

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR  
BABES" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL I: ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE**

**BUJORESCU DANIELA-LOREDANA**



**Deslușirea complexității restricției de creștere fetală:  
Perspective asupra managementului și a  
mecanismelor de patologie placentară**

**REZUMAT**

Coordonator științific  
**PROF. UNIV. DR. MOTOC ANDREI**

**Timișoara  
2023**

## REZUMAT

Restricția de creștere fetală (FGR) este o afecțiune complexă cu implicații profunde atât pentru sănătatea mamei, cât și pentru cea a fătului.

Această teză de doctorat își propune să descopere complexitatea FGR prin investigarea diferitelor aspecte legate de managementul acesteia, patologia placentară și rolul ecografiei. Printr-o analiză cuprinzătoare a literaturii existente, această teză oferă o înțelegere aprofundată a definiției, clasificării, prevalenței, etiologiei, fiziopatologiei, manifestărilor clinice, diagnosticului și managementului FGR.

Obiectivele științifice ale acestei cercetări doctorale sunt multiple și cuprind mai multe domenii cheie de investigație. În primul rând, dorim să examinăm influența momentului adecvat al nașterii asupra complicațiilor neonatale la feții cu FGR cu debut precoce. Acest obiectiv urmărește să facă lumină asupra momentului optim pentru naștere, având în vedere impactul acestuia asupra rezultatelor neonatale. În al doilea rând, ne propunem să aprofundăm patologia placentară asociată cu FGR cu debut precoce, cu accent specific pe corelația sa cu preeclampsia. Această investigație urmărește să deslușească relația complexă dintre disfuncția placentară și dezvoltarea FGR cu debut precoce, contribuind la înțelegerea mecanismelor care stau la baza acesteia. În cele din urmă, ne-am propus să stabilim corelații între modificările histopatologice și imunohistochimice ale placentei și apariția nașterii premature în cazurile de FGR. Acest obiectiv are o importanță capitală în înțelegerea legăturilor dintre alterările placentare și rezultatele adverse ale sarcinii.

Partea specială a acestei teze cuprinde trei studii personale independente, fiecare dedicat unor aspecte distincte ale FGR.

Studiul 1 investighează impactul pe care îl are asupra complicațiilor neonatale un moment adecvat al nașterii în cazul FGR cu debut precoce, ghidat de parametrii Doppler.

Acest studiu își propune să evalueze probabilitatea de complicații neonatale în funcție de momentul nașterii la feteșii cu FGR cu debut precoce, utilizând parametrii Doppler ca bază. În special, momentul nașterii pentru cazurile de FGR cu debut precoce este determinat în principal pe baza parametrilor Doppler, luând în considerare meticulos riscurile și beneficiile potențiale pentru nou-născut.

Având în vedere acest obiectiv, s-a efectuat un studiu caz-control la Clinica de Obstetrică a Spitalului Municipal de Urgență din Timișoara în perioada 2018-2022, cuprinzând 205 gravide consecutive diagnosticate cu FGR cu debut precoce. Ulterior, participantele au fost clasificate în două grupuri distincte, respectiv grupul "cazuri" și grupul "control", în funcție de managementul (momentul nașterii) FGR.

Criteriile de includere au fost următoarele:

Includerea a fost după cum urmează:

-Grup de cazuri: 1) Nou-născuți diagnosticați cu FGR cu debut precoce; 2) Nou-născuți extrași la debutul fluxului diastolic inversat pe UA (REDF) (la feteșii cu vârsta sub 30 de săptămâni de gestație) sau la debutul fluxului diastolic absent de UA (AEDF) (la feteșii cu vârsta cuprinsă între 30 și 34 de săptămâni de gestație).

-Grup de control: 1) Nou-născuți diagnosticați cu FGR cu debut precoce; 2) Nou-născuți extrași la parțial unde a-DV absente sau inversate (la feteșii cu vârsta sub 30 de săptămâni de gestație) sau la debutul UA-REDF (la feteșii cu vârsta cuprinsă între 30 și 34 de săptămâni de gestație).

Rezultatele demonstrează că nou-născuții născuți la apariția absenței sau a inversării fluxului diastolic final al arterei ombilicale prezintă o probabilitate redusă de apariție a hemoragiei intraventriculare de gradele III/IV și a displaziei bronhopulmonare. Acest lucru subliniază importanța critică a momentului optim al nașterii în atenuarea complicațiilor neonatale în cazurile de FGR cu debut precoce. Cea mai răspândită anomalie Doppler observată la feteșii cu FGR cu debut precoce a fost absența fluxului diastolic final (AEDF) în artera ombilicală și a fost mult mai frecventă în grupul de cazuri. În plus, feteșii incluși în grupul de control au prezentat o incidență semnificativ mai mare a cardiocografiei anormale.

Rata generală a mortalității neonatale a fost de 2,0% și nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de studiu ( $p = 0,19$ ). În plus, nu s-a observat nicio distincție semnificativă în ceea ce privește ratele hemoragiilor intraventriculare (HIV) de gradele I-II între cele două grupuri ( $p = 0,41$ ). Cu toate acestea, participanții incluși în grupul doi (de control) au prezentat o incidență mai mare a displaziei bronhopulmonare și a hemoragiilor intraventriculare (IVH) de gradele III-IV.

Vârsta gestațională a apărut ca un factor semnificativ care influențează apariția complicațiilor neonatale la copii cu FGR, majoritatea

complicațiilor fiind raportate la cei născuți înainte de 30 de săptămâni de gestație.

În rândul nou-născuților născuți până la 30 de săptămâni de gestație (WG), s-a constatat că hemoragiile intraventriculare de gradele III/IV și displazia bronhopulmonară au fost semnificativ mai frecvente din punct de vedere statistic în grupul de control. În schimb, hemoragiile intraventriculare de gradele I/II au fost observate mai frecvent la feteșii al căror moment al nașterii a fost la debutul AEDF/REDF din artera ombilicală (UA).

Rezultatele analizei univariate de regresie logistică binomială asupra fetușilor născuți sub 30 de săptămâni de gestație (WG) indică faptul că cei incluși în grupul de control au avut de 30 de ori mai multe șanse de a dezvolta displazie bronhopulmonară ( $p = 0,002$ ) și de 14 ori mai multe șanse de a dezvolta HIV de gradele III/IV ( $p < 0,001$ ).

Diferențele în ceea ce privește probabilitatea de a dezvolta IVH de gradele III/IV și displazie bronhopulmonară continuă să fie semnificativ mai mari în grupul de control chiar și după ajustarea pentru vârsta gestațională la naștere.

În plus, un total de 120 de nou-născuți au fost născuți între 30 și 34 de săptămâni de gestație (SG). Dintre acești nou-născuți, nu au fost raportate decese neonatale, displazie bronhopulmonară sau cazuri de enterocolită necrozantă. Cu toate acestea, 31 de nou-născuți au prezentat hemoragie intraventriculară, 29 dintre aceștia fiind clasificați în gradele I/II, iar restul de 2 în gradele III/IV. În special, s-a constatat că hemoragia intraventriculară de gradele I/IV a fost semnificativ mai frecventă din punct de vedere statistic la nou-născuții născuți la apariția absenței fluxului end-

diastolic în artera ombilicală ( $p < 0,0001$ ). În plus, hemoragia intraventriculară de gradele III/IV a apărut exclusiv în rândul nou-născuților incluși în grupul de control (cei născuți după apariția fluxului end-diastolic inversat în artera ombilicală).

Rezultatele regresiei logistice univariate au arătat că probabilitatea de a dezvolta hemoragie intraventriculară de gradele I/II a fost de 7,76 ori mai mare în rândul nou-născuților a căror naștere a fost întârziată în momentul apariției fluxului inversat (REDF) pe artera ombilicală (UA), comparativ cu cei născuți în momentul apariției fluxului absent al diastole (AEDF). Mai mult, analiza de regresie logistică multivariată a demonstrat o probabilitate de 14 ori mai mare de a dezvolta IVH de gradele I/II la sugarii incluși în grupul de control, chiar și după ajustarea pentru vârsta gestațională.

În concluzie, nou-născuții cu vârsta gestațională mai mică de 30 de săptămâni, născuți în prezența fluxului diastolic final absent sau inversat al arterei ombilicale (AEDF/REDF), înainte de apariția unei a absente sau inversate a ductus venosus (DV), prezintă o probabilitate redusă de a dezvolta hemoragie intraventriculară de gradele III/IV și displazie bronhopulmonară. Având în vedere progresele semnificative în îngrijirea neonatală a nou-născuților prematuri, constatările noastre susțin concluzia că momentul optim pentru nașterea nou-născuților cu GA mai mică de 30 de săptămâni și FGR cu debut precoce este la apariția UA-AEDF/REDF. În plus, pentru sugarii cu FGR cu GA mai mare de 30 de săptămâni, nașterea la apariția UA-AEDF este asociată cu un risc scăzut de complicații neonatale timpurii în comparație cu sugarii a căror naștere a fost amânată până la apariția UA-REDF.

Studiul 2 analizează patologia placentară în FGR cu debut precoce, cu un accent specific pe asocierea acesteia cu preeclampsia.

Obiectivul acestui studiu a fost de a efectua o examinare histopatologică (HP) a patologiei placentare în cazul sarcinilor afectate de restricție de creștere fetală (RCC) cu debut precoce, cu un accent specific pe efectuarea unei analize comparative între cohortele cu și fără preeclampsie (PE).

Pentru a atinge acest obiectiv, a fost efectuat un studiu transversal pe 85 de femei consecutive diagnosticate cu restricție de creștere fetală (FGR) care au născut la Spitalul Municipal de Urgență din Timișoara, România, între anii 2020 și 2021.

Studiul a inclus 85 de femei însărcinate diagnosticate cu retard de creștere fetală (FGR) cu debut precoce. Participantele aveau o vârstă medie de 29,72 ani, iar vârsta gestațională mediană la momentul diagnosticării FGR a fost de 31 de săptămâni. Măsurătorile placentei au evidențiat o greutate mediană de 261 g, cu un diametru maxim median de 15 cm și un raport de greutate fetală/placenta de 4,9. Au fost observate diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește diferitele măsurători placentare. În mod specific, sarcinile cu preeclampsie (PE) și FGR cu debut precoce au prezentat o greutate placentară diminuată (242 g vs. 289 g;  $p<0,001$ ), un diametru maxim redus (15 cm vs. 16 cm;  $p<0,001$ ) și un diametru minim redus (10 cm vs. 11 cm;  $p<0,001$ ).

În plus, analiza volumetrică a placentei a indicat un volum placentar semnificativ mai mic în cazurile de PE și FGR cu debut precoce (325 cm<sup>3</sup> vs. 365 cm<sup>3</sup>;  $p<0,001$ ). În mod notabil, nu au fost observate variații

semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește grosimea maximă și minimă a plăcii placentare, precum și raportul făt/placentă, între grupurile investigate.

Printre leziunile placentare observate în cazul sarcinilor complicate de restricția de creștere fetală (FGR) cu debut precoce, așa cum a fost definită în declarația de consens a Grupului de lucru pentru placentă din Amsterdam, se numără hemoragia retroplacentară, maturizarea accelerată a vilozităților, infarctele placentare și depozitele de fibrină asociate cu calcifierea.

În plus, analiza imunohistochimică (IHC) a evidențiat prezența limfocitelor B para-viloase, identificate prin colorarea cu un anticorp anti-CD20, precum și a limfocitelor T, detectate prin colorarea cu un anticorp anti-CD3. În plus, macrofagele paravilloase și intravilloase, împreună cu mastocitele intravilloase, au prezentat o imunoreactivitate pozitivă la colorarea cu un anticorp antitriptază în vilozitățile placentare normale.

Mai mult, prezența macrofagelor perilesionale a fost observată în vilozitățile placentare infestate, așa cum a fost confirmat prin colorarea cu un anticorp anti-CD68. De asemenea, în vilozitățile placentare infarcte s-au observat vilozități placentare care prezentau imunoreactivitate pozitivă pentru anticorpii anti-HIF și anti-VEGF.

Malperfuzia vasculară maternă a fost observată într-o proporție semnificativă de cazuri, cu o rată globală de 67,05%. Cele mai frecvente manifestări au fost creșterea nodurilor sinctiale (81,2%), urmate de infarcte (67,05%). Dintre infarctei, cele târzii au fost mai răspândite, reprezentând 44,6% din totalul cazurilor. În mod specific, incidența infarcturilor a fost mai mare în grupul cu preeclampsie (PE) și restricție de creștere fetală cu debut



precoc, comparativ cu grupul normotensiv (83,7% vs. 44,4%;  $p=0,015$ ). Mai mult, grupul cu PE și FGR cu debut precoc a avut o proporție mai mare de infarcte tardive în comparație cu grupul normotensiv cu FGR (58,1% vs. 27,8%;  $p<0,001$ ). În ceea ce privește nodurile sincitare, au fost evaluate atât proporțiile ușor crescute (15-30%), cât și cele grav crescute ( $\geq 30\%$ ). Nodurile sincitare ușor crescute au fost observate în 40,0% din totalul cazurilor, cu rate comparabile între grupul cu PE și RGE cu debut precoc și grupul normotensiv (36,7% vs. 44,4%;  $p=0,50$ ). Cu toate acestea, noduri sincitare sever crescute au fost găsite în 41,2% din totalul cazurilor, cu o prevalență mai mare în grupul cu PE și FGR cu debut precoc comparativ cu grupul normotensiv cu FGR (51,0% vs. 27,8%;  $p=0,04$ ).

În ceea ce privește leziunile asociate cu malperfuzia fetală, singura leziune identificată a fost tromboza, detectată în 11,7% din cazuri, fără diferențe semnificative între grupul cu PE (8,2%) și grupul normotensiv (16,7%).

În plus, analiza de regresie logistică a evidențiat asocieri semnificative pentru anumite constatări placentare. Prezența infarcturilor în placentele FGR cu debut precoc a fost asociată în mod semnificativ cu PE, cu un odds ratio (OR) de 6,40 [interval de încredere (IC) 95%: 2,35-17,46,  $p<0,001$ ] (tabelul 15). În mod similar, infarctele târzii au prezentat, de asemenea, o asociere semnificativă, cu un OR de 3,467 (IC 95%: 1,37-8,72,  $p=0,008$ ). Aceste constatări sugerează că apariția infarcturilor, în special a infarcturilor târzii, crește probabilitatea de EP.

În concluzie, identificarea consecvență a leziunilor legate de malperfuzia maternă la acești pacienți evidențiază rolul lor semnificativ în

patogeneza FGR cu debut precoce. Mai mult, analiza noastră IHC a demonstrat o expresie robustă a VEGF în vilozitățile infarcte, sugerând implicarea sa în procesele de remodelare vasculară asociate cu disfuncția placentară. Prezența infarcturilor, în special a celor târzii, a arătat o asociere puternică cu apariția PE, sugerând o legătură potențială între aceste leziuni placentare și dezvoltarea PE în cazurile de FGR cu debut precoce. Aceste constatări contribuie la o perspectivă valoroasă asupra mecanismelor de bază și a potențialilor biomarkeri implicați în patogeneza FGR cu debut precoce.

Obiectivul celui de-al treilea studiu din această teză este de a stabili o corelație între modificările histologice și imunohistochimice (IHC) ale placentei și nașterea prematură (PB) în contextul restricției de creștere fetală (FGR), comparând aceste modificări placentare cu cele observate în cazul sarcinii normale la termen (TP). Modificările structurale și vasculare microscopice ale placentei întâlnite în TP singletonă sau în prematuritate au fost asociate cu caracteristici clinice maternelle și fetale coexistente.

Studiul a inclus un grup de 30 de parturiente cu gestație unică. Dintre acestea, 15 paciente au născut la termen, după 37 de săptămâni de sarcină, în timp ce restul de 15 paciente au născut prematur, între 32 și 35,6 săptămâni de gestație. Participantele au fost spitalizate și au născut în Secția de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Județean de Urgență Craiova și în Secția de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Municipal Filantropia, Craiova, România, în perioada ianuarie 2020 - ianuarie 2022.

Aspectele macroscopice ale placentei atât în cazul grupului de nașteri la termen (TB), cât și în cazul grupului de nașteri premature (PB) au

evidențiat prezența a două suprafețe placentare (partea maternă și partea fetală), existența membranelor amniotice și a cordonului ombilical pe partea fetală a placentei. Examinarea microscopică a morfologiei placentei în aceste două grupuri a evidențiat diverse modificări structurale caracteristice TB și PB.

Tehnica clasică de colorație cu hematoxină și eozină (HE) ne-a permis să observăm structura normală a vilozităților placentare, cu fibrele de collagen colorate în roz, și prezența sincilotrofoblastului la periferia vilozităților. Cu toate acestea, am identificat, de asemenea, unele modificări structurale, inclusiv depozite fibrinoide variabile colorate în roz, calcificări masive colorate în albastru-violet, noduri sincitare prezente la periferia vilozităților, tromboză intravasculară colorată în roșu și infarcte reprezentate ca zone slab colorate fără vascularizație.

În cazul nașterii la termen, pot fi prezente zone mici de depunere amiloidă periviloasă, dar în cazul PB, aceste zone sunt semnificativ mai mari, atât intravilloase, cât și perivilloase. În plus, în cazurile de PB, am observat frecvent prezența calcificărilor intravilloase masive, a nodurilor sincitare, precum și a trombozei vasculare intravilloase. Utilizând tehnica de colorare cu acid periodic-Schiff cu hematoxină (PAS-H), am evidențiat membranele bazale vasculare intra/extravilloase, în special depozitele masive de fibrină bogate în glicozaminoglicani (zone roz intens).

Prin tehnica specială imunohistochimică (IHC), am imunomarcant celulele endoteliale capilare intravilane cu ajutorul unui anticorp anti-CD34, care a colorat vasele în maro. Aceste vase mici de neoformație ne-au ajutat

să obținem densitatea vasculară numerică, care s-a dovedit a fi mai mare în grupul de control (TB).

Prin utilizarea unui anticorp anti-VEGF, am observat prezența unor proteine semnal care au promovat și stimulat formarea de vase de neoformație în zonele afectate de lipsa vascularizației, în special la nivelul infarctului placentar.

Am efectuat analize statistice care au evidențiat un număr mai mare de vase de sânge în structura placentară a TB în comparație cu PB. Densitatea vasculară a placentei asociate cu nou-născuții de sex feminin la termen (TNB-F) a variat între 125,5 și 150,75 vase/ $\times 200$ , cu o valoare medie de 137,32 vase/ $\times 200$  ( $\pm 8,34$  vase/ $\times 200$ ). În cazul nou-născuților de sex masculin la termen (TNB-M), densitatea vasculară a variat între 125,5 și 150,75 vase/ $\times 200$ , cu o valoare medie de 138,46 vase/ $\times 200$  ( $\pm 8,37$  vase/ $\times 200$ ).

Pentru nou-născuții prematuri de sex feminin (PNB-F), densitatea vasculară a variat între 100,25 și 125 de vase/ $\times 200$ , cu o valoare medie de 113,27 vase/ $\times 200$  ( $\pm 8,94$  vase/ $\times 200$ ). În cazul nou-născuților prematuri de sex masculin (PNB-M), densitatea vasculară a variat între 100,25 și 123,25 vase/ $\times 200$ , cu o valoare medie de 114,83 vase/ $\times 200$  ( $\pm 9,36$  vase/ $\times 200$ ). Aplicând testul ANOVA Single Factor, am observat o diferență extrem de semnificativă între densitățile vasculare placentare în aceste grupuri,  $F(3,29)=18,945$ ,  $p<0,001$ .

O creștere direct proporțională a fost, de asemenea, observată în studiul comparativ în ceea ce privește greutatea fetală și greutatea placentară. În plus, prin aplicarea testului t cu două eșantioane presupunând

varianțe egale între categorii, am identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între greutatea fătului în funcție de sex și greutatea placentei acestuia.

În studiul comparativ între greutatea fetală și densitatea vasculară, s-a observat o creștere proporțională între aceste categorii. Mai mult, prin aplicarea testului t cu două eșantioane presupunând varianțe egale între categorii, s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între greutatea și sexul nou-născutului și densitatea vasculară.

La finalul acestor comparații clinico-statistice, am observat că greutatea placentară variază direct proporțional cu densitatea vasculară placentară, iar prin aplicarea testului t cu două eșantioane presupunând varianțe egale între categorii, am observat că există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între greutatea placentară în funcție de sexul nou-născutului și densitatea vasculară.

În concluzie, prezența leziunilor placentare pe parcursul sarcinii, împreună cu interacțiunile și efectele stimulatoare potențiale ale acestora, pot contribui la anomalii funcționale ale placentei, ducând la rezultate adverse ale sarcinii. Cu toate acestea, investigarea acestor consecințe in vivo este o provocare. Ca urmare, stabilirea unei legături directe și proporționale între factorii clinici materno-fetali și elementele histologice necesită o analiză atentă. Cu toate acestea, identificarea unui grup de risc antepartum pe baza acestor factori ar putea juca un rol crucial în prevenirea rezultatelor nefavorabile ale sarcinii. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege pe deplin interacțiunea complexă dintre leziunile placentare

și rezultatele sarcinii, îmbunătățind în cele din urmă îngrijirea prenatală și strategiile de management.

Obiectivul principal al acestei teze a fost de a investiga în mod cuprinzător diverse aspecte ale restricției de creștere fetală (FGR) pentru a obține o înțelegere mai profundă a mecanismelor sale, pentru a optimiza momentul nașterii, pentru a explora patologia placentară și pentru a stabili corelații cu rezultatele sarcinii. Prin cercetări și analize meticuloase, teza a urmărit să contribuie cu informații valoroase la domeniul FGR.

Teza a avansat în mod semnificativ cunoștințele în înțelegerea mecanismelor care stau la baza FGR, identificând factorii cheie care contribuie la dezvoltarea acesteia, cum ar fi disfuncția placentară, malperfuzia maternă și procesele de remodelare vasculară. În plus, aceasta a stabilit recomandări bazate pe dovezi pentru momentul optim al nașterii pe baza parametrilor Doppler, reducând potențial complicațiile neonatale și îmbunătățind rezultatele.

În plus, cercetarea a adus contribuții substanțiale la înțelegerea patologiei placentare și a asocierii acesteia cu FGR, subliniind rolul leziunilor placentare și al malperfuziei materne în patogeneza FGR. Corelațiile dintre leziunile placentare și rezultatele adverse ale sarcinii oferă informații valoroase pentru prezicerea și prevenirea complicațiilor, orientând deciziile clinice.

Aceste informații noi au potențiale aplicații clinice, care să informeze asupra abordărilor de gestionare personalizate, a strategiilor de identificare și intervenție timpurie și a rezultatelor neonatale îmbunătățite. Constatările subliniază importanța unei evaluări îmbunătățite a riscurilor și a îngrijirii

antepartum pentru a identifica sarcinile cu risc ridicat și pentru a optimiza rezultatele.

Implicațiile acestei teze pentru practica clinică includ strategii bazate pe dovezi pentru gestionarea sarcinilor afectate de FGR, calendarul individualizat al nașterilor, intervenții adaptate pe baza parametrilor Doppler și identificarea timpurie a sarcinilor cu risc ridicat. Cercetarea pune, de asemenea, bazele unui progres continuu în domeniul FGR, contribuind la ansamblul general de cunoștințe și promovând oportunități pentru investigații și colaborări viitoare.