

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 615.371.03 : 616-053.1/.3-022

CĂLUGĂREANU CAROLINA

**OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI, CONDUITEI ȘI PROFILAXIEI INFECȚIEI CU
DEBUT PRECOCE LA NOU-NĂSCUT**

322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Curteanu Ala, doctor habilitat în științe
medicale, conferențiar cercetător,
322.01 „Pediatrie și neonatologie”

Autor:

Călugăreanu Carolina

CHIȘINĂU, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului științific de perinatologie,
Departamentul cercetare, transfer tehnologic, inovații al IMSP Institutul Mamei și Copilului

Conducător științific:

CURTEANU Ala, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Referenți oficiali:

CRINCEANSCAIA Larisa, dr. hab. șt. med., conf. univ.

FRIPTU Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Componența Consiliului științific specializat:

PALII Ina, *președinte*, dr. hab. șt. med., prof. univ.;

CARAUȘ Tatiana, *secretar științific*, dr. șt. med.;

IONESCU Marcela, dr. șt. med., conf. univ. (România);

ROTARU Marin, dr. hab. șt. med., prof. univ.;

DAVID Valeriu, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la data „25” iunie 2025, ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat D 322.01-25-09 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova (str. Burebista 93, Chișinău, MD-2062, sala de conferință a Departamentului consultativ specializat integrat, etajul 3).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului și pe pagina web a ANACEC (<http://www.anacec.md/>)

Rezumatul a fost expediat la „24” mai 2025.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Caraus Tatiana, dr. șt. med.

Conducător științific:

Curteanu Ala, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Autor:

Călugăreanu Carolina

CUPRINS

Reperete conceptuale ale cercetării.....	4
1. Infecția neonatală cu debut precoce: impact, diagnostic și prevenție.....	8
2. Material și metode de cercetare.....	8
2.1 Caracteristica generală a cercetării.....	8
2.2 Metode clinico-paraclinice de cercetare.....	9
2.3 Metode de analiză statistică.....	9
3. Tendințele patologiei infecțioase materne și neonatale în Republica Moldova..	10
3.1 Incidența patologiei infecțioase materne.....	10
3.2 Incidența patologiei infecțioase la nou-născut.....	10
4. Incidența portajului de Streptococul de grup B la femeile gravide cu semne clinice de infecție sau risc crescut de infecție în sarcina la termen sau aproape de termen și consecințele asupra nou-născutului.....	13
4.1 Factori materni și obstetricali asociați colonizării cu <i>Streptococ de grup B</i>	13
4.2 Factorii de risc din naștere și riscurile asociate cu colonizarea streptococică.....	14
4.3 Colonizarea maternă cu <i>Streptococcus agalactiae</i> și impactul asupra variabilelor perinatale și stării nou-născutului.....	15
4.4 Acțiunea antagonistă a <i>Lactobacillus acidophilus</i> asupra <i>Streptococcus agalactiae</i> : implicații în prevenția infecțiilor neonatale severe.....	16
5. Particularitățile anamnestice, clinice și morfopatologice ale infecției neonatale cu debut precoce la nou-născutul prematur.....	17
5.1 Factori materni de risc și intervenții perinatale în etiologia infecției neonatale cu debut precoce.....	17
5.2 Profilul clinic și manifestările sistemice ale infecției neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri.....	18
5.3 Predicția riscului infecțios pe baza modificărilor morfopatologice placentare.....	21
6. Modificările hematologice, inflamatorii și imunologice la nou-născuții prematuri cu infecții neonatale cu debut precoce.....	22
6.1 Răspunsul hematologic în infecția neonatală precoce: modificări eritrocitare și leucocitare.....	22
6.2 Valoarea diagnostică a markerilor inflamatori în infecția neonatală cu debut precoce.....	23
6.3 Evaluarea echilibrului acido-bazic la nou-născuții prematuri cu infecție neonatală precoce.....	25
6.4 Analiza hemoculturilor și a sensibilității la antibiotice în infecțiile neonatale cu debut precoce.....	25
6.5 Incidența infecțiilor din sindromul TORCH la nou-născuții prematuri.....	26
Concluzii generale și recomandări.....	27
Bibliografie selectivă.....	30
Lista lucrărilor publicate la tema tezei.....	31
Adnotare.....	32
Аннотация.....	33
Summary.....	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și identificarea problemei de cercetare. Infecțiile neonatale rămân o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, fiind responsabile pentru circa 36% din decesele neonatale la nivel global, echivalentul a aproximativ 2 milioane de decese anual [1]. În Republica Moldova, acestea se situează pe locurile doi-trei în structura mortalității perinatale și neonatale, iar sepsisul neonatal precoce este responsabil pentru 10-15% din decesele neonatale [2]. Peste 14% dintre nou-născuții prematuri din Republica Moldova dezvoltă forme de infecție neonatală, pneumonia congenitală și infecțiile intraamniotice fiind cele mai frecvente afecțiuni asociate [2]. Infecțiile materno-fetale afectează aproximativ 10% dintre sarcini la nivel global, dar prevalența reală este greu de stabilit din cauza lipsei programelor de screening extinse și a evoluției subclinice [3].

Infecția neonatală cu debut precoce (INDP) este definită ca o afecțiune infecțioasă sistemică manifestată clinic și/sau confirmată microbiologic, care apare în primele 72 de ore de viață ale nou-născutului, fiind rezultatul transmiterii verticale a agenților patogeni de la mamă la făt prin mecanisme transplacentare, ascendente sau intrapartum [1].

Agenții patogeni implicați în infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) sunt transmiși vertical, prin mecanisme transplacentare, ascendente sau în timpul travaliului, incluzând agenți din grupul ToRCHES CLAP (Toxoplasma gondii, CMV, HSV, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis) [4]. În Republica Moldova, diagnosticul infecției materno-fetale este reglementat prin Ordinul nr. 327 din 04.10.2005, care impune criterii stricte, inclusiv confirmarea histopatologică, în contrast cu abordările internaționale mai flexibile [5].

Noile tehnici de diagnostic, precum determinarea biomarkerilor inflamatori – interleukina-6 (IL-6), procalcitonina (PCT) și proteina C reactivă (PCR) – alături de metodele de biologie moleculară, precum reacția de polimerizare în lanț (RPL), permit o identificare mai rapidă și mai precisă a infecției neonatale [6]. În ultimii ani, s-a constatat o implicare tot mai frecventă a florei condițional-patogene și a bacteriilor Gram-negative în etiologia infecțiilor neonatale, fenomen corelat cu administrarea necontrolată sau profilactică excesivă a antibioticelor în perioada sarcinii [7]. *Streptococcus agalactiae* reprezintă o cauză majoră de sepsis și meningită neonatală, colonizarea vaginală fiind raportată la 10–30% dintre femeile gravide, iar incidența infecției neonatale asociate variind între 0,5 și 3 cazuri la 1000 de nașteri [8]. Screeningul SGB este recomandat între 35–37 săptămâni [9], însă nu este universal implementat în Republica Moldova. În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), în anul 2014, 26,5% dintre femeile internate prezentau patologii extragenitale, dintre care 1,9% au fost de natură infecțioasă [10].

Factori precum prematuritatea, afecțiunile cronice materne, tulburările utero-placentare și patologiile asociate sarcinii cresc susceptibilitatea la infecții [11]. Prematuritatea este un factor de risc major pentru INDP, cu o prevalență de până la 26% la copiii cu greutate extrem de mică. Se estimează că până la 40% din nașterile premature sunt asociate cu infecții materno-fetale [12].

Virusurile citomegalic (CMV) și herpes simplex (HSV) pot determina infecții congenitale severe atât prin infecții primare, cât și prin reactivări, cu o incidență de 5–15% în cazul infecțiilor primare și de 0,5–1% în infecțiile recurente [13]. Prezența infecțiilor polimicrobiene în mediul amniotic este asociată cu un răspuns inflamator fetal accentuat și cu un

risc crescut de apariție a sindromului de răspuns inflamator fetal (Fetal Inflammatory Response Syndrome – FIRS), displazie bronhopulmonară și sepsis [14].

Tabloul clinic al INDP este frecvent nespecific, incluzând manifestări precum letargie, febră, tahipnee, distensie abdominală, hepatomegalie și erupții cutanate, fără a permite diferențierea clară între infecțiile contractate in utero și cele dobândite în timpul nașterii [15]. Potrivit literaturii recente, prematuritatea, în special atunci când este complicată cu infecții neonatale cu debut precoce, se asociază cu un risc semnificativ crescut de afectare neurodezvoltativă și apariția unor deficite persistente pe termen lung, incluzând tulburări cognitive, motorii și de comportament [15, 16].

Deși hemoculturile sunt considerate standardul de referință pentru confirmarea etiologică a infecțiilor bacteriene, aplicabilitatea lor în perioada neonatală este limitată de sensibilitatea redusă (5–10%) și de intervalul prelungit de obținere a rezultatelor (36–72 de ore), care întârzie inițierea tratamentului adecvat [17, 18]. În plus, până la jumătate dintre nou-născuții cu infecție sistemică confirmată clinic pot avea rezultate negative la hemocultură, pe fondul bacteriemiei de intensitate scăzută, al administrării antepartum de antibiotice sau al caracterului tranzitoriu al infecției [18]. De asemenea, recoltarea probelor din aspiratul gastric sau canalul auditiv extern, deși utilizată anterior în practica neonatală, este în prezent descurajată din cauza valorii predictive scăzute și a specificității insuficiente [18].

Creșterea incidenței infecțiilor perinatale, dificultățile persistente în accesarea metodelor moderne de diagnostic și absența registrelor naționale pentru monitorizarea infecțiilor materno-fetale severe subliniază necesitatea continuării cercetărilor în acest domeniu prioritar. Începând cu anul 1997, în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului au fost implementate patru proiecte științifice privind infecțiile neonatale, iar două teze de doctorat au fost susținute în domeniul neonatologiei [19, 20].

Prezenta lucrare își propune o abordare complexă și integrativă a infecțiilor neonatale cu debut precoce, prin analiza aspectelor clinice, paraclinice și profilactice. Cercetarea se concentrează în mod particular pe infecțiile cauzate de *Streptococcus agalactiae*, precum și pe infecțiile congenitale din complexul TORCH, evidențiind importanța lor în contextul epidemiologic actual.

În lipsa unor date autohtone consolidate, studiul vine să suplinească aceste carențe prin aplicarea metodelor moderne de diagnostic (inclusiv analiza histologică placentară și testarea multimarker), propunând strategii adaptate de prevenție și identificare timpurie a infecțiilor neonatale severe în contextul sistemului perinatal din Republica Moldova.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităților anamnestice, clinice, de laborator, imunologice și morfopatologice ale infecției neonatale cu debut precoce, în vederea optimizării diagnosticului și profilaxiei acesteia.

Obiectivele studiului: (1) Studiarea ponderii patologiei infecțioase în morbiditatea parturientelor, lăuzelor și nou-născuților; (2) Evaluarea factorilor de risc infecțios asociați cu portajul *Streptococcus agalactiae* (SGB) în timpul sarcinii și nașterii, precum și a impactului acestuia asupra nou-născutului; (3) Studiarea aspectelor medico-sociale, a factorilor de risc obstetricali, a manifestărilor clinice și a modificărilor placentare în infecția neonatală cu debut precoce la nou-născutul prematur; (4) Elucidarea rolului unor markeri infecțioși în diagnosticul

infecției neonatale cu debut precoce la nou-născutul prematur; (5) Elaborarea strategiilor de profilaxie și reducere a riscului de colonizare maternă cu *Streptococcus agalactiae* (SGB) și a complicațiilor neonatale asociate; (6) Optimizarea algoritmilor de management al infecției neonatale cu debut precoce prin integrarea unor indicatori de laborator pentru un diagnostic timpuriu și precis.

Metodologia cercetării. Lucrarea științifică face parte din proiectul „Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase” (cifrul 11.917.0951A), direcția Sănătate, desfășurat la IMSP IMC sub conducerea Dr. hab. șt. med., prof. univ. P. Stratulat.

Studiul a vizat portajul de Streptococ de grup B (SGB) la gravide și parturiente cu risc înalt infecțios și efectele asupra nou-născutului, antagonismul *Lactobacillus acidophilus* față de *Streptococcus agalactiae*, precum și caracteristicile infecției cu debut precoce la prematuri (manifestări clinice, de laborator, imunologice și morfopatologice). Obiectele cercetării au inclus indicatori statistici de incidență a infecției, femeile cu risc de colonizare SGB și nou-născuții acestora, perechi mamă-copil prematur și metodele de diagnostic ale infecției materno-fetale.

Cercetarea a inclus 3 tipuri de studiu. Analiza evoluției morbidității materne și neonatale pe seama cauzelor infecțioase a fost realizată printr-un studiu populațional longitudinal retrospectiv. Consecințele colonizării femeilor gravide cu SGB asupra nou-născuților la termen sau aproape de termen și rolul antagonistic al *Lactobacillus* asupra SGB au fost studiate într-un studiu integral. Particularitățile evoluției clinico-anamnestice, de laborator, imunologice și patomorfologice a INDP la nou-născuții prematuri au fost elucidate în cadrul unui studiu analitic observațional de caz – control. Capitolul include o caracteristică a metodelor clinico-paraclinice utilizare, precum și celor de analiză statistică a materialului colectat.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. Studiul a evidențiat rolul patologiei infecțioase materne în timpul sarcinii și nașterii ca factor determinant major al colonizării gravidelor cu *Streptococcus agalactiae* (SGB). Au fost elucidate particularitățile perioadei de tranziție și manifestările patologice specifice perioadei neonatale precoce la nou-născuții proveniți din mame purtătoare de SGB cu risc infecțios crescut. A fost conturat profilul clinic și biologic al nou-născutului prematur cu infecție neonatală cu debut precoce (INDP), incluzând sindroamele clinice definitorii și rolul biomarkerilor inflamatori. Studiul a confirmat utilitatea testelor de aviditate IgG pentru diagnosticul precoce al infecției cu citomegalovirus (CMV) și virusul herpes simplex (HSV) la mame și nou-născuți. A fost demonstrat rolul placentopatiilor inflamatorii caracteristice infecției neonatale cu debut precoce în patogeneză acesteia. Cercetarea a evidențiat efectul antagonist puternic al *Lactobacillus acidophilus* asupra *Streptococcus agalactiae*, sugerând contribuția acestuia la optimizarea profilaxiei perinatale în cazurile de portaj cu SGB, oferind o alternativă complementară terapiei antibiotice.

Problema științifică soluționată în teză. Au fost fundamentate aspectele esențiale ale diagnosticului și managementului infecției neonatale cu debut precoce la nou-născut, în vederea optimizării strategiilor de prevenție.

Importanța teoretică a lucrării constă în realizarea unui studiu complex care completează cercetările existente în Republica Moldova și se aliniază la dinamica permanentă a schimbărilor în epidemiologia, diagnosticul, prevenția și managementul patologiei infecțioase

neonatale. În acest context, rezultatele obținute privind factorii de risc obstetrical major, particularitățile evoluției clinice și de laborator contribuie la aprofundarea cunoștințelor în domeniul infecțiilor neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri.

Au fost obținute dovezi autohtone privind incidența portajului cu *Streptococcus agalactiae* (SGB) la femeile gravide cu semne clinice de infecție sau cu risc crescut de infecție în sarcinile la termen și aproape de termen, precum și impactul acestuia asupra nou-născuților. Integrarea acestor date este esențială pentru implementarea celor mai eficiente intervenții preventive și terapeutice destinate gravidelor și nou-născuților.

A fost elucidat rolul biomarkerilor infecțioși în diagnosticul infecțiilor neonatale cu debut precoce, permițând identificarea celor mai relevanți indicatori care reflectă procesele infecțioase la nou-născuții prematuri. Din perspectivă evolutivă, au fost investigate cauzele infecțioase ale patologiei la parturiente și lăuze, precum și ale incidenței neonatale în raport cu vârsta gestațională.

Valoarea aplicativă a lucrării. Investigarea colonizării cu *Streptococcus agalactiae* (SGB) la femeile din grupul de risc, furnizând date autohtone privind incidența acestui fenomen, precum și profilul de sensibilitate al SGB la antibioticele utilizate frecvent în practica perinatalogică. Rezultatele obținute subliniază importanța implementării screening-ului prenatal și a aplicării raționale a antibioticoprofilaxiei intrapartum pentru prevenirea infecțiilor neonatale.

Studierea particularităților clinico-anamnestice, de laborator, imunologice, bacteriologice și patomorfologice ale INDP la nou-născutul prematur a permis formularea unor ajustări ale protocoalelor clinice și algoritmilor de conduită medicală în patologiiile infecțioase neonatale, prin integrarea unor indicatori de laborator cu valoare diagnostică ridicată.

Evaluarea mecanismelor inflamatorii și imune la nou-născuții cu INDP a permis determinarea gradului de implicare a biomarkerilor inflamatori în corelație cu manifestările clinice infecțioase și evoluția acestora în primele trei zile de viață. Datele obținute privind rolul biomarkerilor inflamatori contribuie la optimizarea predicției evoluției clinice a infecțiilor neonatale și la implementarea unor strategii moderne de diagnostic și tratament.

Diagnosticul precoce al infecțiilor intrauterine cauzate de virusurile citomegalic (CMV) și herpes simplex (HSV), realizat prin testele de aviditate IgG, a confirmat prezența acestor infecții în etapa de spitalizare a pacienților, facilitând inițierea oportună a tratamentului specific.

Activitatea antagonistă a *Lactobacillus acidophilus* împotriva *Streptococcus agalactiae* evidențiază potențialul acesteia în prevenirea infecțiilor neonatale asociate cu SGB.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului au fost implementate în practica clinică a Centrelor Perinatalogice din cadrul IMSP IMC și Spitalului Clinic Municipal Chișinău „Gheorghe Paladi”. În baza concluziilor cercetării, au fost propuse pentru aplicare metoda microbiologică de diagnostic al portajului cu SGB la femeile gravide, precum și metoda de evaluare a acțiunii antagoniste a lactobacteriilor asupra SGB.

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23.10.2020, Chișinău; Conferința națională cu participare internațională „Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară”, 28.11.2024, AȘM, Chișinău; Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în

conduita medicală a copilului”, 01.11.2024, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău; Conferința științifică anuală a IMSP IMC, 06.12.2024, Chișinău. Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la ședința comună a laboratoarelor științifice de Perinatologie și Obstetrică, IMSP IMC la data de 12.02.2025 și ședința Seminarului Științific de Profil 322.01 Pediatrie și neonatologie al IMSP IMC la data de 21.03.2025.

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 7 lucrări științifice: 3 articole în reviste de categoria B, 3 articole în materiale și culegeri ale conferințelor, o teză a comunicării naționale cu participare internațională, 2 certificate de inovator.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator și este constituită din: introducere, 6 capitole (inclusiv revizuirea literaturii, materiale și metode de cercetare, patru capitole originale), concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 179 referințe bibliografice, 39 de figuri, 15 tabele și 2 fotografii. Lucrarea a fost prezentată pe 129 pagini (text de bază).

Cuvinte-cheie: copil nou-născut, prematur, infecție neonatală cu debut precoce (INDP), Streptococul de grup B (SGB), biomarkeri infecțioși, diagnostic, prevenție.

CONȚINUTUL TEZEI

1. INFECȚIA NEONATALĂ CU DEBUT PRECOCE: IMPACT, DIAGNOSTIC ȘI PREVENȚIE

Lucrarea abordează complexitatea infecțiilor neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri, accentuând rolul factorilor materni, obstetricali și placentari în determinarea riscului infecțios. Sunt analizate aspecte esențiale legate de contextul epidemiologic, patogenie, manifestări clinice, parametri hematologici, markeri inflamatori și modificări ale echilibrului acido-bazic, în concordanță cu literatura internațională de specialitate. Un element central al studiului îl constituie evaluarea histologică a placentei, care evidențiază leziuni inflamatorii asociate infecției neonatale, precum corioamnionita, flebita și funiculita. Importanța acestor modificări este integrată într-un algoritm de diagnostic precoce, care combină date clinice, biomarkeri (IL-6, PCR, PCT) și parametri biologici, contribuind la o stratificare mai precisă a riscului infecțios. Prin corelarea multidisciplinară a datelor clinice, biologice și morfopatologice, lucrarea propune o abordare integrativă în diagnosticul și managementul INDP. Această contribuție susține optimizarea deciziilor terapeutice neonatale și necesitatea adoptării unor protocoale moderne de screening și prevenție în contextul practicii medicale autohtone.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul descrie abordarea metodologică și designul cercetării pe direcțiile stipulate de scopul și obiectivele studiului. Este prezentată caracteristica generală a materialului și metodele de analiză a rezultatelor obținute.

2.1 Caracteristica generală a cercetării. Cercetarea a fost realizată la baza Centrelor perinatologice ale IMSP IMC și Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” din Chișinău. Studiul a inclus gravide și parturiente cu risc înalt infecțios, colonizate sau suspecte de colonizare cu *Streptococcus agalactiae*, precum și nou-născuții acestora, în special prematuri, urmărindu-se

aspectele clinice, de laborator, imunologice și morfoopatologice ale infecției neonatale cu debut precoce. Cercetarea s-a desfășurat în patru etape: definirea problemei, colectarea datelor clinice și biologice, analiza statistică și formularea concluziilor și recomandărilor.

Au fost realizate trei studii:

- Studiul retrospectiv longitudinal populațional privind incidența morbidității materne și neonatale infecțioase în perioada 2001–2023, folosind datele dărilor de seamă sanitare.
- Studiul integral care a investigat portajul de SGB și consecințele asupra nou-născutului la 135 de gravele la termen sau aproape de termen cu risc înalt de infecție în baza criteriilor prestabilite de includere și excludere. Dintre acestea, la 39 de purtătoare de SGB s-a analizat și acțiunea antagonistă a *Lactobacillus acidophilus* asupra izolațiilor de *S. agalactiae*.
- Studiul observațional de tip caz–control, prospectiv, comparând 65 de nou-născuți prematuri cu INDP și 68 fără infecție, dar cu factori de risc materni similari. Criteriile de includere și excludere au fost strict aplicate. S-au evaluat 367 de variabile clinico-paraclinice, inclusiv parametri hematologici, biomarkeri inflamatori (PCR, PCT, IL-6), echilibrul acido-bazic, hemoculturi, investigații imagistice, teste pentru infecții TORCH și examinarea histologică a placentei.

2.2 Metode clinico-paraclinice de cercetare. Identificarea Streptococilor β -hemolitici din grupa B a fost realizată la SCM „Gheorghe Paladi”, utilizând teste rapide cromoinmunologice și metoda microbiologică clasică. Diagnosticul a inclus prelevarea de frotiuri vaginale, inocularea în medii selective, incubare, urmată de testul CAMP și antibiograma prin metoda Kirby-Bauer.

Acțiunea antagonistă a *Lactobacillus acidophilus* asupra SGB a fost studiată *in vitro* în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra de microbiologie, virusologie și imunologie. S-au utilizat 39 de izolate clinice de SGB și culturi de *L. acidophilus* obținute de la femei sănătoase. Interacțiunea a fost evaluată prin metoda blocurilor suprapuse, iar zonele de inhibiție bacteriană au indicat un efect antimicrobian mediu de $12 \pm 1,2$ mm.

Diagnosticul infecției intrauterine la nou-născut a inclus: *hemoleucograma completă* și analiza formulei leucocitare, cu accent pe numărul absolut de neutrofile (NAN) și raportul I/T; *proteine de fază acută* (PCR, PCT) și *IL-6*, markeri importanți pentru sepsis neonatal. *Valorile de referință* stabilite pentru fiecare parametru în primele zile de viață, au fost interpretate dinamic.

Metodele imunologice au constatat în: *testele ELISA* pentru IgM și IgG anti-CMV/HSV; *determinarea avidității IgG*, pentru diferențierea infecțiilor primare de cele cronice și *Reacția Polimerază în Lanț (RPL)* pentru detectarea ADN-ului viral (CMV, HSV) din sângele matern și neonatal, cu amplificare și vizualizare prin electroforeză.

Diagnosticul morfoopatologic al complexului placentar a fost realizat prin evaluarea particularităților histopatologice în vederea atestării afecțiunii inflamatorii (corio-amnionită, amnionită, deciduită, membranită, viluizită, deciduită bazală, funizită, vasculita vaselor ombilicale) și ale dereglărilor discirculatorii, aplicând metoda de colorație cu hematoxilină-eozină.

2.3 Metode de analiză statistică. Analiza statistică a fost realizată utilizând programele Statistica 7.0 (StatSoft Inc.), SPSS 26.0 (SPSS Inc.) și MS Excel, pentru evaluarea semnificației

diferențelor între loturi și a relațiilor dintre variabile. Datele au fost exprimate sub formă de medii aritmetice $\pm$ deviație standard, frecvențe absolute și relative (% , ‰), iar rezultatele au fost prezentate în tabele și grafice descriptive. Pentru comparația variabilelor cantitative s-au aplicat: analiza de variație unifactorială (ANOVA) și testul Student (t), în cazul a două loturi independente. Pentru variabilele calitative au fost utilizate: testul Chi-pătrat (χ^2), pentru evaluarea asocierilor între frecvențe, testul Fisher Exact, aplicat atunci când condițiile pentru χ^2 nu erau îndeplinite. Pentru estimarea riscului de apariție a infecției în funcție de expunere s-a utilizat calculul Odds Ratio (OR). Performanța testelor de diagnostic utilizate (PCR, PCT, IL-6) a fost evaluată prin sensibilitate și specificitate. Pentru analiza relațiilor dintre variabile continue s-a utilizat coeficientul de corelație Pearson. Pentru toate testele statistice, pragul de semnificație a fost stabilit la $p < 0,05$, valorile sub acest prag fiind considerate statistic semnificative.

3. TENDINȚELE PATOLOGIEI INFECȚIOASE MATERNE ȘI NEONATALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Infecțiile materne influențează direct starea de sănătate a nou-născutului, fiind asociate cu prematuritate, complicații severe și risc crescut de deces neonatal. Patologia infecțioasă maternă severă, frecvent întâlnită în nașterile premature, constituie un factor de risc important pentru mortalitatea infantilă. Analiza tendințelor epidemiologice permite evaluarea riscurilor și direcționarea măsurilor de prevenție în populațiile vulnerabile.

3.1 Incidența patologiei infecțioase materne

Infecțiile materne influențează direct starea de sănătate a nou-născutului, fiind asociate cu prematuritate, complicații severe și risc crescut de deces neonatal. Patologia infecțioasă maternă severă, frecvent întâlnită în nașterile premature, constituie un factor de risc important pentru mortalitatea infantilă. Analiza tendințelor epidemiologice permite evaluarea riscurilor și direcționarea măsurilor de prevenție în populațiile vulnerabile.

Pe baza Raportului statistic 32A-săn. pentru perioada 2001–2023 a fost evaluată incidența patologiilor infecțioase care au complicat nașterea, în special infecțiile genito-urinare (O23), septicemia în travaliu (O75.3) și infecțiile puerperale (O85). Infecțiile genito-urinare au prezentat o evoluție descrescătoare între anii 2001–2018, dar au înregistrat din nou o creștere în ultimii ani, atingând 86,64‰ în 2023, față de 80,21‰ în 2001. Infecțiile din timpul nașterii și postpartum au avut valori scăzute în perioada 2001–2006, posibil din cauza subdiagnosticării, dar au crescut până la 8,53‰ în 2012, apoi au scăzut semnificativ la 0,80‰ în 2020, cu o revenire la 3,60‰ în 2023.

3.2 Incidența patologiei infecțioase la nou-născut

Pe baza raportului statistic național pentru perioada 2001–2023, au fost analizați trei indicatori majori care caracterizează infecțiile cu debut precoce la nou-născut: pneumonia congenitală (P23), infecțiile specifice perioadei perinatale (P35, P37–P39) și infecția bacteriană a nou-născutului (septicemia congenitală, P36).

Incidența generală a infecțiilor neonatale a înregistrat o evoluție ascendentă pe parcursul celor 23 de ani, de la 308,1‰ în 2001 la 514,95‰ în 2023. Această creștere este vizibilă atât la nou-născuții la termen (245,5‰ în 2001 și 389,71‰ în 2023), cât și mai accentuat la nou-născuții prematuri, unde valorile au crescut de la 1454,5‰ la 2387,46‰. Un salt important al incidenței

a fost observat în anul 2008, odată cu implementarea în Republica Moldova a noilor criterii OMS de viabilitate neonatală, care includ nașterile de la 22 de săptămâni și 500 g greutate. Astfel, incidența în 2007 era de 1273,06‰, iar în 2008 a crescut la 2178,34‰, menținându-se ulterior la un nivel stabil ridicat, cu 2287,37‰ în 2022 și 2387,46‰ în 2023, Figura 1.

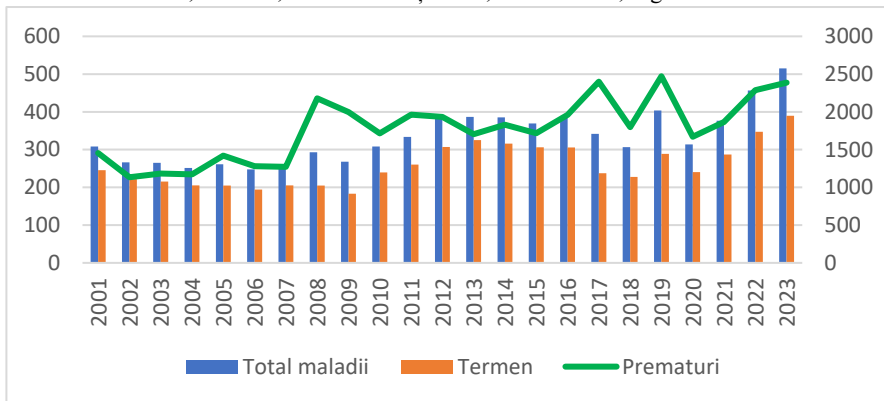


Figura 1. Evoluția incidenței infecțiilor neonatale, anii 2001-2023

Dintre cele trei maladii analizate, pneumonia congenitală (P23) a fost cea mai frecvent raportată. Incidența acesteia a crescut semnificativ în 2008, până la 424,44‰, urmată de o tendință generală de scădere, ajungând la 58,54‰ în 2023, Figura 2. Această patologie a fost frecvent întâlnită în asocierie cu sindromul de detresă respiratorie, în special la prematuri.

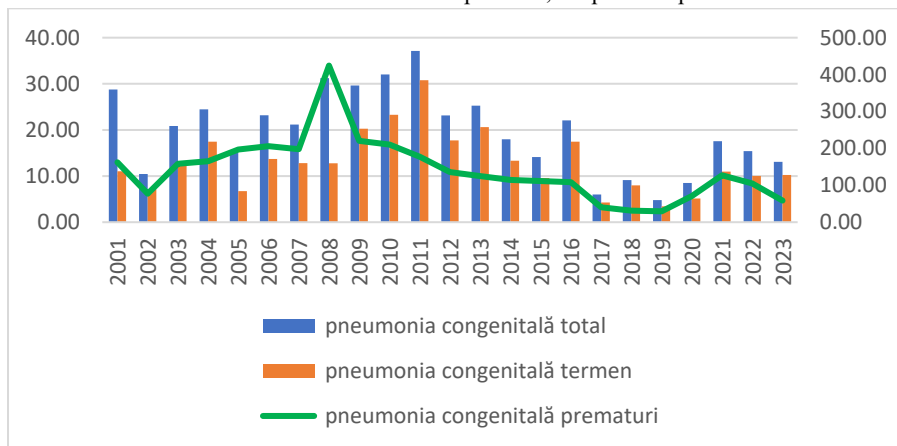


Figura 2. Evoluția incidenței pneumoniei congenitale la nou-născuți, anii 2001-2023

Infecțiile specifice perioadei perinatale (P35, P37–P39) au avut o evoluție ascendentă, cu o incidență generală de 11,86‰ în 2001, crescând la 27,82‰ în 2023. La nou-născuții la termen, incidența a crescut de la 16,77‰ la 24,14‰, în timp ce la prematuri evoluția a fost

ondulantă, cu un vârf în 2003 de 149,7‰, urmat de o scădere până la 21,21‰ în 2012, și o revenire la 87,81‰ în 2023, Figura 3.

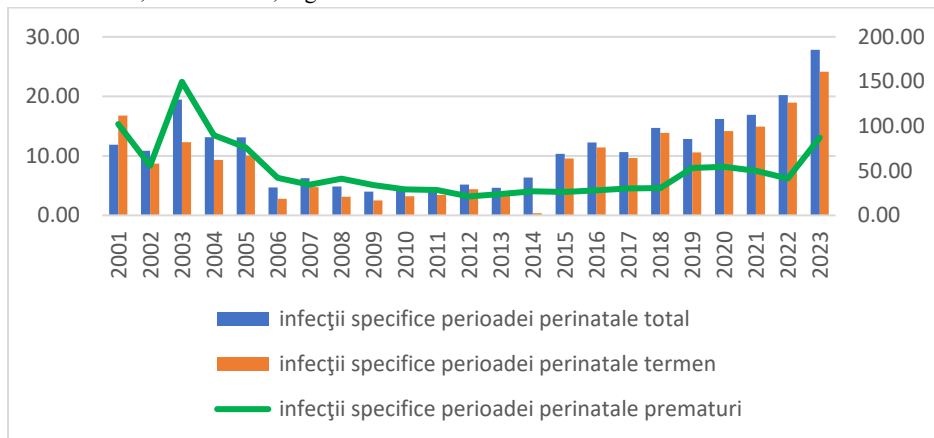


Figura 3. Evoluția incidenței infecțiilor perinatale specifice la nou-născuți, anii 2001-2023

Incidența septicemiei congenitale (P36) a fost relativ scăzută, cu o tendință generală de descreștere. În 2001 se înregistra o incidență de 2,25‰, comparativ cu 1,51‰ în 2023. La nou-născuții la termen, valorile au scăzut de la 1,1‰ la 0,87‰, iar la prematuri de la 15,6‰ la 11,85‰, cu un vârf notabil în 2004, de 34,6‰, Figura 4.

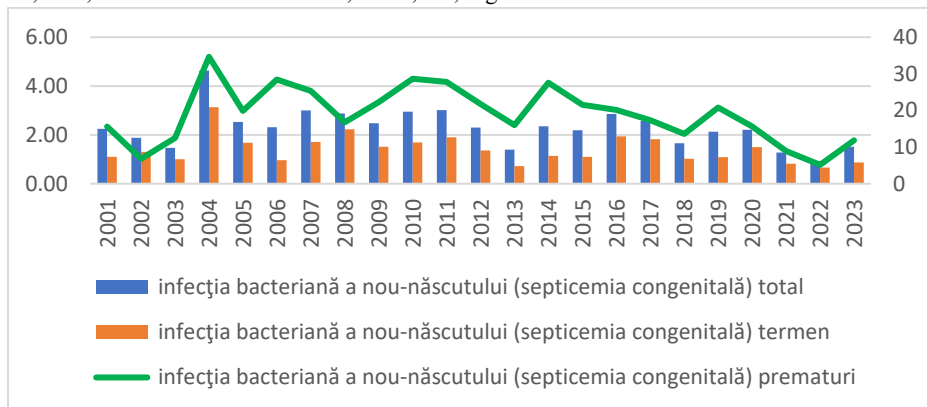


Figura 4. Evoluția incidenței septicemiei congenitale la nou-născuți, anii 2001-2023

Analiza ratelor medii de schimbare anuală pentru perioada 2001–2023 indică o creștere medie anuală de 5,85% pentru infecțiile specifice perioadei perinatale, determinată în principal de creșterea înregistrată la nou-născuții la termen. Pneumonia congenitală a prezentat o rată medie anuală de descreștere de 2,37%, în special în rândul prematurilor. Septicemia congenitală a avut o rată medie de descreștere anuală de 1,43%, înregistrând scăderi ușor mai pronunțate la nou-născuții prematuri. Aceste date evidențiază tendințele actuale privind patologia infecțioasă

neonatală în Republica Moldova, confirmând vulnerabilitatea ridicată a prematurilor și necesitatea continuării măsurilor de screening, prevenție și intervenție precoce.

4. INCIDENȚA PORTAJULUI DE STREPTOCOCUL DE GRUP B LA FEMEILE GRAVIDE CU SEMNE CLINICE DE INFECȚIE SAU RISC CRESCUT DE INFECȚIE ÎN SARCINA LA TERMEN SAU APROAPE DE TERMEN ȘI CONSECINȚELE ASUPRA NOU-NĂSCUTULUI

Colonizarea cu *Streptococcus agalactiae* la gravidele cu risc obstetrical sporit constituie un factor determinant în etiologia infecțiilor neonatale cu debut precoce, justificând evaluarea riguroasă a portajului matern și analiza consecințelor asupra nou-născutului [21].

4.1 Factori materni și obstetricali asociați colonizării cu Streptococ de grup B

Din cele 135 de femei gravide la termen sau aproape de termen, cu semne clinice de infecție sau risc crescut, incluse în studiu 28,9% (n=39) au fost colonizate cu SGB. S-au analizat factori socio-demografici și medicali din antecedente pentru a identifica posibile corelații cu portajul bacterian. Statutul rezidențial, nivelul educațional și cel social nu au influențat semnificativ colonizarea. Majoritatea femeilor proveneau din mediul urban și aveau studii universitare sau secundare, fără diferențe notabile între grupuri ($p > 0,05$). De asemenea, istoricul obstetrical (paritate, avorturi, nașteri premature, mortalitate perinatală) nu s-a corelat semnificativ cu prezența SGB.

Dintre factorii medicali, antecedentele de infecții urinare au fost semnificativ mai frecvente la femeile colonizate cu SGB (76,9% vs. 51,0%; $p = 0,006$), ceea ce indică o posibilă interacțiune între flora urinară și colonizarea vaginală. De asemenea, patologiile ginecologice inflamatorii au fost mai frecvente în grupul SGB pozitiv (7,7% vs. 1,0%; $p = 0,039$), sugerând un potențial rol al infecțiilor pelvine în predispoziția la portaj. Restul patologiilor generale (cardiovasculare, respiratorii, gastrointestinale) și istoricul infecțiilor neonatale sau neurologice la copii anteriori nu au prezentat diferențe semnificative între grupuri.

Analiza factorilor obstetricali din sarcina curentă a evidențiat o frecvență semnificativ mai mare a riscului de avort spontan la femeile purtătoare de SGB (66,7%) comparativ cu cele nepurtătoare (39,6%; $p = 0,004$). Pielonefrita a fost prezentă la 69,2% dintre femeile cu portaj SGB și la 49,0% din cele fără colonizare ($p = 0,032$), iar colpita a fost mai frecventă în grupul SGB pozitiv (10,3% vs. 1,0%; $p = 0,048$). Cistita a fost diagnosticată în 15,4% dintre cazurile SGB pozitive și 5,2% dintre cele negative ($p = 0,050$). Bacteriuria asimptomatică a fost raportată la 23,1% dintre gravidele cu SGB și la 13,5% dintre cele fără SGB ($p = 0,174$). Vulvovaginita a avut o frecvență similară în ambele grupuri (10,3% vs. 10,4%). Spitalizarea pe parcursul sarcinii a fost necesară în 66,7% dintre cazurile cu portaj SGB și în 34,4% dintre cele fără portaj ($p = 0,001$), Figura 5.

Infecțiile respiratorii au fost mai frecvente în grupul SGB negativ (15,6% vs. 7,7%; $p = 0,219$), iar gestozele au fost raportate în proporții apropiate (17,9% la SGB pozitiv vs. 13,5% la SGB negativ; $p = 0,514$). Infecțiile cu transmitere sexuală, precum HIV, sifilis, CMV, Chlamydia și Ureaplasma, nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri.

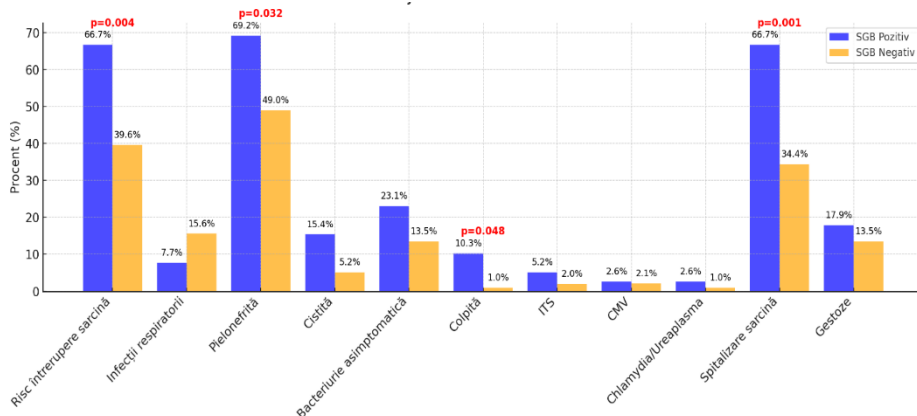


Figura 5. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din sarcină

4.2 Factorii de risc din naștere și riscurile asociate cu colonizarea streptococică

Analiza factorilor obstetrici din momentul nașterii a arătat că febra intrapartum a fost semnificativ mai frecventă la femeile colonizate cu SGB (12,8%) comparativ cu cele necolonizate (1,0%; $p = 0,003$). Corioamnionita și amnionita au apărut mai des în grupul SGB pozitiv (10,3% vs. 2,1%; $p = 0,037$). De asemenea, lichidul amniotic meconial a fost mai frecvent întâlnit în cazurile de portaj SGB (15,4% vs. 5,2%), iar oligoamniusul s-a înregistrat mai frecvent la gravidele cu SGB (7,7% vs. 2,1%), fără diferențe semnificative statistic, Figura 6.

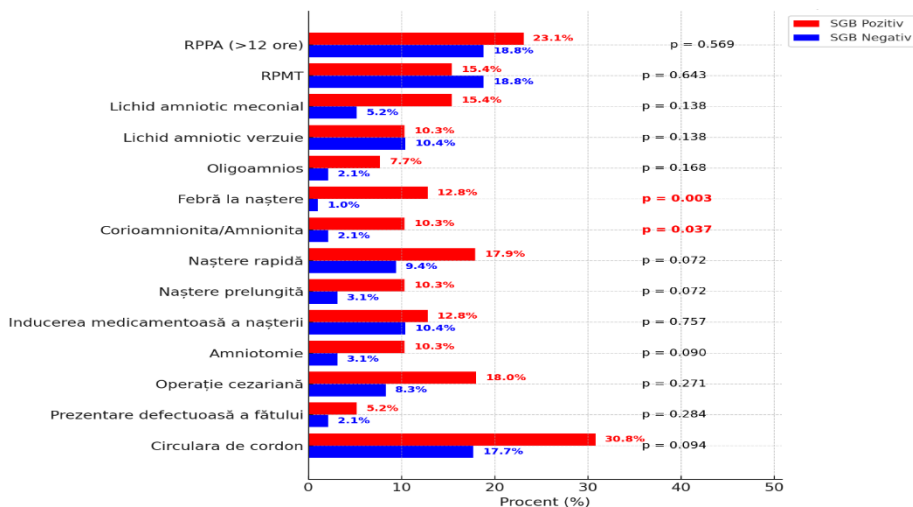


Figura 6. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din naștere

Ruperea prematură prelungită a membranelor (>12 ore) a fost ușor mai frecventă la gravidele cu SGB (23,1% vs. 18,8%), iar ruperea membranelor la termen s-a regăsit în proporții similare. Amniotomia, nașterea rapidă și cea prelungită au fost mai frecvente la femeile purtătoare de SGB, însă diferențele nu au fost semnificative. Operația cezariană, circulara de cordon și prezentările fetale anormale au fost mai frecvente la femeile din grupul SGB, dar fără relevanță statistică. Inducerea travaliului a fost raportată în proporții apropiate în ambele grupuri.

4.3 Colonizarea maternă cu *Streptococcus agalactiae* și impactul asupra variabilelor perinatale și stării nou-născutului

În cadrul studiului, 135 de femei au născut 27 (20%) nou-născuți prematuri și 108 (80%) la termen. În lotul mamelor purtătoare de SGB, nou-născuții la termen au fost predominanți (87,2%), iar prematuritatea a fost mai frecventă în grupul SGB negativ (22,9%), fără diferențe semnificative statistic ($p = 0,184$). Parametrii antropometrici nu au diferit semnificativ între cele două grupuri: greutatea medie la naștere a fost de $2925,9 \pm 668,0$ g la nou-născuții din mame purtătoare și $2995,6 \pm 814,0$ g la cei din mame nepurtătoare; lungimea medie a nou-născuților a fost de 49,2 cm în ambele grupuri. Nu s-a observat o asociere semnificativă între sexul copilului și portajul matern de SGB ($p = 0,571$). Restricția de creștere intrauterină a fost prezentă la 7,7% dintre nou-născuții din mame SGB pozitive și la 3,1% în grupul SGB negativ ($p = 0,243$), fără semnificație statistică.

Analiza complicațiilor neonatale a evidențiat următoarele diferențe semnificative: evoluție favorabilă semnificativ mai redusă în grupul SGB pozitiv (46,2% vs. 69,8%, $p = 0,001$); dificultăți de adaptare postnatală (17,9% vs. 0%, $p < 0,001$); pneumonie congenitală (28,2% vs. 8,3%, $p = 0,003$); icter neonatal (20,5% vs. 2,1%, $p = 0,001$); asfixie neonatală (10,3% vs. 4,2%, $p = 0,176$); conjunctivită neonatală (7,7% vs. 3,1%, $p = 0,245$).

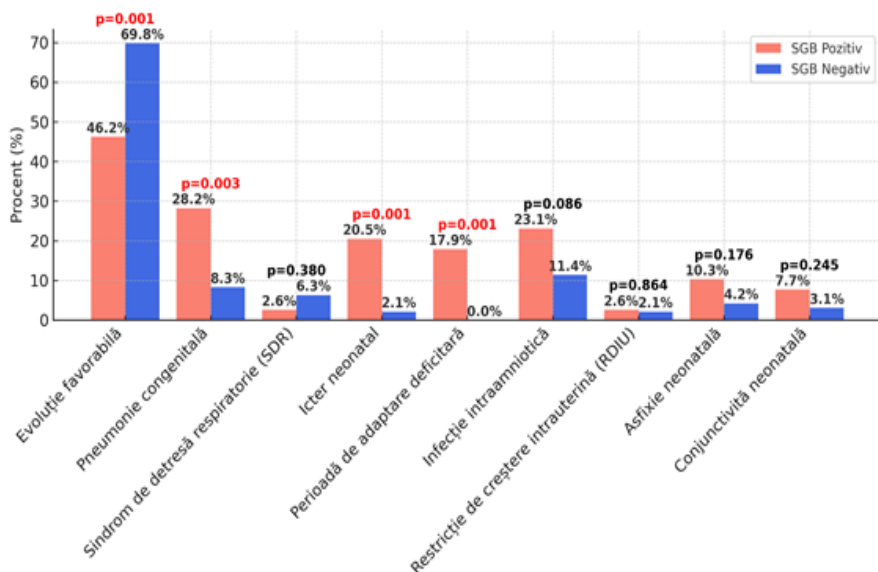


Figura 7. Incidența afecțiunilor neonatale în funcție de portajul de SGB la mame

Deși sepsisul neonatal a fost mai frecvent în grupul SGB pozitiv (7,69% vs. 2,08%), diferența nu a fost semnificativă ($p = 0,118$). Nu s-au identificat asocieri semnificative între colonizarea cu SGB și sindromul de detresă respiratorie ($p = 0,38$), asfixia neonatală ($p = 0,176$), conjunctivita neonatală ($p = 0,245$) sau infecția intraamniotică ($p = 0,086$).

Rezultatele obținute susțin ipoteza conform căreia colonizarea maternă cu SGB este asociată cu risc crescut de complicații neonatale, în special în absența profilaxiei adecvate.

4.4 Acțiunea antagonistă a *Lactobacillus acidophilus* asupra *Streptococcus agalactiae*: implicații în prevenția infecțiilor neonatale severe

Streptococcus agalactiae este frecvent implicat în complicații perinatale și neonatale. Colonizarea vaginală cu SGB (10–30% dintre gravide [22]) favorizează transmiterea verticală și infecțiile severe, cum ar fi pneumonia intrauterină (25,6%) și icterul neonatal (20,5%). Deși eficiența lactobacteriilor în prevenirea colonizării cu SGB este recunoscută internațional, lipsesc studii din Republica Moldova. Cercetări recente [23] au demonstrat efectul protector al *Lactobacillus crispatus* asupra microbiotei vaginale.

Lactobacillus acidophilus contribuie la menținerea homeostaziei vaginale prin metaboliți antimicrobieni (acid lactic, peroxid de hidrogen, bacteriocine). Studiul a evaluat efectul antagonist asupra SGB în condiții controlate. Toate cele 39 de culturi de SGB au prezentat zone de inhibiție în jurul blocurilor cu *L. acidophilus*, cu un diametru mediu de 12 mm ($\pm 1,2$ mm), variind între 10–14,5 mm, sugerând un efect inhibitor generalizat (Foto 1). Nu s-au identificat diferențe semnificative între izolate ($p = 0,087$), dar tulpinile cu hemolizină exprimată intens au avut zone de inhibiție mai mari.



Fotografia 1. Zone de inhibiție în jurul blocurilor SGB suprapuse cu *L. acidophilus*, diametrul mediu de $12 \pm 1,2$ mm

Inhibarea creșterii SGB a fost asociată cu acidifierea mediului, pH-ul scăzând la $4,3 \pm 0,2$ în proximitatea blocurilor cu *L. acidophilus*, comparativ cu 6,5 în zonele martor. Compararea testului blocurilor suprapuse cu metoda difuziei pe disc a evidențiat zone de inhibiție mai mari în prima variantă ($p < 0,05$), deși filtratul lactobacilar a generat un halou mediu de 9,3 mm, confirmând secreția de substanțe antimicrobiene. Aceste rezultate sugerează implicarea

suplimentară a interacțiunii bacteriene directe în mecanismul inhibitor. Efectul global a fost semnificativ ($p < 0,01$), subliniind potențialul probiotic al *L. acidophilus* în prevenirea colonizării cu SGB, în concordanță cu literatura internațională [23], care evidențiază rolul microbiotei în reducerea riscului de prematuritate și infecții neonatale severe, inclusiv pneumonia intrauterină.

5. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICE, CLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE ALE INFECȚIEI NEONATALE CU DEBUT PRECOCE LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR

Diagnosticul INDP este dificil din cauza simptomelor nespecifice, iar utilizarea excesivă a antibioticelor în sarcină poate afecta microbiomul fetal, predispunând la infecții severe și rezistență bacteriană [24]. Capitolul analizează influența factorilor materni și perinatali asupra manifestărilor clinice ale INDP la nou-născutul prematur.

5.1 Factori materni de risc și intervenții perinatale în etiologia infecției neonatale cu debut precoce

Analiza a arătat că nu există diferențe semnificative privind vârsta medie a mamelor, numărul de sarcini sau de nașteri între loturile cu și fără infecție neonatală ($p > 0,48$). Totodată, multiparitatea nu a influențat semnificativ riscul de INDP ($p = 0,272$), deși în lotul cu infecție 44,6% dintre nou-născuți proveneau din mame multipare. Singurul factor cu asociere semnificativă a fost domiciliul matern: 80% dintre cazurile de infecție neonatală proveneau din mediul rural ($p = 0,013$), sugerând o corelație cu accesul redus la îngrijire prenatală. Istoricul de avorturi spontane sau medicale nu a fost asociat semnificativ cu infecția ($p > 0,2$), însă literatura de specialitate susține o posibilă influență a antecedentelor obstetricale asupra riscului de infecție intrauterină.

Studiul evidențiază o asociere semnificativă între complicațiile infecțioase materne și riscul de infecție neonatală ($\chi^2 = 21,358$, $p < 0,001$), 61,5% dintre nou-născuții cu INDP provenind din mame cu asemenea complicații. Cele mai frecvente infecții materne au fost genitale (47,5%) și urinare (30%), urmate de infecții cu transmitere sexuală (12,5%), fără diferențe semnificative între tipuri ($p = 0,785$). Șansa de realizare a INDP a fost de peste 5 ori mai mare la nou-născuții din mame cu infecții în sarcină (OR = 5,653, IC 95%: 2,643–12,094), subliniind importanța supravegherii riguroase în cazul acestor gravide.

Studiul atestă o asociere semnificativă între infecția neonatală și complicațiile materne din timpul nașterii, precum RPPA și corioamniotita. RPPA a fost prezentă la 80% dintre mamele nou-născuților cu INDP, comparativ cu 60,3% în lotul fără infecție ($p = 0,013$), durata medie fiind semnificativ mai mare (98,4 vs. 64,2 ore, $p = 0,045$), cu un risc crescut de infecție (OR = 2,634). Corioamniotita a fost prezentă la 20% dintre femeile din lotul infectat, față de 4,4% în cel neinfectat ($p = 0,006$), crescând riscul de INDP (OR = 5,417). Hipertermia maternă prepartum nu a arătat o diferență semnificativă între grupuri ($p = 0,948$), sugerând un rol limitat ca factor de risc direct.

Administrarea antibioticelor a fost mai frecventă la mamele ai căror nou-născuți au dezvoltat INDP: 75,38% în timpul sarcinii și 75,38% în timpul nașterii, comparativ cu 54,4% și respectiv 57,35% în grupul fără infecție ($p = 0,028$), cu un risc de prescriere de OR = 3,008 și OR = 2,277. Cele mai utilizate clase au fost cefalosporinele de generația I–II (60,23%), urmate de

macrolide (30,68%) și beta-lactamine (9,09%), fără diferențe semnificative între clase ($p = 0,541$). Rezultatele susțin importanța unei administrări justificate a antibioticelor, conform ghidurilor OMS, pentru a evita impactul negativ asupra microbiotei neonatale și al dezvoltării imune.

5.2 Profilul clinic și manifestările sistemice ale infecției neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri

Analiza caracteristicilor generale ale nou-născuților prematuri a evidențiat o asociere clară între parametrii antropometrici scăzuți și prezența infecției neonatale cu debut precoce (INDP). Greutatea medie a fost de 1413,86 g în lotul cu infecții și 1895,32 g în lotul fără infecții ($p < 0,001$), talia medie de 40,57 cm față de 42,93 cm ($p = 0,003$), perimetrul cranian de 27,60 cm față de 29,61 cm ($p < 0,001$), iar perimetrul toracic de 25,76 cm față de 27,69 cm ($p = 0,001$), confirmând vulnerabilitatea crescută a prematurilor infectați. Deși mortalitatea neonatală nu a fost semnificativ diferită statistic (13,85% în lotul cu infecții vs. 5,88% în lotul fără infecții, $p = 0,122$), s-a observat o tendință spre mortalitate mai ridicată la copiii infectați. Distribuția pe sexe nu a arătat diferențe relevante între grupuri ($p = 0,801$), iar majoritatea nașterilor s-au realizat pe cale vaginală, fără diferențe semnificative în funcție de infecție ($p = 0,178$).

Scorul Apgar a fost un indicator predictiv important: 84,6% dintre nou-născuții infectați au avut scor 4–7 puncte la 1 minut, iar doar 4,6% au avut ≥ 8 puncte ($p = 0,028$). La 5 minute, 63,1% dintre prematurii cu infecție au avut scorul 4–7 puncte și 30,8% ≥ 8 puncte ($p = 0,006$), ceea ce subliniază asocierea între hipoxia perinatală și susceptibilitatea la infecții. Restricția de creștere intrauterină (RDIU) a fost mai frecventă la copiii infectați (20% vs. 13,2%), dar fără semnificație statistică ($p = 0,294$), fiind considerată un posibil indicator indirect al expunerii prenatale la factori inflamatori. Aceste date susțin literatura de specialitate, care evidențiază impactul prematurității, hipoxiei perinatale și RDIU asupra riscului crescut de infecții neonatale.

Evaluarea clinică a prematurilor a arătat o asociere semnificativă între starea generală gravă și INDP, aceasta fiind prezentă la 84,6% dintre copiii infectați față de 48,4% în lotul fără infecție ($p < 0,001$). Nou-născuții cu stare satisfăcătoare au fost mai frecvenți în lotul fără infecție (12,9% vs. 4,6%). Culoarea cianotică a tegumentelor a fost mai des observată la copiii infectați (70,8% vs. 41,3%, $p = 0,002$), în timp ce tegumentele roz au fost mai frecvente în lotul fără infecție (49,2% vs. 26,2%, $p = 0,008$). Aspectul palid al tegumentelor nu a prezentat diferențe semnificative între grupuri (18,5% vs. 12,7%, $p = 0,100$). Instabilitatea temperaturii a fost prezentă la 27,7% dintre copiii cu infecție și la 20,6% dintre cei fără, fără diferență semnificativă ($p = 0,338$). Aceste date susțin că starea generală și tegumentele cianotice pot servi drept indicatori clinici relevanți ai INDP la prematuri.

Sindromul de detresă respiratorie. Sindromul de detresă respiratorie (SDR) este frecvent întâlnit la prematuri, în special în contextul infecției intrauterine, iar scorul Silverman permite evaluarea severității acestuia. În acest studiu, 43,6% (58) dintre prematuri au prezentat SDR, mai frecvent în lotul cu infecție (67,7%) față de cel fără infecție (20,6%) ($p < 0,001$).

Formele severe de SDR au fost identificate la 29,2% dintre nou-născuții infectați, comparativ cu 8,8% în lotul fără infecție. De asemenea, formele moderate au fost raportate la 18,5% dintre copiii infectați și doar 1,5% dintre cei neinfecțați, Figura 8.

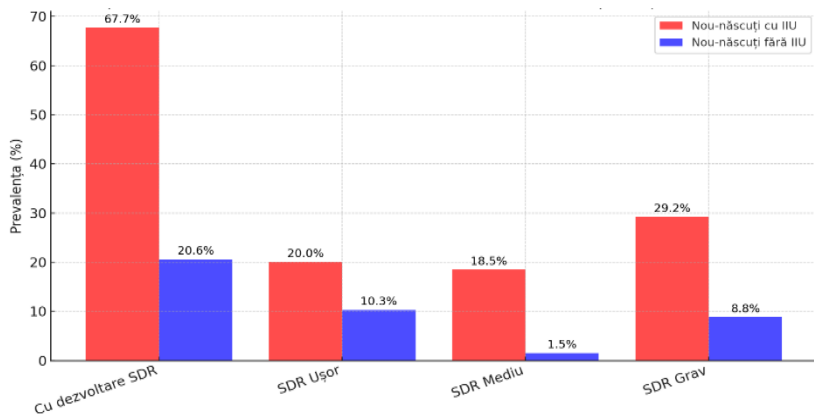


Figura 8. Distribuția SDR după gradele de severitate pe loturile de studiu

Formele ușoare s-au întâlnit la 20% în lotul cu infecție și 10,3% în cel fără, Figura 8. Analiza a confirmat o asociere semnificativă între severitatea SDR și infecția intrauterină ($\chi^2 = 32,336$, $p = 0.000$).

Pneumonia congenitală. Pneumonia congenitală este o cauză majoră de morbiditate la prematuri, frecvent asociată cu infecția intrauterină și imaturitatea pulmonară. În acest studiu, 84,6% (55) dintre nou-născuții cu INDP au prezentat pneumonie, subliniind legătura strânsă cu inflamația prenatală. Incidența a fost semnificativ mai mare la prematurii cu greutate sub 1500 g (57,65%) comparativ cu cei peste 1500 g (28,4%) ($\chi^2 = 11,58$, $p = 0,001$), Figura 9.

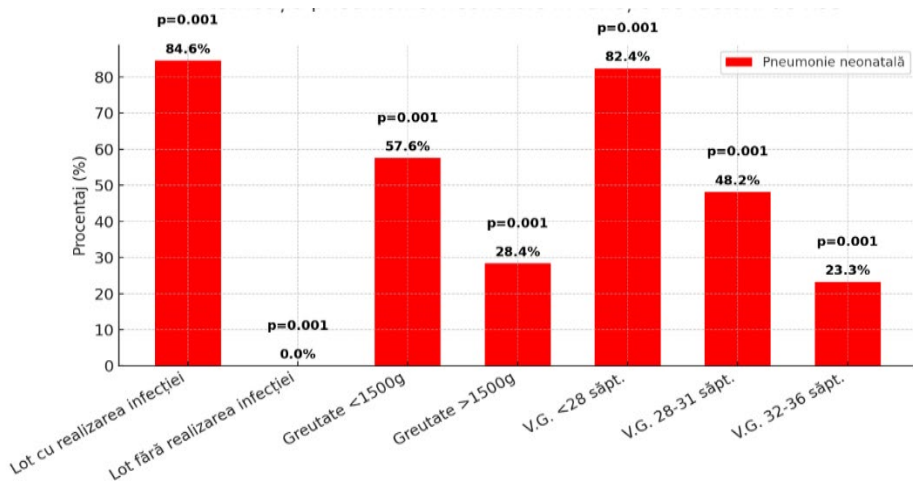


Figura 9. Distribuția pneumoniei congenitale pe loturile de studiu și în funcție de greutatea la naștere și vârsta gestațională

În funcție de vârsta gestațională, pneumonia a fost mai frecventă la nou-născuții sub 28 săptămâni (82,4%), urmată de cei între 28–31 săptămâni (48,2%) și 32–36 săptămâni (23,3%) ($\chi^2 = 20,90$, $p = 0,001$), Figura 9. De asemenea, incidența pneumoniei a crescut progresiv în funcție de severitatea SDR, de la 28,0% la copiii fără SDR până la 76,0% la cei cu formă severă ($p < 0,001$), indicând o corelație între disfuncția pulmonară și infecțiile respiratorii neonatale.

Deregările cardiovasculare la nou-născuții prematuri cu INDP. Infecțiile intrauterine sunt asociate cu un risc crescut de disfuncții cardiovasculare neonatale, manifestate prin tulburări tensionale, tahicardie și șoc, pe fondul inflamației sistemice și al dezechilibrelor hemodinamice [6, 7, 18].

În acest studiu, 15,4% (10) dintre nou-născuții cu INDP au prezentat deregări cardiovasculare, față de 1,5% (1) în grupul fără infecție ($\chi^2 = 8,48$, $p = 0,004$), majoritatea fiind prematuri sub 28 săptămâni. Șansa dezvoltării complicațiilor cardiovasculare a fost semnificativ crescută (OR = 12,182, IC 95%: 1,512–98,128).

Tulburările tensionale au fost cele mai frecvente (63,6%), urmate de șoc (27,3%) și tahicardie (9,1%), fiind întâlnite aproape exclusiv în lotul cu infecție. Aceste date susțin impactul sepsisului și inflamației perinatale asupra circulației neonatale, accentuat de imaturitatea vasculară și posibile efecte ale corticosteroizilor antenatali, justificând monitorizarea intensivă la prematuri cu INDP.

Deregările neurologice la nou-născuții prematuri cu INDP. Prematuritatea asociată infecțiilor materno-fetale determină o vulnerabilitate crescută neurologică, prin mecanisme inflamatorii și dezechilibre hemodinamice.

Hipotonia musculară a fost semnificativ mai frecventă în lotul copiilor cu INDP (87,69% vs. 60,29%, $p = 0,002$), indicând afectare neuromotorie precoce. Hipertonia (5,26%) și normotonia (21,05%) au predominat în lotul fără infecții.

Hemoragia intraventriculară (HIV) a fost diagnosticată la 12,03% dintre prematuri, mai frecvent în lotul cu infecție (13,85% vs. 8,82%), deși fără semnificație statistică ($p = 0,377$); un caz de HIV grad III a fost raportat doar în lotul cu INDP. Aceste date susțin necesitatea monitorizării neurologice riguroase la prematurii cu risc infecțios, având în vedere efectele inflamatorii sistemice asupra perfuziei și dezvoltării cerebrale.

Sepsisul congenital la nou-născuții prematuri: asocieri cu vârsta gestațională și greutatea la naștere. Sepsisul neonatal a fost diagnosticat la 56,9% dintre prematurii cu infecție intrauterină ($p = 0,000$), cu o șansă semnificativ crescută (OR = 3,43; IC 95%: 2,510–4,683). Vârsta gestațională sub 28 săptămâni s-a asociat cu cea mai mare incidență a sepsisului (58,8%), urmată de 28–31 săptămâni (32,1%) și 32–36 săptămâni (15%) ($p = 0,001$), susținând corelația cu imaturitatea sistemului imun, Figura 10.

De asemenea, greutatea sub 1500 g s-a asociat cu risc dublu de sepsis (44,1% vs. 14,9%, $p = 0,000$), cu un OR de 4,512 (IC 95%: 1,985–10,258). Aceste date confirmă prematuritatea și greutatea mică la naștere drept factori esențiali în dezvoltarea sepsisului neonatal sever.

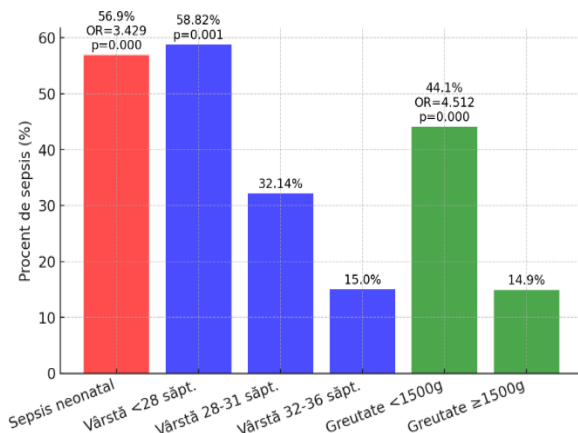


Figura 10. Distribuția sepsisului congenital pe vârsta gestațională și greutatea la naștere

5.3 Predicția riscului infecțios pe baza modificărilor morfopatologice placentare

Au fost analizate 66 de placentе provenite din nașteri premature, dintre care 32 aparțineau nou-născuților cu infecție intrauterină și 34 celor fără infecție. Modificările inflamatorii acute au fost mai frecvente în lotul cu infecție: corioamnionită (40,62%, $p = 0,06$), funiculită (40,63% vs. 5,88%, $p = 0,002$), flebită (59,38% vs. 17,65%, $p = 0,003$), cu riscuri crescute semnificativ ($OR = 3,17-8,25$). Alte modificări, precum viluizita (25%) și deciduita (9,38%), indică transmitere transplacentară. Amnionita, necroza și infiltrarea leucocitară au avut o frecvență mai redusă și fără semnificație statistică. În schimb, tromboza și congestia au fost mai frecvente în placentele fără infecție. Corioamnionita histologică, adesea subdiagnosticată antenatal, a fost prezentă la 35,4% din cazuri, susținând rolul major al inflamației placentare în patogenеза infecțiilor neonatale précoce, Tabelul 1. Rezultatele sunt în concordanță cu studiile internaționale și cele realizate în Republica Moldova, evidențiind importanța evaluării histologice pentru stratificarea riscului infecțios neonatal [25].

Tabelul 1.

Procese inflamatorii în placentele din nașterile cu copii prematuri afectați de infecții neonatale cu debut precoce

Diagnostic morfopatologic	Lotul copiilor cu infecție, (Mean $\pm$ SD)		Lotul copiilor fără infecție, (Mean $\pm$ SD)		Total		χ^2	p
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%		
Corioamnionită	13	40,62	0	0	13	19,69	7.617	0,006
Amnionită	4	12,50	1	2,94	5	7,58	2.015	0,156
Viluizită	8	25,00	5	14,71	13	19,70	0.925	0,336

Deciduită	3	9,38	6	17,65	9	13,64	0.933	0,334
Funizită	13	40,63	2	5,88	15	22,73	9.665	0,002
Flebită	19	59,38	6	17,65	25	37,88	9.067	0,003
Necroză si infiltrare leucocitară	4	12,50	8	23,53	12	18,18	1.275	0,259
Tromboza vaselor	2	6,25	7	20,59	9	13,64	2.744	0,098
Modificări degenerative	13	40,63	14	41,18	27	40,91	0.007	0,933
Stază și congestie	10	31,25	18	52,94	28	42,42	2.457	0,117
Total	32	100,00	34	100,00	66	100,00		

6. MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE, INFLAMATORII ȘI IMUNOLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMaturi CU INFECȚII NEONATALE CU DEBUT PRECOCE

Infecțiile neonatale la prematuri produc alterări hematologice și inflamatorii relevante, precum scăderea hemoglobinei și a eritrocitelor, modificări leucocitare și creșteri ale markerilor inflamatori (IL-6, PCT, PCR). Serologia IgG ajută la diferențierea infecțiilor recente, iar hemocultura, deși standard, are sensibilitate redusă la prematuri. Integrarea acestor teste este esențială în diagnosticarea și monitorizarea infecțiilor precoce la prematuri.

6.1 Răspunsul hematologic în infecția neonatală precoce: modificări eritrocitare și leucocitare

Dinamica indicilor eritropoietici. Infecțiile neonatale precoce influențează negativ eritropoeza la prematuri, prin inhibarea eritropoietinei și alterarea metabolismului fierului, cu scăderea Hb, Ht și eritrocitelor.

În prima zi de viață, hemoglobina este semnificativ mai mică la nou-născuții infectați ($167,28 \pm 28,25$ g/L) față de cei neinfecțați ($179,74 \pm 26,84$ g/L), iar eritrocitele sunt reduse ($4,98 \pm 1,08$ vs. $5,51 \pm 0,73$). Deși diferențele se atenuează până în ziua a treia, valorile hematocritului rămân mai scăzute în primele 24 de ore în lotul infectat, confirmând influența inflamației sistemice asupra hematopoiezei.

Dinamica leucocitelor, neutrofilelor și indicelui I/T. În infecțiile neonatale precoce, leucocitele totale prezintă o creștere semnificativă la 3 zile ($15,12 \pm 10,32$ vs. $9,83 \pm 4,98$, $p = 0,025$), dar nu sunt concludente în primele 12 ore. Numărul absolut de neutrofile (NAN) a fost mai ridicat la 12 ore ($6,662 \pm 6,009$ vs. $4,703 \pm 3,051$) și semnificativ mai mare în ziua 1 ($p = 0,017$), dar fără valoare diagnostică izolată. Indicele neutrofilelor imature/totale (I/T) s-a dovedit cel mai sensibil marker: semnificativ crescut în ziua 1 ($0,16 \pm 0,08$ vs. $0,11 \pm 0,07$, $p = 0,005$) și în ziua 3 ($p = 0,030$), susținând valoarea sa în detectarea precoce a infecției. Interpretarea I/T este optimă în asocieri cu IL-6, PCT și PCR, mai ales la prematuri, unde pragurile de referință trebuie adaptate vârstei gestaționale.

6.2 Valoarea diagnostică a markerilor inflamatori în infecția neonatală cu debut precoce

Proteina C reactivă. Proteina C reactivă (PCR) este un marker util pentru monitorizarea inflamației, dar cu valoare limitată în diagnosticul precoce al infecției.

În acest studiu, valorile PCR au fost mai mari la nou-născuții cu infecție la toate intervalele analizate: la 12 h (1,50 vs. 0,43 mg/L, $p = 0,284$), 24 h (2,31 vs. 0,69 mg/L, $p = 0,077$) și 72 h ($p = 0,117$), însă diferențele nu au atins semnificație statistică, Figura 11.

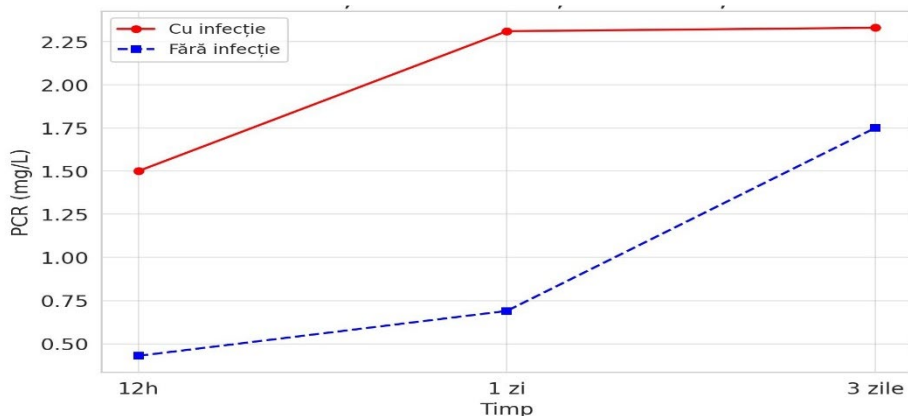


Figura 11. Evoluția PCR în primele 3 zile de viață în loturile de studiu

PCR crește tardiv postnatal (după 12–24 h), având o sensibilitate mai bună după 24 h, dar cu specificitate redusă, fiind influențată și de alte condiții non-infecțioase. Literatura recomandă corelarea valorilor PCR cu alți markeri, precum IL-6, PCT și cu tabloul clinic, mai ales la prematuri, unde interpretarea izolată poate fi înșelătoare [26].

Interleukina-6. IL-6 este un marker inflamator precoce, cu sensibilitate crescută în detectarea sepsisului neonatal. În acest studiu, valorile IL-6 au fost semnificativ mai mari la nou-născuții infectați ($117,37 \pm 160,34$ pg/mL vs. $26,22 \pm 98,21$ pg/mL, $p < 0,001$), iar percentila 75 indică niveluri >200 pg/mL în infecțiile severe. Aproximativ 56,25% dintre copiii infectați au avut IL-6 crescut, în timp ce 73,68% dintre cei cu IL-6 <10 pg/mL nu au avut infecție, Figura 12.

Deși un IL-6 ridicat indică infecție activă, valorile scăzute nu exclud complet diagnosticul, necesitând corelare cu alți markeri precum PCR și PCT.

Astfel, IL-6 este utilă în stratificarea riscului infecțios și ghidarea intervenției clinice rapide.

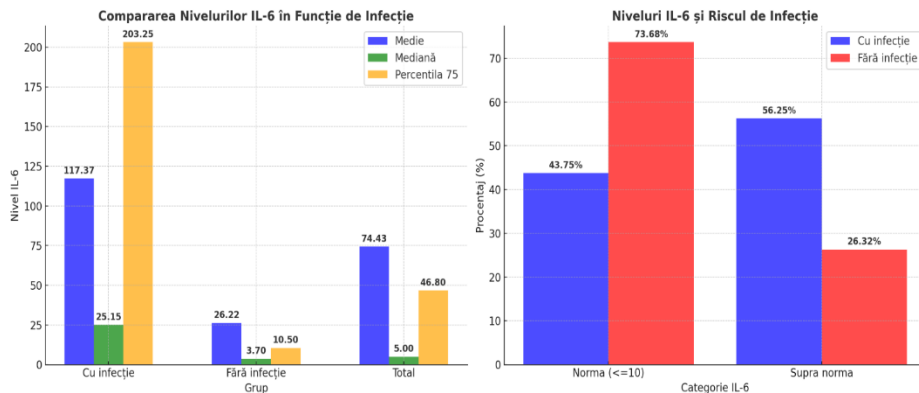


Figura 12. Distribuția nivelurilor Interleukinei-6 în loturile de studiu

Procalcitonina. Procalcitonina (PCT) este un marker sensibil al infecției bacteriene, cu valori semnificativ crescute în primele ore de viață la nou-născuții cu INDP. În acest studiu, valorile medii ale PCT au fost de $199,14 \pm 262,49$ ng/mL la nou-născuții infectați, comparativ cu $9,04 \pm 16,40$ ng/mL în lotul fără infecție ($p < 0.001$), iar mediana a fost de 25,20 vs. 2,85 ng/mL. Percentila 75 a depășit 386,70 ng/mL la cei cu infecție, față de 11,60 ng/mL la cei neinfecțați. Aceste date confirmă rolul PCT ca biomarker precoce și prognostic al infecției sistemice severe. În combinație cu IL-6 și PCR, PCT crește acuratețea diagnostică și ajută la stratificarea riscului. Nivelurile >10 ng/mL indică sepsis sever, în timp ce valorile $<0,5$ ng/mL sugerează risc scăzut. Monitorizarea dinamică a PCT poate ghida eficiența terapiei, dar interpretarea trebuie realizată în context clinic.

Analiza sensibilității și specificității biomarkerilor inflamatorii. IL-6, PCT și PCR sunt biomarkeri esențiali în evaluarea infecțiilor neonatale cu debut precoce. IL-6 este cel mai precoce marker, cu o sensibilitate de 87% și specificitate de 82%, crescând semnificativ la nou-născuții infectați (117,37 vs. 26,22 pg/mL, $p < 0,001$). PCT are cea mai mare specificitate (91%) și sensibilitate (85%), fiind un indicator eficient al infecțiilor bacteriene sistemice, cu valori crescute semnificativ la cazurile confirmate (199,14 vs. 9,04 ng/mL). PCR, cu sensibilitate de 72% și specificitate de 80%, are o cinetică întârziată, fiind util mai ales în monitorizarea evoluției inflamației, nu în diagnosticul precoce, Figura 13. Compararea celor trei biomarkeri arată că IL-6 este cel mai sensibil, PCT cel mai specific, iar PCR cel mai potrivit pentru urmărirea tratamentului. Utilizarea combinată a biomarkerilor inflamatori îmbunătățește acuratețea diagnostică și ghidarea terapiei antibiotice.

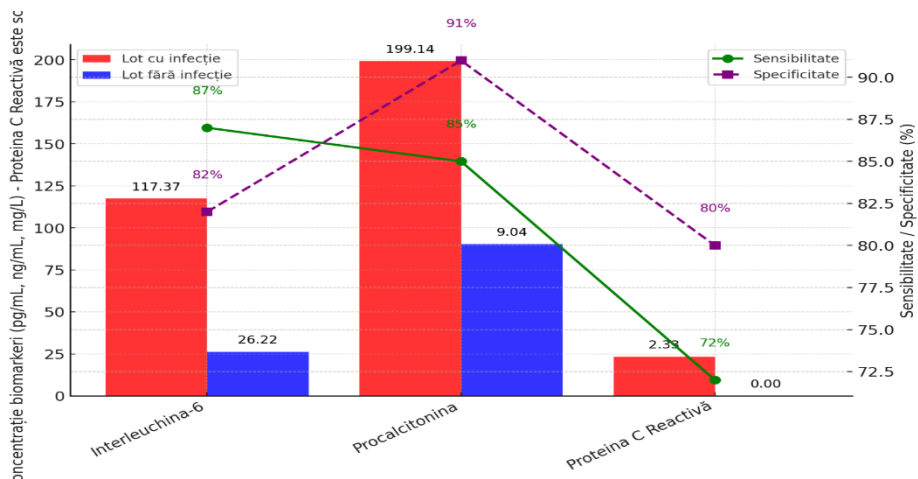


Figura 13. Prezentarea grafică a sensibilității și specificității biomarkerilor studiați

6.3 Evaluarea echilibrului acido-bazic la nou-născuții prematuri cu infecție neonatală precoce

La 12 ore de viață, pH-ul sub normă a fost prezent la 81,82% dintre nou-născuții cu infecție și la 88,00% dintre cei fără infecție, valorile medii fiind $7,28 \pm 0,08$ în lotul infectat și $7,26 \pm 0,07$ în cel fără infecție, fără diferență statistică semnificativă. La 24 de ore, proporțiile au fost 64,29% în lotul infectat și 64,71% în lotul martor, iar la 72 de ore 58,06% versus 58,33%, fără variații semnificative. Presiunea parțială a dioxidului de carbon (pCO_2) a avut valori peste normă la 54,55% în lotul infectat și 60,00% în cel martor la 12 ore, cu medii de $47,2 \pm 10,4$ mmHg față de $44,3 \pm 8,6$ mmHg, diferențele persistând nesemnificative la 24 și 72 de ore. Presiunea parțială a oxigenului (pO_2) a fost sub normă la peste 80% dintre nou-născuți în ambele grupuri la 12 ore, cu valori medii de $46,1 \pm 10,8$ mmHg în grupul cu infecție și $45,4 \pm 9,3$ mmHg în cel fără, iar diferențele s-au menținut similare la 24 și 72 de ore. Nivelul de bicarbonat (HCO_3) a fost sub 22 mEq/L la 54,17% dintre nou-născuții cu infecție și la 61,76% dintre cei fără, cu valori medii apropiate în ambele grupuri. Excesul de baze (BE) sub -2 mEq/L a fost înregistrat la 62,50% în lotul infectat și 52,94% în cel martor, cu medii de $-3,7 \pm 2,2$ și $-3,2 \pm 2,0$ mEq/L.

Dezechilibrele acidobazice observate la prematuri, indiferent de statusul infecțios, reflectă în principal imaturitatea fiziologică, fără relevanță diferențială pentru diagnosticul precoce al INDP. Totuși, aceste modificări pot orienta asupra severității clinice și necesarului de îngrijiri intensive.

6.4 Analiza hemoculturilor și a sensibilității la antibiotice în infecțiile neonatale cu debut precoce

Au fost analizate 11 hemoculturi pozitive, cei mai frecvent izolați agenți patogeni fiind *Staphylococcus epidermidis* în 50% dintre cazuri și *Acinetobacter baumannii* în 30% (acest germene fiind asociat cu infecția nosocomială). Alte bacterii identificate includ *Enterobacter agglomerans*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus saprophyticus*,

Escherichia coli și Klebsiella pneumoniae, fiecare în câte 10% dintre cazuri. Sensibilitatea antibiotică a fost variabilă, amoxicilina, ampicilina, cefotaximul, ceftazidimul, gentamicina, clindamicina și ciprofloxacilina având sensibilități între 10 și 20% și rate de rezistență între 20 și 30%, fără semnificație statistică ($p > 0,05$), cu excepția ciprofloxacinului, unde $p = 0,076$. Cele mai eficiente antibiotice au fost vancomicina cu o sensibilitate de 55,56% și rezistență de 11,11%, cefazolina cu 30%, prepenemul cu 30% și meropenemul cu 10%. Nu s-au constatat asocieri statistice semnificative între agenții izolați și antibioticele utilizate, dar rezultatele sugerează tendințe de creștere a rezistenței care impun prudență în alegerea tratamentului empiric.

6.5 Incidența infecțiilor din sindromul TORCH la nou-născuții prematuri

În cadrul studiului au fost evaluate 100 de perechi mamă-nou-născut prematur pentru infecții congenitale cu CMV și HSV, utilizând teste ELISA pentru IgG de aviditate și RPL pentru confirmare moleculară. Au fost diagnosticate 6 cazuri de infecții: 5 cu CMV (5%) și 1 cu HSV (1%). Pentru CMV, valorile medii ale indicelui de aviditate IgG au fost de 86,48% la mame și 84,70% la nou-născuți. Cinci cazuri au prezentat indici scăzuți ($<50\%$), ceea ce a indicat infecții primare. Doi nou-născuți cu indicele avidității sub 30% au decedat, iar ceilalți trei au prezentat complicații neonatale. Anticorpii pre-timpurii CMV au fost mai ridicați la mame ($0,112 \pm 0,17$) decât la nou-născuți ($0,058 \pm 0,010$), sugerând transmitere verticală recentă, Tabelul 2.

Infecția cu HSV a fost confirmată serologic și molecular la o singură pereche mamă-copil, cu indice de aviditate $<30\%$, indicând o infecție activă. La restul de 94% dintre cazuri, aviditatea ridicată ($>60\%$) a sugerat infecții materne vechi cu transfer pasiv de IgG la făt.

RPL a confirmat toate cele 6 cazuri serologic pozitive, demonstrând o concordanță deplină între testele serologice și moleculare. Infecțiile primare materne cu indice de aviditate scăzut au fost asociate cu prognostic neonatal sever.

Tabelul 2.

Valorile medii și indicii avidității IgG la CMV și HSV la mame și nou-născuți

Infecția studiată	Numărul de cazuri, 100 mame și nou-născuții lor	
	Valoarea medie	Valori pozitive
Indicii de aviditate IgG		
CMV IgG (mama)	86,48±11,89	5 cazuri sub 30-50%
CMV IgG (copilul)	84,70±17,20	2 cazuri sub 30%; 3 cazuri - 30-50%
HSV IgG (mama)	93,92±7,29	1 caz sub 30%
HSV IgG (copilul)	93,33±5,25	1 caz sub 30%
Anticorpi pretimpurii		
CMV IgG (copilul)	0,058±0,010	5
CMV IgG (mama)	0,112±0,17	5

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Analiza retrospectivă a incidenței patologiei infecțioase la parturiente și lăuze în perioada 2001–2023 relevă o tendință ascendentă a infecțiilor genito-urinare (O23), cu o creștere de la 80,21% în 2001 la 86,64% în 2023. Incidența infecțiilor asociate nașterii și perioadei postpartum, precum septicemia în travaliu (O75.3) și infecția puerperală (O85), a avut un parcurs oscilant, menținând în final același nivel de 3,60% în 2023 ca și în anul de referință. În rândul nou-născuților, infecțiile specifice perioadei perinatale (P35, P37–P39) au înregistrat cea mai accentuată creștere, cu o rată medie anuală de +5,85%, în timp ce pneumonia congenitală și septicemia congenitală au prezentat tendințe de descreștere, cu rate medii anuale negative de -2,37%, respectiv -1,43%. Aceste evoluții statistice reflectă o dinamică complexă a morbidității infecțioase materno-fetale, justificând intensificarea măsurilor de screening, prevenție și intervenție precoce.
2. Analiza influenței colonizării materne cu *Streptococcus agalactiae* asupra evoluției perinatale a evidențiat absența unei corelații semnificative între portajul matern și variabilele socio-demografice (statut rezidențial, nivel educațional, statut social). În schimb, prezența unor factori de risc infecțioși, precum infecțiile tractului urinar ($p = 0.006$), pielonefrita ($p = 0.032$), cistita ($p = 0.050$), patologiiile ginecologice inflamatorii ($p = 0.039$), colpita ($p = 0.048$), febra în travaliu ($p = 0.003$) și corioamnionita ($p = 0.037$), s-a asociat cu o probabilitate crescută de transmitere verticală a SGB. La nou-născuții proveniți din mame colonizate s-a constatat o incidență semnificativ crescută a pneumoniei congenitale ($p = 0.003$), icterului neonatal ($p < 0.001$) și dificultăților de adaptare postnatală ($p < 0.001$), confirmând impactul negativ al expunerii perinatale la SGB asupra tranziției neonatale și riscului de complicații infecțioase.
3. Infecția neonatală cu debut precoce la nou-născutul prematur este influențată de factori medico-sociali și obstetricali materni. Analiza efectuată a evidențiat o asocierie semnificativă cu mediul rural ($p = 0.013$) și cu prezența patologiilor infecțioase materne în perioada antenatală, dintre care cele mai frecvente au fost: infecțiile genitale (47,5%), infecțiile tractului urinar (30%), infecțiile cu transmitere sexuală (12,5%) și, în proporție mai redusă, infecțiile respiratorii, sindromul TORCH și alte patologii (7%). În perioada intrapartum, ruptura prematură prelungită a membranelor ($p = 0.013$) și corioamnionita ($p = 0.006$) au constituit factori de risc importanți pentru INDP.
4. Studiul morfopatologic al placentelor provenite din nașterile asociate cu INDP la prematuri a evidențiat corioamnionită în 40,62% dintre cazuri ($p = 0.06$), flebită în 59,38% ($p = 0.003$) și funiculită în 40,63% ($p = 0.002$), susținând contribuția inflamației placentare la dezvoltarea infecției neonatale cu debut precoce. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura internațională, care raportează o incidență histologică a corioamnionitei de până la 40% în cazul nașterilor spontane premature, ceea ce sugerează frecvența ridicată a formelor subclinice și neidentificate antenatal.
5. Profilul clinic al nou-născutului prematur cu infecție neonatală cu debut precoce reflectă severitatea afectării multisistemice induse de inflamația intrauterină. Datele studiului

evidențiază o frecvență crescută a asfixiei moderate (84,6%, $p = 0.006$) și severe (10,8%, $p = 0.028$), însoțite de o stare gravă la naștere (84,6%) și colorație cianotică a tegumentelor (70,8%). Manifestările neurologice, predominante prin hipotonie (87,69%, $p = 0.002$), se asociază frecvent cu sindromul de detresă respiratorie (SDR) (67,69%, $p < 0.001$), indicând impactul inflamației asupra dezvoltării pulmonare și neuromusculare. De asemenea, s-au constatat dereglări digestive și cardiovasculare în câte 15,4% dintre cazuri, iar hemoragia intraventriculară (HIV) a fost prezentă la 13,85% dintre prematurii cu INDP ($p = 0.377$), sugerând rolul infecției perinatale în instabilitatea hemodinamică și fragilitatea vasculară cerebrală specifică vârstei gestaționale mici.

6. Evaluarea biomarkerilor inflamatori relevă utilitatea lor diferențiată în diagnosticul infecției neonatale cu debut precoce la prematuri. Studiul a evidențiat sensibilitatea crescută a interleukinei-6 pentru diagnosticul precoce, cu valori ridicate detectate în primele 6–12 ore de la debutul simptomelor (sensibilitate 87%, $p < 0.001$). Procalcitonina, în special la concentrații ≥ 10 ng/mL, a demonstrat o specificitate înaltă ($\geq 91\%$, $p < 0.001$) pentru formele severe de INDP, susținând rolul său în stratificarea riscului și ghidarea terapiei. Proteina C reactivă, deși nesemnificativă statistic în fazele inițiale ($p > 0.05$), s-a dovedit un marker tardiv util, atingând valori maxime între 48–72 de ore (specificitate 80%, sensibilitate 72%), fiind relevantă pentru monitorizarea evoluției infecției.
7. Studiul a evidențiat potențialul utilizării probioticelor în prevenirea colonizării materne cu *Streptococcus agalactiae*. Antagonismul exercitat de *Lactobacillus acidophilus* asupra SGB a fost semnificativ ($p < 0.01$), confirmând rolul acestuia în menținerea echilibrului microbiotei vaginale prin mecanisme multifactoriale. Aceste rezultate susțin utilizarea probioticelor vaginale pe bază de lactobacili ca strategie complementară în prevenirea colonizării cu SGB și, implicit, în reducerea riscului de transmitere verticală și apariției complicațiilor neonatale, contribuind totodată la limitarea utilizării antibioterapiei profilactice.

Recomandari practice

1. Pentru optimizarea screeningului prenatal și prevenirea infecțiilor materno-fetale se recomandă consolidarea programelor de screening prenatal prin: depistarea sistematică a infecțiilor genito-urinare la gravide (incidență 86,64% în 2023), testarea universală pentru *Streptococcus agalactiae* la 35–37 săptămâni de gestație, urmată de profilaxie intrapartum, precum și extinderea accesului la testarea serologică TORCH (IgG, IgM, indice de aviditate). Implementarea acestor măsuri contribuie la prevenția infecțiilor congenitale, scăderea morbidității neonatale și armonizarea protocoalelor naționale cu recomandările internaționale în domeniul perinatal.
2. În vederea îmbunătățirii diagnosticului precoce al infecției neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri, se recomandă actualizarea protocolului clinic național PCN-94 „Sepsis neonatal” prin introducerea unei strategii multimarker. Având în vedere sensibilitatea scăzută a hemoculturii (8,3%), se propune aplicarea în practică biomarkerilor inflamatori:
 - IL-6 ca marker precoce (6–12 ore), cu sensibilitate ridicată pentru sepsis neonatal;

- PCT ca marker intermediar (12–24 ore), cu specificitate înaltă pentru infecțiile bacteriene;
- PCR ca marker tardiv (24–48 ore), util pentru monitorizarea evoluției infecției.

Implementarea abordării multimarker ar crește acuratețea diagnosticului, ar permite inițierea promptă a terapiei antimicrobiene și ar optimiza supravegherea clinică a nou-născuților cu risc infecțios, în conformitate cu recomandările internaționale.

3. Pentru creșterea acurateței diagnostice și orientarea corectă a conduitei terapeutice neonatale, se recomandă completarea protocolului „TORCH – infecții la nou-născuți” prin includerea testelor de aviditate IgG și a testării RPL la nou-născuții cu risc crescut de infecție congenitală. Se propune determinarea indicelui de aviditate IgG și testare RPL cantitativă pentru CMV și HSV la nou-născuți:
 - în cazul mamelor cu aviditate scăzută (<30%) pentru IgG-CMV sau IgG-HSV;
 - la nou-născuți simptomatici (icter prelungit, hepatosplenomegalie, microcefalie, pneumonie congenitală, sepsis fără focar bacterian evident);
 - în absența unui diagnostic matern serologic, dar cu suspiciune clinică neonatală.

Aplicarea acestor teste va permite diagnosticarea timpurie a infecțiilor congenitale, inițierea rapidă a tratamentului antiviral și alinierea protocolului național la recomandările internaționale bazate pe dovezi.

4. În vederea integrării managementului infecțiilor intrauterine în practica obstetricală și neonatală se recomandă includerea explicită a acestora în protocoalele clinice existente. Practic, este necesară fortificarea colaborării active între echipa obstetricală și neonatolog pentru evaluarea riscului de infecție fetală, cu inițierea promptă a terapiei profilactice. De asemenea este imperativă monitorizarea postnatală a nou-născuților expuși intrauterin la infecție, prin evaluare clinică și dozarea biomarkerilor inflamatori (IL-6, PCT, PCR) în primele 48 de ore de viață. Această abordare integrată va facilita diagnosticul precoce al infecțiilor neonatale și inițierea tratamentului adecvat, îmbunătățind rezultatele clinice la prematuri.
5. Având în vedere utilizarea curentă în practica ginecologică a probioticelor vaginale pe bază de lactobacili și rezultatele pozitive ale studiului privind efectul antagonist asupra *Streptococcus agalactiae* ($p < 0.01$), se recomandă consolidarea utilizării acestora prin integrarea într-un cadru bazat pe dovezi. Este necesară elaborarea unor protocoale standardizate de administrare, corelate cu evaluarea microbiologică și clinico-obstetricală a gravidelor, pentru a crește eficiența în prevenirea portajului matern și reducerea riscului de infecții neonatale. Probioticele pot fi utilizate ca măsură adjuvantă, în completarea strategiilor de screening și profilaxie antibiotică, cu recomandarea monitorizării clinice și bacteriologice riguroase.

Bibliografie selectivă:

- [1] World Health Organization. Maternal and Perinatal Health. 2022. Disponibil la: <https://www.who.int/health-topics/maternal-and-perinatal-health>
- [2] CURTEANU A. Impactul intervențiilor sistemului medical și al determinantilor sănătății asupra supraviețuirii, creșterii și dezvoltării copiilor: autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău: 2024. 49 p.
- [3] Ministerul Sănătății, Republica Moldova. Raport anual privind sănătatea mamei și copilului. 2022.
- [4] GOLDENBERG R.L., CULHANE J.F., IAMS J.D., ROMERO R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75–84. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- [5] Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 327 din 04.10.2005 privind implementarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală și perfecționarea măsurilor antiepidemice și de control al infecțiilor nosocomiale în Maternitățile Prietenoase Familiei. Disponibil la: https://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/ghidul_de_supraveghere_si_control_in_infectiile_nosocomiale1.pdf
- [6] PUOPOLO K.M. Bacterial and fungal infections. În: CLOHERTY J.P., EICHENWALD E.C., HANSEN A.R., STARK A.R., editori. *Manual of Neonatal Care*. Ediția a 7-a. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp. 624–655.
- [7] KLINGENBERG C., KORNELISSE R.F., BUONOCORE G., MAIER R.F., STOCKER M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:285. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
- [8] VERANI J.R., MCGEE L., SCHRAG S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recommendations and Reports*. 2010;59(RR-10):1–36. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm> [citat: 05.06.2021]
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Group B Strep (GBS) Prevention in Newborns. 2023. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/about/prevention.html>
- [10] CARAUȘ I., GAȚCAN Ș. Managementul patologiei extragenitale în obstetrică. *Buletin de Perinatologie*. 2012;2(56):5–9.
- [11] KIM C.J., ROMERO R., CHAEMSAITHONG P., KIM J.S. Infection-induced inflammation at the maternal-fetal interface. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(1):e1–e16. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30323-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30323-1)
- [12] ROMERO R., DEY S.K., FISHER S.J. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–765. Disponibil la: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
- [13] FOWLER K.B., STAGNO S., PASS R.F., BRITT W.J., BOLL T.J., ALFORD C.A. The outcome of cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(10):663–667. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/NEJM199203053261003>
- [14] CHEN X, LU Y, CHEN T. and LI R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021; vol. 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.631972. Disponibil la: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8058480/pdf/fcimb-11-631972.pdf>
- [15] BHUTTA Z.A., SALAM R.A. Maternal and newborn infections: A neglected agenda. *The Lancet*. 2012;379(9832):1475–1487. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61798-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61798-0)

- [16] SMITH R., JOHNSON M.L., Wang X. The role of inflammatory biomarkers in early-onset neonatal sepsis: A prospective cohort study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(3):45. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00653-4>
- [17] Nguyen TT, To HT, Le HT, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine.* 2024;52(1):12–25. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpm-2024-0001>
- [18] OGNEAN M.L. Infecțiile neonatale bacteriene cu debut precoce. *Medical Market.* 2017;(5):10–18.
- [19] CRIVCEANSCHI L. Diagnosticul diferențial al infecțiilor nou-născutului în perioada neonatală precoce: autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău; 1995. 25 p.
- [20] BELOUSOVA N. Tratamentul complex al infecțiilor intrauterine la copiii nou-născuți în perioada neonatală precoce: autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău; 1996. 25 p.
- [21] SCHRAG S.J., VERANI J.R., LYNFIELD R., et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1993–2004.
- [22] KUPERMAN A.A., KOREN O. The effect of maternal microbiota on fetal development and health. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1176676. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2023.1176676/full>
- [23] OTERO M.C., ESPECHE M.C., NADER-MACÍAS M.E. Vaginal lactic acid bacteria: self- and co-aggregating ability against *Group B Streptococcus*. *Pathogens.* 2021;10(2):124. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020124>
- [24] PILLAY P., CRIMEEN-IRWIN B, FISK NM. Diagnosis and Management of Intraamniotic Infection. *Maternal-Fetal Medicine.* 2020;2(4):223-230. Disponibil la: https://journals.lww.com/mfm/fulltext/2020/10000/diagnosis_and_management_of_intraamniotic.6.aspx
- [25] KIM CJ, ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, KIM JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S53–S69. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>
- [26] GILFILLAN M., BHANDARI V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Research and Reports in Neonatology.* 2019;9:9-20. Disponibil la: <https://doi.org/10.2147/RRN.S163082>

Lista lucrărilor publicate la tema tezei

Lucrări științifice

Articole în reviste științifice

Articole din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

Categoria B

1. CĂLUGĂREANU, C. Factorii de risc infecțioși materni în realizarea infecției intrauterine la nou-născutul prematur. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău. Nr. 2(79), 2024, pp. 134-138. ISSN 1857-0011.
2. CĂLUGĂREANU, C., CURTEANU, A. Impactul infecției asupra mortalității, morbidității și dizabilității la nou-născutul prematur. *Buletin de Perinatologie.* Chișinău, 2018, Nr. 2(78-S), pp. 45-49. ISSN 1810-5289.
3. CĂLUGĂREANU C. Infecția cu Streptococ grup B, factor de risc pentru infecția perinatală. *Buletin de Perinatologie.* Chișinău, 2016, Nr. 2(70). pp. 73-78. ISSN 1810-5289.

Articole în materialele conferințelor

4. CURTEANU, A., CĂLUGĂREANU, C. Aspecte perinatale ale patologiei nou-născutului. Materialele conferinței „Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală acopulului”. Chișinău, 2024, pp. 9-17. ISBN 978-5-85748-062-5.
5. CURTEANU, A., CĂLUGĂREANU, C., SÎSOEV, V. Impactul complicațiilor perioadei perinatale asupra riscului dezvoltării neurologice a nou-născutului. Materialele conferinței „Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară”. Chișinău, 2024, pp. 93-98. ISBN 978-5-85748-085-4.
6. CĂLUGĂREANU, C. Manifestările clinice ale infecțiilor intrauterine la nou-născuții prematuri. Materialele conferinței „Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară”. Chișinău, 2024, pp. 99-105. ISBN 978-5-85748-085-4.

Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale

7. CĂLUGĂREANU, C., CURTEANU, A. Infecția materno-fetală la nou-născutul prematur. Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 2020. Chișinău. p. 542. ISBN 61:378.661(478-25)(082)=135.1=111.

Acte de proprietate intelectuală.

1. CĂLUGĂREANU, C., CURTEANU, A. *Metoda microbiologică a studierii prevalenței gravidelor purtătoare de streptococ grup B*. Certificat de inovator nr. 438 din 15 aprilie 2016.
2. CĂLUGĂREANU, C., NAHABA, V., CURTEANU, A. *Metoda studierii antagoniste a lactobacteriilor asupra Streptococului Agalactiae*. Certificat de inovator nr. 437 din 15 aprilie 2016.

ADNOTARE

Carolina Călugăreanu

Optimizarea diagnosticului, conduitei și profilaxiei infecției cu debut precoce la nou-născut

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Structura tezei. Teza este constituită din: introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 179 titluri, 129 pagini text de bază, 39 de figuri, 15 tabele și 2 fotografii. Rezultatele obținute sunt publicate în 7 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: nou-născut, prematur, infecție neonatală cu debut precoce (INDP), Streptococ de grup B (SGB), biomarkeri infecțioși.

Domeniul de studiu: pediatrie și neonatologie.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităților anamnestice, clinice, de laborator, imunologice și morfolopatologice ale INDP, în vederea optimizării diagnosticului și profilaxiei acesteia.

Obiectivele: Studiarea ponderii patologiei infecțioase în morbiditatea parturientelor, lăuzelor și nou-născuților; Evaluarea factorilor de risc infecțios asociați cu portajul de SGB în sarcină, naștere și impactului acestuia asupra nou-născutului; Studiarea aspectelor medico-sociale, a factorilor de risc obstetricali, a manifestărilor clinice și modificărilor placentare în INDP la copilul prematur; Elucidarea rolului unor markeri infecțioși în diagnosticul INDP la nou-născutul prematur; Elaborarea strategiilor de profilaxie și reducere a riscului de colonizare maternă cu SGB și a complicațiilor neonatale asociate; Optimizarea algoritmilor de management al INDP prin integrarea unor indicatori de laborator pentru un diagnostic timpuriu și precis.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost evidențiat rolul patologiei infecțioase materne în timpul sarcinii și nașterii ca factor determinant semnificativ în colonizarea gravidelor cu SGB. Au fost elucidate particularitățile perioadei de tranziție și manifestările patologice neonatale la nou-născuții proveniți din mame colonizate cu SGB și risc infecțios crescut. A fost definit profilul clinic și biologic al nou-născutului prematur cu INDP. A fost demonstrată relevanța testelor de aviditate IgG în diagnosticul precoce al infecției cu CMV și HSV la mame și nou-născuți. A fost evidențiat rolul placentopatiilor inflamatorii în patogeniza INDP. A fost demonstrat efectul antagonist al *Lactobacillus acidophilus* asupra SGB.

Semnificația teoretică a cercetării. Au fost obținute evidențe autohone privitoare la incidența portajului de SGB la femeile gravide cu risc crescut infecțios și consecințele la nou-născuți. Importanța teoretică a lucrării rezidă în realizarea unui studiu complex care completează cercetările autohone privind factorii de risc obstetrical major, particularitățile evoluției clinice și de laborator, contribuind astfel la aprofundarea cunoștințelor în domeniul INDP la copiii prematuri. A fost elucidat rolul unor biomarkeri infecțioși pentru diagnosticul INDP.

Valoarea aplicativă a lucrării: Studiul colonizării cu SGB la femeile din grupul de risc a furnizat date autohone privind incidența acestui fenomen, precum și profilul de sensibilitate al SGB la antibioticele frecvent utilizate. Studiul particularităților clinico-anamnestice, de laborator, imunologice, bacteriologice și patomorfologice ale INDP la copilul prematur a permis propunerea unor ajustări ale protocoalelor locale, prin integrarea unor indicatori de laborator cu valoare diagnostică ridicată. Evaluarea mecanismelor inflamatorii și imune la copiii cu INDP a permis determinarea gradului de implicare a biomarkerilor inflamatori în patogeniza acestei afecțiuni. Diagnosticul precoce al INDP cauzate de virusurile CMV și HSV, realizat prin testele de aviditate IgG, a confirmat prezența acestor infecții în etapa de spitalizare a pacienților. Activitatea antagonistă semnificativă a *Lactobacillus acidophilus* împotriva SGB evidențiază potențialul acesteia în prevenția infecțiilor neonatale.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost integrate în practica clinică a Centrelor Perinatologice din cadrul IMSP IMC și Spitalului Clinic Municipal Chișinău „Gheorghe Paladi”.

АННОТАЦИЯ

Каролина Кэлулэрян

Оптимизация диагностики, лечения и профилактики инфекции с ранним началом у новорожденного

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2025

Структура диссертации. Диссертация состоит из: введения, 6 глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 179 источников, 129 страниц основного текста, 39 рисунков, 15 таблиц и 2 фотографии. Полученные результаты опубликованы в 7 научных работах. **Ключевые слова:** новорожденный, недоношенный, ранняя неонатальная инфекция (РНИ), стрептококк группы В (СГВ), инфекционные биомаркеры. **Область исследования:** педиатрия и неонатология. **Цель исследования** состоит в оценке анамnestических, клинических, лабораторных, иммунологических и морфопатологических особенностей РНИ с целью оптимизации их диагностики и профилактики. **Задачи:** Изучение доли инфекционной патологии в заболеваемости рожениц, родильниц и новорожденных; Оценка инфекционных факторов риска, связанных с передачей СГВ во время беременности, родов и их последствий для новорожденного; Выявление медико-социальных аспектов, акушерских факторов риска, клинических проявлений и изменений плаценты при РНИ у недоношенных детей; Определение значимости инфекционных маркеров в диагностике РНИ у недоношенных новорожденных; Разработка методов профилактики и снижения риска колонизации материнского организма СГВ; Оптимизация алгоритмов лечения РНИ путем интеграции некоторых лабораторных маркеров для ранней диагностики. **Научная новизна и оригинальность.** Была подчеркнута роль инфекций у матери во время беременности и родов как определяющего фактора в колонизации беременных женщин СГВ. Выявлены особенности переходного периода и патологии у новорожденных от матерей, колонизированных СГВ с инфекционным риском. Определен клинико-биологический профиль недоношенного новорожденного с РНИ. Продемонстрирована значимость тестов на avidность IgG в ранней диагностике РНИ и ВПГ-инфекции у матерей и новорожденных. Подчеркнута роль воспалительных плацентопатий в патогенезе РНИ. Было продемонстрировано антагонистическое действие *Lactobacillus acidophilus* на СГВ. **Теоретическая значимость исследования.** Были получены локальные данные о частоте передачи СГВ у беременных женщин с высоким риском заражения и последствиях для новорожденных. Было проведено комплексное исследование основных акушерских факторов риска, особенностей клинической и лабораторной динамики, тем самым способствуя углублению знаний в области РНИ у недоношенных детей. Выяснена роль некоторых инфекционных биомаркеров в диагностике РНИ. **Прикладное значение работы:** Исследование колонизации СГВ у женщин из группы риска позволило получить локальные данные о частоте этого явления, а также профиль чувствительности СГВ к часто используемым

антибиотикам. Изучение клинико-anamnestических, лабораторных, иммунологических, бактериологических и патоморфологических особенностей РНИ у недоношенных детей позволило предложить корректировки локальных протоколов, включив в них лабораторные показатели с высокой диагностической ценностью. Оценка воспалительных и иммунных механизмов у детей с РНИ позволила определить степень участия воспалительных биомаркеров в патогенезе данного состояния. Ранняя диагностика РНИ, вызванных вирусами ЦМВ и ВПГ, проведенная с помощью тестов на авидность IgG, подтвердила наличие этих инфекций на этапе госпитализации пациентов. Антагонистическая активность *Lactobacillus acidophilus* в отношении СТБ подтверждает ее потенциал в профилактике неонатальных инфекций. **Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику Центров перинатологии ИМиР и Кишиневской клинической больницы «Георге Палади».

SUMMARY

Carolina Calugareanu

Optimization of diagnosis, management and prophylaxis of early-onset neonatal infection

Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2025

Structure of the thesis: introduction, 6 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 179 sources, 129 pages of basic text, 39 figures, 15 tables and 2 photographs. The results obtained are published in 7 scientific papers. **Keywords:** newborn, premature, early-onset neonatal infection (EONI), Group B Streptococcus (GBS), infectious biomarkers. **Field of the research:** pediatrics and neonatology.

Aim of the research: evaluation of anamnestic, clinical, laboratory, immunological and morphopathological particularities of EONI, in order to optimize its diagnosis and prophylaxis.

Objectives of the research: Studying the share of infectious pathology in the incidence of parturients, puerperals and newborns; Evaluation of infectious risk factors associated with GBS carriage during pregnancy, childbirth and its consequences on the newborn; Elucidation of medico-social aspects, obstetric risk factors, clinical manifestations and placental changes in EONI in premature infants; Determining the importance of infectious markers in the diagnosis of EONI in premature infants; Developing strategies of prevention and reducing the risk of maternal colonization with GBS, as well as associated neonatal complications; Optimization of EONI management algorithms by integrating some laboratory markers for early diagnosis. **Scientific novelty and originality.** The role of maternal infections during pregnancy and childbirth was highlighted as a significant determining factor in the colonization of pregnant women with GBS. The peculiarities of the transition period and neonatal pathological manifestations in newborns from GBS carriers mothers and at increased infectious risk were elucidated. The profile of the premature newborn with EONI was defined. The relevance of IgG avidity tests in the early diagnosis of CMV and HSV infection in mothers and newborns was demonstrated. The role of inflammatory placentopathies in the pathogenesis of EONI was highlighted. The antagonistic effect of *Lactobacillus acidophilus* on GBS was demonstrated.

Theoretical relevance. Local evidence was obtained regarding the incidence of GBS carriage in pregnant women with increased infectious risk and the consequences in newborns. The theoretical importance of the work lies in the realization of a complex study that complements local research on major obstetric risk factors, the particularities of clinical and laboratory evolution, thus contributing to the deepening of knowledge in the field of EONI in premature infants. The role of some infectious biomarkers for the diagnosis of EONI was elucidated. **Applicative value:** The study of GBS colonization in women in the risk group provided local data on the incidence of this phenomenon, as well as the sensitivity profile of GBS to frequently used antibiotics. The study of the clinical-anamnesis, laboratory, immunological, bacteriological and pathomorphological features of EONI in premature infants allowed the proposal of adjustments to local protocols, by integrating laboratory indicators with high diagnostic value. The evaluation of inflammatory and immune mechanisms in children with EONI allowed the determination of the degree of involvement of inflammatory biomarkers in the pathogenesis of this condition. Early diagnosis of EONI caused by CMV and HSV viruses, performed by IgG avidity tests, confirmed the presence of these infections during the hospitalization stage of patients. The significant antagonistic activity of *Lactobacillus acidophilus* against GBS highlights its potential in the prevention of neonatal infections.

Implementation of scientific results. The results of the study were integrated into the clinical practice of the Perinatology Centers within the Public Medical and Health Institution Mother and Child Institute and the Chisinau Municipal Clinical Hospital "Gheorghe Paladi".

Călugăreanu Carolina

322.01 - PEDIATRIE și NEONATOLOGIE

**OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI, CONDUITEI ȘI PROFILAXIEI INFECȚIEI CU
DEBUT PRECOCE LA NOU-NĂSCUT**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 22.05.2025
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 40 ex.
Comanda nr.17

S.R.L. SANDUȚA ART
MD-2025, Ialoveni Bd. Alexandru cel Bun 78/1 ,
Tel. +373069111401