studiul literaturii a evidențiat că terapia conservativă a ulcerelor cronice tegumentare urmărește pregătirea adecvată a țesuturilor, controlul infecției, menținerea umidității plăgii și stimularea creșterii epidermice, fiind un proces dificil și costisitor. Este important de identificat cauzele primare care au condiționat apariția ulcerului și alegerea unei variante optime de tratament compresional, care să posede atât proprietăți non-toxice, non-alergice și confort de menaj, cât și să reducă durata spitalizării și cheltuielile de tratament, asigurând o revenire mai rapidă la activitățile cotidiene ale pacientului.

Concluzii. Vindecarea ulcerelor cronice tegumentare este un proces complex, bine reglementat și foarte important pentru menținerea funcției de barieră a pielii, care necesită o cantitate enormă de resurse. De-a lungul anilor, metodele de tratament ale ulcerelor cronice tegumentare, au evoluat considerabil, abordând factorii majori de interferență ai procesului de vindecare fiziologică, fapt util pentru pacienți și personalul medical.

Cuvinte cheie: ulcere cronice tegumentare, istoric, evoluția tratamentului

Summary

Objectives. The treatment of chronic skin ulcers is a current problem, both in terms of frequency and the complexity of the social and economic consequences they involve. The aim of study was to analyze the specialized medical literature about the evolution of therapeutic approaches in chronic skin ulcers.

Materials and methods. The most relevant recommendations related to the treatment of chronic skin ulcers, selected from international databases, such as: PubMed Central, PubMed, Medline, ScienceDirect, Google Scholar, NCBI and UpToDate have been accessed and analyzed, by using keywords: "chronic skin ulcers", "history", "treatment evolution".

Results and discussions. The study highlights that conservative therapy of skin ulcers aims at proper tissue preparation, infection control, wound moisture maintenance and epidermal growth stimulation, being a difficult and expensive process. It is important to identify the primary causes that have led to the development of ulcer and to choose the best option of conservative therapy, which has non-toxic, non-allergic properties, increases the comfort of the maintenance and reduces the duration of hospitalization, treatment costs, ensuring a faster recovery of patients to daily activities.

Conclusions. Wound healing is a complex, highly regulated process that is critical in maintaining the barrier function of skin. During the last years, the management of chronic skin ulcers have evolved considerably, approaching the major interfering factors of normal healing process, which will help patients and wound care practitioners largely.

Keywords: chronic skin ulcers, history, treatment evolution

Introducere

Planul de management terapeutic al ulcerelor cronice tegumentare implică o abordare strategică și coordonată care orientează spre opțiunea cea mai eficientă de tratament pentru fiecare pacient. Gestionarea cu succes a ulcerelor cronice tegumentare necesită un diagnostic clar, stabilirea unui plan de tratament, monitorizarea precisă și complianța pacientului la tratament. Este cert că tratamentul etiotrop

este cel de elecție, însă în asociere cu terapia compresivă (terapia convențională) accelerează durata vindecării și îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

De-a lungul timpului metodele de tratament al ulcerelor trofice au evoluat de la cele mai clasice și standarde abordări terapeutice precum vindecarea fiziologică, până la cele mai contemporane și inovative posibilități medicale ce implică aplicarea diferitor pansamente biodegradabile. Indiferent

de metoda aleasă, conceptul cheie în îngrijirea ulcerelor trofice tegumentare este debridarea calitativă și înlăturarea materialului tisular neviabil. Acest lucru se poate realiza atât prin metode chirurgicale, cât și autolitice/enzimatică – scopul fiind, în ambele cazuri, de a obține un țesut sănătos de granulație, bine perfuzat, cu capacitate de proliferare. De aceea, majoritatea pansamentelor utilizate în tratamentul ulcerelor tegumentare urmăresc vindecarea autonomă și evitarea suprainfecțiilor acestora.

Terapia convențională implică selectarea unui pansament adecvat în funcție de tipul ulcerului. Selecția pansamentului trebuie să se bazeze pe [1]:

- asigurarea și/sau menținerea unui mediu umed;
- stimularea angiogenezei și sinteza țesutului conjunctiv;
- schimbul de gaze adecvat;
- menținerea temperaturii și pH-ului optim;
- protecția împotriva suprainfecțiilor;
- debridarea și îndepărtarea ușoară a țesuturilor devitalizate;
- proprietățile sterile, non-toxice și non-alergice;
- costuri.

Istoric. Evoluția pansamentelor utilizate în tratamentul ulcerelor cronice tegumentare este foarte diversă și datează din antichitate. În 2500 î. Hr., în Mesopotamia, drept pansament se utilizau tabletele de argilă, iar debridarea se efectua cu apă sau lapte. Analogic, în Egiptul Antic, a. 1600 î. Hr., pentru tratamentul ulcerelor trofice se foloseau fâșii de in și bumbac îmbibate în ulei sau grăsime. Mai târziu, în 460-370 î. Hr., în Grecia Antică, Hippocrate a implementat pansamentele din lână fiartă în apă sau vin [2]. Se considera că un astfel de pansament este constituit din 2 părți: internă și externă, ce funcționa prin mecanismul de hipodesmoză și epidemosză [3].

Un progres major în controlul infecțiilor și scăderii mortalității în aplicarea pansamentelor s-a înregistrat în timpul secolului al XIX-lea, odată cu descoperirea și introducerea antibioticelor. Conceptul de pansament modern însă, a început să fie dezvoltat în secolul XX [4]. Acest concept presupunea crearea unui pansament ocluziv care să ofere un mediu umed și propice pentru regresia ulcerului prin reepitelizarea accelerată, sinteza colagenului, scăderea pH-ului ulcerului, stimularea angiogenezei și prevenirea suprainfecției [5].

Astfel, tifoanele de bumbac absorbante au fost folosite până în 1891, iar până la mijlocul anilor 1900, exista ferma convingere că ulcerile se vindecă mai rapid dacă sunt păstrate uscate și neacoperite. Totuși, în 1948 Oscar Gilje a descris importanța unui mediu umed pentru vindecarea ulcerelor trofice, iar la mijlocul anilor 1980 a fost introdus oficial primul pansament modern, ce asigură absorbția și umiditatea suficientă și necesară (ex: hidrocoloizi, spuma poliuretanică, geluri care conțin iod). Mai târziu, în 1990 pansamentele sintetice s-au extins în diverse grupuri (hidrogeluri, hidrocoloizi, pelicule și spume de poliuretan, alginat, etc.) [1].

Pelicule semipermeabile de poliuretan. Aceste pansamente sunt compuse din poliuretan transparent și aderent, ce permite transmiterea vaporilor de apă, O₂ și CO₂ de la nivelul

ulcerului și asigură, în aceeași măsură, debridarea autolitică a acestuia [6]. La început, peliculele erau fabricate din nailon cu un cadru adeziv din polietilenă, cu proprietăți ocluzive. Peliculele derivate din nailon nu se foloseau însă pentru ulcerile trofice cu o exudare crescută din cauza capacității limitate de absorbție ale acestora, cauzând macerarea țesuturilor sănătoase adiacente ulcerăției [7]. În schimb, aceste tipuri de pansament sunt foarte flexibile și elastice, pot lua orice formă și nu necesită atingere suplimentară. Respectiv, aceste pansamente sunt recomandate pentru ulcerile tegumentare superficiale, cu exudare scăzută și debut de epitelizare [8].

Pansamente din spume semipermeabile (foam dressings). Pansamentele din spumă sunt alcătuite din spumă hidrofobă și hidrofilă, cu margini adezive [9]. Proprietățile hidrofobe protejează de lichid, dar permit schimbul gazos și al vaporilor de apă. Spuma pe bază de silicon se mulează și ia forma ulcerului. Se deosebesc pansamente adezive și neadezive și sunt potrivite pentru ulcerile tegumentare ale membrilor inferioare, cu exudare moderată până la crescută. Dezavantajul major al acestor pansamente este că necesită reaplicare frecventă și nu se potrivesc pentru ulcerile cu exudare scăzută și uscate [10].

Pansamentele cu hidrogeluri. Hidrogelurile sunt materiale hidrofile, insolubile, alcătuite din polimeri sintetici, cum ar fi polimetacrilat și polivinilpirolidina. Conținutul ridicat de apă al hidrogelurilor (70-90%) ajută la accelerarea granulației. Proprietatea elastică moale a hidrogelurilor asigură aplicarea și îndepărtarea ușoară după vindecarea ulcerului fără a-i provoca traumatism în plus. Totodată, hidrogelurile au proprietatea de a scădea temperatura la nivelul ulcerelor, oferind, astfel, un efect calmant și răcoritor. Se utilizează în tratamentul ulcerelor tegumentare cronice ale membrilor inferioare, uscate, necrotice, de presiune și cele provocate de arsuri. Dificultățile care se întâlnesc în terapia compresivă cu hidrogeluri sunt acumulările de exudat, care favorizează macerarea și proliferarea bacteriană ce induce un miros neplăcut la nivelul aplicării pe ulcer [10].

Pansamentele cu hidrocoloizi. Pansamentele hidrocoloizale sunt printre cele mai utilizate pansamente și sunt alcătuite din poliuretan, carboximetilceluloză și poliizobutilenă. Astfel, materialul hidrofil ajută la menținerea umidității în mediul uscat al răni, având scopul de a restricționa lichidul și pătrunderea microbiană, permițând aerului și vaporilor de apă să treacă prin firele semipermeabile. Însă acestea au ca dezavantaj aderența la țesuturile de granulație nou formate și deteriorarea acestora pe măsură ce pansamentul a fost înlocuit. Se utilizează pe larg în tratamentul ulcerelor de presiune, arsurilor minore, ulcerelor traumatiche și celor cu exudare moderată [11].

Pansamentele alginat. Pansamentele alginat sunt realizate din săruri de sodiu și calciu, cuprinzând unități de acid manuronic și hialuronic. Alginații absorbant și biodegradabili sunt derivați din alge marine. Capacitatea de absorbție este obținută prin formarea puternică a gelului hidrofil, care limitează exudatele rănilor și minimizează contaminarea bacteriană. Chiar dacă unele studii au raportat că alginatul inhibă migrarea keratinocitelor, Thomas și

colaboratorii (2000) au raportat că algiinații accelerează procesul de vindecare prin activarea macrofagelor pentru a produce TNF- α care inițiază semnalele inflamatorii [12]. Pansamentele alginatate sunt potrivite pentru ulcerul cu drenaj moderat până la greu și nu sunt recomandate pentru ulcerul uscat și cele consecutive arsurilor [1].

Pansamentul biodegradabil DibuCell Active® (DibuCell Active, Chelter Polska, Polonia). Totuși, abordările terapeutice contemporane ale ulcerelor trofice tegumentare sunt focusate pe drenarea independentă a compușilor microbieni. Această metodă de tratament îmbină pansamentele pe bază de pelicule hidrofile de poliuretane și hidrogeluri cu compuși antimicrobieni cum ar fi: argintul, betaina, poliexametilenă, chitina, etc., pansamentele hidrogel umezite având proprietăți mecanice, elasticitate și biocompatibilitate foarte bune [13]. În mod similar cu pansamentele precursorare, acest tip de pansamente la fel trebuie înlocuit în mod regulat, ceea ce, teoretic, conduce la o traumatizare considerabilă a țesuturilor de granulație. Însă, eliminarea acestei probleme a devenit posibilă în urma progresului în domeniul științific, precum biotehnologia și chimia, datorită faptului că s-a dezvoltat pansamentul biodegradabil inovator *DibuCell Active®*. Acest pansament, spre deosebire de cele anterioare, este degradat enzimatic direct în mediul răni și nu necesită înlocuire frecventă și regulată, fiind suficientă adăugarea unui strat suplimentar de pansament odată ce cel anterior a fost degradat. Procedura continuă până la vindecarea plăgii, ceea ce facilitează tratamentul [14]. Biodegradabilitatea și unicitatea pansamentului *DibuCell Active®* rezultă din proprietățile materialului de bază din care este fabricat și anume: dibutiratul de chitină (DBC). Acesta este un derivat diesteric al chitinei, un polimer care se găsește destul de frecvent în mediul natural: ciuperci (*Mucoraceae*), exoscheletele de insecte și nevertebrate [15], chitina caracterizându-se prin biocompatibilitate, biodegradabilitate, lipsă de toxicitate, proprietăți de adsorbție și rezistență mecanică, afectând pozitiv migrarea, aderența și proliferarea fibroblastelor [13].

Chitina a fost descoperită pentru prima dată de profesorul Henri Braconnot în 1881 [16]. Chitosanul, un produs al N-diacilării din chitină, este un produs biocompatibil, biodegradabil, netoxic, agent antibacterian,

non-antigenic și hidratant [17]. În timpul procesului de regenerare și vindecare a ulcerului, chitosanul joacă un rol important în menținerea homeostaziei. În plus, este responsabil și de proliferarea fibroblastelor, modelând funcțiile celulelor inflamatorii, având un efect pozitiv asupra procesului de granulație și organizării celulare. Folosit ca pansament biologic semipermeabil, menține un mediu de exsudat steril, optimizează condițiile de vindecare și previne potențialele cicatrici și contaminarea ulcerelor. Rolul chitinei și chitosanului ca biomateriale a fost confirmat în literatura științifică din ultimii 40 de ani [16]. Chitina și chitosanul stimulează procesul de vindecare a rănilor, fapt confirmat atât în trialurile clinice, cât și în cele veterinare. Acești compuși sunt utilizați ca fibre, pulberi, granule, bureți și ca compozite cu bumbac sau poliester [18].

În acest mod, pansamentul biodegradabil *DibuCell Active®* afectează pozitiv etapele cheie ale procesului de vindecare, adică granulara și creșterea epidermică [19], din motiv că are o structură extrem de poroasă, constând dintr-o rețea de microcanale intermitente. Varietatea dimensiunilor și porozitatea deschisă determină structura caracteristică a pansamentului, aceasta din urmă asigurând un mediu optim în interiorul plăgii, pe de o parte, permițând eliminarea excesului de exudat din rană și, pe de altă parte, protejând plaga de uscare excesivă. De asemenea, *DibuCell Active®* asigură un schimb adecvat de gaze și acționează ca un eșafod pentru migrarea celulelor țesutului conjunctiv [20].

Concluzii

Evoluția tratamentului ulcerelor cronice tegumentare este foarte divers și datează din antichitate. Vindecarea ulcerelor cronice tegumentare este un proces de durată, bine reglementat și foarte important pentru menținerea funcției de barieră a pielii, care rămâne a fi unul complex și costisitor, consumator de investiții și eforturi medicale și umane. De-a lungul anilor metodele de tratament ale ulcerelor cronice tegumentare au evoluat considerabil, abordând factorii majori de interferență ai procesului de vindecare fiziologică, fapt util pentru pacienți și personalul medical.

De aceea, problema tratamentului ulcerelor cronice tegumentare rămâne una de actualitate atât din punct de vedere științific și curativ, cât și de menaj și îngrijiri medicale.

Bibliografie

1. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - a review. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;5(4):22. doi:10.7603/s40681-015-0022-9
2. Daunton C, Kothari S, Smith L, Steele D. A history of materials and practices for wound management. *Wound Pract Res*. 2012;20(4):1748-6.
3. Назаренко ГИ, Сугурова ИЮ, Глянцев СП. Рана. Повязка. Больной. М.: Медицина, 2002. (In Russ) [Nazarenko GI, Sugurova IYu, Gliantsev SP. Rana. Poviazka. Bol'noi. M.: Meditsina, 2002. (In Russ)].
4. Shah JB. The history of wound care. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2011;3(3):65-66. doi:10.1016/j.jcws.2012.04.002
5. Sarabahi S. Recent advances in topical wound care. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):379-387. doi:10.4103/0970-0358.101321
6. Moshakis V, Fordyce MJ, Griffiths JD, McKinna JA. Tegadern versus gauze dressing in breast surgery. *Br J Clin Pract*. 1984;38(4):149-152.
7. Debra JB, Cheri O. Wound healing: Technological innovations and market overview. 1998;2:1-185.
8. Thomas S, Loveless P, Hay NP. Comparative review of the properties of six semipermeable film dressings. *Pharm J*. 1988;240:785-787.
9. Morgan DA. Wounds- What should a dressing formulary include? *Hosp Pharmacist*. 2002;9:261-266.
10. Martin L, Wilson CG, Koosha F, et al. The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels. *J Control Release*. 2002;80(1-3):87-100. doi:10.1016/s0168-3659(02)00005-6

11. Thomas S. Hydrocolloids. *J Wound Care*. 1992;1(2):27-30. doi:10.12968/jowc.1992.1.2.27
12. Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor-alpha. *Biomaterials*. 2000;21(17):1797-1802. doi:10.1016/s0142-9612(00)00072-7
13. Zargar V, Asghari M, Dashti A. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. *ChemBioEng Reviews*. 2015;2(3):204-226. doi:10.1002/cben.201400025
14. Verebcean H, Rojnoveanu Gh. Dibucell active biodegradable dressing - a new approach in the treatment of chronic skin ulcers. *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău; 2021.
15. Huang J, Frauenlob M, Shibata Y, et al. Chitin-Based Double-Network Hydrogel as Potential Superficial Soft-Tissue-Repairing Materials. *Biomacromolecules*. 2020;21(10):4220-4230. doi:10.1021/acs.biomac.0c01003
16. Singh R, Shitiz K, Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int Wound J*. 2017;14(6):1276-1289. doi:10.1111/iwj.12797
17. Mezzana P. Clinical efficacy of a new chitin nanofibrils-based gel in wound healing. *Acta Chir Plast*. 2008;50(3):81-84.
18. Latańska I, Kolesińska B, Draczyński Z, Sujka W. The use of chitin and chitosan in manufacturing dressing materials. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2020;XXV:16-36. doi:10.15259/pcacd.25.002
19. Walburn J, Weinman J, Scott S, Vedhara K. Exploring the characteristics of a venous leg ulcer that contribute to the emotional distress experienced by patients. *EWMA Journal*. 2012;12(2):36.
20. Bieniek E, Skołucka-Szary K, Brzeziński J, Piaskowski S, Lewiński A. Innovative biodegradable dibutylchitin dressing for the treatment of ulcers occurring during chronic venous insufficiency in patients with type 2 diabetes. *Int J Occup Med Environ Health*. 2021;34(4):565-573. doi:10.13075/ijomeh.1896.01670

Recepționat – 24.03.2023, acceptat pentru publicare – 12.04.2023

Autor corespondent: Heba Verebcean, e-mail: verebceanh@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Verebcean H, Rojnoveanu Gh. Evoluția atitudinii terapeutice în ulcerele cronice tegumentare [Evolution of therapeutic approach in chronic skin ulcers]. *Arta Medica*. 2023;86(1):50-53.

CLINICAL CASES



DOI: 10.5281/zenodo.7830907

UDC: 616.24-007.43-02:617.54-001.3

LUNG HERNIATION FOLLOWING BLUNT THORACIC TRAUMA: CASE REPORT

Serghei Guțu^{1,2}, Ion Burlacu^{1,2}, Igor Maxim^{1,2}¹ "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova² Department of Thoracic Surgery, Institute of Emergency Medicine, Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Introduction. Lung herniation following blunt force is a very rare occurrence of thoracic trauma with very few reported cases in medical literature. It can be defined as a protrusion of the pleural-covered parenchyma of the lung through an abnormal defect or chest wall weakness. It can also appear following thoracic surgery and can be classified based on location as parasternal, intercostal and supraclavicular.

Case Presentation. A 60-year-old male was admitted to our hospital by emergency services following blunt thoracic trauma to head, chest, abdomen and lower and upper extremities. Upon admission, chest Computed Tomography was performed that showed a small herniation of left lung through 4th intercostal space and close to left parasternal line. He underwent surgical intervention for closure of lung hernia by mini-access thoracoplasty. There were no signs of recurrence after one month and three months of follow-up.

Conclusions. Being a rare pathology, lung herniation is often overlooked in initial patient assessment, especially in a polytrauma patient where many clinical signs can often overlay one another. There is still no consensus regarding the surgical treatment of a pulmonary hernia. This can be done directly (primary) or delayed (secondary) and depends on the clinical condition of the patient.

Keywords: lung herniation, blunt trauma, chest wall, hernia

Introduction

Lung herniation is a condition that can be defined as a protrusion of pleural-covered lung parenchyma through an abnormal defect or weakness in the thoracic wall [1]. Causes of lung hernia are thoracotomy, chest trauma, and spontaneous occurrence. Its presence with other more common complications, like pneumothorax, haemothorax and subcutaneous emphysema may delay its diagnosis and can be determined by the use of computed tomography of the chest. Even though complications like tension pneumothorax, incarceration and strangulation of the lung parenchyma are uncommon, surgical treatment of the hernia should be considered in any case [2]. For symptomatic lung herniation, surgical repair is generally recommended, if no surgical contraindications exist. Thoracotomy is more widely used than the thoracoscopic approach. Pericostal fixation of adjacent ribs with sutures is the most common way to repair chest wall defects; however, several other methods had been reported [3]. We reported this rare case of a 60-year-old man who developed an intercostal herniation after blunt thoracic trauma. We repaired the chest wall defect with surrounding tissues.

Case presentation

A 60-year-old man, with history of chronic alcohol consumption, was physically assaulted, and presented to our emergency room 6 days after assault complaining of dyspnea, cough, pain in left hemithorax and gradual evo-

lution of subcutaneous emphysema that started 2 days prior admission. Physical examination revealed multiple bruises on head, thorax, abdomen, and both lower and upper extremities. Local tenderness of left hemithorax. A tender, 6cm x 5cm, mass was identified over left chest wall an abnormal movement of anterior left thoracic wall was observed with no signs of erythema or ecchymosis (Figure 1).

Blood examination showed signs of inflammation (white blood cell count of 13,400/ μ L, C-reactive protein concentration of 44.4 mg/L). Also, the patient presented elevated levels of D-dimer of 6220 ng/mL, Myoglobin of 377,49 ng/ml and Creatine kinase myocardial band (CK-MB) of 10,09 ng/mL more suggestive in the patient scenarios as a heart concussion that was monitored closely during his hospital stay. The patient underwent Computed Tomography of the Chest that showed the lung protruding through a chest wall defect, with bilateral pneumothorax, minor left sided hemothorax, pneumomediastinum and massive subcutaneous emphysema (Figure 2, Figure 3 and Figure 4).

Emergency surgery was performed for lung herniation. Under general anesthesia, with double-lumen intubation and single lung ventilation, the patient was positioned in dorsal decubitus position. Intraoperatively, the intercostal lung herniation was found between the second and third left ribs. The thick hernia sack that was formed of the parietal pleura was opened, the lung fell in the pleural cavity. Light adhesions bands were present in the immediate proximity



Figure 1. (A) and (B) Paradoxical movement as seen at the time of patient admission.

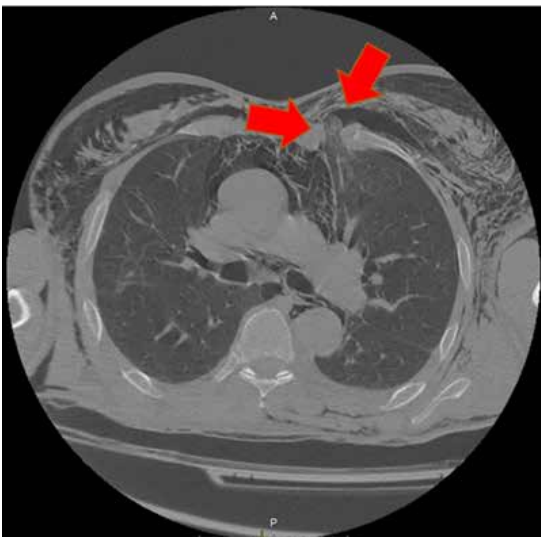


Figure 2. Axial view of chest computed tomography image that shows the left lung that herniates through a chest wall defect (red arrows).



Figure 3. Sagittal view of chest computed tomography image that shows the left lung that herniates through a chest wall defect (red arrows).

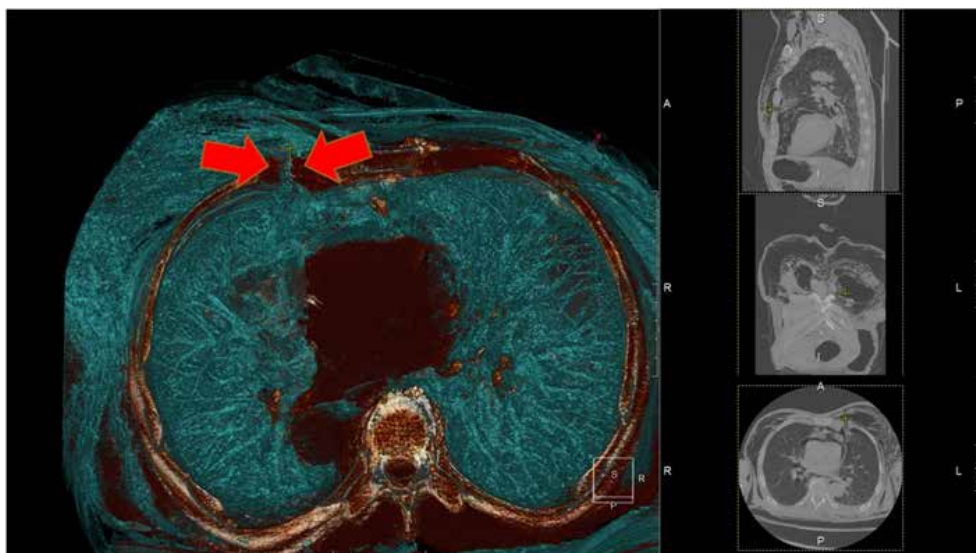


Figure 4. Preoperative three dimensional computed tomography shows the left lung protruding into the thoracic wall defect (red arrows).

of the defect and were divided by cautery. A 28-French chest tube was placed in the left "Safe triangle". Surgical closure was performed by fixation of second and third ribs by monofilament suture and using local soft tissues. The patient was extubated, after surgery, in the operative room, the chest tube was removed on the third postoperative day. Hospital stay was uneventful, and the patient was discharged in stable clinical condition, ten days after the operation. A chest radiograph, obtained in the outpatient department, one month after surgery showed clear lung fields and resolution of subcutaneous emphysema. There was no recurrence during the three months of follow-up.

Discussions

The first report of lung herniation was made by Roland in 1499 [4]. There are two types of lung herniation: congenital or acquired and 80% of lung hernias are acquired [5]. Congenital herniation is caused by debilitation of the endothoracic fascia [5] and acquired herniations usually develops as a result of trauma, thoracic surgical interventions or spontaneously [6]. Generally, acquired lung herniation is related to trauma, but can also be spontaneous, or caused by local pathologic conditions [7]. If lung herniation is clinically suspected it is confirmed by chest radiography or Computed Tomography (CT) [5]. There is no clearly defined tactic regarding the management of lung herniation. Treatment can be conservative but, in most cases, surgical repair is needed [8]. Conservative treatment consists of compression with pads, corsets, treating the underlying cause and weight loss [7]. It should be mentioned that chest wall compression is associated with a limited thoracic wall motion, pulmonary compliance reduction, and the increased risk of atelectasis and infection [3]. The decision on surgery is based upon the size of the hernia, the symptoms, the risk organs or tissue incarceration, and the patient's comorbidities [8, 9]. Surgical technique varies, and includes direct closure of the defect, and closure with a mesh or muscle flaps [3]. The most commonly used surgical method, after adhesion bands

section or resecting the incarcerated lung parenchyma, is pericostal fixation of the adjacent ribs with absorbable sutures, via thoracotomy [3]. For small defects, pericostal fixation is useful, but larger defects require a larger chest wall reconstruction, using surrounding tissues or synthetic materials [8]. Plastic surgical interventions, such as muscle flaps or *fascia lata* are usually used in large thoracic wall defects. The nonabsorbable (polypropylene and expanded polytetrafluoroethylene) and absorbable (polyglactin; Viracyl) meshes can be used in the repair of lung herniation. However, there were reports of complication occurrence because of meshes, such as the formation of fistulas, seromas and infection [3]. In most cases lung hernia repairs are performed via thoracotomy or a "mini"-thoracotomy, but there are also several reports of successful repair using Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) approach [9-12].

Conclusions

It is important to maintain a high level of medical team and patient education to help with early diagnosis of such cases. Conservative management is applicable in some cases but close patient supervision is mandatory and surgical treatment should be applied on first signs of aggravating clinical signs. Surgical repair is mandatory to prevent further complications. Patients that suffer or have a history of blunt thoracic trauma must be assessed for possible lung herniation. Also a differential diagnosis of lung herniation for the patients with blunt traumatic chest injuries and rib fractures should be made as this may affect surgical management.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Ethical approval

Ethical approval has been exempted by our institution.

Bibliography

1. Sulaiman A, Cottin V, De Souza Neto EP, et al. Cough-induced intercostal lung herniation requiring surgery: Report of a case. *Surg Today*. 2006;36(11):978-980. doi:10.1007/s00595-006-3284-8
2. Lykissas MG, Zikos N, Kazakos N, Giasis K, Paparounas K. Post-traumatic intercostal lung hernia. *Injury Extra*. 2006;37(7):258-60. doi:10.1016/j.injury.2005.12.027
3. Fackeldey V, Junge K, Hinck D, et al. Repair of intercostal pulmonary herniation. *Hernia*. 2003;7(4):215-217. doi:10.1007/s10029-003-0135-z
4. Ross RT, Burnett CM. Atraumatic lung hernia. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(5):1496-1497. doi:10.1016/s0003-4975(99)00225-8
5. Weissberg D. Lung hernia - a review. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(5):611-613.
6. Athanassiadi K, Bagaev E, Simon A, Haverich A. Lung herniation: a rare complication in minimally invasive cardiothoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(5):774-776. doi:10.1016/j.ejcts.2008.01.027
7. Forty J, Wells FC. Traumatic intercostal pulmonary hernia. *Ann Thorac Surg*. 1990;49(4):670-671. doi:10.1016/0003-4975(90)90325-z
8. Kara HV, Javidfar J, D'Amico TA. Spontaneous herniation of the lung and diaphragm treated with surgical repair. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(5):1821-1823. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.105
9. Reardon MJ, Fabré J, Reardon PR, Baldwin JC. Video-assisted repair of a traumatic intercostal pulmonary hernia. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):1155-1157. doi:10.1016/s0003-4975(98)00035-6
10. Hebra A, Cina R, Streck C. Video-assisted thoracoscopic repair of a lung hernia in a child. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21(8):763-765. doi:10.1089/lap.2011.0147

11. Khalil MW, Masala N, Waller DA, Cardillo G. Surgical repair of post-traumatic lung hernia using a video-assisted open technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(3):506-507. doi:10.1510/icvts.2007.168658
 12. Fison V, Portale G, Frigo F, Migliorini G. Thoracoscopic repair of lung herniation following minimally invasive cardiothoracic surgery. *Chir Ital.* 2009;61(2):261-263.
-

Received – 16.01.2023, accepted for publication – 07.04.2023

Corresponding author: Serghei Guțu, e-mail: gutsu.sergiu.91@gmail.com

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Guțu S, Burlacu I, Maxim I. Lung herniation following blunt thoracic trauma: case report. *Arta Medica.* 2023;86(1):54-57.



DOI: 10.5281/zenodo.7830923

UDC: 616.136/.137-007.64-089.844

TRATAMENTUL ENDOVASCULAR AL ANEVRIȘMULUI AORTEI ABDOMINALE CU IMPLICAREA ARTERELOR ILIACE INTERNE PRIN METODA EVAR - CAZ CLINIC

ENDOASCULAR TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM INVOLVING THE INTERNAL ILIAC ARTERIES USING THE EVAR METHOD - CLINICAL CASE

Sorin Barat¹, Ștefan Manica²

¹ Medic chirurg vascular și endovascular, Șef Cabinet chirurgie endovasculară și cardiologie intervențională, Departament Chirurgie cardiovasculară și toracică, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova,

² Medic chirurg endovascular, Cabinet chirurgie endovasculară și cardiologie intervențională, Departament Chirurgie cardiovasculară și toracică, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Pe parcursul ultimei decade, endoprotezarea de aorta abdominală, (EVAR – eng. *EndoVascular Aneurism Repair*) a devenit metoda preferată pentru tratamentul anevrismului de aortă abdominală, comparativ cu metoda clasică. Caracterul minim invaziv al acestei metode duce la micșorarea mortalității și morbidității perioperatorii, și diminuarea duratei spitalizării. Endoprotezarea în cazul anevrismelor ce implică artera iliacă internă, care se întâlnește în aproximativ 20% cazuri, necesită extensii de stent-graft spre artera iliacă externă implicată. Embolizările de artere iliac interne previn *endoleak*-ul tip II cauzat de refluxul prin artera iliacă internă.

Prezentare de caz. Raportăm primul caz în Republica Moldova rezolvat cu succes prin embolizare etapizată a arterelor iliac interne bilaterale și EVAR. Pacientul de 72 ani a fost diagnosticat cu Aneurism al aortei infrarenale cu implicarea arterelor iliac comune și interne bilaterale, confirmat prin Angio-CT. A fost luată decizia de a preemboliza arterele iliac interne aneurismatice, etapizat cu interval de o lună, cu scop de a dezvolta pat colateral, pentru a diminua riscul de ischemie pelvină care poate surveni până în 55% cazuri. A urmat procedura EVAR cu extensii bilaterale spre arterele iliac externe. La controlul angiografic endograful patent fără semne de *endoleak*. *Follow-up* la 3 luni, la Angio-CT, sacul aneurismal nu se contrastează. Lipsa semnelor de *endoleak*.

Concluzii. Aneurismul aortei infrarenale cu implicarea arterelor iliac poate fi cu succes tratat prin metoda EVAR combinată cu preembolizarea cu coiluri a trunchiului de arteră iliac internă pentru a evita *endoleak*-ul de tip II, iar, în cazul afectării bilaterale, se va planifica minuțios fiecare caz individual reieșind din anatomia patului colateral.

Cuvinte cheie: EVAR, aneurism aortic, aneurism artere iliac

Summary

Introduction. Throughout the last decade, EVAR (*EndoVascular Aneurism Repair*), became the treatment of choice for treatment of abdominal aortic aneurism. Perioperative morbidity and mortality, as well as the in-hospital stay are reduced due to the minimally invasive aspect of the procedure. In cases of hypogastric artery involvement in the aneurismatic process, these being seen in 20% of cases, EVAR limb extensions to the external iliac arteries are needed. Uni- or bilateral hypogastric artery embolisation prevent type II *endoleak*, due to back flow from the hypogastric artery.

Case presentation. Hereby we report the first successful case of staged bilateral hypogastric artery embolisation and EVAR in the Republic of Moldova. A 72 y/o patient was diagnosed with Abdominal aortic aneurism involving bilateral common and hypogastric arteries. The diagnosis was confirmed by contrast CT. The decision was to preembolize the hypogastric arteries in two stages, one month from another, giving time for collateral bed development, for prevention of pelvic ischemia, which can be seen in up to 55% cases. The EVAR procedure underwent with bilateral limb extensions to the external iliac arteries. At angiographic control there were no signs of *endoleaks*, and no aneurism sac enhancement. At 3 month follow-up there were no *endoleaks*, and the aneurism sac was shrunk without contrast.

Conclusions. Aortic aneurisms involving hypogastric arteries can be successfully treated by combining EVAR with hypogastric artery trunk embolisation, for prevention of type II *endoleaks*. Bilateral hypogastric artery involvement needs thorough individual planning, taking in consideration collateral bed anatomy.

Keywords: EVAR, aortic aneurism, iliac arteries aneurism

Introducere

Pe parcursul ultimei decade, endoprotezarea de aorta abdominală, (EVAR – eng. *EndoVascular Aneurism Repair*)

a devenit metoda preferată pentru tratamentul anevrismului de aortă abdominală, comparativ cu metoda clasică deschisă de tratament. Caracterul minim invaziv al acestei

metode rezultă în micșorarea mortalității și morbidității perioperatorii, și diminuarea perioadei de spitalizare [1, 2]. Deși caracteristicile anatomice ale anevrismului influențează rezultatele de scurtă și lungă durată ale EVAR [1, 3], înțelegerea tehnologiei, cu îmbunătățirea aptitudinilor tehnice și a performanței stent-graft-urilor a dus la extinderea indicațiilor de folosire a acestei metode chiar și în situații “off-label”, la pacienții cu risc înalt [1, 4-7]. Astfel, metoda EVAR a fost folosită în premieră în Republica Moldova de către chirurgii vascolari/endovasculari autohtoni, în cadrul Spitalului Clinic Republican, cabinetul de Chirurgie endovasculară și cardiologie intervențională, pe data de 27 septembrie 2022 [Nr. certif. AGEPI: OȘ 7361].

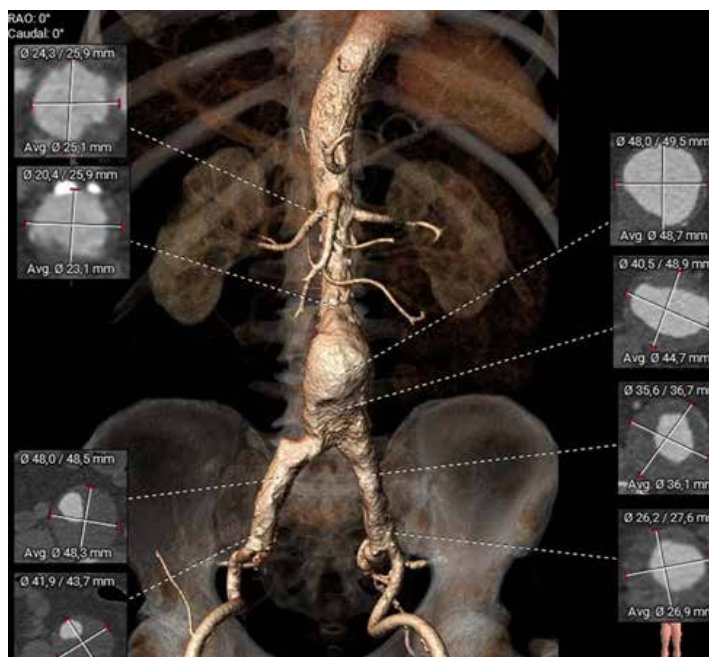


Figura 1

Analizele generale au fost fără particularități. Pacientul a fost premedicat cu Tab. Cardiomagnil 75 mg/zi cu 5 zile preoperator cu ulterioară continuare indefinit. **S-a stabilit diagnosticul de: Anevrișm de aortă abdominală infrarenală și de artere iliace interne bilateral, asimptomatic. HTA gr.II**

A fost luată decizia de a interveni endovascular prin implantare de stent-graft de tip “ENDURANT II/IIIs” (Medtronic). Arterele iliace interne au fost embolizate etapizat, cu diferență de o lună, pentru a evita riscul de ischemie critică pelvină cu posibila necroză de mușchi glutei, prin acordarea timpului pentru dezvoltarea colateralelor arteriale.

S-a efectuat prelucrarea imagistică a datelor computer tomografiei pe platforma “Decidemedical” cu efectuarea sizing-ului.

Intervenția de endoprotezare a aortei infrarenale a început cu a doua etapă a embolizării de artere iliace interne anevrismatice (prima etapă – dreapta, a doua – stânga) sub anestezie rahidiană.

Abord deschis prin incizii inghinale bilateral, cu control vascular al arterei femurale comune și instalarea chisetului

Prezentare de caz

Pentru prezentarea cazului dat pacientul și-a dat acordul informat pentru publicație.

Pacient R., barbat, 72 ani, se prezintă cu formațiune pulsatilă de volum în abdomen și dureri cu iradiere lombară cu creștere a intensității în timp. Comorbidități - suferă de Hipertensiune arterială gr.II, controlată medicamentos.

Cu scop diagnostic s-a indicat Tomografie Computerizată (CT) cu contrast și 3D reconstrucție (Figura 1), unde se determină anevrișm al aortei infrarenale (D max – 49,5mm), arterelor iliace comune, cu implicarea arterelor iliace interne bilateral.

cu fir Polipropilen 5.0.

Puncția arterei brahiale drepte cu instalarea tecii de 6F cu instalarea cateter ghidului 5F “Judkins Right”, prin care a fost introdus cateterul Navicross 4F pe ghid Hidrofilic stiff cu negocierea și plasarea ulterioară a acestuia în anevrișmul arterei iliace interne stângi, cu ulterioară embolizare a acestuia cu 2 coiluri “AZUR” (Terumo). (Figura 2)

S-a efectuat angiografia aortei abdominale prin instalarea cateterului “PigTail” 5F din abord brahial (Figura 3).

Instalarea succesivă a tecii 20F pe dreapta și tecii 16F pe stânga, instalarea componentului principal bifurcat, cu extensie distală pe dreapta (Figura 4), urmată de instalarea componentului stâng ale endograftului “ENDURANT II/IIIs” (Medtronic), cu ulterioară postdilatare de ajustare cu balonul “Reliant” (Medtronic). Angiocontrol de finisare (Figura 5).

A fost efectuată ulterior extragerea sistemelor, suturarea arterei, hemostază, sutura plăgii în planuri anatomice. Pensament aseptice.

Evoluția postoperatorie fără complicații majore. Pacientul s-a externat în stare satisfăcătoare la a 4-a zi postoperator.

Follow-up peste 3 luni: Pacientul clinic asimptomatic, fără senzații de pulsație în regiunea abdominală. Membrere

inferioare compensate circulator cu puls periferic la toate segmentele arteriale. În primele săptămâni postoperator a acuzat ușoară claudicație înaltă asociată embolizării bilaterale de artere iliace interne, care a regresat repede pe fon de tratament conservativ și exercițiu. Imagistic, (Figura 6, 7) la computer tomografia cu contrast și reconstrucție 3D a segmentului abdominal se determină stent-graft aortal infrarenal patent, cu apozitie bună, arterele renale se contrastează bilateral fără semne de stenoză, sacul anevrismatic sigilat, trombozat, fără contrastare caracteristică pentru "endoleak"-uri, arterele iliace interne bilateral cu artefact determinat de materialul embolic, fără contrastare. Sistem colateral retrograd, bine contrastat din bazinul arterelor femurale profunde bilateral, predominant prin sistemul arterial obturator.

Discuții

Embolizarea cu coiluri a arterelor iliace interne extind

indicațiile EVAR în cazul anatomilor complexe de artere iliace interne, iar ischemia pelvină reprezintă o complicație a acestei tehnici [8]. Conform datelor literaturii curente, există o insuficiență de dovezi cu privire la subgrupul de pacienți ce ar beneficia de embolizare de artere iliace interne (uni- sau bilateral) în timpul procedurii EVAR, în cazul implicării anevrismatice ale acestora, cu scopul de a preveni *endoleak*-urile de tip II, la folosirea extensiilor spre arterele iliace externe [9].

Endoprotezarea aortei abdominale în cazul anevrismelor ce implică artera iliacă internă, care se întâlnește în aproximativ 20% cazuri, necesită extensiile de stent-graft spre artera iliacă externă implicată. Ocluziile (embolizările) de artere iliace interne se efectuează pentru a preveni *endoleak*-ul tip II cauzat de refluxul prin artera iliacă internă. În mod ideal, coilurile trebuie livrate în trunchiul comun al arterei iliace interne, fără atingerea bifurcației acesteia, pentru a nu compromite conexiunile colaterale dintre sistemul iliac

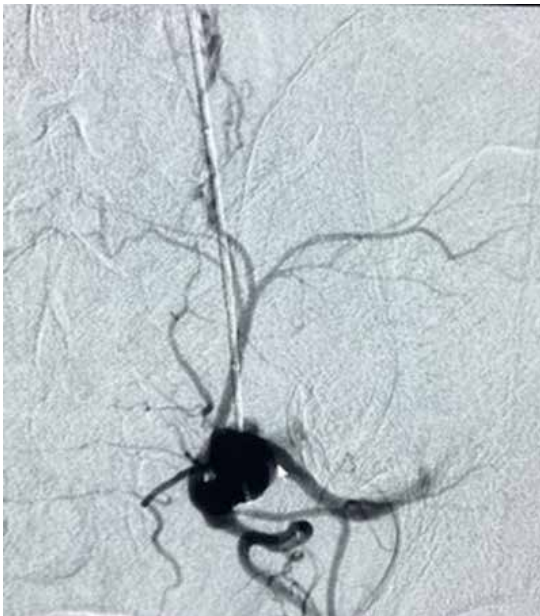


Figura 2

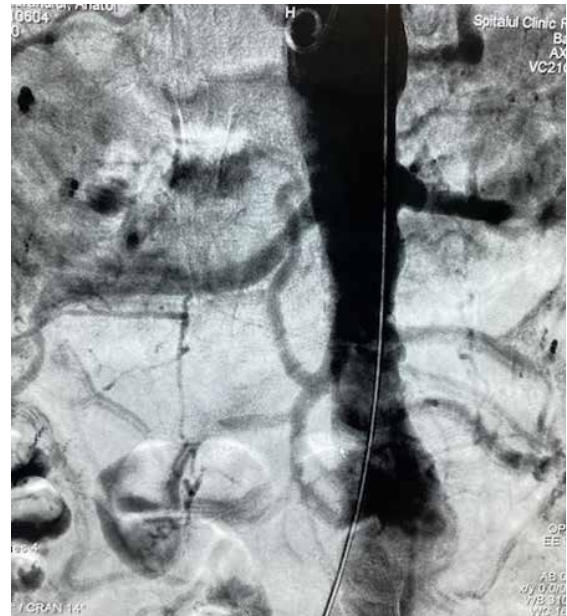


Figura 3

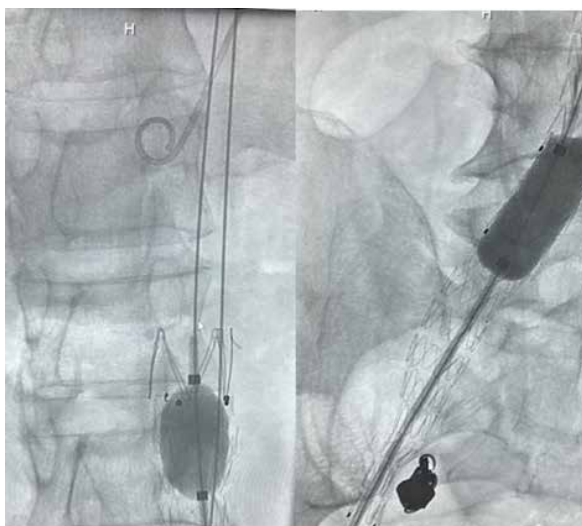


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

intern, extern și femural, astfel reducând riscul de ischemie pelvină [10, 11].

Cynamon J, et al. a demonstrat că claudicația înaltă a survenit în 55% cazuri dacă coilurile au fost livrate la nivelul sau în bifurcația arterei iliace interne, și doar în 10% cazuri când acestea au fost poziționate în trunchiul comun al arterei iliace interne, fără atingerea bifurcației [12].

Zander T, et al., pe un eșantion de 14 pacienți ce au suportat ocluzia arterelor iliace interne bilaterale, în timpul intervenției de EVAR, raportează 28,6% cazuri complicate cu claudicație fesieră uni- sau bilaterală. În majoritatea cazurilor claudicația a regresat până la un an, și doar la un pacient aceasta a durat 18 luni [13]. Rayt HS et al., raportează pe un eșantion de 29 pacienți, o incidență de claudicație înaltă la 55% cazuri (52% în cazul embolizărilor unilaterale și 63% - bilaterale). Într-un alt studiu, în urma unui review de literatură, aceiași cercetători au identificat 18 studii relevante, care sumar formau un eșantion de 634 cazuri, în care claudicația fesieră a survenit în 28% cazuri (31% după embolizări unilaterale, 35% după embolizări bilaterale) [8].

Astfel, claudicația înaltă reprezintă o complicație frecventă la acest subgrup de pacienți, fapt ce impune o selecție minuțioasă și o planificare exigentă a acestor cazuri [8]. În cazul prezentat embolizarea prin coiluri a fost efectuată în trunchiul comun al arterelor iliace interne, fără a atinge bifurcațiile. Mai mult ca atât, embolizările au fost efectuate etapizat, la un interval de o lună, cu aprecierea prezenței și dezvoltării colateralelor prin bazinul arterei obturatorii, pentru a reduce riscul ischemiei pelvine.

Concluzii

Aneurismul aortei infrarenale cu implicarea arterelor iliace poate fi cu succes tratat prin metoda EVAR combinată cu preembolizarea cu coiluri a trunchiului de arteră iliacă internă pentru a evita endoleak-ul de tip II, iar, în cazul afectării bilaterale, se va planifica minuțios fiecare caz individual reieșind din anatomia patului colateral. La necesitate, embolizările vor fi etapizate pentru a micșora riscul de ischemie pelvină, ca o alternativă a revascularizării chirurgicale a cel puțin uneia din arterele iliace interne.

Bibliografie

1. Oliveira-Pinto J, Oliveira N, Bastos-Gonçalves F, et al. Long-term results of outside "instructions for use" EVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(2):252-260. doi:10.23736/S0021-9509.16.09830-X
2. Walker J, Tucker LY, Goodney P, et al. Adherence to endovascular aortic aneurysm repair device instructions for use guidelines has no impact on outcomes. *J Vasc Surg*. 2015;61(5):1151-1159. doi:10.1016/j.jvs.2014.12.053
3. de Vries JP. The proximal neck: the remaining barrier to a complete EVAR world. *Semin Vasc Surg*. 2012;25(4):182-186. doi:10.1053/j.semvascsurg.2012.09.001
4. Bastos Gonçalves F, Verhagen HJ, Chinsakchai K, et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012;56(1):36-44. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.062
5. Mahajan A, Barber M, Cumbie T, et al. The Impact of Aneurysm Morphology and Anatomic Characteristics on Long-Term Survival after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg*. 2016;34:75-83. doi:10.1016/j.avsg.2015.12.022

6. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. [published correction appears in *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):e266]. *Circulation*. 2011;123(24):2848-2855. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014902
7. Abbruzzese TA, Kwolek CJ, Brewster DC, et al. Outcomes following endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR): an anatomic and device-specific analysis. *J Vasc Surg*. 2008;48(1):19-28. doi:10.1016/j.jvs.2008.02.003
8. Rayt HS, Bown MJ, Lambert KV, et al. Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(4):728-734. doi:10.1007/s00270-008-9319-3
9. Kouvelos GN, Koutsoumpelis A, Peroulis M, Matsagkas M. In endovascular aneurysm repair cases, when should you consider internal iliac artery embolization when extending a stent into the external iliac artery?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(6):821-824. doi:10.1093/icvts/ivu042
10. Heye S. Preoperative internal iliac artery coil embolization for aneurysms involving the iliac bifurcation. *Acta Chir Belg*. 2006;106(2):144-148. doi:10.1080/0015458.2006.11679861
11. Criado FJ, Wilson EP, Velazquez OC, et al. Safety of coil embolization of the internal iliac artery in endovascular grafting of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2000;32(4):684-688. doi:10.1067/mva.2000.110052
12. Cynamon J, Lerer D, Veith FJ, et al. Hypogastric artery coil embolization prior to endoluminal repair of aneurysms and fistulas: buttock claudication, a recognized but possible preventable complication. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(5):573-577. doi:10.1016/s1051-0443(07)61608-x
13. Zander T, Baldi S, Rabellino M, et al. Bilateral hypogastric artery occlusion in endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and its clinical significance. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(12):1481-1486. doi:10.1016/j.jvir.2007.07.034

Recepționat – 07.02.2023, acceptat pentru publicare – 09.04.2023

Autor corespondent: Sorin Barat, e-mail: cardiosurg2012@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Barat S, Manica Ș. Tratatamentul endovascular al anevrismului aortei abdominale cu implicarea arterelor iliace interne prin metoda EVAR - caz clinic [Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm involving the internal iliac arteries using the EVAR method - clinical case]. *Arta Medica*. 2023;86(1):58-62.



DOI: 10.5281/zenodo.7830949
UDC: 618.162-003.213-089.85

HEMATOMUL VULVAR POSTTRAUMATIC POSTTRAUMATIC HEMATOMA OF THE VULVA

Ana Mișina

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

Rezumat

Obiective. Hematomul vulvei – extravazarea sângelui în țesuturile moi ale organelor genitale externe fără lezarea țesutului cutanat. Ca regulă, hematoamele vulvare nonobstetricale sunt asociate cu trauma genitală și foarte rar sunt prezentate în literatura de specialitate.

Prezentare de caz. Până în prezent în literatura de specialitate lipsește un consens și recomandări clinice referitor la tratamentul hematoamelor vulvare traumatice, iar tactica tratamentului este bazată pe principiul *case-by-case*. Ținând cont de raritatea hematoamelor traumatice ale vulvei prezentăm un caz clinic propriu.

Pacienta S.I., 17 ani s-a adresat în secția de internare al IMSP Institutul Mamei și Copilului cu trauma vulvei apărută după cădere pe un obiect dur. La internare acuza dureri violente, expandabil în regiunea labiei mari pe dreapta, prezența formațiunii tumorale în regiunea organelor genitale externe care prezentau dificultăți la mișcare. În regiunea labiei mari pe dreapta se determină un hematom cu dimensiunile 10x6 cm, de culoare cianotică, brusc dureros la palpare cu transpoziție spre stânga, care închide totalmente intrarea în vagin, clitorisul și uretra. Peste 40 min. de la internare sub anestezie generală cu respirație spontană, cu o incizie longitudinală de-a lungul labiei mari drepte din partea ei interioară, s-au evacuat ≈ 50 ml sânge cu cheaguri. Cu scop de hemostază s-au aplicat trei suturi de vicryl. A fost externată în stare satisfăcătoare la a patra zi postoperator.

Concluzii. Hematoamele vulvare traumatice prezintă un fenomen destul de rar întâlnit și sunt prezentate în literatura de specialitate sporadic. În cazul hematoamelor mari ale vulvei și expandabile, tratamentul chirurgical este metoda de elecție. Intervenția chirurgicală prevede deschiderea și evacuarea hematomului vulvar, realizarea hemostazei definitive în cavitatea restantă și drenarea adecvată.

Cuvinte-cheie: hematom vulvar, trauma, nonobstetrical, vulva, drenaj

Summary

Objectives. Hematoma of the vulva – extravasation of blood into the soft tissues of the external genitalia without lysis of the skin tissue. As a rule, nonobstetrical hematomas of the vulva are associated with genital trauma and are very rarely presented in the specialized literature.

Case presentation. Until now, there is a lack of consensus and clinical recommendations in the specialized literature regarding the treatment of traumatic hematoma of the vulva, and the treatment tactic is based on the case-by-case principle. Taking into account the rarity of traumatic hematoma of the vulva, we present our own clinical case.

Patient S.I., 17 years old, came to the inpatient department of the IMSP Mother and Child Institute with vulva trauma that occurred after falling on a hard object. Upon admission, she complained of violent, expanding pain in the region of the labia majora on the right, the presence of a tumor formation in the region of the external genitalia that presented difficulties in movement. In the region of the labia majora on the right, a 10x6 cm hematoma is determined, cyanotic in color, suddenly painful on palpation with transposition to the left, which completely closes the entrance to the vagina, clitoris and urethra. Over 40 min. from admission under general anesthesia with spontaneous breathing, with a longitudinal incision along the right labia majora from its inner side, ≈ 50 ml of clotted blood was drained. For the purpose of hemostasis, three vicryl sutures were applied. She was discharged in satisfactory condition on the fourth postoperative day.

Conclusions. Traumatic hematomas of the vulva present a rather rare phenomenon and are presented sporadically in the specialized literature. In the case of large and expanding hematomas of the vulva, surgical treatment is the method of choice. The surgical intervention involves the opening and evacuation of the hematoma of the vulva, the achievement of definitive hemostasis in the remaining cavity and adequate drainage.

Keywords: vulvar hematoma, trauma, non-obstetrical, vulva, drainage

Introducere

Hematomul vulvei (HV) – extravazarea sângelui în țesuturile moi ale organelor genitale externe fără lezarea țesutului cutanat [1]. În marea majoritate HV sunt legate de nașterea per vias naturalis [2-4]. Ca regulă, HV nonobstetricale sunt asociate cu trauma genitală și foarte rar sunt prezentate în literatura de specialitate [5-12].

Cauzele principale ale HV traumatice (nonobstetricale) includ: călătoriile cu vehicule mici (bicicleta), cădere de la înălțime, sportul, viol, primul act sexual, etc. [5-14]. Până în prezent în literatura de specialitate lipsește un consens și recomandări clinice referitor la tratamentul HV traumatice, iar tactica tratamentului este bazată pe principiul case-

by-case [5-12]. Ținând cont de raritatea HV traumatice prezentăm un caz clinic propriu.

Descrierea cazului clinic

Pentru prezentarea cazului dat pacientul și-a dat acordul informat pentru publicație. Pacienta S.I., 17 ani s-a adresat în secția de internare al IMSP Institutul Mamei și Copilului pe data de 02.04.2019, în legătură cu trauma vulvei apărută după cădere pe un obiect dur. La internare acuza dureri violente, expandabil în regiunea labiei mari pe dreapta, prezența formațiunii tumorale în regiunea organelor genitale externe care prezentau dificultăți la mișcare. Menarha de la 14 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate. La internare starea



Figura 1. HV posttraumatic masiv



Figura 2. Deschiderea și drenarea HV

grav-medie, stabilă. Pielea umedă, curată. Ps – 88 bătăi pe minut, TA – 110/70 mmHg, t° – 36.7°C. Indexul Algover – 0.8. Analiza generală de sânge: Hb – 110 g/l, Er. – $3.5 \times 10^{12}/l$, L – $9 \times 10^9/l$. Indicii coagulogramei în limitele normei.

Status localis: virgo. În regiunea labiei mari pe dreapta se determină un hematom cu dimensiunile 10x6 cm, de culoare cianotică, brusc dureros la palpare cu transpoziție spre stânga, care închide totalmente intrarea în vagin, clitorul și uretra (**Figura 1**). Lezarea pielii nu s-a constatat. S-a luat decizia de a efectua deschiderea și drenarea hematomului. Pe data de 2.04.2019, peste 40 min. de la internare sub anestezie generală cu respirație spontană, după prelucrarea câmpului operator s-a efectuat intervenția chirurgicală. Cu o incizie longitudinală de-a lungul labiei mari drepte din partea ei interioară, s-au evacuat ≈ 50 ml sânge cu cheaguri. Cu scop de hemostază s-au aplicat trei suturi de vicryl (**Figura 2**). S-a cateterizat vezica urinară – urina curată. Examinarea intrării în vagin – leziuni vizibile și eliminări sangvinolente lipsesc. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. A primit tratament antidolor, antiinflamator, pansament local. Externată în stare satisfăcătoare la a patra zi postoperator.

Discuții

Traumele organelor genitale externe (OGE), ce nu sunt legate de naștere, prezintă un fenomen destul de rar și constituie 0.8% din adresările ginecologice urgente [11]. Traumele vulvei și vaginului constituie de la 0.2% până la 3.7% din structura traumatismului și se combină cu fractura oaselor pelvine [13-15]. Într-o serie reprezentativă publicată în literatura de specialitate cu trauma OGE, frecvența leziunilor în rezultatul primului act sexual constituie 55% [16].

În marea majoritate a cazurilor trauma OGE apare ca rezultat al acțiunii mecanice (fizice) și nepătrunzătoare (contondentă), iar spectrul leziunilor include: edem, eritem, echimoză, abraziuni, rupturi, hematoame [1, 13-18].

HV traumatice se întâlnesc destul de rar [5-12]. Factorii de risc în apariția HV sunt: virginitatea, practicile sexuale aspre, hipoestrogenismul în timpul menopauzei [7, 15].

Un subgrup deosebit în structura HV prezintă extravazarea ca rezultat al rupturii spontane a vaselor din bazinul arterei iliace interne [19, 20]. În cazuri rare HV masive pot

apărea ca rezultat al intervențiilor chirurgicale (flebectomiilor vulvare) [21].

Din punct de vedere anatomic vulva este prezentată prin țesut conjunctiv puhav, musculatură netedă și vascularizare bogată. Organele genitale externe sunt alimentate cu sânge din arterele genitale interne și externe. Refluxul venos din această zonă este asigurat de venele labiale urmată cu drenarea în venele genitale externe și interne. Trauma organelor genitale externe cu afectarea ramurilor labiale ale arterelor labiale interne ca regulă sunt însoțite cu formarea HV [5, 9, 11]. HV poate fi format atât din fluxul vascular venos cât și din cel arterial [11, 19].

A fost observat că în majoritatea (>70%) cazurilor HV se localizează în labia genitală mare din dreapta [5, 7, 10-12]. Dimensiunile HV variază într-un diapazon destul de mare, de la extravazare destul de mică până la situații cu instabilitate hemodinamică a pacientei care necesită o corecție volemică și hemotransfuzii [9, 11, 19].

Într-un șir de studii pentru aprecierea dimensiunilor, localizării precise și intensitatea răspândirii HV sunt folosite metodele imagistice de diagnostic (ultrasonografia, tomografia computerizată cu angiografie) [10, 19]. După datele ultrasonografiei HV se vizualizează ca o formațiune eterogenă, hipogenă [8, 10]. Într-un șir de studii pentru aprecierea răspândirii HV și depistării posibilelor leziuni a oaselor bazinului a fost folosită tomografia computerizată [8, 12].

După părerea a mai multor autori tratamentul conservativ (hipotermie locală, pansament de compresie sau îmbrăcăminte, analgezice, etc.) sunt indicate și sunt suficiente pentru HV de dimensiuni mici și „cronice” [5, 7, 10, 12-14, 17]. Când se decide în favoarea tratamentului conservativ al HV un element important este determinarea integrității vaginului, uretrei, rectului și oaselor bazinului [12-14, 17].

Spre prezent există o părere stabilă că intervenția chirurgicală la timpul util s-a dovedit a fi mai bună decât tratamentul conservativ în cazul HV mari sau în creștere [5, 8, 14]. De asemenea, a fost stabilit că protocolul tratamentului conservativ al HV se asociază cu o spitalizare mult mai îndelungată, mărește necesitatea terapiei antibacteriene și hemotransfuziilor și nu exclude necesitatea ulterioară de tratament chirurgical [7, 11].

În cazul HV crescând, instabilitatea pacientei pe fon de terapie de infuzie este necesară efectuarea tratamentului chirurgical urgent [9, 10]. În cazul dereglărilor de micție și controlul hematuriei potențiale în HV apare necesitatea în cateterizarea vezicii urinare [5, 7, 9, 12, 14, 17]. Se consideră că deschiderea și drenarea întârziată a HV de dimensiuni mari poate potențial să se asocieze cu dezvoltarea necrozei compresive a pielii deasupra hematomului [8, 11, 12].

În toate publicațiile tratamentul chirurgical a HV a inclus următoarele etape: (1) deschiderea hematomului; (2) evacuarea (*debridment*); (3) efectuarea hemostazei definitive în cavitatea restantă [5, 7- 9, 11, 12]. În calitate de abord chirurgical pentru deschiderea HV în marea majoritate au fost utilizate incizii verticale de-a lungul suprafeței interne a labiei mari [5, 9, 12], prin vagin [8] și în cazuri rare – pe suprafața exterioară a labiei mari [7]. Înlăturarea maximală a cheagurilor de sânge din cavitatea HV este obligatorie cu scopul prevenirii complicațiilor septico-purulente [20].

Trebuie de menționat faptul că sunt descrise diferite abordări la etapa finală a intervenției chirurgicale pentru HV care includ: suturarea cavității restante [9], închiderea parțială a plăgii (cavității restante) cu lăsarea fenestrării [7, 8, 12], drenarea pasivă a cavității restante a hematomului cu drenajul Penrose [7] și drenarea activă (Hemovac®) [5]. Ca regulă drenurile erau lăsate *in situ* pe parcursul a 24 de ore. Tratamentul medicamentos postoperator a inclus preparatele antibacteriene și antiinflamatorii nesteroidiene [5, 7, 8, 11, 12].

În cazul HV masive (>12 cm) cu o răspândire progresantă, însoțită de scăderea indicilor de laborator, insta-

bilitatea hemodinamicii și necesitatea corecției volemice (hemotransfuzii) tactica conduitei de tratament este destul de controversată [6]. În aceste situații efectuarea hemostazei chirurgicale în cavitatea hematomului prezintă anumite dificultăți, iar câte o dată este imposibilă, ceea ce dictează efectuarea embolizării endovasculare a vasului sângerând [6, 19]. Această metodă de hemostază definitivă se efectuează atât în HV traumatice (nonobstetricale) [6], cât și în cele postnatale [2-4], spontane [19] și postoperatorii [21].

În final trebuie de menționat că trauma genitală are consecințe fizice și psihologice semnificative de o durată scurtă și lungă [14, 17, 18]. Mai mult ca atât, diagnosticul și tratamentul incorect și nu la timp determină dezvoltarea complicațiilor (necroza țesuturilor, complicații septico-purulente secundare, formarea fistulelor, etc.), care necesită intervenții chirurgicale repetate, provocând defecte cosmetice și reducând calitatea vieții pacientelor [17, 18]. Implicarea psihologilor, specialiștilor în medicina sexuală, lucrătorilor sociali în reabilitarea postoperatorie a pacientelor cu trauma genitală este considerat un moment obligatoriu al acestei categorii de paciente [14, 17, 18].

Concluzii

HV traumatice prezintă un fenomen destul de rar întâlnit și sunt prezentate în literatura de specialitate sporadic. În cazul HV mari și expandabile, tratamentul chirurgical este metoda de elecție. Intervenția chirurgicală prevede deschiderea și evacuarea HV, realizarea hemostazei definitive în cavitatea restantă și drenarea adecvată.

Bibliografie

- Schmidt Astrup B, Lykkebo AW. Post-coital genital injury in healthy women: A review. *Clin Anat.* 2015;28(3):331-338. doi:10.1002/ca.22476
- Tseng JY, Lin IC, Lin JH, Chang CM, Chao WT, Wang PH. Optimal approach for management of postpartum vulva hematoma: Report of three cases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):780-783. doi:10.1016/j.tjog.2020.07.030
- Tsumagari A, Ohara R, Mayumi M, et al. Clinical characteristics, treatment indications and treatment algorithm for post-partum hematomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(6):1127-1133. doi:10.1111/jog.13943
- Takagi K, Akashi K, Horiuchi I, et al. Managing vulvovaginal hematoma by arterial embolization as first-line hemostatic therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):224-226. doi:10.1016/j.tjog.2016.03.009
- Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Ertas İE. Surgical management and clinical follow-up of post-coital severe vulvar hematoma in a 14-year-old adolescent girl: A case presentation. *Acta Biomed.* 2021;92(S1):e2021041. Published 2021 Apr 30. doi:10.23750/abm.v92iS1.9135
- Machado-Linde F, Capel-Alemán A, Sánchez-Ferrer ML, et al. Major post-traumatic non-obstetric large haematoma: transarterial embolisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154(1):118-119. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.08.012
- Lapresa Alcalde MV, Hernández Hernández E, Bustillo Alfonso S, Doyague Sánchez MJ. Non-obstetric traumatic vulvar hematoma: Conservative or surgical approach? A case report. *Case Rep Womens Health.* 2019;22:e00109. Published 2019 Mar 25. doi:10.1016/j.crwh.2019.e00109
- Yadav GS, Marashi A. Evacuation of a large traumatic vulvar haematoma with an intravaginal cosmetic approach. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):e228535. Published 2019 May 10. doi:10.1136/bcr-2018-228535
- Ernest A, Knapp G. Severe traumatic vulva hematoma in teenage girl. *Clin Case Rep.* 2015;3(12):975-978. Published 2015 Sep 28. doi:10.1002/ccr3.395
- Papoutsis D, Haefner HK. Large vulvar haematoma of traumatic origin. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):QJ01-QJ02. doi:10.7860/JCDR/2017/30104.10542
- Mangwi AA, Ebasone PV, Aroke D, Ngeki LT, Nji AS. Non-obstetric vulva haematomas in a low resource setting: two case reports. *Pan Afr Med J.* 2019;33:314. Published 2019 Aug 20. doi:10.11604/pamj.2019.33.314.19488
- Tjokropawiro BA. Large traumatic vulvar hematoma managed with a simple incision: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;84:106080. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106080
- Saxena AK, Steiner M, Höllwarth ME. Straddle injuries in female children and adolescents: 10-year accident and management analysis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(8):766-769. doi:10.1007/s12098-013-1096-6
- Jones IS, O'Connor A. Non-obstetric vulval trauma. *Emerg Med Australas.* 2013;25(1):36-39. doi:10.1111/1742-6723.12016

15. Gambhir S, Grigorian A, Schubl S, et al. Analysis of non-obstetric vaginal and vulvar trauma: risk factors for operative intervention. *Updates Surg.* 2019;71(4):735-740. doi:10.1007/s13304-019-00679-4
16. Adhikari AK, Dutta M, Das CR. Lower Genital Tract Trauma in A Tertiary Care Centre in Mid-Western Nepal. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2017;56(205):137-140.
17. Lopez HN, Focseneanu MA, Merritt DF. Genital injuries acute evaluation and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:28-39. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.009
18. Padoa A, Glick Fishman N, Tsviban A, Smorgick N. Vaginal postcoital injuries requiring surgical intervention: a case series and literature review. *Int J Impot Res.* 2021;33(1):110-117. doi:10.1038/s41443-020-0234-8
19. Hong HR, Hwang KR, Kim SA, et al. A case of vulvar hematoma with rupture of pseudoaneurysm of pudendal artery. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(2):168-171. doi:10.5468/ogs.2014.57.2.168
20. Egan E, Dundee P, Lawrentschuk N. Vulvar hematoma secondary to spontaneous rupture of the internal iliac artery: clinical review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):e17-e18. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.024
21. Theodorou G, Khomsi F, Bouzerda-Brahmi K, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Surgical management of a large postoperative vulvar haematoma following vulvar phlebectomy and ovarian vein embolization for vulvar varicose veins: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00225. Published 2020 May 23. doi:10.1016/j.crwh.2020.e00225

Recepționat – 07.02.2023, acceptat pentru publicare – 07.04.2023

Autor corespondent: Ana Mișina, e-mail: anna_mishina@mail.ru

Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Mișina A. Hematomul vulvar posttraumatic [Posttraumatic hematoma of the vulva]. *Arta Medica.* 2023;86(1):63-66.



DOI: 10.5281/zenodo.7830984

UDC: 618.11-006.55-073.756.8-089

CHISTADENOM MUCINOS OVARIAN GIGANT

GIANT OVARIAN MUCINOUS CYSTADENOMA

Ana Mișina¹, Ludmila Velenciuc¹, Eugenia Crivceanscaia², V. Petrovici³

¹ Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Secția radiologie și imagistică, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Secția patomorfologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Tumorile mucinoase ovariene sunt o variantă a neoplasmelor epiteliale și constituie de la 10% până la 15% în structura neoplasmelor ovariene primare.

Prezentare de caz. Tumorile mucinoase ovariene gigante sunt un fenomen destul de rar și sunt prezentate în literatura de specialitate ca observații sporadice. Având în vedere raritatea tumorilor mucinoase ovariene gigante, vă prezentăm propria noastră observație clinică.

Pacienta C., 24 ani, a fost spitalizată pentru tratament chirurgical cu formațiune de volum gigantă depistată timp de 5 luni. Acuză dureri în regiunea inferioară a abdomenului, mărirea în volum al abdomenului. La internare starea relativ satisfăcătoare. Abdomenul mărit în dimensiuni din contul unei formațiuni de volum din bazinul mic care ajunge până la procesul xifoid. Pentru aprecierea volumului intervenției chirurgicale, stratificării formațiunii a fost efectuată tomografie computerizată, la care s-a depistat la nivelul Th12 - S5, posibil cu origine din ovarul stâng, formațiune chistică masivă de o configurație nedeterminată, bine conturată, septată, polilobulară, cu conținut lichidian omogen, densitatea nativă a conținutului +10 UH, dimensiunile 24.8x18.3x12.6 cm fără semne de infiltrație a țesuturilor adiacente, posibil chistadenom mucinos. S-a luat decizia de a efectua intervenție chirurgicală. La revizia cavității abdominale s-a depistat o formațiune de volum, multicamerală 20x20 cm. S-a efectuat anexectomie. Pacienta a fost externată la a 9-a zi postoperator.

Concluzii. Tumorile mucinoase ovariene gigante sunt o patologie destul de rară. În tratamentul chirurgical al tumorilor mucinoase ovariene gigante, ar trebui să se acorde preferință intervențiilor chirurgicale ovaromenajante la pacientele de vârstă reproductivă.

Cuvinte-cheie: tumori ovariene gigante, tumori mucinoase ale ovarului

Summary

Objectives. Mucinous ovarian tumors are a variant of epithelial neoplasms and constitute from 10% to 15% of the structure of primary ovarian neoplasms.

Case presentation. Giant mucinous ovarian tumors are a rather rare phenomenon and are presented in the specialized literature as sporadic observations. Given the rarity of giant mucinous ovarian tumors, we present our own clinical observation.

Patient C., 24 years old, was hospitalized for surgical treatment with detected giant volume formation for 5 months. It causes pain in the lower abdomen, the increase in volume of the abdomen. At admission the condition is relatively satisfactory. The abdomen increased in size due to a volume formation in the small pelvis that reaches the xiphoid process. In order to assess the volume of the surgical intervention, the stratification of the formation, a computed tomography was performed, where a massive cystic formation of an indeterminate, well-contoured, septate, polylobular configuration was detected at the Th12 - S5 level, possibly originating from the left ovary with homogeneous liquid content, native content density +10 HU, dimensions 24.8x18.3x12.6 cm without signs of infiltration of adjacent tissues, possible mucinous cystadenoma. The decision was made to perform surgery. During the revision of the abdominal cavity, a 20x20 cm multicameral volume formation was detected. An adnexectomy was performed. The patient was discharged on the 9th postoperative day.

Conclusions. Giant mucinous ovarian tumors are a rather rare pathology. In the surgical treatment of giant mucinous ovarian tumors, preference should be given to ovarian-preserving surgery in women of reproductive age.

Keywords: giant ovarian tumors, mucinous tumors of the ovary

Introducere

Tumorile mucinoase sunt o variantă a neoplasmelor epiteliale și constituie de la 10% până la 15% din structura neoplasmelor ovariene primare [1-4]. S-a remarcat că tumorile mucinoase ovariene (TOM), spre deosebire de alte neoplasme (inclusiv chistadenoamele seroase), sunt predispuse la o creștere mai semnificativă și la formarea de neoplasme mari [1, 3, 5, 6]. Tumorile ovariene mai mari de 10 cm sunt clasificate ca gigante [4, 7]. TOM gigante sunt un fenomen destul de rar și sunt prezentate în literatura anglo-saxonă ca observații sporadice [4-24]. Având în

vedere raritatea TOM gigante, vă prezentăm propria noastră observație clinică.

Descrierea observației clinice

Pentru prezentarea cazului dat pacientul și-a dat acordul informat pentru publicație. Pacienta C., 24 ani a fost spitalizată pentru tratament chirurgical cu formațiune de volum gigantă depistată timp de 5 luni. Acuză dureri în regiunea inferioară a abdomenului, mărirea în volum al abdomenului. Menstruații de la 13 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate, indolore. N-0, Gr-0. Din anamneza somatică:

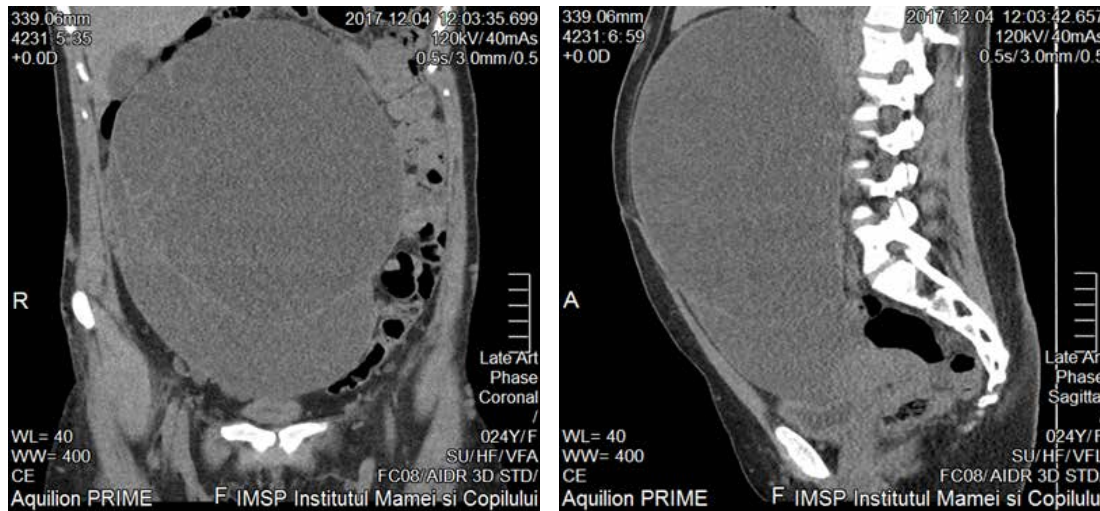


Figura 1. Tomografie computerizată (A) proiecție frontală (B) proiecție sagitală: formațiune chistică, septată a cavității abdominale 24.8x18.3x12.6 cm

pacienta este cu paralizie cerebrală din copilărie, epilepsie din 2008, trombofilie congenitală.

La internare starea relativ satisfăcătoare. Tegumentele pal-roze, curate. PS - 80 bătăi pe minut, T/A - 120/80 mmHg. Abdomenul mărit în dimensiuni din contul unei formațiuni de volum din bazinul mic care ajunge până la procesul xifoid. Pentru aprecierea volumului intervenției chirurgicale, stratificării formațiunii, a fost efectuată tomografie computerizată (TC), la care s-a depistat la nivelul Th12 - S5, posibil cu origine din ovarul stâng, formațiune chistică masivă de o configurație nedeterminată, bine conturată, septată, polilobulară, cu conținut lichidian omogen, densitatea nativă a conținutului +10 UH, dimensiunile 24.8x18.3x12.6 cm fără semne de infiltrație a țesuturilor adiacente, posibil chistadenom mucinos (**Figura 1 A, B**).

A fost investigată: Analiza generală a sângelui - Hb - 140

g/l, Er - $3.8 \times 10^{12}/l$, L - $7.7 \times 10^9/l$, Trombocite - $290 \times 10^9/l$, Protrombina - 82%, Fibrinogenul - 2.9 mg%. După investigații, în mod consultativ s-a luat decizia de a efectua intervenție chirurgicală. Sub anestezie generală s-a efectuat laparotomie mediană. La revizia cavității abdominale s-a depistat o formațiune de volum, multicamerală 20x20 cm. Cu ajutorul aspiratorului s-au evacuat ≈ 6 l conținut din cavitatea chistului mucinos cu protecția revărsării conținutului tumorii în cavitatea abdominală liberă. S-a efectuat anexectomie pe stânga - aplicate pense pe piciorușul chistului care a fost înlăturat împreună cu trompa. Sutura cu fir de vicryl (0). Rezecție parțială de oment. Controlul hemostazei. Drenarea cavității abdominale. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind externată la a 9-a zi postoperator.



Figura 2. Macropreparatul chistadenomului ovarian mucinos rezecat



Figura 3. Examen microscopic: chistadenom ovarian mucinos (H&E, x40)

Macropreparatul înlăturat în secțiune (**Figura 2**): formațiune chistică, multicamerală cu lichid mucinos. Examenul histopatologic a evidențiat chistadenom mucinos multilocular al ovarului (**Figura 3**). La examinarea de control după doi ani, nu există date clinice și ecografice pentru recidivarea bolii.

Discuții

Pentru a stabili frecvența TOM gigante, a fost efectuată o

căutare pe computer în bazele de date PubMed, MEDLINE și Google Scholar cu cuvintele cheie (*MeSH Terms*): „mucinous tumors”, „giant ovarian tumors”, „mucinous cystadenoma”. S-a stabilit că din 2017 până în 2022 au fost publicate 23 de cazuri de TOM gigante în literatura anglo-saxonă, iar caracteristicile generale ale observațiilor sunt prezentate în Tabelul 1. Vârsta medie a pacientelor cu TOM gigante a fost de 48.2 ± 4.3 ani și a variat de la 12 până la 76 de ani și pacienți în a doua decadă de viață au constituit - 4(17.4%) cazuri [11,

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacientelor cu chistadenoame mucinoase (CAM) ovariene gigante, publicate în literatură (aa. 2017-2022)

nr. d.o.	Autorul, anul	Țara	Vârsta	Dimensiunile CAM (cm)	Greutatea CAM (kg)	Volumul intervenției chirurgicale	Histologia
#1	Yeika EV. și coaut. (2017)	Camerun	65	55x52x24	10.8	SOE	CAMB
#2	Barghi A. și coaut. (2018)	SUA	26	38x32x23	20.4	SOE	CAMB + TM
#3	Pilone V. și coaut. (2018)	Italia	69	60x50x40	6.5	HET + SOEB + OE	CAMBL
#4	Dougherty D. și coaut. (2018)	SUA	57	40x27x22	NR	HET + SOEB	CAMBL + TB
#5	Persano G. și coaut. (2018)	Italia	15	30	NR	SOE	CAMB
#6			15	34	NR	SOE	CAMB
#7	Craen AM. și coaut. (2018)	SUA	28	30.0x28.9x19	NR	SOE	CAMB
#8	Akhras LN. și coaut. (2019)	Arabia Saudită	72	80x60x30	27	HET + SOEB + rezecția intestinului	CAMB
#9	Alobaid A. și coaut. (2019)	Arabia Saudită	53	73x51x42	108	SOEB	CAMB
#10	Gwanzura C. și coaut. (2019)	Zimbabwe	48	NR	NR	HET + SOEB	CAMB
#11	Moyon MA. și coaut. (2019)	Ecuador	76	31.2x25.9x18.4	6	SOE + OE + AE	CAMB
#12	Watanabe S. și coaut. (2019)	Japonia	12	42x22x20	11.8	SOE	CAMBL
#13	Weinberg L. și coaut. (2019)	Australia	61	NR	80	NR	NR
#14	Cai S. și coaut. (2020)	China	66	NR	NR	HET + SOEB + OE + AE + LDP	CAMB
#15	Leite C. și coaut. (2020)	Portugalia	20	60	10.2	SOE	CAMB
#16	Moon AS. și coaut. (2020)	SUA	38	60x50	60	SOE	CAMB
#17	Somagutta MR. și coaut. (2020)	SUA	59	25x25	NR	HET + SOEB	CAMB
#18	Mitragkas P. și coaut. (2021)	Grecia	45	23.5x11x23.6	NR	SOE	CAMBL
#19			54	24.7	NR	HET + SOEB + OE	CAMBL
#20	Pulvino JS. și coaut. (2021)	SUA	27	11.2x11.1x10.7	NR	SOELSC	CAMB
#21	Deo A. și coaut. (2022)	India	74	34.1x29.9x22.8	32.5	HET + SOEB	CAMBL
#22	Vlad N și coaut. (2022)	România	65	35x26x23	13	SOE	CAMBL
#23	Fu L. și coaut. (2022)	China	64	35x33.8x53.8	62	SOE	CAMBL

Legendă: SOE – salpingoovarectomie, CAMB – cistadenom mucinos benign, TM – teratom matur, HET – histerectomie totală, SOEB – salpingoovarectomie bilaterală, OE – omentectomie, CAMBL – cistadenom mucinos borderline, NR – nu este raportat, TB – tumoare Brenner, AE – apendectomie, LDP – limfodisecția pelvisului, SOE LSC – salpingoovarectomie laparoscopică

15, 18], în a treia – 3(13.05%) [5, 8, 21], în a patra – 1(4.3%) [19], în a cincea – 2(8.6%) [4, 14], în a șasea – 4(17.4%) [4, 10, 13, 20], în a șaptea – 6(26.1%) [7, 9, 16, 17, 23, 24], și în a opta – 3(13.05%) observații [6, 12, 22]. Trebuie de remarcat o gamă de vârstă destul de largă, în pofida faptului că TOM sunt considerate a fi observate preponderent de la 20 la 40 de ani [2, 25].

Manifestările clinice ale TOM gigante au inclus: mărirea progresivă a abdomenului [4, 5, 7, 8, 11-20, 23, 24], colaterale venoase pronunțate ale pereților anteriori și laterali ai abdomenului [16, 24], durere și disconfort în abdomen [4, 5, 10, 18, 20-22, 24], dificultăți de respirație [22, 23], simptome gastrointestinale (pirozis, greață, sațietate precoce la mâncare, vome) [4, 12, 13, 18], scădere în greutate până la

cașexie [8, 13, 22], retenție acută urinară [13, 21], constipație [4, 18, 20], ulcere trofice ale peretelui abdominal anterior ca urmare a distensiei excesive [13] și sângerări uterine în postmenopauză [20]. Câteva observații descriu dezvoltarea hidronefrozei unilaterale sau bilaterale pe fundalul TOM masive [11, 14, 15]. Durata anamnezei în TOM gigante a variat de la 2 luni la 7 ani [4-6, 8, 11-15, 17, 22, 23]. Prin excepție, mesajul lui Pilone V. și coaut. (2018) prezintă un caz de TOM gigantă asimptomatică detectată incidental în timpul examinării de rutină prin ultrasonografie (USG) a organelor abdominale [9].

Markerii oncologici (CA19-9, CA-125, CEA, AFP, β-HCG) în TOM gigante au fost fixați în intervalul normal [4, 6, 8, 9, 12, 18] și, în unele cazuri, o creștere a CA-125 de

la 50 la 298 U/ml [10, 13-15, 17, 19, 22, 24], CA 19.9 de la 54 la 5029 U/ml [15, 19, 22-24] și CEA – 115.9 U/ml și 117.5 U/ml [14, 15].

Conform datelor USG în TOM gigante, în cavitatea abdominală se determină o formațiune lichidiană de dimensiuni mari multicamerală cu zone dintr-o componentă solidă, în unele cazuri ocupă întreaga sau aproape întreaga cavitate abdominală [4-9, 12, 13, 15, 18, 20-24]. Pentru o caracterizare mai completă a formațiunilor (originea, mărimea) s-au folosit metode radiologice suplimentare. Astfel, la tomografia computerizată, aceste tumori au fost vizualizate ca o formațiune chistică cu multe septuri în cavitate, cu compresie și deplasare a organelor abdominale adiacente și probabil provenind dintr-una dintre anexele uterine [4-6, 8, 10, 12, 14, 20, 21, 23, 24]. Cu toate acestea, în unele cazuri, nu a fost posibilă stabilirea originii masei abdominale gigante pe baza ecografiei și TC [9, 18, 19]. Uneori, pentru diagnosticarea TOM gigante, s-a folosit imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), care a vizualizat o formațiune lichidiană multicamerală cu o componentă mucinoasă [11, 15].

La efectuarea intervenției chirurgicale, se recomandă ca pacienta să fie poziționată pe masa de operație pe o parte pentru a preveni comprimarea venei cave inferioare [16, 17, 19, 24]. Pentru a preveni sindromul de decompresie, un șir de autori au folosit drenajul percutanat preoperator al TOM gigante cu evacuarea fracționată a conținutului tumoral și monitorizarea parametrilor hemodinamici [8]. Pentru a preveni scurgerea conținutului mucinos din cavitatea TOM în timpul decompresiei intraoperatorii, s-a propus efectuarea unei puncții printr-un film transparent autoadeziv [11]. Trebuie menționat că modul optim de evacuare intraoperatorie a conținutului din TOM gigante ar trebui considerat ca fiind de 0,5 - 1 L/min [17] și a durat 50 de minute din timpul operator [14]. Două rapoarte indică faptul că, după evacuarea a 51 L și 60 L de lichid seromucinos din cavitatea TOM gigante, au fost observate tulburări hemodinamice, care au necesitat terapie cardi tonică [19, 24], precum și reintubare și ventilație mecanică prelungită din cauza insuficienței respiratorii [24].

În tratamentul chirurgical al TOM gigante, se preferă laparotomia mediană pentru a preveni pătrunderea conținutului mucinos al tumorii în cavitatea abdominală liberă [4, 6, 9, 19, 20, 23]. Numai în două cazuri, Persano G. și coaut., (2018) au folosit laparotomia transversală Kustner pentru TOM gigante la adolescenți [11]. Mai mult, Pulvino JS. și coaut. (2021) au raportat despre utilizarea cu succes a tehnologiilor laparoscopice în tratamentul chirurgical al TOM gigante [21].

Volumul intervenției chirurgicale pentru TOM gigantă variază de la salpingo-ovarectomie (SOE) – 14(63.6%)

[4-8, 11, 13, 15, 18, 19, 21, 23, 24] până la histerectomie totală (HET) cu anexectomie bilaterală – 8(36.4%) [4, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 22]. Într-un număr de cazuri, intervenția chirurgicală pentru TOM gigante a fost suplimentată cu apendicectomie [6, 17], rezecția unei secțiuni a intestinului [12] și omentectomie parțială/totală [4, 6, 9, 17]. Trebuie menționat că limfadenectomia pelvină a fost descrisă doar într-un caz [17]. Atunci când se alege volumul intervenției chirurgicale pentru TOM gigante, este unanim acceptat că intervenția ovaromenajantă este justificată la pacientele de vârstă reproductivă, fără riscul creșterii recurenței tumorii [11, 15, 18, 21, 25].

Dimensiunea maximă medie a TOM gigante a fost de 42.1±4.1 cm și a variat în intervalul de la 11.2 cm [21] la 80 cm [12]. Greutatea macropreparatelor înlăturate a fost în medie de 34.5±9.1 kg și acest indicator a variat între 6 kg [6] și 80 kg [16].

În perioada postoperatorie, decesul a fost observat într-un caz (4.5%) ca urmare a insuficienței multiple de organe și a necrozei masive a peretelui abdominal anterior [14].

Din punct de vedere morfologic, tumorile mucinoase ale ovarului sunt împărțite în trei categorii: benigne (TOMB), borderline (TOMBL) și maligne (adenocarcinoame mucinoase) [1, 3, 25]. Conform lui Zhang Y. și coaut. (2020).) în analiza a 513 cazuri cu tumori mucinoase ale ovarului, s-a constatat că TOMB au fost observate în 75%, TOMBL – 14% și maligne – în 5% din cazuri [25]. Mai mult ca atât, aceste tumori se caracterizează prin două variante morfologice: endocervical și intestinal [1-3]. Examenul histopatologic a TOM gigante a stabilit că în 14(63.6%) cazuri s-a înregistrat TOMB [5-8, 11-14, 17-21], iar TOMBL – în 8(36.4%) cazuri [4, 9, 10, 15, 22-24], în 2(9.5%) cazuri, examenul histopatologic final a evidențiat incidental tumori sincrone la nivelul ovarului ipsilateral – teratom matur [8] și tumora Brenner [10].

Rezultatele la distanță după intervenția chirurgicală pentru TOM gigante sunt prezentate doar în cazuri sporadice și, cu toate acestea, este indicat că la un termen de supraveghere de la 2 luni până la 5 ani, pacienții sunt asimptomatici și nu au fost observate recidive tumorale [4, 11, 13, 15, 16, 23, 24].

Concluzii

Astfel, TOM gigante sunt o patologie destul de rară, cu o gamă largă de manifestări clinice. În unele cazuri, acestea sunt însoțite de o creștere a markerilor tumorali și astfel simulează neoplasmul malign al ovarului. În tratamentul chirurgical al TOM gigante, ar trebui să se acorde preferință intervențiilor chirurgicale ovaromenajante la pacientele de vârstă reproductivă.

Bibliografie

1. Mills AM, Shanes ED. Mucinous ovarian tumors. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(2):565-585. doi:10.1016/j.path.2019.01.008
2. Marko J, Marko KI, Pachigolla SL, Crothers BA, Mattu R, Wolfman DJ. Mucinous neoplasms of the ovary: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2019;39(4):982-997. doi:10.1148/rg.2019180221

3. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(6):389. doi:10.1007/s11912-014-0389-x
4. Mitragkas P, Synekidou E, Hatzimisios K. Giant ovarian mucinous borderline tumors. A report of two cases and literature review. *Maedica (Bucur).* 2021;16(4):743-746. doi:10.26574/maedica.2020.16.4.743
5. Craen AM, Lebowitz D, Amico K, Ganti L. Mucinous cystadenoma causing abdominal distension: A case report. *Cureus.* 2018;10(11):e3657. Published 2018 Nov 30. doi:10.7759/cureus.3657
6. Moyon MA, León DA, Aguayo WG, et al. Giant ovarian mucinous cystadenoma, a challenging situation in resource-limited countries. *J Surg Case Rep.* 2019;2019(12):rjz366. Published 2019 Dec 9. doi:10.1093/jscr/rjz366
7. Yeika EV, Efié DT, Tolefac PN, Fomengia JN. Giant ovarian cyst masquerading as a massive ascites: a case report. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):749. Published 2017 Dec 19. doi:10.1186/s13104-017-3093-8
8. Barghi A, Wu M, Nguyen V, Osgood R, Ghosh A. Minimally invasive drainage of a giant ovarian mucinous cystadenoma associated with a mature cystic teratoma. *J Surg Case Rep.* 2018;2018(11):rjy322. Published 2018 Nov 30. doi:10.1093/jscr/rjy322
9. Pilone V, Tramontano S, Picarelli P, et al. Giant mucinous ovarian borderline tumor. A good lesson from an asymptomatic case. *Int J Surg Case Rep.* 2018;50:25-27. doi:10.1016/j.ijscr.2018.07.016
10. Dougherty D, Onyemkpa C, Engel M, Oyasiji T. A case report of an incidental Brenner tumor found after resection of a large ovarian mucinous neoplasm. *Int J Surg Case Rep.* 2018;49:40-43. doi:10.1016/j.ijscr.2018.05.007
11. Persano G, Severi E, Cantone N, Incerti F, Ciardini E, Nocchioli B. Surgical approach to giant ovarian masses in adolescents: technical considerations. *Pediatr Rep.* 2018;10(3):7752. Published 2018 Sep 25. doi:10.4081/pr.2018.7752
12. Akhras LN, Akhras LN, Farooq S, AlSebay L. A 27-kg giant ovarian mucinous cystadenoma in a 72-year-old postmenopausal patient: A case report. *Am J Case Rep.* 2019;20:1601-1606. Published 2019 Nov 1. doi:10.12659/AJCR.917490
13. Alobaid A, Elamir H, Abuzaid M, Abu-Zaid A. An extremely giant ovarian mucinous cystadenoma. *Gulf J Oncolog.* 2019;1(29):83-86.
14. Gwanzura C, Muyotcha AF, Magwali T, Chirenje ZM, Madziyire MG. Giant mucinous cystadenoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):181. Published 2019 Jun 14. doi:10.1186/s13256-019-2102-z
15. Watanabe S, Nagashima S, Onagi C, et al. Treatment strategy for pediatric giant mucinous cystadenoma: A case report. *Pediatr Rep.* 2019;11(3):8190. Published 2019 Sep 24. doi:10.4081/pr.2019.8190
16. Weinberg L, Fink M, Tan CO, Miles LF. Haemodynamic and respiratory changes following surgical resection of a giant ovarian cystadenoma. *BMJ Case Rep.* 2019;12(12):e232139. Published 2019 Dec 10. doi:10.1136/bcr-2019-232139
17. Cai S, Dai R, Mi J, Wang S, Jiang Y. Perioperative management of a patient with a giant ovarian tumor: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(41):e22625. doi:10.1097/MD.00000000000022625
18. Leite C, Barbosa B, Santos N, Oliveira A, Casimiro C. Giant abdominal cyst in a young female patient: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;72:549-555. doi:10.1016/j.ijscr.2020.06.085
19. Moon AS, DeAngelis AM, Fairbairn M, et al. Removal of 132-pound ovarian mucinous cystadenoma: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20906738. Published 2020 Apr 27. doi:10.1177/2050313X20906738
20. Somagutta MR, Luvsannyam E, Jain MS, et al. A rare case of massive ovarian mucinous cystadenoma with postmenopausal bleeding. *Cureus.* 2020;12(9):e10198. Published 2020 Sep 2. doi:10.7759/cureus.10198
21. Pulvino JS, Resnick E, Wax JR. Ovarian mucinous cystadenoma causing acute urinary retention. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(6):614-616. doi:10.1002/jcu.22998
22. Deo A, Shrivastava D, Shanoo A. Giant borderline mucinous cystadenoma: A distressing scenario. *Cureus.* 2022;14(4):e23968. Published 2022 Apr 8. doi:10.7759/cureus.23968
23. Vlad N, Tărcoveanu E, Axentioi AM, Varlot S, Bătrineac V, Crumpei F, Rusu A, Delia F, Ciobanu D. Tumors in the pandemic era: giant ovarian mucinous cystadenoma. *Journal of Surgery.* 2022;18(2):148-156.
24. Fu L, Ren F, Ma X, et al. Postmenopausal giant ovarian tumor: a rare case report and literature review. *Menopause.* 2022;29(8):993-998. doi:10.1097/GME.0000000000002002
25. Zhang Y, Li C, Luo S, et al. Retrospective study of the epidemiology, pathology, and therapeutic management in patients with mucinous ovarian tumors. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820946423. doi:10.1177/1533033820946423

Recepționat – 14.02.2023, acceptat pentru publicare – 07.04.2023

Autor corespondent: Ana Mișina, e-mail: anna_mishina@mail.ru

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Mișina A, Velenciuc L, Crivceanscaia E, Petrovici V. Chistadenom mucinos ovarian gigant [Giant ovarian mucinous cystadenoma]. *Arta Medica.* 2023;86(1):67-71.

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

1. Currently, **Arta Medica** publishes original articles, meta-analysis articles, review articles, surgical technique articles, clinical cases, letter to the editors, as well as, by invitation only, protocols, reports, debates, editorials and editorial comments, in the fields of medicine and health, in English, Romanian and Russian languages.

2. The **manuscript** should be sent electronically, by registering on the official website of the **Arta Medica** journal (<https://artamedica.md/>), by the corresponding author, completing the Authorship Statement Form and the License Agreement. Authors are requested to visit our website <https://artamedica.md/> and strictly follow the instructions in the Publication Ethics and Malpractice Statement.

3. **All works must be carried out as follows:**

- a. **Manuscripts** should be typed in A4 format, 1.5 line spacing, with 2.0 cm page margins, Times New Roman 12 character format, OpenOffice, Microsoft Word or RTF format file.
- b. The **original article** (presents new and original scientific findings, explains research methodology and provides studies) should be less than 16 pages and should include Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Conclusion and be followed by no more than 40 references.
- c. The **literature review article** (provides an overview of a field or topic, synthesizes previous research) should not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.
- d. The **title page** should include the names and surnames of all authors, their academic titles, the name of the department and institution where the work originated, and the corresponding author's telephone number and e-mail address.
- e. The **abstract** should be written on the title page and limited to 220 - 240 words. It should include 4 parts: Introduction, Material and methods, Results, Conclusions. It should be factual and free of abbreviations, except for SI units of measurement. The abstract should end with 3 - 6 keywords. It must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English, respectively) and translated in English (not applied for articles in English).
- f. **Tables and figures** must be typed, numbered consecutively and followed by an explanatory text (legend). They also need to be mentioned in the text. Figures that need to highlight a comparison or details are published in color. Figure resolutions must be at least 300 dpi for color images, and at least 1000 dpi for linear or monochromatic drawings.
- g. **References** should be listed in the order in which they appear in the text, and the corresponding numbers should be inserted in the text, in square brackets, in the appropriate places. Please use the AMA citation style for your articles. The reference list must contain more than 50% articles in Scopus or WoS, more than 80% - with DOI and no more than 30% from monographs or conference abstracts. References must follow the general format presented in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.3.g. For additional information on correct reference wording, visit the following link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Cyrillic references should be translated into Latin using the American Library Association and Library of Congress Romanization Tables. Immediately after the transliteration, the English translation of the title should follow in square brackets. For example: Давыдов М.И., Акчурун Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (In Russ.)]

4. The photos, drawings will be of good and very good quality, being scanned at a resolution of 300 dpi in TIFF format.

5. Articles that do not meet the requirements mentioned above will be returned to the authors for the necessary changes.

6. For additional information, visit the journal's website <https://artamedica.md/> or contact the journal's editorial office at (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 and by e-mail: info@artamedica.md