

Ecaterina Babencu, A. Serbenco, Lilia Sinițina, V. Vataman
**PARTICULARITĂȚI MORFOPATOLOGICE ALE PLACENTEI
LA PACIENTELE CU VALVULOPATII MITRALE DOBÂNDITE**
*Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

SUMMARY

MORPHOPATHOLOGIC FEATURES OF PLACENTA IN PATIENTS WITH ACQUIRED MITRAL VALVULOPATHIES

Key words: *valvulopathy, circulatory insufficiency, placenta*

Relevance. *Cardiovascular diseases are observed in 1% of pregnant women and are the major cause of maternal and perinatal mortality. Acquired valvulopathy makes up about 80% out of the cardiovascular system diseases. Morphopathologic examination of placenta is one of the informational sources on the causes of fetal hypoxia, premature birth, intrauterine growth retardation, etc. At the same time, morphopathologic changes in placenta of pregnant women with circulatory insufficiency due to an acquired valvulopathy remain almost unresolved.*

The aim of the study. *Comparative analysis of morphopathologic changes in placentas of pregnant women with circulatory insufficiency due to an acquired valvulopathy.*

Materials and methods. *The study included 35 placentas, which were divided into groups depending on the degree of circulatory failure and without it. Placentas were examined macroscopically and hystopathologically using routine methods of staining with hematoxylin-eosin and pikrofuksin according to van Gieson. The changes revealed were treated with different statistical methods using STATISTICA 7.0. 61.0 EN of the StatSoft. Inc company (USA) (2006).*

Results. *Macroscopically, in placentas of pregnant women with circulatory failure there have been identified disorders of the form, placenta circumvallate, the cysts of chorionic plate in place of the umbilical cord attachment, additional cotyledons, heart attacks, focal calcification. It was also revealed the disorder of the umbilical cord attachment, sometimes with the presence of amniotic folds. Hystopathologically there it was identified a number of structural changes that have been grouped into several categories: inflammation processes, dyscirculatory changes, disorders in maturation of chorionic villi and compensatory-adaptive changes. Along with these changes, there were identified dysplastic changes in the chorionic villi and vessels. Statistical analysis revealed a strong correlation between the disorders of chorionic villi maturation and dyscirculatory changes ($r = 0,79$), and a moderate correlation between the disorders of chorionic villi maturation and inflammatory processes ($r = 0,65$). A high level of differences in changes in placentas from women with circulatory failure and without was found during the clustered analysis at Euclid distances.*

Conclusions. *Cardiovascular disorders in pregnant women lead to different structural changes in placenta, the most pronounced of which are dyscirculatory changes and disorders in chorionic villi maturation, which are increasing with a more pronounced degree of circulatory disorders in pregnant women ($p < 0,05$). The revealed strong correlation between the disorder in the maturation of chorionic villi and dyscirculatory changes indicate the important role of the latter for fetal development and is one of the links in the pathogenesis of intrauterine growth retardation. In groups of patients with circulatory disorders the cases of perinatal mortality were not registered, which is apparently related to a high level of compensatory-adaptive processes, which in this study made up 77%.*

РЕЗЮМЕ

**МОРФОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ПАЦИЕНТОК
С ПРИОБРЕТЕННЫМИ МИТРАЛЬНЫМИ ВАЛВУЛОПАТИЯМИ**

Ключевые слова: *валвулопатии, циркуляторная недостаточность, плацента*

Актуальность. *Сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются у 1% беременных женщин и являются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности. Приобретенные валвулопатии составляют около 80% из заболеваний сердечно-сосудистой системы. Морфопатологическое исследование плаценты является одним из источников информации о причинах гипоксии плода, преждевременных родов,*

внутриутробной задержки развития плода и др. В то же время морфопатологические изменения в плацентах беременных с циркуляторной недостаточностью обусловленной приобретенными валвулопатиями остаются практически нераскрытыми.

Цель исследования. Сравнительный анализ морфопатологических изменений в плацентах беременных с циркуляторной недостаточностью обусловленной приобретенными валвулопатиями.

Материал и методы. Настоящее исследование включило 35 плацент, которые были разделены на группы в зависимости от степени циркуляторной недостаточности и без таковой. Плаценты были исследованы макроскопически и гистопатологически с использованием рутинных методов окрашивания гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Выявленные изменения были обработаны разными статистическими методами с использованием STATISTICA 7.0. 61.0 EN компании StatSoft. Inc (США) (2006).

Результаты. Макроскопически, в плацентах от беременных с циркуляторной недостаточностью были выявлены нарушения формы, placenta circumvallate, кисты хориальной пластинки в месте прикрепления пуповины, добавочные котиледоны, инфаркты, очаговая кальцификация. Также были выявлены нарушения прикрепления пуповины, иногда с наличием амниотической складки. Гистопатологически был выявлен ряд структурных изменений, которые были группированы в несколько категорий: воспалительные процессы, дисциркуляторные изменения, нарушение созревания ворсин хориона и компенсаторно-приспособительные изменения. Наряду с этими изменениями были выявлены диспластические изменения в ворсинах и сосудах хориона. Статистический анализ выявил сильную корреляцию между нарушением созревания ворсин хориона и дисциркуляторными изменениями ($r=0,79$), и умеренную корреляцию между нарушением созревания ворсин хориона и воспалительными процессами ($r=0,65$). При кластерном анализе на эвклидовых расстояниях был выявлен высокий уровень различия изменений в плацентах от беременных с циркуляторной недостаточностью и без таковой.

Выводы. Сердечно-сосудистые нарушения у беременных приводят к различным структурным изменениям в плаценте, самые выраженные из которых являются дисциркуляторные изменения и нарушение созревания ворсин хориона, которые усиливаются при более выраженной степени циркуляторных нарушений у беременных ($p<0,005$). Выявленная сильная корреляция между нарушением созревания ворсин хориона и дисциркуляторными изменениями указывает на важную роль последних для внутриутробного развития плода и является одним из звеньев в патогенезе внутриутробной задержки развития плода. В группах пациенток с циркуляторными нарушениями не были зарегистрированы случаи перинатальной смертности, что по-видимому связано с высоким уровнем компенсаторно-приспособительных процессов, которые в данном исследовании составили 77%.

Introducere. Bolile cardiovasculare afectează 1% din femeile gravide și reprezintă una din cauzele principale ale mortalității materne și perinatale [1, 2]. Valvulopatiile mitrale dobândite constituie circa 80% din toate afecțiunile sistemului cardiovascular [3, 4]. În ultimele decenii, se determină o creștere a numărului de femei gravide cu boli cardiovasculare, fapt explicat prin diagnosticare precoce a afecțiunilor, inclusiv în 36% din cazuri în timpul sarcinii [2, 5], număr tot mai mare de femei gravide cu intervenții chirurgicale pe cord și de femei grav bolnave care, sperând în succesul științei și practicii medicale, decid să continue sarcina.

Dereglările hemodinamicii centrale la gravidele cu valvulopatii mitrale dobândite influențează negativ circulația utero-placentară și feto-placentară [6, 7], agravează evoluția sarcinii [8], sporesc riscul complicațiilor materne, fetale și neonatale (gestoze tardive, insuficiență feto-placentară, iminență de naștere prematură, hipoxie intrauterină, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, morbiditate și mortalitate sporită a mamei și nou-născutului) [8]. Rata complicațiilor și mortalității crește concomitent cu majorarea clasei funcționale materne (NYHA) [9].

Evaluarea riscului sarcinii și nașterii la femeile cu valvulopatii mitrale dobândite este o problemă obstetrică majoră, permite prognozarea evoluției și rezul-

tatului sarcinii, determinarea tacticii de supraveghere a gravidei, prevenirea complicațiilor, argumentarea termenului și a modului sigur de naștere.

Placenta formează o unitate funcțională între mamă și făt și orice patologie a acestora va influența funcționarea normală a placentei cu posibile modificări morfologice. Examenul morfo-patologic al placentei este un suport important în clarificarea fiziopatologiei sarcinii, în evaluarea medico-legală a unui rezultat negativ, în gestionarea unei sarcini ulterioare [13]. Unele patologii, evidente la examenul macroscopic al placentei (infarct, decolare, placenta circumvallate etc.), sunt greu de detectat prin ecografie, care frecvent oferă și date fals pozitive [10]. Cercetarea morfo-patologică a placentei furnizează informații privind cauzele pre-natale de hipoxie fetală, unele dereglări neurologice, nașterea prematură, retardul de dezvoltare intrauterină, decesul nou-născutului etc. [10, 12, 14]. Totodată, placenta rămâne o sursă ignorată de informație, deși în 30-64% din cazuri examinarea acesteia poate avea relevanță clinică și poate determina cauzele unei sarcini nefavorabile.

În acest context, deși la momentul actual există multiple cercetări asupra modificărilor morfo-patologice în placenta în cadrul diferitelor stări patologice ale gravidelor, modificările lezionale în placenta la gravi-

de cu insuficiență circulatorie determinată de valvulopatii dobândite, practic rămân neelucidate.

Scopul studiului prezent constă în analiza comparativă a modificărilor morfo-patologice ale placentei la gravide cu valvulopatii mitrale dobândite și insuficiență circulatorie de diferit grad.

Material și metode. Cercetărilor morfopatologice au fost supuse 35 placentele prelevate de la femei gravide de diferită vârstă și termen de gestație cu valvulopatii mitrale dobândite și insuficiență circulatorie gradele I și II NYHA și fără patologie, ultimele constituind lotul martor. În funcție de gradul insuficienței circulatorii, placentele au fost divizate în 3 loturi: lotul martor (n=8), placentele de la gravide fără insuficiență circulatorie, lotul I (n=11), placentele de la gravide cu insuficiență circulatorie gradul I și lotul II (n=16) - placentele de la gravide cu insuficiență circulatorie gradul II. Examenul placentelor s-a realizat în primele 24 de ore de la naștere și a inclus studiul macroscopic - evaluarea formei, organometria (lungime, lățime, grosime, greutate) fără membrane și cordon ombilical, prezența lobilor accesorii etc. Au fost studiate inserția cordonului ombilical, torsiunea, nodulii, pseudonodulii și numărul de vase și leziunile focale ale parenchi-

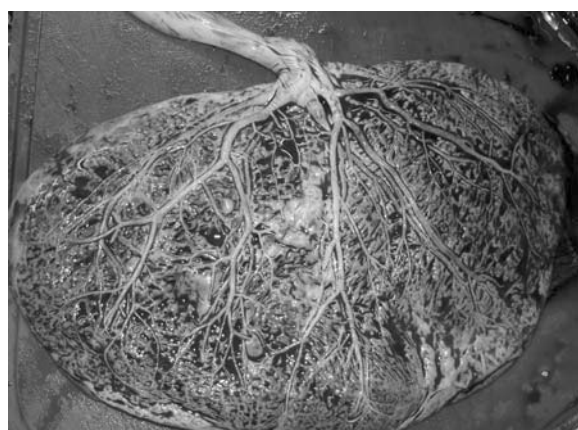
mului discului (infarctele, trombi intervalari, hematome retroplacentare etc.).

Mostrele pentru examenul histologic al placentei au fost prelevate din toate zonele patologice și la limită cu cele normale, zonele centrală și paracentrală ale discului placentei, din cordonul ombilical, membrane cu utilizarea colorațiilor uzuale (hematoxilină și eozină și picrofuxină van Gieson).

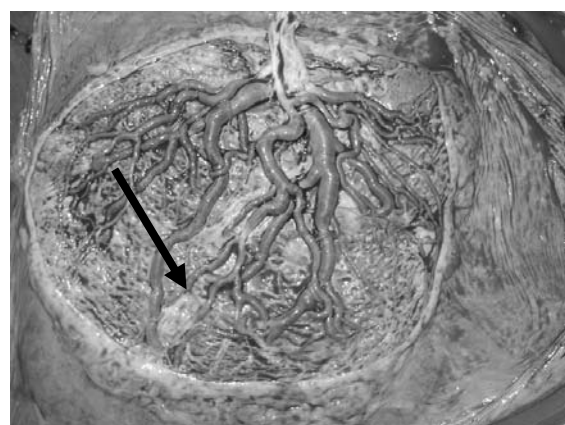
Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute s-au utilizat metodele varianței, corelațională, analiza clusteriană pe distanțe euclidiene (construirea dendrogramelor) ale pachetului de Soft STATISTICA 7.0. 61.0 EN al companiei StatSoft. Inc (SUA) (2006). Statistic semnificative s-au considerat diferențele, când valoarea indicelui p atingea nivelul de 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții. În studiul nostru, vârsta medie a gravidelor a alcătuit $27,8 \pm 1,3$ ani în lotul martor, $26,6 \pm 1,4$ ani în lotul I și $30,7,0 \pm 1,9$ ani în lotul II. Termenul de gestație a constituit $38,9 \pm 0,2$, $38,3 \pm 0,7$ și $37,6 \pm 1,4$ săptămâni, respectiv.

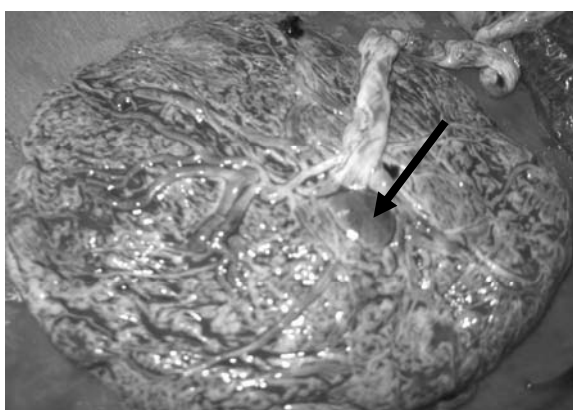
Macroscopic, placentele din loturile I și II prezentau modificări ale formei (placenta rotundă, ovală, triunghiulară) (figura 1, A), placenta circumvallate (figura 1, B), chisturi ale membranei coriale la nivelul



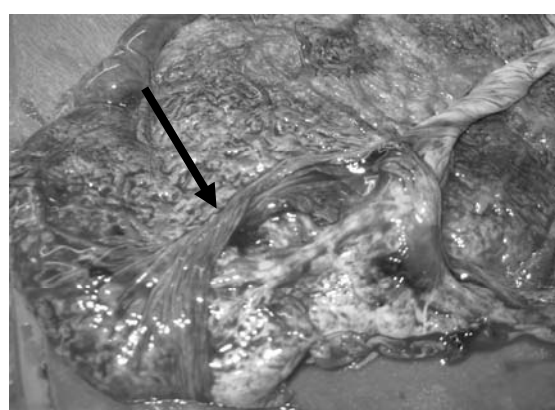
A



B



C



D

Figura 1. Macropreparate: A - formă ovalară a placentei, inserție marginală a cordonului ombilical. B - placenta circumvallate cu numeroase infarctele de dimensiuni mici (săgeata). C - chist al membranei coriale localizat adiacent zonei de inserție a cordonului ombilical (săgeata). D - inserție periferică a cordonului ombilical, bridă amnionică (săgeata).

inserției cordonului ombilical (figura 1, C), cotiledoane accesorii, infarcte în focar, calcifieri.

În literatura de specialitate este descrisă relația între anomaliile cordonului ombilical și colorarea meconială a lichidului amniotic, moartea intrauterină, nașterea prematură, leziunile cardiace intrapartum [10]. În studiul nostru, de asemenea, s-au constatat dereglări de inserție a cordonului ombilical - inserție marginală și periferică, asociată uneori cu bridă amnionială (figura 1, D).

Greutatea placentelor din lotul martor este statistic semnificativ mai mare ($488,8 \pm 23,5$ g), comparativ cu lotul I ($431,9 \pm 38,0$ g; $p < 0,05$) și lotul II ($342,5 \pm 44,0$ g; $p < 0,05$) de studiu, fapt, posibil, determinat de evoluția proceselor lezionale în placentele gravidelor cu insuficiență circulatorie și reducerea greutateii acestora. Indicatorii organometrici erau similari în toate loturile de studiu: lungimea medie a placentelor în lotul martor, lotul I și lotul II era egală cu $17,7 \pm 0,5$ cm, $19,9 \pm 0,7$ cm și $19,3 \pm 0,8$ cm, lățimea medie a placentelor - cu $15,8 \pm 0,4$ cm, $15,27 \pm 0,9$ cm și $16,6 \pm 0,9$ cm, iar grosimea medie a placentelor - cu $2,1 \pm 0,1$ cm, $1,9 \pm 0,1$ cm și $1,9 \pm 0,18$ cm, respectiv.

Așadar, la pacientele cu tulburări cardiovasculare de divers grad s-au constatat modificări ale formei placentare (ovală, triunghiulară etc.), placenta circumvallate, cotiledoane accesorii, chisturi ale membranei coriale, infarcte în focar și calcifieri. Au fost depistate dereglări de inserție ale cordonului ombilical - inserție marginală și periferică, uneori în asociere cu bridă amnionială.

Studiul histopatologic al placentelor a evidențiat multiple modificări lezionale și compensator-adaptive de intensitate variată, care au fost grupate în 4 categorii: procese inflamatorii, tulburări circulatorii, discronism de maturizare a corionului vilar și modificări compensator-adaptive.

Membrana bazală frecvent apărea îngustată, cu sau fără infiltrație inflamatorie, de regulă, de caracter limfoid sau limfo-granulocitar moderat, cu divers grad de modificări distrofice ale deciduocitelor și substanței adiacente. Mai rar s-au constatat vilita vilozităților de ancoră de divers grad de intensitate, corioamnionita leucocitară difuză sau segmentară fetală sau placentară, vilozități coriale hipo- sau avascularizate, uneori cu trombi hialinizați în organizare.

Conform rezultatelor unor studii, corioamnionita este confirmată prin examen histopatologic în aproximativ 43-60% de cazuri [10] și este mai frecventă în cazul nașterilor premature, comparativ cu nașterile la termen [11], corelând mai puternic cu simptomele fetale de infecție, decât cu cele materne [10]. Caracteristici morfologice asociate cu perfuzie utero-placentară insuficientă, inclusiv infarcte, proliferarea mugurilor sincițiali și dezlipirea deciduală au fost observate în 20% de placentele [11].

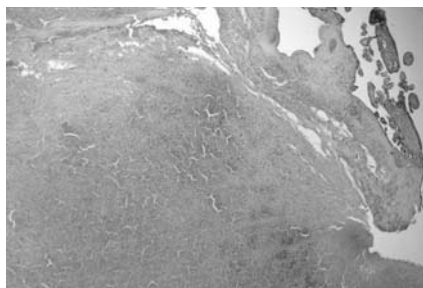
În placentele din nașteri la termen, studiate de noi, s-au constatat modificări displazice, manifestate prin vilozități cu ramificări monstruoase, însoțite uneori de o calcifiere în focar, iar alteori de o rețea vasculară a corionului placentar. Discronismul de maturizare a corionului vilar se confirma prin prezența vilozităților imature.

Dereglările circulatorii acute și cronice în placenta provoacă modificări morfologice caracteristice: 1) tromboza spațiului intervilar (figura 2, A), 2) infarct ischemic (figura 2, B), 3) dilatarea varicoasă a unor vase spirale (figura 2, C), 4) microdecolarea precoce a placentei, exprimată prin microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjunctie ușoară a membranei bazale (figura 2, D), 5) zone afuncționale cu depuneri de fibrinoid în spațiul intervilar (figura 2, E), 6) procese de scleroză a stromei vilare (figura 2, F) și 7) modificări vasculare - angiopatie hipertroficostenozantă idiopatică (figura 2, G).

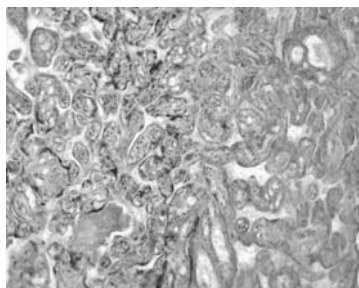
Conform datelor din literatura de specialitate, indicele de pierdere a țesutului vilos variază de la 10% la 30% în infarcte placentare semnificative și de la 20% la 30% în depunerea periviloasă de fibrină [13].

Frecvent au fost relevate modificări compensatorii ale elementelor structurale placentare: proliferare compensatorie a sincițiului, angiectazia rețelei venoase și dezvoltarea capilarelor colaterale (figura 2, H), angiomatoza compensatorie frecvent însoțită de fenomenul de migrare a vaselor (figura 2, I).

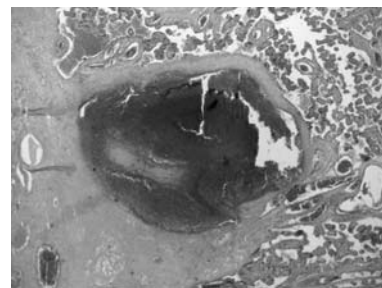
În 29% de cazuri erau prezente procesele inflamatorii, în 51% - tulburări circulatorii, în 40% - discronism de maturizare a corionului vilar și în 77% - modificări compensator-adaptive. Corelație puternică a fost stabilită între discronismul de maturizare și tulburările circulatorii ($r=0,79$), corelație moderată - între discronismul de maturizare și procesele inflamatorii ($r=0,65$) (tab. 1).



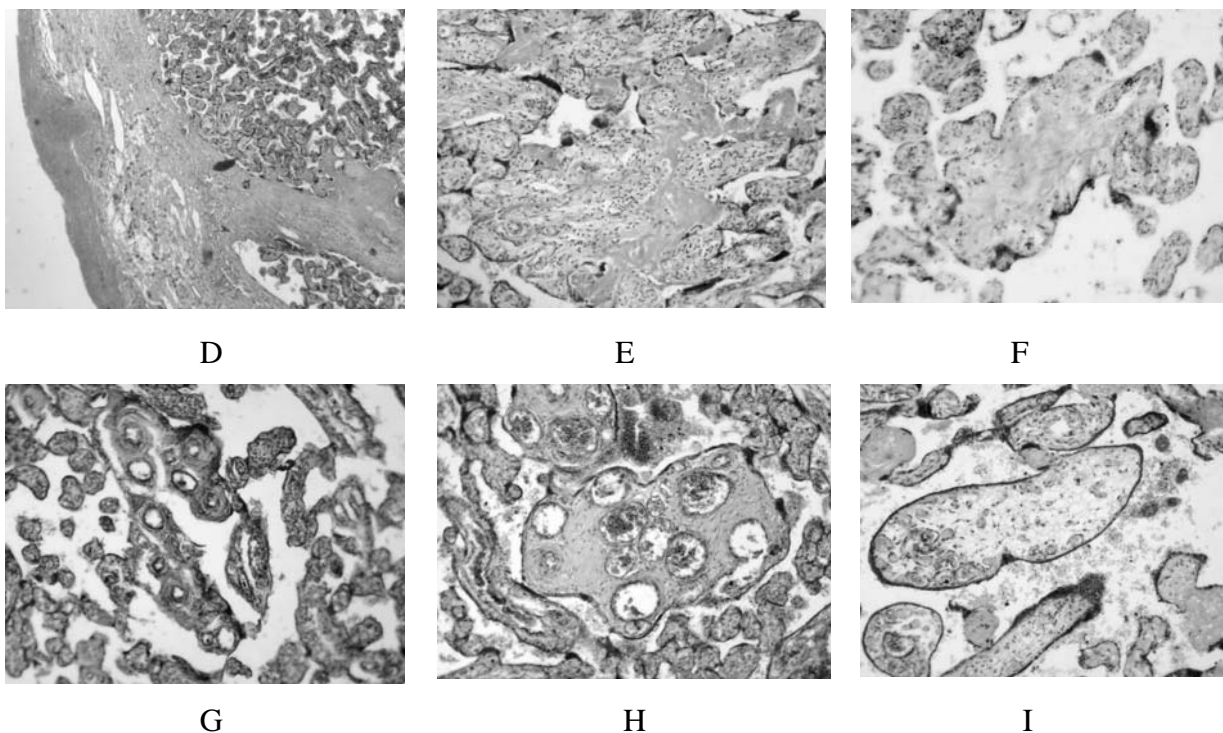
A



B



C



Tabelul 1

Analiza corelațională între procesele inflamatorii, tulburările circulatorii, discronism de maturizare și modificările compensator-adaptive în placenta

| Indici | Procese inflamatorii | Tulburări circulatorii | Discronism de maturizare | Modificări compensator-adaptive |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Procese inflamatorii | 1,0 | | | |
| Tulburări circulatorii | 0,49 | 1,0 | | |
| Discronism de maturizare | 0,65 | 0,79 | 1,0 | |
| Modificări compensator-adaptive | 0,34 | 0,42 | 0,44 | 1,0 |

Deregările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent în lotul I (55% și 45%, respectiv) și lotul II (63% și 56%, respectiv) de studiu, comparativ cu lotul martor (25% și 0%, respectiv; $p < 0,05$).

Analiza clusteriană pe distanțe euclidiene, care elucidează gradul de similitudine/deosebire între

tulburările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar în funcție de loturi, a format două cluster: primul din loturile I și II, al doilea din lotul martor. Acest rezultat relevă un grad înalt de similitudine între pacientele cu insuficiență circulatorie de gradele I și II, care se deosebesc semnificativ de pacientele fără insuficiență circulatorie (fig. 3).

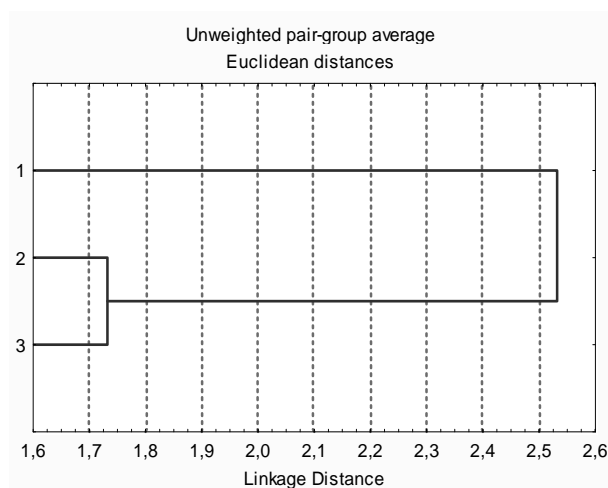


Figura 3. Modificări histopatologice în dereglările circulatorii acute și cronice în placenta: tromboza spațiului intervilar (A), infarct ischemic cu zona de proliferare compensatorie a sincițiului (B), dilatare varicoasă a vaselor spiralate (C), microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjuncție ușoară a membranei bazale (D), zonă afuncțională -conglomerate de vilozități cu o rețea anemizată, circumscrise și înglobate în fibrinoid (E), scleroza stromei vilare cu migrarea periferică a capilarelor și proliferare în muguri a sincițiului (F), vilozitate intermediară cu semne de angiopatie hipertrofico-stenozantă idiopatică (G), angiectazia rețelei venoase și dezvoltarea capilarelor colaterale (H), vilozități intermediare cu angiomatoză compensatorie cu fenomen de migrare a vaselor sangvine. Colorație HE, x10-40; van Gieson, x20.

Așadar, placentele pacientelor cu insuficiență cardiovasculară prezentau procese inflamatorii în diverse elemente structurale placentare, tromboza spațiului intervilar, infarct ischemic, dilatare varicoasă a unor vase spiralate, microhematom epidecidual, zone afuncționale, depuneri de fibrinoid în spațiul intervilar, scleroza stromei vilare, angiopatie hipertrofico-stenozantă, ramificare displazică a vilozităților coriale, proliferarea sincițiului, angiectazia rețelei venoase, dezvoltarea capilarelor colaterale, angiomatoza compensatorie, migrarea vaselor sangvine.

Concluzii

1. Cercetările morfopatologice au arătat că tulburările cardiovasculare la gravide induc diverse modificări lezionale în elementele structurale ale placentei. Cele mai importante modificări sunt tulburările circulatorii și discronismul de maturizare de divers grad, care se intensifică statistic semnificativ concomitent cu creșterea gradului de insuficiență circulatorie.

2. Studiul a constatat o corelație pozitivă statistic semnificativă între tulburările circulatorii și discronismul de maturizare ($r=0,79$), fapt care determină impactul asupra stării intrauterine a fătului, este o verigă în patogenia retardului fetal și are importanță predictivă pentru medicul clinician.

3. În loturile de paciente cu insuficiență circulatorie nu s-au înregistrat decese perinatale, fapt determinat, probabil, de nivelul înalt al proceselor compensator-adaptive (77%).

Bibliografie

1.Soler-Soler J., Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000, vol. 83, no. 6, p. 721-725.

2.Wasim T., Amer W., Majrroh A. et al. Foetomaternal outcome of pregnancy with cardiac disease. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008, vol. 58, no. 4, p. 175-178.

3.Doshi H., Oza H., Tekani H. et al. Cardiac disease in pregnancy - maternal and perinatal outcome. *J. Indian*

Med. Assoc. 2010, vol. 108, no. 5, p. 278-280.

4.Nqayana T., Moodley J., Naidoo D. Cardiac disease in pregnancy. *Cardiovasc. J. Afr.* 2008, vol. 19, no. 3, p. 145-151.

5.Siva A., Shah A. Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart*. 2005, vol. 91, no. 1, p. e3.

6.Gelson E., Gatzoulis M., Johnson M. Pregnancy plus Valvular heart disease. *BMJ*. 2007, vol. 335, no. 7628, p. 1042-1045.

7.Stout K.K., Otto C.M. Pregnancy in women with valvular heart disease. *Heart*. 2007, vol. 93, no. 5, p. 552-558.

8.Vasu S., Stergiopoulos K. Valvular heart disease in pregnancy. *Hellenic J. Cardiol.* 2009, vol. 50, no. 6, p. 498-510.

9.Elkayam U., Gleicher N. Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1998, 762 p.

10.Gordijn S.J., Dahlstrom J.E., Khong T.Z. et al. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. *Pathology*. 2008, vol. 40, no. 2, p. 176-179.

11.Hecht J.L., Allred E.N., Kliman H.J. et al. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. *Pathology*. 2008, vol. 40, no. 4, p. 372-376.

12.Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts. *Pathology*. 2010, vol. 42, no. 2, p. 125-130.

13.Khong T.Y., Gordijn S.J. Quality of placental pathology reports. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2003, vol. 6, no. 1, p. 54-58.

14.Hargitai B., Marton T., Cox P. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *J. Clin. Pathol.* 2004, vol. 57, no. 8, p. 785-792.