

et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. In: Gut, 2007, 56(3), p. 343-350.

15. Sosa A. de J., Byarugaba D. K., Amabile-Cuevas C. F. et al. Antimicrobial Resistance in Developing Countries, DOI 10.1007/978-0-387-89370-9, Springer Science+Business Media, LLC 2010, 554 p.

16. Taylor C.J., Mahenthiralingam E. Functional foods and pediatric gastro-intestinal health and disease. In: Ann. Trop. Paediatr., 2006, 26(2), p. 79-86.

17. Timoșco M. Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău, 2005, 172p.

18. Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona, Bogdan Victoria. Starea de dismicrobism intestinal - factor amenințător în sănătate. În: Sănătate Publică și Management în Medicină, 2012, 44 (5), p. 141-144.

19. Velciu A., Timoșco M., Sainsus N. Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiții de maternitate. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău, 2004, V. 1. Ed.5, p. 508-512.

20. Иванова Е.И., Рычкова Л.В. Распространение и патогенный потенциал гемолитических эшерихий в кишечном биоценозе детей. В: Инфекционные болезни, 2017, том 15, приложение 1, с.111.

21. Михайлова Л.В. Факторы персистенции эшерихий, колонизирующих кишечник людей, страдающих дисбактериозом. В: Наука и образование в XXI веке. АР-Консалт Москва 2014. Сб. научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 30 декабря 2013 г. Часть I, с. 111-113.

22. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006, 590с. ISBN 5-299-00319-6.

23. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В: Национальная программа оптимизации и вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз Педиатров России. М, 2010, с.39-42.

© Maria Manceva, Lilia Sinițina

Maria Manceva, Lilia Sinițina  
**PARTICULARITĂȚI MORFOPATOLOGICE ALE COMPLEXELOR PLACENTARE  
ASOCIATE NAȘTERII PREMATURE CU RETARD DE DEZVOLTARE  
INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

**MORPHOPATHOLOGICAL PARTICULARITIES OF PLACENTA COMPLEXES ASSOCIATED WITH PREMATURE DELIVERY WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF THE FETUS**

**Key words:** Intrauterine Growth Retardation (IUGR), premature birth, mifepristone, misoprostol.

**Objective** of the study was to evaluate the morphopathological features of the placental complex in women with a syndrome of intrauterine growth retardation, depending on the method of labor pre-induction.

**Study design:** *The study included 53 placentas from patients with IUGR who gave birth at the age of 28-36 + 6 weeks of pregnancy. All cases were divided into 3 groups depending on the method of pre-induction of labor: Group I basic - 15 placentas from patients with IUGR, where maternal pre-induction was performed by mifepristone, II comparison group - 15 placentas from patients with IUGR, in which pre-induction of labor was performed misoprostol, III control group-23 placentas from patients with IUGR who gave birth spontaneously.*

**Results:** *Finding in placental complexes damaging changes in the case of premature births with fetal growth retardation syndrome in all three lots (with pre-induction of mifepristone, misoprostol and spontaneous delivery) were manifested by high indices of  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  and  $0,87 \pm 0,07$ , respectively, but without statistical certainty between the lots ( $p > 0.05$ ).*

**Conclusion:** *The methods used for pre-induction do not have a damaging effect on the functional state of the placenta.*

МОРФОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ  
С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

**Ключевые слова:** Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП), преждевременные роды, мифепристон, мизопроустол.

**Цель исследования:** оценить морфопатологические особенности плацентарного комплекса у женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода в зависимости от метода преиндукции родов.

**Дизайн исследования:** В исследование включены 53 плаценты от пациенток с СЗВУРП родивших на сроке 28-36 + 6 недель беременности. Все случаи были разделены на 3 группы в зависимости от метода преиндукции родов: I группа основная – 15 плацент от пациенток с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мифепристоном, II группа сравнения - 15 плацент от пациенток с СЗВУРП, у которых преиндукция родов была проведена мизопроустолом, III группа контроля-23 плаценты от пациенток с СЗВУРП, которые родили самопроизвольно.

**Результаты:** Обнаруженные в плацентарных комплексах повреждающие изменения в случае преждевременных родов с синдромом задержки роста плода во всех трех группах (с преиндукцией родов мифепристоном, мизопроустолом и самопроизвольными родами) проявлялись высокими показателями  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  и  $0,87 \pm 0,07$ , соответственно, однако без статистической достоверности между лотами ( $p > 0,05$ ).

**Заключение:** Используемые для преиндукции методы не оказывают повреждающего действия на функциональное состояние плаценты.

**Actualitate.** Problema pregătirii pentru naștere, a declanșării nașterii înainte de termen la graviditatea cu evoluție complicată, la care se referă RDIUF la termen prematur de sarcină, este foarte actuală [1, 3, 6]. Acest fapt este condiționat de un șir de circumstanțe cum ar fi: căile de naștere biologic nepregătite; creșterea frecvenței anomaliilor contractiilor uterine; pericolul instalării hipoxiei intrauterine a fătului și, ca urmare, sporirea numărului operațiilor obstetricale, a traumatismelor obstetricale și neonatale. Creșterea frecvenței patologiei somatice preexistente precum și îmbunătățirea diagnosticului prenatal i-a determinat pe specialiști să pledeze pentru declanșarea nașterii pretermen [2, 4, 5].

**Scopul studiului** vizează elucidarea particularităților morfopatologice în complexe placentare din nașteri premature cu RDIUF în funcție de metoda de preinducție a nașterii.

**Materiale și metode.** Explorările morfologice s-au efectuat în cazul a 53 complexe placentare, acestea fiind repartizate în 3 loturi: lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ,  $n=15$  cazuri), ce a inclus complexe placentare recoltate de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriстон; lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ,  $n=15$  cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii misoprostol; și lotul III (de control,  $n=23$  cazuri), ce a inclus complexe placentare de la mame la care nașterea a survenit spontan. S-au utilizat metode de morfometrie (organometrie, macrometrie) și investigații histologice. S-au prelevat câte 3-4 probe tisulare, care se fixau în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform standardului morfopatologic utilizând rețeaua de histoprocésare „DIAPATH” și colorația automatizată „Rafaello”. La etapa de colorație s-a utilizat metoda hematoxilina-eozină (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat pe secțiuni în serie, la microscopia convențională

cu utilizarea microscopului Micros. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Analiza statistică prin metoda variațională s-a efectuat în baza datelor histomorfologice obținute prin testarea a 2-3 secțiuni în câmpul de vedere  $\times 20$ , utilizându-se pachetul de Soft STATISTICA 7.0. al companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006.

**Rezultatele studiului.** Investigația macroscopică organometrică a stabilit că în lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ), ce a inclus complexe placentare aparținând mamelor care au folosit pentru preinducția nașterii mifepriстон, greutatea medie a placentei a constituit  $316,7 \pm 17,7$  g; în lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ), ce a inclus complexe placentare de la mame care au folosit pentru preinducția nașterii misoprostol, greutatea medie a placentei a constituit  $301,3 \pm 16,7$  g, iar în lotul III (de control), ce a inclus complexe placentare provenind de la mame la care nașterea a survenit spontan –  $321 \pm 12,4$  g, fără diferențe statistice între loturi ( $p > 0,05$ ) (Figura 1.).

De menționat că în loturile studiate s-au atestat câte 1-2 placente hipoplazice și placentopatii malformative în formă de inserție patologică a cordonului ombilical, așa ca inserția periferică, marginală și velamentoasă, după cum urmează: în lotul I (de cercetare  $L_{1A}$ ) – 5 (33,3%), în lotul II (de cercetare  $L_{1B}$ ) – 6 (40,0%) și în lotul 3 (de control) – 10 (43,5%).

Cercetările histopatologice ale complexelor placentare în loturile examinate au pus în evidență un șir de particularități cu implicarea diferitelor structuri morfofuncționale.

O particularitate evidentă atestată în placa corioamniotală placentară este ectazia rețelei vasculare arteriale, care uneori era asociată cu calcifiere focală a peretelui vascular și congestie vasculară (Figura 2) și manifesta o intensitate variată în loturile cu preinducție a nașterii și în lotul de control.

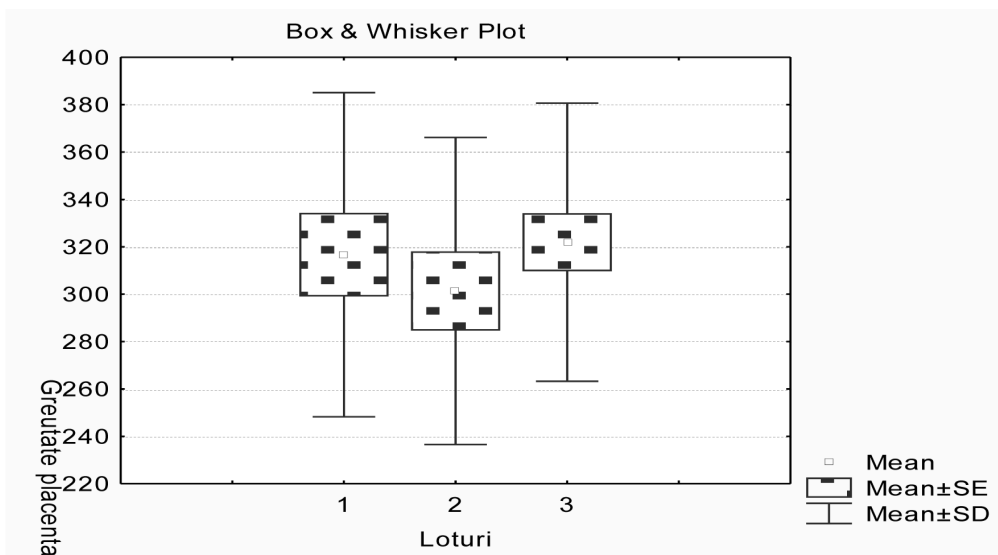


Fig. 1. Date comparative ale greutății placentare în cazul retardului de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde 1 – lotul de cercetare  $L_{1A}$ , 2 – lotul de cercetare  $L_{1B}$  și 3 – lotul de control.



Fig. 2. Dilatarea rețelei arteriale cu calcifierea zonală a peretelui vascular în membrana corioamniotală placentară.  $\times 25$  Colorație H&E

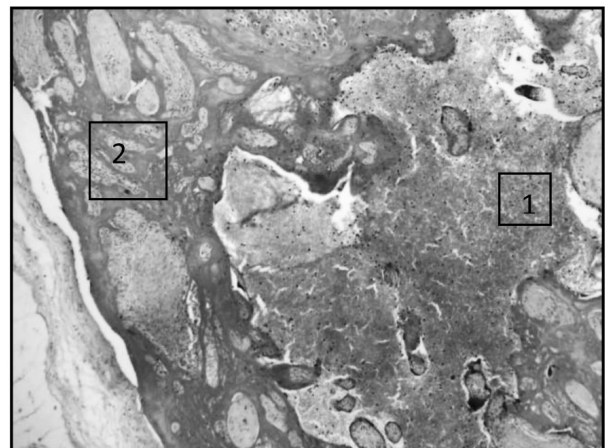


Fig. 3. Aneurism intervilos (1) cu infarct ischemic perifocal (2).  $\times 25$  Colorație H&E.

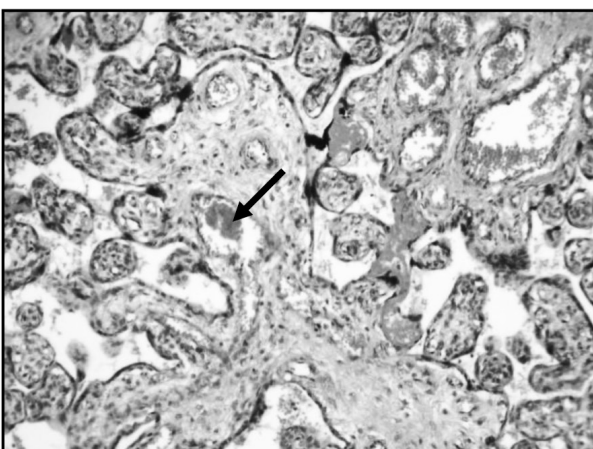


Fig. 4. Microaneurism cu dilatarea rețelei venoase în vilozitățile adiacente.  $\times 75$  Colorație H&E

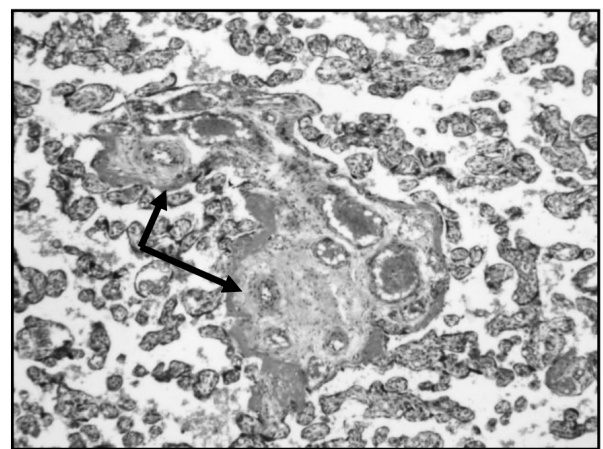


Fig. 5. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă în vilozitate intermediară.  $\times 25$  Colorație H&E.

Nu în ultimul rând, puteau fi decelate modificări displazice hipertrofico-stenozante ale rețelei vasculare fetale, mai evidente în lotul de cercetare L<sub>1A</sub>, preponderent în vilozitățile de calibru mare circumscrise pe alocuri de un strat dens de fibrinoid, secundate de angiectazie venoasă în rețeaua vasculară adiacentă (Figura 4.). Frecvent s-au stabilit trombi de fibrină intravasculari cu migrarea compensatorie subepitelială a colateralelor vasculare, contribuind astfel la ameliorarea funcționabilității barierei fetoplacentare (Figura 5). Uneori, puteau fi atestate, în aceeași vilozitate corială, atât particularități hipertrofico-stenozante, cât și trombotico-obliterante asociate cu depuneri marcante de fibrinoid (Figura 6).

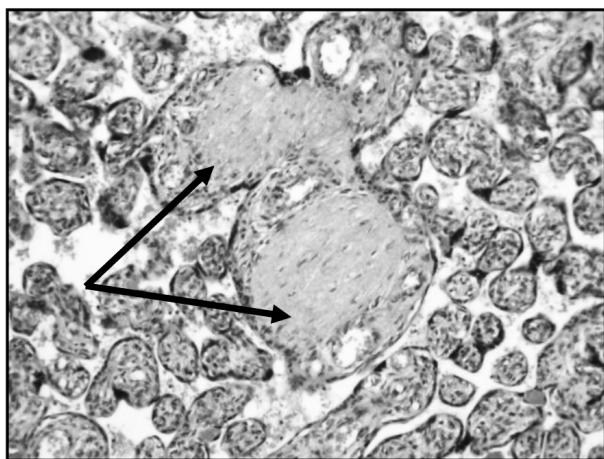


Fig. 6. Trombi de fibrină în rețeaua vasculară fetală cu deplasarea compressivă spre periferie a vaselor funcționale.  $\times 100$ . Colorație H&E.

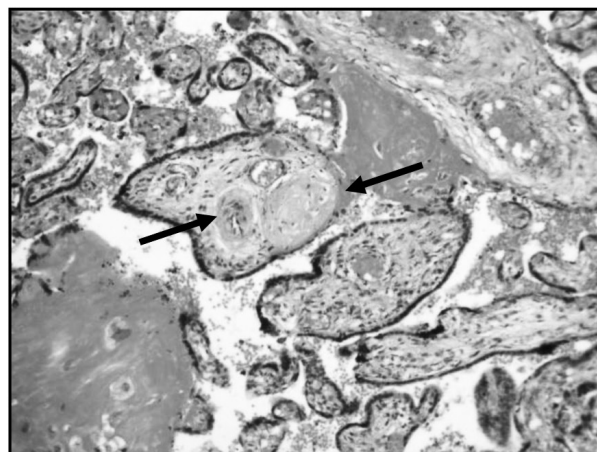


Fig. 7. Arteriopatie hipertrofico-stenozantă ( $\rightarrow$ ) asociată cu trombi de fibrină intravasculari ( $\leftarrow$ ).  $\times 100$ . Colorație H&E.

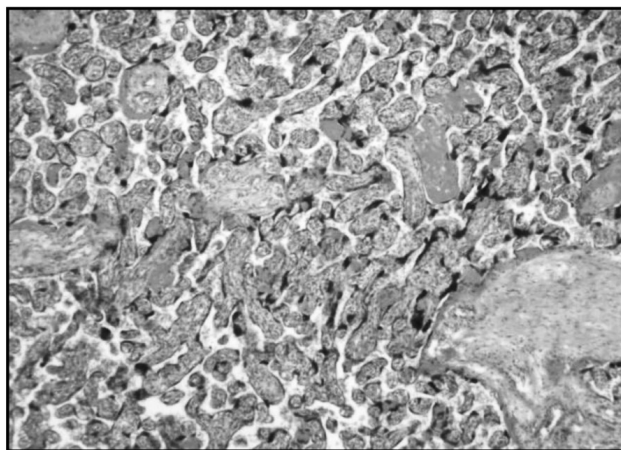


Fig. 8. Reacție sclerogenă a stromei vilare, depuneri de fibrinoid cu proliferarea în muguri a sincițiului și formarea unor microvilozități.  $\times 25$ . Colorație H&E.

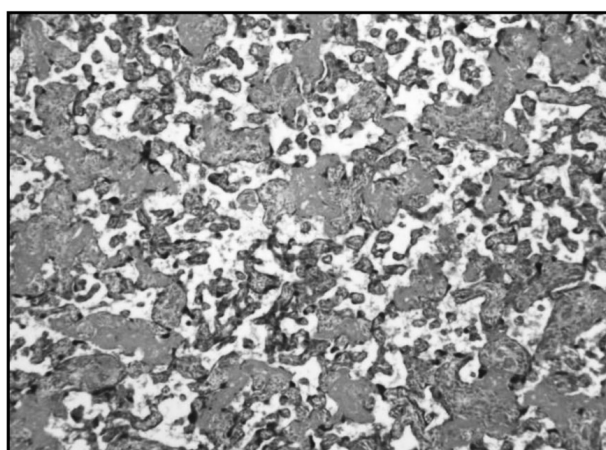


Fig. 9. Depuneri abundente de fibrinoid cu procese de necroză epitelială și proliferare a sincițiului.  $\times 75$ . Colorație H&E.

Uneori, modificările atestate erau însoțite de un edem pronunțat al corioamniionului vilar intermediar care, pe alocuri, era manifestat prin hidropizie stromală vilară însoțită de congestie vasculară marcantă în rețeaua fetală deplasată pronunțat spre periferie și

Totodată, se atestau depuneri de fibrinoid de diversă intensitate, ce erau însoțite de o reacție sclerogenă a stromei vilare și/sau necroză a epitelului vilar, reducerea considerabilă a spațiului intervilar, în prezența proliferării în muguri a sincițiului, pe alocuri cu neoformarea compensatorie a unor microvilozități coriale, acestea fiind mai accentuate în loturile de cercetare L<sub>1A</sub> și de control (Figura 6). În cadrul modificărilor lezionale atestate în loturile cercetate, se înscrie și calcifierea de diversă intensitate a diferitelor elemente structurale placentare, cu predominare în membrana bazală deciduală și vilozitățile de ancoră subiacente, cu proliferarea compensatorie focală a sincițiului în zonele limitrofe (Figura 7).

aglutinare focală a unor vilozități de calibru mic (Figura 8).

O altă particularitate evidentă în toate loturile studiate este relevarea în complexe placentare a leziunilor inflamatorii, atestate în 73,6% din cazuri, cu pre-

valarea tipului ascendent de contaminare, manifestate prin infiltrarea de divers grad de intensitate și răspândire a complexului placentar cu granulocite, adesea cu prezența trombovasculitelor și edemului (Figurile 10-13).

Astfel, complexitatea modificărilor atestate histologic ne demonstrează prezența în complexele placentare din loturile cercetate cu RDIU fetal a unei game lezionale vaste după etiologie, caracter și răspândire, ce caracterizează placentopatia cu efect clinic tardiv

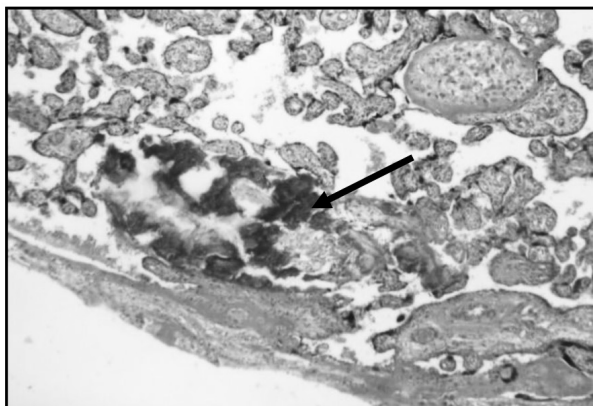


Fig. 10. Calcifiere focală cu implicarea membranei deciduale bazale și a vilozităților coriale adiacente.  $\times 75$ . Colorație H&E

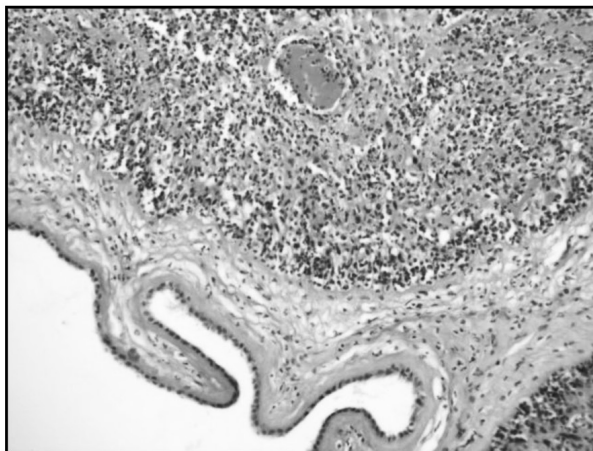


Fig. 12. Corioamnionită difuză parietală leucocitară cu trombo-vasculite solitare.  $\times 75$ . Colorație H&E.

Așadar, complexele placentare din nașteri premature cu RDIUF manifestă particularități vasodilatative, inclusiv anevrismale, trombotice, displazice în formă de angiopatie hipertrofico-stenozantă, ischemice și inflamatorii, reflectând manifestările placentopatiei cu fenomene compensatorii de diversă intensitate. Procesul inflamator atestat la un nivel înalt (73,6% din cazuri) poate fi apreciat drept un factor lezional prezent în complexele placentare cu impact în evoluția placentopatiei.

manifestată, în special, prin disfuncții circulatorii compensate, evaluate la diferite nivele ale complexului placentar, cu impact în creșterea intrauterină a fătului.

Analiza statistică variațională a stabilit că leziuni histopatologice au fost atestate în toate loturile supuse studiului, constituind în lotul 1 –  $0,7 \pm 0,1$ ; în lotul 2 –  $0,8 \pm 0,1$  și în lotul 3 –  $0,87 \pm 0,07$ , fără diferență statistică între loturi ( $p > 0,05$ ) (Figura 14).

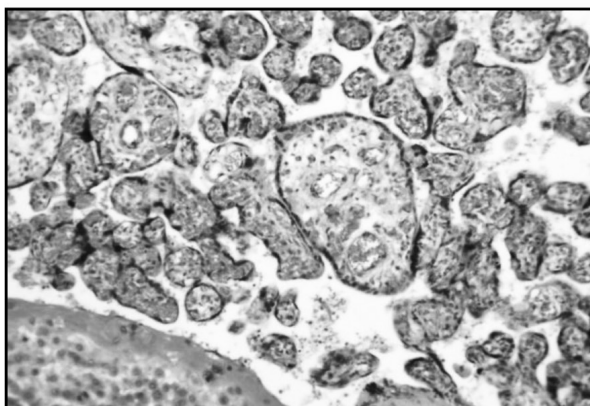


Fig. 11. Vilozități intermediare cu hidropizia stromei și „angiomatoză” compensatorie.  $\times 100$ . Colorație H&E

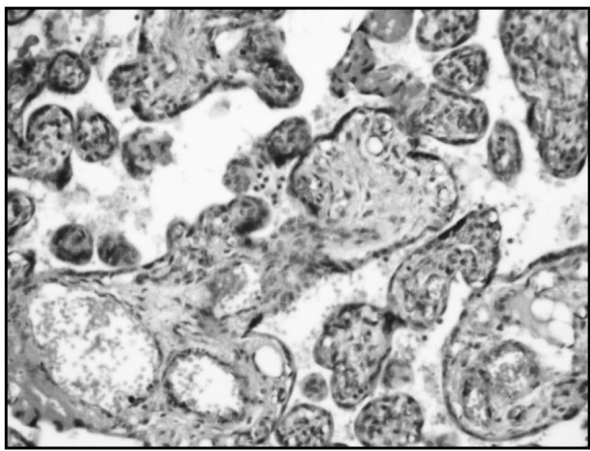


Fig. 13. Intervilită leucocitară perivilară în afecțiunea inflamatorie de tip ascendent.  $\times 100$ . Colorație H&E.

### Concluzii

1. Particularitățile morfopatologice atestate atât în loturile cu aplicarea de metode diferite de preinducție a nașterii (utilizarea remediilor *mifepriston* și *misoprostol*) cât și în lotul de control (naștere spontană) indică prezența în complexele placentare a placentopatiei cu efect clinic tardiv soldate cu RDIUF ce evoluează cu disfuncții compensate ale circulației utero-placentare și fetoplacentare.

2. Modificările lezionale atestate în complexele



Fig. 14. Date comparatve ale leziunilor histopatologice în complexele placentare provenite de la mame cu retard de dezvoltare intrauterină al fătului născut prematur în funcție de loturi, unde 1 – lotul de cercetare  $L_{1A}$ , 2 – lotul de cercetare  $L_{1B}$  și 3 – lotul de control.

placentare din nașteri premature cu RDIUF în loturile care au folosit pentru preinducția nașterii *mifepriston*, *misoprostol* și fără preinducerea nașterii manifestau indici sporți de  $0,7 \pm 0,1$ ;  $0,8 \pm 0,1$  și  $0,87 \pm 0,07$ , respectiv, dar care nu prezintă diferență statistică veridică între loturi ( $p > 0,05$ ), cu certitudine pledează pentru faptul că metodele utilizate în preinducerea nașterii nu au un impact defavorabil asupra funcționalității structurilor placentare.

#### Bibliografie

1. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Dec;23(6):751-64.
2. Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, Maina V, Martinelli A, Calabrese S, Cetin I. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta.* 2012 Dec;33(12):1039-44.
3. D. Di Martino, F. Fuse, L. Avagliano, V. Sterpi,

T. Izzo, D. Casati, G. Bulfamante, E. Ferrazzi Placental histology and sFlt-1/PIGF ratio in intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* Volume 50, Issue S1 2017 Pages 48–49.

4. Daayana S, Baker P, Crocker I. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Dec;11(8):545-52.

5. Wilkins-Haug L., Quade B., Morton C.C., Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. In: *Prenat Diagn.*, 2006, no. 26, p. 428-432.

6. Xu H, Pausch H, Venhoranta H, Rutkowska K, Wurmser C, Rieblinger B, Flisikowska T, Frishman D, Zwierzchowski L, Fries R, Andersson M, Kind A, Schnieke A, Flisikowski K. **Biol Maternal placenta modulates a deleterious fetal mutation.** *Reprod.* 2017 Aug 1;97(2):249-257.