

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ**

**Evaluarea morfopatologică și imunohistochimică a plămânului
la nou născutu prematur - Determinarea gradului de maturare
pulmonară**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. PELTECU GHEORGHE**

**Student - doctorand:
OPRICAN (CĂS. CHIRCULESCU) RALUCA**

2025

CUPRINS

LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	5
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	6
INTRODUCERE.....	7
I. PARTEA GENERALĂ.....	11
1. Anatomia și histologia sistemului respirator.....	12
1.1 Anatomia sistemului respirator.....	12
1.2 Histologia sistemului respirator.....	14
2. Fazele de dezvoltare pulmonară.....	18
2.1 Faza embrionară.....	18
2.2 Faza fetală.....	19
2.2.1 Etapa pseudoglandulară.....	19
2.2.2 Etapa canaliculară.....	20
2.2.3 Etapa saculară.....	20
2.2.4 Etapa alveolară.....	21
2.2.5 Dezvoltarea pulmonară postnatală.....	22
2.3 Surfactantul.....	22
3. Factorii antenatali ce promovează maturarea pulmonară fetală.....	24
3.1 Corticoterapia antenatală.....	24
3.2 Infecțiile antenatale materne.....	26
4. Malperfuzia vasculară maternă.....	28
4.1 Fiziopatologia malperfuziei vasculare materne.....	28
4.2 Patologia malperfuziei vasculare materne.....	29
4.2.1 Aspecte macroscopice.....	30
4.2.2 Aspecte microscopice.....	31
4.3 Asocieri clinice ale malperfuziei vasculare materne.....	33
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	34
5. Ipoteze de lucru și obiective generale.....	35
5.1 Ipoteze.....	35
5.2 Obiective.....	36
6. Metodologia generală a cercetării.....	38
6.1 Parametrii generali ai studiului.....	38
6.2 Subiecți.....	39
6.3 Caracteristici ale lotului studiat.....	40

6.4 Protocol de lucru general.....	46
6.4.1 Planificarea procedurilor de studiu.....	46
6.4.2 Selectarea blocurilor de parafină pulmonare.....	47
6.4.3 Construcția blocului de parafină multitisular.....	47
6.4.4 Tehnica imunohistochimică.....	48
6.4.5 Analiza microscopică și evaluarea digitală a imaginilor.....	49
6.5 Analiză statistică.....	49
7. Evaluarea impactului mediului extern asupra dezvoltării pulmonare postnatale - O evaluare morfologică a țesutului pulmonar la nou-născutul prematur.....	51
7.1 Introducere.....	51
7.2 Materiale și metode.....	51
7.3 Rezultate.....	53
7.4 Discuții	56
7.5 Concluzii.....	60
8. Impactul factorilor antenatali și postnatali asupra dezvoltării microvascularizației pulmonare la nou-născutul prematur.....	61
8.1 Introducere.....	61
8.2 Materiale și metode.....	62
8.3 Rezultate.....	64
8.4 Discuții	73
8.5 Concluzii.....	76
9. Maturarea epitelială pulmonară distală la nou născutul prematur: Își mai continuă nou-născutul prematur dezvoltarea pulmonară funcțională postnatal?.....	78
9.1 Introducere.....	78
9.2 Materiale și metode.....	79
9.3 Rezultate.....	81
9.4 Discuții	90
9.5 Concluzii.....	93
10. Concluzii și contribuții personale.....	94
10.1 Concluzii.....	94
10.2 Contribuții personale.....	97
BIBLIOGRAFIE.....	100

I. Problema fundamentală

Nașterea prematură reprezintă nașterea înainte de împlinirea a 37 de săptămâni complete de gestație și este principala cauză de mortalitate infantilă la nivel mondial [1]. Deși de-a lungul timpului au fost încercate diverse strategii pentru a reduce numărul nașterilor premature, s-au făcut puține progrese în acest sens, iar numărul acestora a rămas relativ constant de-a lungul anilor. În SUA rata nașterilor premature în 2023 a fost de 10,41%, similară cu cea din 2022 de 10,38% [2]. Se estimează la nivel global un număr de aproximativ 15 milioane de nașteri premature anual [1]. Această incidență este mai mare în regiunile defavorizate social și în anumite grupuri etnice, cum ar fi rasa neagră și cea asiatică, în aceste grupuri etnice incidența fiind raportată la 8,6 la 100 de nașteri [3]. Mai mult decăt atât, multe țări au raportat o creștere a ratei nașterilor premature, acest trend fiind explicat pe de-o parte prin creșterea numărului de sarcinii multiple, obținute în urma tratamentelor pentru fertilitate și pe de altă parte datorită creșterii numărului de femei ce aleg să aiba copii și la vârste mai înaintate [4].

Nașterea prematură poate să se producă spontan sau poate fi electiva/iatrogenă, realizată la indicația medicului obstetrician în interes matern sau fetal [5, 6]. Nașterea prematură iatrogenă se poate realiza fie prin operație cezariană, fie prin inducerea travaliului. O proporție semnificativă (30-40%) din toate nașterile premature sunt iatrogene, iar principalele situații ce impun această măsură de întrerupere a sarcinii sunt reprezentate de preeclampsie/eclampsie și restricția severă de creștere intrauterină (RCIU) [7]. Rata nașterilor premature iatrogene a avut o evoluție ascendentă în ultimele decade, iar în unele țări a devenit principala cauză de naștere prematură, atingând aproape 50% din totalul nașterilor înainte de termen [8]. Dintre nașterile premature spontane, un procent important (40-45%) sunt reprezentate de cauze necunoscute, idiopatice, iar 25-30% sunt asociate cu dilatarea colului uterin și ruperea prematură a membranelor (PROM) [9]. Inițierea prematură a travaliului poate să aibă la bază un mecanism infecțios sau inflamator sau se poate datora ischemiei sau hemoragiei utero-placentare [5].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) clasifică nou-născuții prematuri în funcție de vârsta gestațională la naștere astfel [1, 10]:

- extrem de prematuri - sub 28 de săptămâni de gestație;
- foarte prematuri - între 28 0/7 și 31 6/7 săptămâni de gestație;
- prematuri moderați și târzii - între 32 0/7 și 36 6/7 săptămâni de gestație.

În România, conform Ordinului Ministerului Sănătății Nr. 1241 din 09.08.2019, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 738 din 10 septembrie 2019, limita inferioară a viabilității la naștere este de 24 de săptămâni de gestație [11]. În ultimii ani, rata de supraviețuire a nou-născuților prematuri, s-a îmbunătățit semnificativ [12], însă morbiditatea și mortalitatea neonatală ce se datorează în principal imaturității pulmonare, hemoragiei intraventriculare cerebrale și infecțiilor sunt cu atât mai severe cu cât vârsta gestațională la naștere este mai mică [13].

Având în vedere particularitatea extraordinară a plămânului nou-născutului la termen de a își continua maturarea postnatal până în perioada de adult tânăr, acest studiu are o importanță deosebită deoarece își propune să urmărească dacă această maturare se produce și în cazul nou-născutului prematur. Majoritatea studiilor din literatura de specialitate au fost conduse pe modele animale precum soareci, miei, babuini sau chiar pe culturi celulare, studiile pe subiecți umani vii sau decedați fiind extrem de reduse și efectuate pe un număr restrâns de indivizi.

Nașterea prematură, în special dacă se produce la o vârstă gestațională extremă (sub 28 de săptămâni de gestație), este însoțită invariabil de apariția sindromului de detresă respiratorie (SDR) prin deficit de surfactant. O parte dintre acești nou-născuți prematuri vor dezvolta boli pulmonare cronice și de departe boala pulmonară cu cel mai mare impact socio-economic este displazia bronhopulmonară. Această afecțiune a fost descrisă în literatura de specialitate acum mai bine de 50 de ani și în ciuda progreselor medicale din ultimii ani în îngrijirea acestor nou-născuți, prevalența acesteia a rămas în continuare crescută.

Această lucrare a evaluat într-o primă etapă dezvoltarea morfologică a țesutului pulmonar, raportată la vârsta gestațională în momentul nașterii și a urmărit modificările histopatologice apărute odată cu creșterea duratei de viață sau a duratei tratamentului cu oxigen. De asemenea, au fost urmăriți diverși factori antenatali cunoscuți pentru efectul lor de stimulare a dezvoltării pulmonare. Deoarece maturarea pulmonară postnatală nu se referă doar la creșterea numărului de structuri alveolare, ci și la dezvoltarea și creșterea numerică a capilarelor septale, în a doua parte a studiului am evaluat microvascularizația pulmonară în raport cu factorii de risc antenatali și postnatali ce duc la apariția displaziei bronhopulmonare. Cum dezvoltarea pulmonară nu se poate rezuma doar la evaluarea structurală a țesutului pulmonar, în a treia parte a studiului am evaluat dezvoltarea funcțională a țesutului pulmonar, prin obiectivarea prezenței surfactantului și a Napsin A, la nivelul pneumocitelor de tip II.

Toate aceste obiective au fost testate pe țesutul pulmonar obținut în urma efectuării examenului necropsic a 67 de nou-născuți prematuri cu vârste gestaționale cuprinse între 23 și 35 de săptămâni de gestație, ce au supraviețuit între 1 și 149 de zile. Evaluarea microscopică a țesutului pulmonar a fost realizată în colorația standard hematoxilin-eozină și cu diverși markeri imunohistochimici ce au evidențiat celulele endoteliale (CD34), media arteriolelor pulmonare (SMA), dar și surfactantul și Napsin A de la nivelul pneumocitelor de tip II. Interpretarea rezultatelor a fost realizată pe microfotografii la o magnificație de 200x și 400x.

Evaluarea morfologică a țesutului pulmonar a arătat că oxigenoterapia prelungită duce la scăderea numărului de alveole/mm² indiferent de vârsta gestațională la naștere, același aspect fiind observat și în cazul nou-născuților cu anomalii structurale lobare. Nou-născuții cu prematuritate extremă au avut diametrul alveolar mai mic comparativ cu cei născuți la vârste gestaționale mai mari, în timp de nou-născuții ce au dezvoltat displazie bronhopulmonară au avut o grosime mai mare a septurilor alveolare comparativ cu restul nou-născuților prematuri.

În urma evaluării microvascularizației pulmonare a fost observată o corelație negativă între numărul de capilare CD34 pozitive și numărul de zile de oxigenoterapie. De asemenea, s-a observat că toți nou-născuții prematuri indiferent de vârsta de gestație sau numărul de zile de viață au păstrat aspectul imatur de rețea dublă de capilare specifice fazei canaliculare și saculare de dezvoltare pulmonară. Nou-născuții prematuri ce au dezvoltat fibroză pulmonară au avut de asemenea un număr mai mic de capilare septale.

Evaluarea maturității funcționale pulmonare a arătat prezența surfactantului în pneumocitele de tip II indiferent de vârsta de gestație sau durata de viață a acestora. Intensitatea expresiei Napsin A s-a corelat cu vârsta gestațională, cu numărul de zile de ventilație mecanică, cu tratamentul antenatal cu corticosteroizi și cu prezența infecțiilor antenatale materne.

Pentru realizarea acestei lucrări a fost necesară integrarea datelor clinice obstetricale materne, a datelor clinice neonatale și aspectele morfopatologice și imunohistochimice ale fragmentelor pulmonare recoltate în urma efectuării examenului necropsic.

II. Ipoteze de lucru și obiective generale

Dezvoltarea plămânului fetal este un proces complex de faze și etape ce interacționează unele cu altele astfel încât la finalul perioadei de gestație să se obțină un sistem respirator perfect funcțional. Deși nou-născutul la termen este capabil să se adapteze imediat la mediul extrauterin, plămânul este un organ complex ce continuă să se matureze și după naștere prin creșterea numărului de alveole și prin reorganizarea și maturarea rețelei vasculare pulmonare [14, 15]. În timpul vieții fetale, plămânul nu își exercită funcția sa esențială de organ ce realizează schimbul gazos, această funcție extrem de importantă fiind preluată de placentă [16]. Deoarece până în momentul nașterii plămânul nu are nevoie de un flux sanguin crescut, organismul fetal are capacitatea extraordinară de a redirecționa fluxul sanguin prin foramen ovale, ductul arterial și ductul venos, astfel încât acesta să nu ajungă în cantitate crescută la plămân. Datorită acestei particularități, rețeaua vasculară pulmonară fetală se caracterizează printr-un flux sanguin scăzut și o rezistență vasculară crescută [17, 18]. Odată cu clamparea cordonului ombilical, presiunea arterială sistemică începe să crească, în timp ce presiunea arterială pulmonară ce inițial a fost crescută, începe să scadă, fiind însoțită de creșterea fluxului sanguin către plămân [18]. Acest fenomen apare ca urmare a pătrunderii aerului în plămânul nou-născutului, ceea ce induce vasodilatație pulmonară și scăderea rezistenței vasculare pulmonare [17]. Această tranziție, de la viața intrauterină la cea extrauterină, pe cât de firească este la nou-născutul la termen, pe atât de dificilă devine pentru nou-născutul prematur, datorită imaturității fiziologice și metabolice, ceea ce conduce la creșterea necesității aplicării procedurilor de resuscitare neonatală [19].

De-a lungul timpului, pe măsură ce metodele terapeutice neonatale au progresat, speranța de viață a acestor nou-născuți prematuri aflați la vârste gestaționale extreme de 24-28 săptămâni de gestație s-a îmbunătățit remarcabil. Cu toate acestea, în ciuda creșterii ratei de supraviețuire a acestor nou-născuți, o parte dintre aceștia vor dezvolta boală pulmonară cronică, situație indusă de dezvoltarea pulmonară incompletă și exacerbată de necesitatea aplicării unor intervenții medicale invazive pentru susținerea funcției respiratorii [20, 21].

Ipoteze

Ca urmare, prezenta cercetare a urmărit:

- să evalueze impactul pe care îl exercită mediul extern asupra țesutului pulmonar imatur al nou născutului prematur.
- să evalueze dezvoltarea microvascularizației pulmonare și cum factorii antenatali și postnatali ar putea să o influențeze.
- să evalueze gradul de maturare funcțională pulmonară, încercând să stabilim dacă plămânul imatur își continuă dezvoltarea postnatal.
- să evaluăm prezența inflamației pulmonare

Obiective

- Determinarea numărului de alveole/mm² în țesutul pulmonar al nou-născutului prematur, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acestuia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea grosimii maxime a septului alveolar, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea grosimii minime a septului alveolar, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea diametrului alveolar maxim, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea diametrului alveolar minim, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea grosimii pereților arteriolari, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea grosimii pereților venulari, în colorația standard hematoxilin-eozină și evaluarea acesteia în raport cu diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea numărului minim de capilare alveolare prin testarea markerului imunohistochimic pentru celule endoteliale CD34 și evaluarea acestuia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea numărului maxim de capilare alveolare prin testarea markerului imunohistochimic pentru celule endoteliale CD34 și evaluarea acestuia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea numărului mediu de capilare alveolare - medie realizată pe baza a 5 măsurători la nivelul unor structuri alveolare cu diametre cuprinse între 60,0 μm și 120,0 μm (+/- 5μm), prin testarea markerului imunohistochimic pentru celule endoteliale CD34 și evaluarea acestuia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.

- Evaluarea grosimii mediei arteriolare prin evidențierea acesteia cu ajutorul markerului imunohistochimic pentru muschi neted - SMA (Smooth Muscle Actin), și evaluarea acesteia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea funcționalității pulmonare prin testarea markerului imunohistochimic Surfactant localizat la nivelul pneumocitelor de tip II, și evaluarea acestuia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.
- Evaluarea funcționalității pulmonare prin testarea markerului imunohistochimic Napsin A localizat la nivelul pneumocitelor de tip II și evaluarea acestuia în funcție de diverși factori antenatali și postnatali.

III. Metodologia generală a cercetării

Subiecți

În cercetare au fost incluși 67 de nou-născuți prematuri decedați, selectați din baza de date a Laboratorului de Anatomie Patologică din două maternități de referință din București. Din întreg lotul de studiu, 39 de cazuri au fost selectate din Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" în perioada Ianuarie 2018-Decembrie 2020, iar restul de 28 de cazuri au fost selectate din Spitalul Clinic Filantropia în perioada Ianuarie 2017-Decembrie 2024. Cercetarea a fost realizată după obținerea avizului pozitiv al Comisiilor de Etică din ambele instituții medicale sub numărul de înregistrare 21875/02.12.2020, respectiv 12407/19.12.2024.

Selecția subiecților a fost realizată pe baza criteriilor de includere/excludere.

Pornind de la faptul bine-cunoscut ca nou-născutul la termen își continuă dezvoltarea pulmonară postnatal până în perioada de adult tânăr, pentru a putea evalua dacă această evoluție este valabilă și pentru nou-născutul prematur am ales drept criterii de includere doi parametri: vârsta gestațională la naștere sub 37 de săptămâni indicând astfel prezența imaturității pulmonare și durata de viață de minim 24 de ore, permițând astfel mediului extern să își exercite influența asupra morfologiei țesutului pulmonar.

Nu au fost incluși în studiu subiecții care prezentau:

- vârstă gestațională mai mare sau egală cu 37 de săptămâni;
- durată de viață mai mică de 24 de ore;
- hipoplazie pulmonară;
- hernie diafragmatică ce induce hipoplazie pulmonară.

Având în vedere că perioada de selecție a subiecților s-a suprapus cu perioada pandemică COVID-19 este important de menționat că niciunul dintre nou-născuții incluși în studiu și niciuna din mamele acestora nu au prezentat semne clinice sau de laborator de infecție COVID-19.

Toate informațiile medicale au fost obținute din arhivele digitale, foile de observație neonatale și materne și din rapoartele de necropsie din ambele instituții medicale. Dintre toți parametrii documentați în această cercetare, scorul Apgar necesită clarificări suplimentare. Acest scor este o evaluare imediată a nou-născutului ce apreciază 5 parametri (respirația, frecvența cardiacă, culoarea pielii, tonusul muscular și reflexele), iar fiecare parametru este notat cu 0, 1 sau 2 puncte. Evaluarea se realizează la 1 și la 5 minute imediat după naștere, iar dacă scorul este sub 7 evaluarea trebuie repetată după alte

5 minute [22]. Deoarece determinarea scorului Apgar la 10 minute nu a fost disponibilă pentru toți participanții din studiu, nu am putut să realizăm o evaluare și al acestuia.

Un alt parametru relevant pentru acest studiu, ce nu a putut fi documentat în baza de date din cauza informațiilor inconstante din foile de observație, a fost fumatul matern, prin urmare acest studiu nu a putut face o evaluare cu privire la expunerea intrauterină a fătului la fumul de țigară.

Caracteristici ale lotului studiat

După ce am analizat cele 67 de cazuri incluse în studiu am observat că 55,2% din cazuri au fost nou-născuți prematuri de gen masculin și 44,8% au fost nou-născuți prematuri de gen feminin, cu o vârstă gestațională mediană la naștere de 28 de săptămâni (între 23 și 35). În urma împărțirii subiecților în 4 grupe de vârstă în funcție de gen, am observat o predominanță feminină în grupa de vârstă 24-27 săptămâni de sarcină și o predominanță masculină în grupa de vârstă 28-31 de săptămâni de sarcină, cu o distribuție relativ egală între genuri în grupa de vârstă 32-33 săptămâni de sarcină. Grupele de vârstă gestațională 32-33 săptămâni și 34-35 săptămâni au cuprins cel mai mic număr de subiecți, câte 5 în fiecare grupă de vârstă gestațională.

După evaluarea greutateii la naștere și la deces, am observat că greutatea medie la naștere a fost de 1116,34 (între 250-3850) grame, în timp ce greutatea medie la deces a fost de 1409,91 grame. Dacă analizăm greutățile extreme la naștere observăm că atât greutatea minimă cât și cea maximă sunt neobișnuite pentru un nou-născut prematur, necesitând și ele o evaluare individuală riguroasă. Nou-născutul prematur cu greutate la naștere de 250 grame a fost fătul 2 a unei sarcini gemelare cu vârstă gestațională de 25 de săptămâni și a provenit dintr-o mamă cu hipertensiune gestațională și trombofilie, nou născutul prezentând restricție severă de creștere intrauterină (RCIU), atribuită hipertensiunii induse de sarcină. Nou-născutul prematur cu greutate la naștere de 3650 grame a provenit dintr-o sarcină unică de 34 de săptămâni de gestație și diagnosticat cu hidrops fetal non-imun, explicându-se astfel greutatea neobișnuit de mare pentru un nou-născut prematur.

Din întreg lotul de studiu examinat 20,9% (n = 14) din nou-născuți au prezentat restricție de creștere intrauterină, iar dintre cele 14 cazuri, 11 (78,57%) au provenit din mame ce au dezvoltat hipertensiune indusă de sarcină, iar 4 dintre acestea (28,57) au dezvoltat preeclampsie.

Dacă analizăm modalitatea de naștere, observăm că majoritatea subiecților (62,7%) au fost născuți prin operație cezariană, prezentația cefalică fiind poziția fetală

predominantă la naștere (68,65%), în timp ce prezentația transversă a fost cea mai puțin întâlnită (8,95%).

Când am examinat rata de supraviețuire între diferite grupe de vârstă gestațională la naștere, a devenit evident că cea mai mare proporție de nou-născuți prematuri au supraviețuit o perioadă cuprinsă între 1-3 zile ($n = 22$), majoritatea nou-născuților provenind din grupa de vârstă 24-27 săptămâni de gestație. Nou-născuții prematuri ce au supraviețuit între 4-10 zile, asemeni celor ce au supraviețuit între 11-20 de zile au avut un număr relativ similar de cazuri ($n = 13$ vs. $n = 15$).

Dacă examinăm grupele de vârstă gestațională la naștere și evaluăm caracteristicile materne aflate în relație cu hipertensiunea arterială gestațională și infecțiile materne antenatale, vom observa că în categoria 24-27 săptămâni de gestație, 15,15% ($n = 5$) din mamele acestor nou-născuți au prezentat hipertensiune arterială indusă de sarcină, iar 40% ($n = 2$) dintre acestea au evoluat către preeclampsie. În contrast, în grupa de vârstă gestațională la naștere 28-31 săptămâni de gestație, 33,33% ($n = 8$) din mamele acestor nou-născuți au dezvoltat hipertensiune arterială indusă de sarcină, iar 37,5% ($n = 3$) dintre acestea au progresat către preeclampsie.

Când evaluăm prevalența infecțiilor materne în cele două grupe de vârstă gestațională cele mai reprezentative ale lotului nostru, devine evident că infecțiile materne au fost întâlnite cu o incidență mai mare în grupa de vârstă 24-27 săptămâni de gestație, grupă de vârstă ce corespunde trimestrului 2 de sarcină. În această grupă de vârstă, 42,42% ($n = 14$) din mamele acestor nou-născuți au prezentat infecții în cursul sarcinii, 87,71% ($n = 12$) dintre acestea prezentând membrane rupte prematur cu o durată medie de 140 de ore înainte de naștere. Spre deosebire de aceasta, în grupa de vârstă 28-31 săptămâni de gestație, grupă de vârstă ce corespunde trimestrului 3 de sarcină, doar 29,16% ($n = 7$) dintre aceste mame au prezentat infecții pe parcursul sarcinii. Mai mult decât atât, 71,42% ($n = 5$) dintre acestea au prezentat membrane rupte prematur cu o durată medie de 44,6 ore înainte de naștere.

Când am evaluat subiecții incluși în studiu în relație cu durata de viață și scorul Apgar la naștere, pe care l-am stratificat în 3 categorii (scor Apgar mai mic de 3, scor Apgar între 4-6, scor Apgar peste 7), am observat că o proporție semnificativă a acestora ($n = 35$) au avut un scor Apgar mai mic de 3 la 1 minut și că aproape jumătate dintre aceștia au decedat în primele 3 zile de viață (Figura 6.3).

Evaluarea scorului Apgar la 5 minute a evidențiat un trend crescător, majoritatea nou-născuților situându-se după 5 minute în categoria scorului Apgar cu 4-6 puncte ($n =$

29). În plus, am observat că 25,37% (n = 17) din nou-născuții din întreg lotul studiat au supraviețuit peste 21 de zile.

Deoarece nu toți participanții la studiu au avut notat în rapoartele medicale o evaluare a scorului Apgar la 10 minute, nu am putut să realizăm și o astfel de evaluare.

Dacă evaluăm unul dintre cele mai importante tratamente administrate acestor nou-născuți și anume oxigenoterapia, vom observa ca toți nou-născuții prematuri incluși în studiu (100%) au beneficiat de o formă de tratament cu oxigen. Mai mult decât atât, 97% (n = 65) dintre acești nou-născuți prematuri au necesitat forme invazive de administrare a oxigenului (ventilație mecanică) de tip IPPV, SIMV, HFOV și doar 3% (n = 2) au necesitat administrare non-invazivă de oxigen (CPAP, NHFOV, HHHFNC). Durata tratamentului cu oxigen a variat între 1 și 131 de zile și s-a aflat în relație directă cu durata de viață a acestor nou-născuți (între 1 și 149 zile).

Dacă examinăm caracteristicile materne ale nou-născuților prematuri incluși în acest studiu, vom observa că 17,91% (n = 12) dintre acestea aparțin grupelor de vârstă extreme, 3 dintre acestea având vârsta la momentul nașterii sub 18 ani, iar 9 dintre acestea având vârsta la momentul nașterii peste 40 de ani.

Majoritatea sarcinilor au fost cu feți unici, în timp ce 22,38% (n = 15) au fost sarcini multiple, iar 2 dintre ele au fost obținute prin fertilizare in vitro.

Când evaluăm numărul de sarcini din antecedente observăm că o proporție semnificativă dintre aceste mame au fost primipare (53,73%), în timp ce doar 22,38% dintre acestea au avut 3 sau mai multe sarcini. Trebuie să menționăm că în grupul mamelor multipare, două dintre acestea au avut antecedente de mortinatalitate, iar una dintre mame a avut un total de 20 de sarcini, 19 dintre acestea terminându-se prin avort spontan.

Din întreg lotul examinat, 15 mame au prezentat hipertensiune arterială indusă de sarcină și mai puțin de jumătate dintre acestea (40%) au dezvoltat preeclampsie.

Un factor important ce influențează maturarea pulmonară fetală este administrarea antenatală de corticosteroizi. Această administrare se realizează la indicația medicului obstetrician unei gravide aflată la o vârstă gestațională cuprinsă între 24 de săptămâni și 33 de săptămâni și 6 zile de gestație, la care se anticipează că se va produce nașterea în următoarele 7 zile. În ciuda faptului că din întreg lotul examinat doar 5 mame au născut la o vârstă gestațională mai mare de 34 de săptămâni împlinite, acestea neavând indicație de corticoterapie antenatală, mai mult de jumătate din acestea (56,71%) nu au primit tratament antenatal cu steroizi.

IV. Partea specială - sinteza capitolelor

Capitolul 7 este dedicat primului studiu transversal retrospectiv intitulat “*Evaluarea impactului mediului extern asupra dezvoltării pulmonare postnatale - O evaluare morfologică a țesutului pulmonar la nou-născutul prematur*” [63]. Acest capitol a urmărit să evalueze caracteristicile morfologice ale țesutului pulmonar imatur după expunerea acestuia la factorii de mediu și la intervențiile terapeutice neonatale. În *subcapitolul 7.1* am descris momentul în care devine posibilă supraviețuirea unui nou-născut prematur și am adresat o serie de întrebări, ale căror răspunsuri am încercat să le deslușim prin acest studiu - Ce se întâmplă cu dezvoltarea pulmonară dacă aceasta este întreruptă de nașterea prematură? Va mai putea aceasta să își continue dezvoltarea naturală? Cum vor influența factorii externi dezvoltarea și maturarea pulmonară ulterioară?

Subcapitolul 7.3 evidențiază rezultatele obținute în urma analizei statistice, arătând influența negativă a oxigenoterapie asupra caracteristicilor morfologice ale țesutului pulmonar și anume identificarea unei corelații negative între durata tratamentului cu oxigen și numărul de alveole/mm² ($p < 0,001$; $r = 0,92$) (Figura 1), dar și o reducere a numărului de alveole/mm², în lotul nou-născuților ce au prezentat anomalii pulmonare lobare, comparativ cu restul nou-născuților ce nu au prezentat astfel de modificări malformative (diferența medie de -4,60); (95%CI: -7,56 — -1,65; $p = 0,003$).

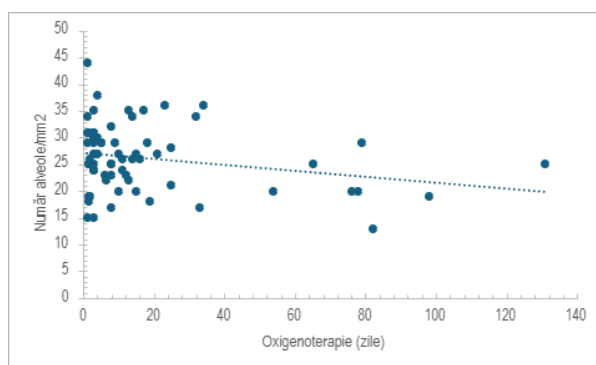


Figura 1. Efectul prelungit al terapiei cu oxigen asupra numărului de alveole/mm².

De asemenea tot în acest subcapitol am arătat că nou-născuții cu prematuritate extremă (sub 28 de săptămâni de gestație) au prezentat un diametru alveolar semnificativ mai redus ($p = 0,006$) comparativ cu nou-născuții prematuri aflați la vârste gestaționale mai mari (Figura 2) și că nou-născuții prematuri ce au dezvoltat fibroză pulmonară au prezentat o

creștere semnificativă a grosimii septurilor alveolare ($p = 0,019$), comparativ cu restul nou-născuților prematuri.

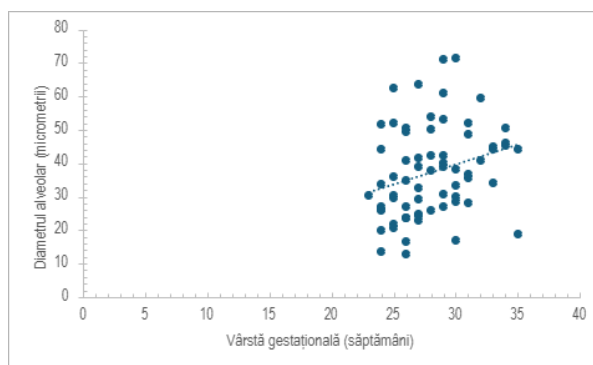


Figura 2. Diametrul alveolar în raport cu vârsta gestațională la naștere.

În *subcapitolul 7.4* am discutat aceste modificări observate și le-am comparat cu datele existente în literatură.

Capitolul 8 este dedicat celui de-al doilea studiu transversal retrospectiv intitulat “*Impactul factorilor antenatali și postnatali asupra dezvoltării microvascularizației pulmonare la nou-născutul prematur*” [24]. Scopul acestui capitol este de a evalua influența nașterii premature asupra densității capilarelor septale, dar și de a evalua diverși factori de risc asociați cu apariția displaziei bronhopulmonare, ce ar putea influența dezvoltarea ulterioară a microvascularizației pulmonare. Un element secundar al acestui studiu a fost evaluarea grosimii mediei arteriolelor pulmonare pentru a stabili dacă acești nou-născuți asociază un tonus vascular crescut și au un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune pulmonară. În *subcapitolul 8.3* au fost redate în detaliu rezultatele statistice ale influenței factorilor antenatali precum hipertensiunea arterială indusă de sarcină, tratamentul antenatal cu corticosteroizi și infecțiile materne, dar și a factorilor de risc postnatali cum sunt dezvoltarea pulmonară incompletă, oxigenoterapia sau a altor tratamente neonatale asupra remodelării vasculare pulmonare la nou-născutul prematur. O modificare histopatologică ce iese în evidență cu ușurință este rețeaua dublă de capilare septale, ce poate fi observată atât la nou-născuții prematuri afectați de fibroză pulmonară, cât și la nou-născuții prematuri afectați de simplificarea alveolară. Mai mult decât atât, în categoria de nou-născuți prematuri ce au dezvoltat fibroză pulmonară, a existat o reducere cu 5,43 capilare septale CD34 pozitive, când au fost comparați cu nou-născuții a căror modificare morfologică principală a fost simplificarea alveolară (95%CI: 3,40-7,44; $p < 0,001$). Alături de această modificare, acest studiu a arătat impactul negativ asupra

numărului mediu de capilare septale CD34 pozitive și durata terapiei cu oxigen ($r = -0,31$; $p < 0,001$) (Figura 3).

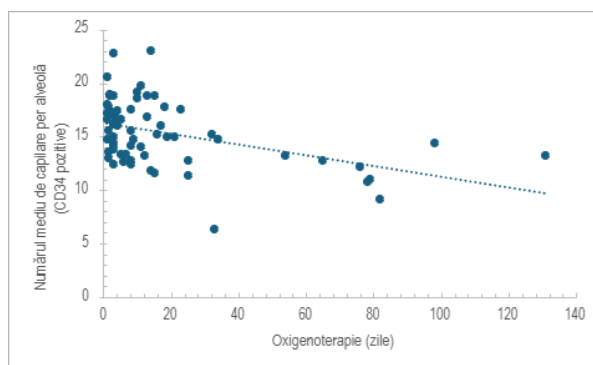


Figura 3. Efectul oxigenoterapiei asupra numărului mediu de capilare per alveolă.

Evaluarea numărului mediu de capilare septale CD34 pozitive la nou-născuții prematuri proveniți din mame cu hipertensiune indusă de sarcină, nu a identificat prezența vreunei corelații semnificative statistic între acești parametri ($p = 0,70$). Cu toate acestea, când am evaluat nou-născuții proveniți din mame ce au dezvoltat preeclampsie, am observat o reducere medie de 2,82 capilare în această categorie, comparativ cu nou-născuții proveniți din mame ce nu au prezentat o astfel de complicație a sarcinii (95%CI: 0,32-5,32; $p = 0,027$). Tot în cadrul acestui studiu am pus în evidență o corelație pozitivă între durata terapiei cu oxigen și grosimea mediei arteriolelor pulmonare ($r = 0,20$; $p = 0,017$), dar și între durata de viață a acestor nou-născuți și grosimea mediei arteriolelor pulmonare ($r = 0,22$; $p = 0,008$). Un ultim aspect pe care l-am pus în evidență în acest studiu a fost o reducere de -5,31 unități a grosimii mediei arteriolelor pulmonare în grupul nou-născuților prematuri a căror modificare morfofpatologică predominantă a fost simplificarea alveolară, comparativ cu grupul nou-născuților prematuri cu semne histopatologice de fibroză pulmonară (95%CI: -9,84 — -0,79; $p = 0,022$).

În *subcapitolul 8.4* am discutat pe larg toate aceste modificări și le-am comparat cu datele existente în literatură, multe din ele provenite din studii realizate pe animale de laborator.

În *capitolul 9*, intitulat “*Maturarea epitelială pulmonară distală la nou născutul prematur: Își mai continuă nou-născutul prematur dezvoltarea pulmonară funcțională postnatal?*” [25], a fost realizat un ultim studiu transversal retrospectiv, ce a avut drept obiectiv principal evaluarea prezenței surfactantului și a Napsin A la nivelul epiteliului pulmonar distal și de a interpreta expresia acestor markeri în relație cu diverși factori antenatali și postnatali, evaluând astfel gradul postnatal de maturare pulmonară funcțională a nou născutului prematur. Un obiectiv secundar în acest studiu a fost de a evalua

micromediul pulmonar prin testarea imunohistochimică a markerilor limfocitari de linie B și T.

Subcapitolul 9.3 a arătat rezultatele acestui studiu, subliniind că toate cazurile incluse în studiu (100%), indiferent de vârsta de gestație la momentul nașterii, au prezentat expresie citoplasmatică granulară pentru surfactant, cu intensitate cuprinsă între 2 și 3, la nivelul pneumocitelor de tip II (Figura 4).

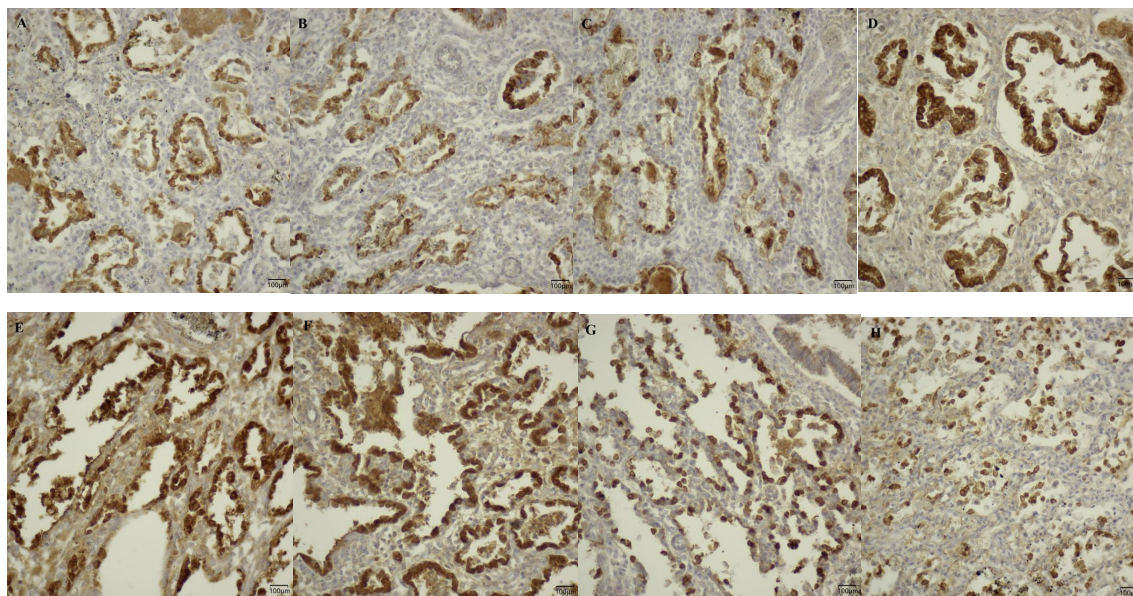


Figura 4. Imagini microscopice de imunohistochimie pentru markerul Surfactant, 400X. Imaginile sunt reprezentate de țesuturi pulmonare recoltate la necropsie și provin de la nou-născuți cu vârste gestaționale cuprinse între 24 și 29 săptămâni de gestație.

Acest studiu a arătat că intensitatea expresiei Napsin A la nivelul macrofagelor alveolare în grupul nou-născuților proveniți din mame ce nu au primit tratament antenatal cu corticosteroizi a prezentat o reducere medie de -0,466 unități, comparativ cu grupul nou-născuților ce au provenit din mame ce au beneficiat de un astfel de tratament (95%CI: -0,91 — -0,14; $p = 0,022$). O altă observație ce merită subliniată se referă la grupul nou-născuților prematuri proveniți din mame ce au prezentat istoric antenatal de infecții în cursul sarcinii. În cadrul acestui grup a fost observată o diferență semnificativ statistic de 0,28 de unități în intensitatea expresiei Napsin A la nivelul epiteliului alveolar, comparativ cu grupul nou-născuților proveniți din mame ce nu au asociat un istoric de infecții în timpul sarcinii (95%CI: 0,01 - 0,54; $p = 0,038$). Dacă ne referim la principalul tratament aplicat acestor nou-născuți prematuri și anume oxigenoterapia, 97% dintre aceștia au fost ventilați mecanic pe parcursul internării, iar evaluarea statistică, a evidențiat prezența unei

corelații semnificativ statistice între durata ventilației mecanice și intensitatea expresiei Napsin A la nivelul epitelului alveolar ($r = 0,30$; $p = 0,002$).

Când am evaluat prezența limfocitelor la nivelul țesutului pulmonar, am observat o diferență semnificativă statistic de 10 limfocite CD20 pozitive în lotul nou-născuților proveniți din mame ce nu au dezvoltat preeclampsie comparativ cu lotul nou-născuților proveniți din mame ce au dezvoltat preeclampsie (95%CI: 0,53-19,42; $p = 0,040$), dar și o corelație pozitivă între numărul de limfocite T CD8 pozitive de la nivelul țesutului pulmonar (limfocitele T citotoxice) și durata tratamentului cu oxigen ($r = 0,59$; $p < 0,001$) (Figura 5).

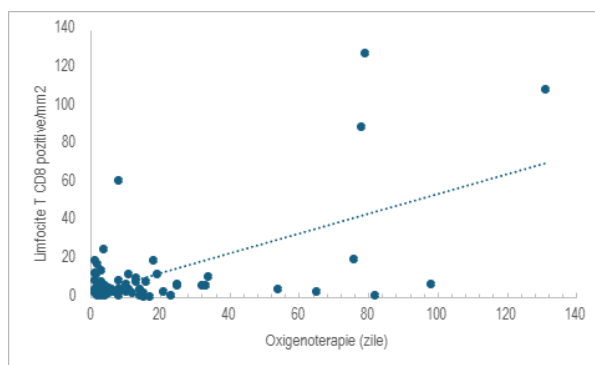


Figura 5. Influența oxigenoterapiei asupra numărului de limfocite T CD8 pozitive.

În *subcapitolul 9.4* am discutat în detaliu toate aceste rezultate comparându-le cu datele existente în literatură, multe din ele provenite fie din studii realizate pe animale de laborator, fie din studii efectuate pe culturi celulare.

V. Concluzii și contribuții personale

Lucrarea "Evaluarea morfopatologică și imunohistochimică a plămânului la nou născutul prematur – determinarea gradului de maturare pulmonară" a avut ca și obiectiv principal să evalueze gradul de dezvoltarea pulmonară din trei perspective:

1. Prima abordare a acestei lucrări este redată în primul studiu, iar examinarea și întrg studiul a fost condus exclusiv pe baza criteriilor morfologice ale țesuturilor pulmonare provenite de la nou-născuți prematuri decedati evidențiind:

- o corelație negativă între durata tratamentului cu oxigen și numărul de alveole raportat pe mm^2 ($r = 0,92$; $p < 0,001$).
- reducerea numărului de alveole/ mm^2 în lotul nou-născuților prematuri cu anomalii pulmonare lobare comparativ cu restul nou-născuților prematuri ce nu au asociat astfel de modificări morfologice - diferența medie dintre cele două loturi a fost de $-4,60$ alveole/ mm^2 (95%CI: $-7,56$ — $-1,65$; $p = 0,003$).
- un diametru alveolar semnificativ mai redus în lotul nou-născuților cu prematuritate extremă, comparativ cu prematurii născuți la vârste gestaționale mai mari ($p = 0,006$);
- septuri alveolare mai groase în grupul nou-născuților prematuri ce au dezvoltat fibroză pulmonară, comparativ cu cei a căror modificare histopatologică predominantă a fost de simplificare alveolară ($p = 0,019$).

1. A doua abordare a acestei lucrări este redată în studiul al doilea și se referă la evaluarea vascularizației pulmonare, în special a microvascularizației pulmonare a nou-născutului prematur.

- o corelație negativă între media numărului de capilare septale CD34 pozitive și durata terapiei cu oxigen ($r = -0,31$; $p < 0,001$).
- o reducere cu $5,43$ de capilare septale CD34 pozitive în grupul nou-născuților prematuri ce au dezvoltat fibroză pulmonară, comparativ cu grupul nou-născuților prematuri ce nu au prezentat această complicație (95%CI: $3,40$ — $7,44$; $p < 0,001$).
- o reducere medie cu $2,82$ capilare septale CD34 pozitive la nou-născuții prematuri proveniți din mame ce au dezvoltat preeclampsie, comparativ cu nou-născuții prematuri ce au provenit din mame ce nu au avut o astfel de complicație în cursul sarcinii (95%CI: $0,32$ — $5,32$; $p = 0,027$).

- o corelție pozitivă între durata de viață și grosimea mediei arteriolelor pulmonare ($r = 0,22$; $p = 0,008$).
- o corelție pozitivă între durata tratamentului cu oxigen și grosimea mediei arteriolelor pulmonare ($r = 0,20$; $p = 0,017$).
- o diferență de 5,31 de unități în grosimea mediei arteriolelor pulmonare în grupul nou-născuților ce au dezvoltat fibroză pulmonară comparativ cu grupul nou-născuților ce nu au dezvoltat o astfel de complicație (95%CI: -9,84 — -0,79; $p = 0,022$).

3. A treia abordare a acestei lucrări este redată în studiul trei și face referire la evaluarea gradului de maturare funcțională pulmonară.

- o corelație pozitivă între intensitatea expresiei Napsin A de la nivelul macrofagelor alveolare și vârsta gestațională la naștere ($r = 0,58$; $p < 0,001$), dar și între intensitatea expresiei Napsin A de la nivelul epiteliului alveolar și vârsta gestațională la naștere ($r = 0,31$; $p = 0,001$).
- o diferență medie semnificativă statistic de -0,466 unități în expresia intensității Napsin A între nou-născuții proveniți din mame ce nu au primit tratament antenatal cu corticosteroizi versus nou-născuții proveniți din mame ce au primit un astfel de tratament (95%CI: -0,91 — -0,14; $p = 0,022$).
- o diferență medie semnificativă statistic de 0,28 unități în expresia intensității Napsin A între nou-născuții proveniți din mame cu antecedente de infecții antenatale materne versus nou-născuții proveniți din mame ce nu au avut un astfel de istoric - (95%CI: 0,01 — 0,54; $p = 0,038$).
- o corelație pozitivă cu semnificație statistică între intensitatea expresiei Napsin A evidențiată la nivelul epiteliului alveolar și durata ventilației mecanice ($r = 0,30$; $p = 0,002$).
- o diferență de 10 limfocite T CD20 pozitive (limfocite B) în țesutul pulmonar al nou-născuților proveniți din mame ce au dezvoltat preeclampsie comparativ cu nou-născuții proveniți din mame ce nu au dezvoltat o astfel de complicație a sarcinii - (95%CI: 0,53 — 19,42; $p = 0,040$).
- o corelație pozitivă între numărul de limfocite T CD8 pozitive (limfocite T citotoxice) și durata tratamentului cu oxigen - ($r = 0,59$; $p < 0,001$).

Bibliografie selectivă

1. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos AA, Cordero JF, Huang WT, Kochhar S, Buttery J; Brighton Collaboration Preterm Birth Working Group. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec 1;34(49):6047-6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27743648; PMCID: PMC5139808.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ: Births in the United States, 2023. NCHS Data Brief, no. 507. Hyattsville, MD. National Center for Health Statistics. 2024.
3. Kayode, G., Howell, A., Burden, C. et al. Socioeconomic and ethnic disparities in preterm births in an English maternity setting: a population-based study of 1.3 million births. *BMC Med* 22, 371 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03493-x>.
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B; Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013 Oct;120(11):1356-65. doi: 10.1111/1471-0528.12281. Epub 2013 May 24. PMID: 23700966; PMCID: PMC4285908.
5. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol.* Vol. 119 (2017) 62-66, ISSN 0165-0378, <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008>.
6. Aughey H, Jardine J, Knight H, Gurol-Urganci I, Walker K, Harris T, van der Meulen J, Hawdon J, Pasupathy D. Iatrogenic and spontaneous preterm birth in England: A population-based cohort study. *BJOG: Int J Gynecol Obstet.* (2022)130. DOI: 10.1111/1471-0528.17291
7. Chen X, Zhang X, Li W, Li W, Wang Y, Zhang S, Zhu C. Iatrogenic vs. Spontaneous Preterm Birth: A Retrospective Study of Neonatal Outcome Among Very Preterm Infants. *Front. Neurol.*, 23 March 2021 Sec. Pediatric Neurology. Vol. 12 - 2021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.649749>
8. Valencia CM, Mol BW, Jacobsson B. FIGO good practice recommendations on modifiable causes of iatrogenic preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155:8–12. DOI:10.1002/ijgo.13857
9. Bhattacharjee E, Maitra A. Spontaneous preterm birth: the underpinnings in the maternal and fetal genomes. *npj Genom. Med.* 6, 43 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00209-5>

10. World Health Organization. (2023, May 10). Preterm birth. Disponibil la: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
11. Ministerului Sănătății (2019, August 2019). GHID din 9 august 2019 privind nașterea înainte de termen. Disponibil la: <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/218524>
12. Barreto, M.G.P.; Manso, M.C.; Barreto, R.P.; Barreto, R.P.; Vasconcelos, L.M.T.d.; Silva, C. Frequency and Risk Factors Associated with Prematurity: A Cohort Study in a Neonatal Intensive Care Unit. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 4437. <https://doi.org/10.3390/jcm13154437>
13. Koullali B, van Zijl MD, Kazemier BM. et al. The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 233 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02940-w>.
14. Alvira CM. Aberrant Pulmonary Vascular Growth and Remodeling in Bronchopulmonary Dysplasia. *Front. Med.*, Vol. 3 2016 <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00021>
15. Herriges M, Morrissey EE. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ. *Development* (2014) 141(3):502–13. doi:10.1242/dev.098186
16. Lakshminrusimha, S. Neonatal and Postneonatal Pulmonary Hypertension. *Children* 2021, 8, 131. <https://doi.org/10.3390/children8020131>
17. Morton S. Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2016 Jun 11;43(3):395–407. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001
18. Sharma, V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern health, neonatol and perinatol* 1, 14 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0015-4>
19. De Carolis, M.P., Pinna, G., Cocca, C. et al. The transition from intra to extra-uterine life in late preterm infant: a single-center study. *Ital J Pediatr* 42, 87 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0293-0>
20. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* (2015) 191(1):87–95. doi:10.1164/rccm.201409-1594OC
21. Hilgendorff A, Reiss I, Ehrhardt H, Eickelberg O, Alvira CM. Chronic lung disease in the preterm infant: lessons learned from animal models. *Am J Respir Cell Mol Biol* (2014) 50(2):233–45. doi:10.1165/rcmb.2013-0014TR

22. Simon LV, Shah M, Bragg BN. APGAR Score. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/>
23. **Chirculescu, R.**; Bălănescu, P.C.; Peltecu, G. The impact of external environment on pulmonary development - A morphological evaluation of pulmonary tissue in preterm infants. J Med Life 2025, 18. DOI: 10.25122/jml-2025-0045
24. **Chirculescu R**, Stănculescu RV, Bălănescu PC, Peltecu G. The Impact of Antenatal and Postnatal Factors on the Development of the Pulmonary Microvasculature in Preterm Infants. Children 2025, 12, 650. [https:// doi.org/10.3390/children12050650](https://doi.org/10.3390/children12050650)
25. **Chirculescu R**, Bălănescu PC, Peltecu G. Distal pulmonary epithelial maturation in preterm infants: Does the lung of the preterm infant continue its functional pulmonary development postnatally? DOI: 10.25122/jml-2025-0072 - Acceptat în curs de publicare.

LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articol publicat în revistă indexată ISI

1. **Chirculescu R**, Stănculescu RV, Bălănescu PC, Peltecu G. The Impact of Antenatal and Postnatal Factors on the Development of the Pulmonary Microvasculature in Preterm Infants. Children 2025, 12, 650. [https:// doi.org/10.3390/children12050650](https://doi.org/10.3390/children12050650). FI-2/2023; Q2; integrat în cadrul capitolul 8, pag 61-77.

<https://www.mdpi.com/2227-9067/12/5/650>

<https://www.mdpi.com/3317180>

Articole publicate în reviste indexate PubMed

1. **Chirculescu R**, Bălănescu PC, Peltecu G. The impact of external environment on pulmonary development - A morphological evaluation of pulmonary tissue in preterm infants. J Med Life 2025, 18. DOI: 10.25122/jml-2025-0045; integrat în cadrul capitolul 7, pag. 51-60.

<https://medandlife.org/wp-content/uploads/11-JML-2025-0045.pdf>

2. **Chirculescu R**, Bălănescu PC, Peltecu G. Distal pulmonary epithelial maturation in preterm infants: Does the lung of the preterm infant continue its functional pulmonary development postnatally? J Med Life 2025, DOI: 10.25122/jml-2025-0072 - Acceptat în curs de publicare; integrat în cadrul capitolul 9, pag. 78-93.

<https://medandlife.org/issues/>