

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

Teză 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

© CĂLUGĂREANU CAROLINA, 2025

CUPRINS

ADNOTARE.....	6
АННОТАЦИЯ.....	7
SUMMARY	8
LISTA TABELELOR.....	9
LISTA FIGURILOR.....	10
LISTA FOTOGRAFIILOR.....	11
LISTA ABREVIERILOR.....	12
INTRODUCERE.....	13
 1. INFECȚIA NEONATALĂ CU DEBUT PRECOCE: IMPACT ASUPRA SĂNĂTĂȚII NOU- NĂSCUTULUI, STRATEGII DE DIAGNOSTIC ȘI PREVENȚIE.....	24
1.1 Impactul infecției neonatale cu debut precoce asupra morbidității și mortalității neonatale.....	24
1.2 Definiția, factorii de risc, etiologia și patogenia infecțiilor neonatale cu debut precoce.....	26
1.2.1 Definiția infecției materno-fetale.....	28
1.2.2 Factori de risc, etiologia și patogenia infecției neonatale cu debut precoce.....	27
1.2.3 Patogenia infecțiilor neonatale cu debut precoce.....	28
1.3 Impactul infecțiilor neonatale asupra dezvoltării fetale și neonatale: manifestări clinice și complicații.....	31
1.4 Diagnosticul și managementul infecțiilor neonatale cu debut precoce.....	34
1.5 Profilaxia infecției neonatale precoce la nou-născuți: strategii și perspective moderne.....	38
1.6 Rolul lactobacteriilor în profilaxia infecțiilor materno-fetale.....	40
Concluzii la Capitolul 1.....	41
 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	43
2.1 Caracteristica generală a cercetării.....	43
2.2 Metode clinico-paraclinice de cercetare.....	49
2.2.1 Metode de identificare a Streptococilor β -hemolitici din grupa B.....	49
2.2.2 Metoda studierii acțiunii antagoniste a Lactobacteriilor asupra SGB.....	49
2.2.3 Metode de laborator pentru diagnosticul infecției intrauterine la nou-născut.....	50
2.2.3.1 Hemoleucograma la nou-născuți.....	50
2.2.3.2 Proteinele fazei acute și răspunsul inflamator sistemic.....	51
2.2.4 Metode imunologice în diagnosticarea infecțiilor intrauterine.....	52
2.2.4.1 Metoda imunoenzimatică ELISA.....	52
2.2.4.2 Avidența anticorpilor.....	52
2.2.5 Metoda reacției de polimerizare în lanț.....	53
2.2.6 Metode de cercetare morfologice și histologice ale placentei în diagnosticarea infecțiilor intrauterine.....	54
2.3 Metode de analiză statistică.....	54
Concluzii la Capitolul 2.....	55
 3. TENDINȚELE PATOLOGIEI INFECȚIOASE MATERNE ȘI NEONATALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA.....	57
3.1 Incidența patologiei infecțioase materne.....	57
3.2 Incidența patologiei infecțioase la nou-născut.....	58
Concluzii la Capitolul 3.....	62

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.....	64
4.1 Analiza factorilor socio-medicali în antecedente la femeile incluse în studiu.....	65
4.2 Factorii de risc obstetrical din sarcina curentă și colonizarea maternă cu Streptococ de Grup B.....	68
4.3 Factorii de risc din naștere și riscurile asociate cu colonizarea streptococică.....	70
4.4 Spectrul bacterian al conținutului vaginal în contextul colonizării cu <i>Streptococcus agalactiae</i>	72
4.5 Analiza antibiogrammei în contextul colonizării cu <i>Streptococcus agalactiae</i> și prezenței altor bacterii patogene.....	74
4.6 Colonizarea maternă cu <i>Streptococcus agalactiae</i> și impactul asupra variabilelor perinatale și stării nou-născutului.....	76
4.7 Particularitățile hemoculturilor și antibiogrammei la nou-născuți în contextul colonizării materne cu <i>Streptococcus agalactiae</i>	79
4.8 Acțiunea antagonistă a <i>Lactobacillus acidophilus</i> asupra <i>Streptococcus agalactiae</i> : implicații în prevenția infecțiilor neonatale severe.....	84
Concluzii la Capitolul 4.....	87
5. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICE, CLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE A INFECȚIEI NEONATALE CU DEBUT PRECOCE LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR.....	91
5.1 Factori demografici, istoricul obstetrical și multiparitatea.....	92
5.2. Evoluția sarcinii și nașterii la mamele nou-născuților din loturile de studiu.....	94
5.2.1 Complicațiile infecțioase în sarcină ca determinanți ai infecțiilor neonatale.....	94
5.2.2 Complicațiile infecțioase materne din naștere în loturile de studiu.....	95
5.2.3 Administrarea antibioticelor în sarcină și naștere și asocierea cu infecția neonatală cu debut precoce.....	97
5.3 Caracteristicile generale ale nou-născuților prematuri din loturile de studiu.....	99
5.4 Starea și semnele clinice generale ale infecției intrauterine la nou-născuții prematuri.....	103
5.5 Dereglările respiratorii la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină.....	104
5.5.1 Sindromul de Detresă Respiratorie.....	104
5.5.2 Pneumonia congenitală.....	105
5.6 Dereglările digestive la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină.....	107
5.7 Dereglările cardiovasculare la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină.....	108
5.8 Dereglările neurologice la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină.....	110
5.9 Sepsisul congenital la nou-născuții prematuri: asocieri cu vârsta gestațională și greutatea la naștere.....	111
5.10 Predicția riscului infecțios pe baza modificărilor morfopatologice placentare.....	113
Concluzii la Capitolul 5.....	116
6. MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE, INFLAMATORII ȘI IMUNOLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURI CU INFECȚII NEONATALE CU DEBUT PRECOCE.....	118
6.1 Modificările hematologice la nou-născuții prematuri cu infecție neonatală cu debut precoce.....	119
6.1.1 Răspunsul hematologic la infecție: dinamica indicilor eritropoietici.....	119

6.1.2 Răspunsul hematologic la infecție: dinamica leucocitelor, numărului absolut de neutrofile și indicelui neutrofilelor imature/totale.....	120
6.2 Modificările inflamatorii la nou-născuții prematuri cu infecție neonatală cu debut precoce.....	123
6.2.1 Proteina C reactivă ca biomarker al infecției neonatale.....	123
6.2.2 Interleukina-6 și infecțiile neonatale cu debut precoce.....	126
6.2.3 Procalcitonina și infecțiile neonatale cu debut precoce.....	128
6.2.4 Analiza sensibilității și specificității biomarkerilor inflamatorii.....	129
6.3 Analiza integrată a echilibrului acido-bazic în infecția neonatală cu debut precoce.....	132
6.4 Analiza hemoculturilor și a sensibilității la antibiotice în infecțiile neonatale cu debut precoce.....	134
6.5 Incidența unor infecții din sindromul TORCH diagnosticate la nou-născuții prematuri.....	137
Concluzii la Capitolul 6.....	141
CONCLUZII GENERALE.....	142
RECOMANDĂRI.....	144
BIBLIOGRAFIE.....	146
Anexe.....	158
Declarația privind asumarea răspunderii.....	164
CV-ul candidatului.....	165

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, diagnostic, prevenție.

Domeniul de studiu: pediatrie și neonatologie.

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

Obiectivele: Studierea 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; Studierea 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 autohtone 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 autohtone 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 autohtone 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 Кэлутэрянэ

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 фотографиями. Полученные результаты опубликованы в 7 научных работах. **Ключевые слова:** новорожденный, недоношенный, ранняя неонатальная инфекция (РНИ), стрептококк группы В (СГБ), инфекционные биомаркеры, диагностика. **Область исследования:** педиатрия и неонатология. **Цель исследования** состоит в оценке анамнестических, клинических, лабораторных, иммунологических и морфопатологических особенностей РНИ с целью оптимизации её диагностики и профилактики. **Задачи:** Изучение доли инфекционной патологии в заболеваемости рожениц, родильниц и новорожденных; Оценка инфекционных факторов риска, связанных с передачей СГБ 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 СГБ; 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 СГБ. Выявлены особенности переходного периода и патологии у новорожденных от матерей, колонизированных СГБ с инфекционным риском. Определен клинико-биологический профиль недоношенного новорожденного с РНИ. Продemonстрирована значимость тестов на авидность 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 СГБ. **Теоретическая значимость исследования.** Были получены данные о частоте передачи СГБ у беременных женщин с высоким риском заражения и последствиях для новорожденных. Было проведено комплексное исследование 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 СГБ у женщин из группы риска позволило получить локальные данные о частоте этого явления, а также профиль чувствительности СГБ к часто используемым антибиотикам. Изучение клинико-анамнестических, 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 СГБ подчеркивает 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, diagnostic, prevention.

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 their diagnosis and prevention.

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; Development of prevention and reduction strategies 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".

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Caracteristicile generale ale nou-născuților prematuri din loturile de studiu.....	47
Tabelul 2.2. Aprecierea avidității IgG pentru CMV și HSV 1, 2.....	53
Tabelul 3.1. Schimbarea anuală (%) și rata medie de schimbare anuală (%) a incidenței patologiilor infecțioase la nou-născuți, la termen și prematuri, 2001-2023.....	62
Tabelul 4.1. Repartizarea copiilor născuți de femeile incluse în studiul portajului cu SGB.....	76
Tabelul 4.2. Ponderea femeilor pe loturile de studiu în funcție de administrarea antibioticelor...	80
Tabelul 5.1. Distribuția parametrilor antropometrici ai nou-născuților din loturile de studiu.....	100
Tabelul 5.2. Procesele inflamatorii în placentele din nașterile cu copii prematuri afectați de infecții intrauterine.. ..	113
Tabelul 6.1. Indicii eritropoetici în loturile de studiu.....	119
Tabelul 6.2. Indicii sângei alb în loturile de studiu.....	121
Tabelul 6.3. Nivelul proteinei C reactive în loturile de studiu.....	124
Tabelul 6.4. Caracteristicile Interleukinei-6 în loturile de studiu.....	126
Tabelul 6.5. Caracteristicile procalcitoninei în loturile de studiu.....	129
Tabelul 6.6. Valorile numerice medii, sensibilitatea și specificitatea biomarkerilor studiați.....	130
Tabelul 6.7. Prezentarea sumară a caracteristicilor cheie a biomarkerilor studiați pentru luarea deciziilor clinice.....	131
Tabelul 6.8. Valorile medii și indicii avidității IgG la CMV și HSV la mame și nou-născuți....	139

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Căile de transmitere a infecției materno-fetale.....	29
Figura 1.2. Fiziopatologia corioamnionitei (CA) la nivel matern și fetal.....	38
Figura 2.1. Designul studiului.....	48
Figura 3.1. Incidența bolilor aparatului genito-urinar și infecțiilor în naștere și postpartum la parturiente și lăuze, anii 2001-2023.....	58
Figura 3.2. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri, anii 2001-2023.....	59
Figura 3.3. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin pneumonie congenitală, anii 2001-2023.....	60
Figura 3.4. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin infecții specifice perioadei perinatale, anii 2001-2023.....	60
Figura 3.5. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin septicemie congenitală, anii 2001-2023.....	61
Figura 4.1. Asocierea factorilor socio-medicali cu portajul SGB la gravide.....	66
Figura 4.2. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din sarcină.....	68
Figura 4.3. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din naștere.....	71
Figura 4.4. Peisajul microbial vaginal în loturile de studiu.....	73
Figura 4.5. Analiza comparativă a sensibilității antibioticelor între grupurile femeilor purtătoare și nepurtătoare de SGB.....	74
Figura 4.6. Compararea incidenței afecțiunilor neonatale în funcție de portajul de SGB la mamele acestora.....	78
Figura 4.7. Germenii patogeni izolați din hemoculturile nou-născuților în funcție de statutul portajului matern cu SBG.....	81
Figura 4.8. Profilul sensibilității și rezistenței la antibiotice la nou-născuți.....	83
Figura 5.1. Caracteristici demografice și anamnestice materne în loturile de studiu.....	93
Figura 5.2. Distribuția complicațiilor infecțioase materne în loturile de studiu.....	94
Figura 5.3. Distribuția factorilor de risc infecțios în naștere în loturile de studiu.....	96
Figura 5.4. Utilizarea intrapartum a antibioticelor în loturile de studiu.....	98
Figura 5.5. Distribuția scorului Apgar la 1 și 5 minute de viață în loturile de studiu.....	102
Figura 5.6. Starea generală și colorația tegumentelor la nou-născuții din loturile de studiu.....	103
Figura 5.7. Distribuția SDR după gradele de severitate pe loturile de studiu.....	105

Figura 5.8. Distribuția pneumoniei congenitale pe loturile de studiu și în funcție de greutatea la naștere și vârsta gestațională.....	106
Figura 5.9. Distribuția dereglărilor digestive pe loturile de studiu.....	108
Figura 5.10. Distribuția dereglărilor cardiovasculare în loturile de studiu.....	109
Figura 5.11. Dereglările neurologice la nou-născuții din loturile de studiu.....	111
Figura 5.12. Distribuția sepsisului congenital pe vârsta gestațională și greutatea la naștere.....	112
Figura 5.13 Coriamnionită parietală granulocitară difuză.....	116
Figura 5.14 Intervilită și vilită granulocitară.....	116
Figura 5.15 Coriamnionită supurativă difuză a discului placentar cu prezența vasculitelor coriale.....	116
Figura 5.16. Artereită ombilicală granulocitară difuză.....	116
Figura 6.1. Evoluția parametrilor hematologici în funcție de infecție și timp.....	123
Figura 6.2. Evoluția PCR în primele 3 zile de viață în loturile de studiu.....	125
Figura 6.3. Distribuția nivelurilor Interleukinei-6 în loturile de studiu.....	127
Figura 6.4. Prezentarea grafică a sensibilității și specificității biomarkerilor studiați.....	132
Figura 6.5. Parametrii acido-bazici la nou-născuții prematuri în loturile de studiu.....	133
Figura 6.6. Frecvența agenților patogeni izolați din hemoculturi.....	135
Figura 6.7. Sensibilitatea și rezistența la antibiotice în infecțiile neonatale.....	136

LISTA FOTOGRAFIILOR

Fotografia 4.1 Zone de inhibiție în jurul blocurilor SGB suprapuse cu <i>L. Acidophilus</i> , diametrul mediu de 12+/- 1,2 mm.....	86
Fotografia 6.1 Detectarea ADN-ului HSV prin PCR și electroforeză în gel: benzi fluorescente pozitive (K+, K- = controale).....	140

LISTA DE ABREVIERI

ADN – Acid deoxiribonucleic
ARN – Acid ribonucleic
AȘM – Academia de Științe a Moldovei
CMV – Citomegalovirus
PCR – Proteina C reactivă
FIRS – Sindromul răspunsului inflamator fetal
GMN – Greutate mică la naștere
HSV – Virusul Herpes Simplex
IgA – Imunoglobulina A
IgM – Imunoglobulina M
IgG – Imunoglobulina G
IL – Interleuchina
IMF – Infecție materno-fetală
INDP – Infecție neonatală cu debut precoce
INDT – Infecție neonatală cu debut tardiv
ITU – Infecție a tractului urinar
NGS – Next Generation Sequencing
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PCT – Procalcitonina
PCR – Proteina C reactivă
PMN – leucocite polimorfonucleare
RPPA – Ruptura prematură prelungită a membranelor
RPL – Reacția de polimerizare în lanț
TORCH – Toxoplasma, Alte infecții (sifilis, parvovirus B19, varicela-zoster), Rubeola, Citomegalovirus, Virusul Herpes Simplex
RCIU – Restricția de creștere intrauterină
SDR – Sindrom de detresă respiratorie
SGB – Streptococ de grup B sau *Streptococ agalactiae*
TNF – Factor de necroză tumorală
USMF „Nicolae Testemițanu” – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

INTRODUCERE

Actualitatea și identificarea problemei de cercetare. În ciuda progreselor realizate în perinatologie, infecțiile continuă să reprezinte o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate în perioada neonatală. Conform Organizației Mondiale a Sănătății OMS, la nivel global, infecțiile sunt responsabile pentru aproximativ 36% din decesele neonatale, ceea ce echivalează cu circa 2 milioane de decese anual [1].

În Republica Moldova, infecțiile neonatale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, situându-se pe locurile doi-trei în structura mortalității perinatale și neonatale. Deși tendința de scădere a incidenței și mortalității asociate infecțiilor congenitale neonatale în perioada 2001-2015 a fost de -38,27% și, respectiv -43,58%, ritmul acestui declin a fost mai redus comparativ cu alte cauze ale morbidității și mortalității neonatale [2].

Conform datelor Biroului Național de Statistică (2021), peste 14% dintre nou-născuții prematuri din Republica Moldova au dezvoltat o formă de infecție neonatală, iar sepsisul neonatal precoce a fost responsabil pentru aproximativ 10-15% din decesele neonatale. De asemenea, studiile naționale evidențiază că pneumonia congenitală și infecțiile intraamniotice se numără printre cele mai frecvente afecțiuni asociate cu morbiditatea neonatală precoce.

La nivel global, infecțiile materno-fetale sunt raportate în aproximativ 10% din sarcini. Cu toate acestea, prevalența reală a infecțiilor perinatale rămâne dificil de estimat din cauza lipsei unor programe de screening extinse, discrepanței dintre frecvența infecțiilor materne și incidența morbidității neonatale, evoluției latente a multor infecții, precum și dificultăților de diagnostic antenatal [3].

În contextul actual al perinatologiei, infecțiile materno-fetale și infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) sunt clasificate ca un grup de afecțiuni infecțioase și inflamatorii ce afectează fătul și nou-născutul în primele 72 de ore de la naștere [6]. Agenții patogeni implicați sunt transmiși de la mamă prin multiple mecanisme, incluzând transmiterea transplacentară, caracteristică infecțiilor *ToRCHES CLAP* (*Toxoplasma gondii*, rubeola, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV), enterovirusuri, sifilis (*Treponema pallidum*), varicela-zoster (*Varicella-zoster virus*), boala Lyme (*Borrelia burgdorferi*), *Parvovirus B19*), transmiterea ascendentă, frecvent întâlnită în cazul infecțiilor bacteriene precum *Streptococcus agalactiae* și *Escherichia coli*, precum și transmiterea descendentă și prin contact direct în timpul nașterii,

caracteristică agenților patogeni precum *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis* [4, 5, 7, 8].

Deși infecțiile neonatale au fost intens studiate, nu există un consens clar privind definirea infecției neonatale cu debut precoce (INDP). Această lipsă de uniformitate este determinată de dificultățile în identificarea agentului etiologic prin teste cu specificitate și sensibilitate ridicată sau prin hemoculturi, ceea ce generează provocări semnificative în managementul adecvat al patologiei infecțioase neonatale [6].

Definiția infecției neonatale cu debut precoce (INDP) variază semnificativ între sursele internaționale și reglementările naționale, influențând strategiile de diagnostic și tratament. În Republica Moldova, definiția infecției materno-fetale este reglementată de Ordinul nr. 327 din 04.10.2005 al Ministerului Sănătății, intitulat „*Cu privire la implementarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală și perfecționarea măsurilor antiepidemice și de control al infecțiilor nosocomiale în Maternitățile Prietenoase Familiei*”. Acest ordin stabilește criterii stricte pentru confirmarea diagnosticului, incluzând prezența bacteriemiei și/sau a sepsisului neonatal, manifestări clinice detectabile în primele 48-72 de ore de viață și confirmarea histopatologică a placentei și anexelor fetale, evidențiind prezența leziunilor inflamatorii acute sau cronice, precum corioamnionita, omfalita sau endovasculitele ombilicale [9].

Deși această definiție este riguroasă și standardizată, ea poate limita diagnosticul INDP în absența investigațiilor histopatologice, ceea ce poate întârzia inițierea tratamentului adecvat. Comparativ, abordările internaționale sunt mai flexibile și permit un diagnostic mai rapid și pragmatic, bazat pe manifestările clinice și investigațiile paraclinice, fără a impune confirmarea histopatologică drept criteriu obligatoriu. Această diferență subliniază necesitatea armonizării protocoalelor naționale cu cele internaționale pentru optimizarea diagnosticului și managementului infecțiilor neonatale cu debut precoce.

În contextul progreselor recente în neonatologie și microbiologie, redefinirea infecțiilor materno-fetale și neonatale precoce este esențială pentru a reflecta criteriile moderne de diagnostic. Noile tehnici, precum determinarea biomarkerilor inflamatori (proteina C reactivă (PCR), procalcitonină (PCT), interleuchina-6 (IL-6)), testele de biologie moleculară (reacția polimerază în lanț (RPL) pentru agenți patogeni specifici) și metodele avansate de identificare microbiologică, permit un diagnostic mai rapid și mai precis [10]. O definiție actualizată ar trebui să includă criterii clinice și paraclinice, flexibilitate în identificarea infecțiilor materno-fetale prin metode microbiologice și serologice și prioritizarea intervenției rapide, fără a aștepta confirmarea histologică postnatală. Adoptarea unei definiții aliniate la standardele internaționale ar putea

îmbunătăți precizia diagnosticului, inițierea precoce a tratamentului și prognosticul nou-născuților afectați.

Analiza literaturii de specialitate evidențiază faptul că factorii infecțioși implicați în infecțiile materno-fetale includ un spectru variat de agenți patogeni. Agenții etiologici predominanți ai infecției neonatale cu debut precoce (INDP) aparțin grupului *ToRCHES CLAP*, incluzând *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* și agenți microbieni precum *Streptococcus agalactiae* (SGB) și *Listeria monocytogenes*. Virusurile, cum sunt *Cytomegalovirus* (CMV) și *Herpes simplex virus* (HSV), sunt principalii agenți infecțioși implicați în transmiterea antenatală, în timp ce agenții patogeni bacterieni, precum streptococii și listeriile, sunt mai frecvent întâlniți în infecțiile intranatale.

În ultimii ani, s-a observat o creștere a implicării florei aerobe și anaerobe condițional-patogene, precum și a bacteriilor Gram-negative în etiologia infecțiilor materno-fetale, fenomen influențat de utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru extins de către femeile gravide. Această tendință subliniază necesitatea unei abordări prudente a terapiei antimicrobiene în perioada perinatală, pentru a limita selecția și proliferarea agenților patogeni oportuniști.

Streptococcus agalactiae (Streptococul de grup B, SGB) reprezintă un factor major de morbiditate și mortalitate perinatală, fiind implicat în etiologia infecțiilor neonatale severe, inclusiv sepsis, meningită și pneumonie [11]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), prevalența colonizării cu SGB în rândul femeilor gravide variază între 10% și 30%, iar incidența infecțiilor neonatale asociate este estimată la 0,5-3 cazuri la 1000 de nașteri vii [12]. Screening-ul prenatal pentru SGB, urmat de antibioprolaxia intrapartum la gravidele colonizate, constituie standardul de aur în prevenirea complicațiilor neonatale. În ciuda măsurilor de prevenție, *Streptococcus agalactiae* și *Escherichia coli* continuă să fie agenții patogeni predominanți în etiologia sepsisului bacterian cu debut precoce și tardiv la nou-născuții la termen [5].

Patologia infecțioasă maternă asociată sarcinii reprezintă un factor de risc major pentru complicațiile perinatale. Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt cele mai frecvente infecții materne în timpul sarcinii, cu o prevalență estimată la aproximativ 10% în rândul gravidelor. Conform autorilor, în anul 2014, în cadrul Centrului Perinatal al IMSP IMC, 26,5% dintre femeile internate prezentau patologie extragenitală, dintre care patologia urogenitală s-a situat pe locul al doilea (3,4%), iar patologia infecțioasă pe locul al cincilea (1,9%). Aceste date subliniază importanța monitorizării infecțiilor materne și a implementării strategiilor de prevenție pentru reducerea riscului de transmitere verticală și a complicațiilor neonatale [13].

Screeningul prenatal, conform standardelor naționale, include testarea pentru infecția cu HIV, virusurile hepatitice B și C, sifilis, rubeolă și bacteriurie asimptomatică. În Republica Moldova, screeningul pentru *Streptococcus agalactiae* (SGB) nu este implementat universal, însă este recomandat tuturor gravidelor în intervalul gestațional de 35-37 săptămâni [14].

În ceea ce privește factorii de risc non-infecțioși implicați în dezvoltarea infecțiilor materno-fetale, literatura de specialitate identifică multiple elemente contribuabile, inclusiv antecedente obstetricale complicate, afecțiuni cronice materne, dezechilibre imunologice și patologii asociate sarcinii. Printre aceste condiții se numără amenințarea de avort spontan și tulburările fluxului sanguin utero-placentar, care pot perturba echilibrul homeostatic al complexului „mamă-placentă-făt”, crescând susceptibilitatea la infecții [7, 12]. Datele recente evidențiază rolul prematurității ca factor major de risc în dezvoltarea complicațiilor neonatale asociate infecțiilor intrauterine. Prematuritatea este recunoscută drept un determinant semnificativ al infecțiilor neonatale cu debut precoce, prevalența acestora atingând până la 26 de cazuri la 1000 de nou-născuți cu greutate extrem de mică la naștere (GEMN) și 8 cazuri la 1000 de nou-născuți cu greutate la naștere cuprinsă între 1000 și 1500 g [15, 16].

Infecțiile materno-fetale sunt recunoscute drept un factor major de risc pentru nașterea prematură și morbiditatea neonatală asociată. Datele recente din literatura internațională indică faptul că până la 40% dintre nașterile premature sunt asociate cu prezența infecțiilor materno-fetale, fie sub formă acută, fie ca exacerbari ale unor infecții cronice preexistente. Aceste infecții, prin activarea unei cascade complexe de citokine proinflamatorii, contribuie la stimularea activității miometrice și la declanșarea contracțiilor premature, crescând astfel riscul de naștere prematură [4, 6, 7]. Literatura de specialitate subliniază că mecanismele patogenice ale nașterii premature implică atât infecții bacteriene, cât și virale, alături de complicațiile asociate acestora, precum pielonefrita, infecțiile tractului respirator, bolile inflamatorii ale sistemului genital și alte focare infecțioase cronice din organism [4, 7].

Nașterea prematură poate fi determinată de o gamă largă de agenți patogeni implicați în infecțiile fetale din ultimul trimestru de sarcină. Numeroase microorganisme asociate cu declanșarea nașterii premature sunt, de asemenea, factori etiologici semnificativi ai mortinatalității și avorturilor spontane.

Caracteristicile transmiterii agenților microbieni de la mamă la făt variază în funcție de tipul agentului patogen și de trimestrul gestațional. *Cytomegalovirusul* (CMV) poate fi transmis *in utero* atât în cazul sarcinilor succesive, cât și în contextul infecțiilor cronice asimptomatice materne. De asemenea, infectarea fetală în cadrul infecției materne cronice a fost raportată și

pentru *Herpes simplex virus* (HSV). Infecția congenitală cu CMV poate surveni atât în infecțiile materne primare, cât și în cele recurente, însă există diferențe semnificative în incidența infecției neonatale cu manifestări clinice evidente, fiind de 5%-15% în cazul transmiterii de la mame cu infecție primară și de 0,5%-1% în cazul infecțiilor recurente *Citomegalovirusul* (CMV) și *Herpes simplex virus* (HSV) pot coloniza tractul genital al femeii și determina sepsis neonatal prin transmitere verticală în timpul traversării canalului de naștere [17].

Infecțiile materno-fetale sunt asociate cu un risc crescut de complicații neonatale severe, incluzând greutatea mică la naștere (GMN) și diverse afecțiuni perinatale [18]. Prezența infecțiilor polimicrobiene în mediul amniotic a fost corelată cu un răspuns inflamator fetal accentuat, ceea ce crește riscul de morbiditate pe termen lung la copil [19]. Inflamația indusă de infecțiile materno-fetale, cunoscută sub denumirea de sindrom de răspuns inflamator fetal (FIRS), se caracterizează prin niveluri crescute de citokine proinflamatorii, precum interleukina-6 (IL-6), în sângele cordonului ombilical, fenomen care contribuie la apariția complicațiilor neonatale severe, inclusiv displazia bronhopulmonară și sepsisul [12].

Diagnosticul precoce al infecției neonatale cu debut precoce (INDP) necesită identificarea timpurie a semnelor clinice, simptomelor și sindroamelor asociate. Manifestările clinice ale INDP sunt variate, adesea subtile și nespecifice, incluzând alimentație deficitară, somnolență sau letargie, febră sau hipotermie, tahipnee, erupții cutanate, diaree și distensie abdominală. Nu există diferențe semnificative între tabloul clinic al infecțiilor dobândite *in utero* și cele contractate în timpul traversării canalului de naștere, ceea ce complică diagnosticul diferențial. Manifestările clinice precum hepatomegalia, icterul, pneumonia, purpura și meningita pot fi întâlnite atât în infecțiile intrauterine, cât și în cele perinatale. Tabloul clinic al INDP este influențat de multiple variabile, inclusiv agentul etiologic, vârsta gestațională și mecanismele de apărare imunologică ale nou-născutului. Riscul de a contracta infecții neonatale este invers proporțional cu vârsta gestațională, nou-născuții prematuri fiind deosebit de vulnerabili din cauza imaturității funcției lor imunologice [20, 21].

Infecția neonatală cu debut precoce poate evolua nefavorabil, având un prognostic sever care poate conduce fie la deces, fie la sechele permanente, menținându-se astfel printre principalele provocări ale perioadei perinatale. Bhutta (2023) subliniază faptul că prematuritatea, în asociere cu infecțiile materno-fetale, determină o creștere semnificativă a riscului de dezvoltare neuropsihică deficitară în primii ani de viață, fiind corelată cu un risc crescut de tulburări fizice și psihice pe termen lung la acești copii [22].

În condițiile unei incidențe crescute a infecțiilor perinatale, metodele de screening antenatal și diagnostic precoce devin esențiale pentru identificarea și gestionarea riscurilor asociate. Screeningul bacteriologic la sfârșitul trimestrului al treilea, împreună cu tehnicile moleculare de diagnostic, cum ar fi reacția de polimerază în lanț (RPL), constituie standarde actuale în detectarea precoce a infecțiilor intrauterine. Unele studii sugerează că aproximativ 33% dintre nou-născuții proveniți din sarcini cu naștere prematură și culturi bacteriene negative din probe neonatale prezintă niveluri crescute de interleuchină-6 (IL-6), ceea ce poate indica prezența unei infecții neonatale subclinice. Determinarea nivelurilor de citokine proinflamatorii, precum IL-6 și IL-8, în serul neonatal și lichidul cefalorahidian, s-a dovedit a avea o valoare predictivă ridicată pentru complicațiile infecțioase neonatale, facilitând astfel intervențiile terapeutice precoce și îmbunătățirea managementului clinic [23, 24].

Un biomarker cu sensibilitate și specificitate ridicată în diagnosticul INDP este procalcitonina (PCT), un precursor al calcitoninei produs de celulele parenchimotoase ca răspuns la infecții bacteriene sistemice. Procalcitonina a demonstrat o sensibilitate și o specificitate ridicate în diagnosticul sepsisului neonatal, fiind un indicator precoce și relevant al infecțiilor severe. Spre deosebire de proteina C reactivă (PCR), care necesită un timp mai lung pentru creșterea nivelurilor serice, PCT crește rapid de la debutul infecției, ceea ce o face un marker valoros pentru detectarea timpurie a INDP și ghidarea inițierii terapiei antibiotice [25]. Studiile recente subliniază faptul că utilizarea combinată a procalcitoninei (PCT), proteinei C reactive (PCR) și interleuchinei-6 (IL-6) permite un diagnostic mult mai precis și fiabil al infecțiilor neonatale precoce [26].

Cultura agenților patogeni din sânge și lichid cefalorahidian rămâne standardul de aur, însă reacția de polimerizare în lanț (RPL) permite identificarea rapidă și specifică a infecțiilor. Implementarea acestor metode optimizează detectarea precoce și ghidarea terapiei în INDP.

Culturile bacteriene din aspiratul gastric și canalul auditiv extern nu oferă o specificitate adecvată pentru diagnosticul infecțiilor neonatale cu debut precoce și, prin urmare, nu sunt recomandate în practica clinică de rutină [27].

Prevalența și complexitatea infecțiilor materno-fetale evidențiază necesitatea unui efort multidisciplinar în diagnosticarea, prevenirea și gestionarea acestor afecțiuni. Creșterea proporției infecțiilor perinatale în structura morbidității și mortalității neonatale subliniază importanța cercetării continue pentru optimizarea metodelor de diagnostic și tratament pre- și postnatal. Dificultățile obiective în verificarea etiologică a infecțiilor materno-fetale la copiii primului an de viață, împreună cu gravitatea evoluției și efectele pe termen lung, impun necesitatea unei evaluări atente a riscurilor infecțioase atât în perioada preconcepțională, cât și pe durata sarcinii.

Diagnosticul pre- și postnatal precoce al infecțiilor neonatale este esențial pentru a reduce riscurile de morbiditate neonatală și pentru a îmbunătăți prognosticul pe termen lung al nou-născuților [24, 28, 29].

Ținând cont de actualitatea problemei patologiei infecțioase, începând cu anul 1997 la IMSP IMC au fost implementate patru proiecte științifice care au abordat tematica infecției la mame și copiii nou-născuți. În specialitatea de neonatologie au fost susținute două teze de doctor în medicină în această tematică: „Diagnosticul diferențial al infecțiilor nou-născutului în perioada neonatală precoce” (1995) [30] și „Tratamentul complex al infecțiilor intrauterine la copiii nou-născuți în perioada neonatală precoce” (1996) [31].

Având în vedere fundamentul solid al cercetărilor internaționale și autohtone privind patologia infecțioasă la mamă și nou-născut, precum și multiplele provocări asociate infecțiilor neonatale cu debut precoce, devine imperativă o abordare științifică dedicată acestui domeniu. Printre aspectele critice ce necesită investigație se numără variabilitatea definițiilor, diferențele în accesibilitatea metodelor moderne de diagnostic în instituțiile perinatologice de diferite niveluri, acoperirea parțială a infecțiilor materno-fetale prin screening prenatal, creșterea rezistenței agenților patogeni determinată de utilizarea liberală a antibioticoterapiei, costurile ridicate asociate îngrijirii și tratamentului formelor severe de infecții materno-fetale, precum și impactul pe termen scurt și lung al complicațiilor postinfecțioase. În plus, absența unor registre dedicate colectării de date operaționale privind cele mai severe infecții materno-fetale subliniază necesitatea stringentă a unei cercetări științifice aprofundate, menite să contribuie la optimizarea strategiilor de prevenție, diagnostic și management al acestor afecțiuni.

Reieșind din faptul că datele autohtone privind particularitățile infecțiilor neonatale cu debut precoce sunt insuficiente, în special cele cauzate de agenți bacterieni recunoscuți, precum *Streptococcus agalactiae* (SGB), care afectează preponderent nou-născuții la termen și aproape de termen prin transmitere ascendentă, precum și de infecțiile din complexul TORCH, care influențează fătul și nou-născutul în stadiile incipiente ale sarcinii prin transmitere transplacentară, această lucrare urmărește evidențierea caracteristicilor esențiale ale acestor infecții, punând accent pe diagnosticul, managementul clinic și profilaxia acestora.

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.

Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele **obiective**:

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.

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 patogeniza 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 perinatologică. 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 patologiile infecțioase neonatale, prin integrarea unor indicatori de laborator cu valoare diagnostică ridicată.

Evaluarea mecanismelor inflamatorii și imune la nou-născuții cu infecții neonatale cu debut precoce 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 semnificativă 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 Perinatologice 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 *Streptococcus agalactiae* 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, 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).

Sumarul capitolelor tezei

Primul capitol prezintă o sinteză a informației din literatura de specialitate referitoare la INDP. Au fost descrise datele epidemiologice, rolul infecțiilor materno-fetale în structura morbidității și mortalității neonatale. Au fost prezentate date contemporane privind etiologia și patogenia, precum și modificările morfofuncționale în sistemul „mamă-placentă-făt” în cazul INDP. Au fost elucidate metodele de diagnostic și de prevenire a INDP.

Capitolul 2 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. Au fost prezentate cele 4 etape ale cercetării și 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 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.

Capitolul 3 analizează evoluția patologiei infecțioase în incidența la mame (parturiente, lăuze) și nou-născuți, inclusiv prin calcularea schimbării evolutive ale acestora și ratelor medii anuale de modificare a acestor indicatori.

Capitolul 4 descrie incidența portajului de SGB la femeile gravide cu risc înalt infecțios și consecințele asupra nou-născutului. Au fost analizați factorii socio-medicali, factorii de risc obstetrical din sarcină și naștere asociați cu portajul de SGB. A fost realizată o analiză a antibiogramelor în contextul colonizării cu SGB, precum și elucidat impactul portajului asupra variabilelor perinatale și stării nou-născutului.

Capitolul 5 elucidează particularitățile anamnestice, clinice și morfopatologice ale infecției neonatale cu debut precoce la nou-născutul prematur. Sunt prezentați factorii demografici, evoluția sarcinii și nașterii, caracteristicile generale ale nou-născuților din loturile de studiu, semnele clinice generale ale INDP la nou-născuții prematuri, dereglările pe sisteme de organe și modificările morfopatologice placentare.

Capitolul 6 prezintă modificările hematologice, inflamatorii și imunologice la nou-născuții prematuri cu INDP. Sunt descrise în aspect evolutiv modificările eritropoetice, ale sângelui alb, ai biomarkerilor inflamatorii (PCR, PCT și IL-6), precum și analizată sensibilitatea și specificitatea biomarkerilor menționați. Analiza rezultatelor hemoculturilor a elucidat spectrul germenilor patogeni, a fost studiată sensibilitatea la antibiotice în INDP.

În continuare sunt formulate *concluziile generale* și *recomandările practice* bazate pe rezultatele obținute în cercetare.

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

1. INFECȚIA NEONATALĂ CU DEBUT PRECOCE: IMPACT ASUPRA SĂNĂTĂȚII NOU-NĂSCUTULUI, STRATEGII DE DIAGNOSTIC ȘI PREVENȚIE

1.1 Impactul infecției neonatale cu debut precoce asupra morbidității și mortalității neonatale

Infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) reprezintă una dintre cele mai grave probleme ale medicinei perinatale, având un impact semnificativ asupra mortalității și morbidității neonatale. În mod particular, în rândul nou-născuților prematuri, aceste infecții contribuie substanțial la creșterea ratei de mortalitate neonatală și la apariția complicațiilor severe, cu efecte pe termen lung asupra dezvoltării copilului [2, 4].

La nivel mondial, până la 36% din totalul deceselor neonatale sunt atribuite infecțiilor severe, inclusiv sepsisului neonatal și pneumoniei congenitale [2, 4]. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), infecțiile neonatale sunt responsabile pentru aproximativ 2 milioane de decese anual, având o prevalență mai mare în țările cu acces limitat la îngrijiri medicale avansate [2].

Diferențele dintre regiunile dezvoltate și cele în curs de dezvoltare sunt semnificative. În țările cu resurse limitate, lipsa screening-ului matern, absența antibiopprofilaxiei intrapartum și accesul redus la terapii avansate de susținere neonatală determină o rată a mortalității neonatale de 8-10 ori mai mare decât în țările dezvoltate. Spre exemplu, în țările din Africa subsahariană, se estimează că aproximativ 10-20 la 1.000 de nou-născuți dezvoltă o formă severă de sepsis neonatal, iar mortalitatea asociată ajunge la 50% în unele regiuni (WHO, 2022). În contrast, în țările dezvoltate precum SUA, Marea Britanie sau Germania, incidența este sub 4 cazuri la 1.000 de nou-născuți, iar mortalitatea s-a redus semnificativ datorită implementării strategiilor de prevenție și tratament precoce [32].

Un alt aspect important este rata prematurității, care contribuie direct la vulnerabilitatea nou-născuților față de infecții. Datele din literatura internațională arată că peste 50% dintre nou-născuții prematuri cu vârstă gestațională sub 30 de săptămâni dezvoltă o formă de infecție neonatală, iar dintre aceștia, 30% nu supraviețuiesc primelor săptămâni de viață [4].

În Republica Moldova, infecțiile neonatale rămân o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, afectând în special nou-născuții prematuri și cei cu greutate mică la naștere. Conform

datelor Ministerului Sănătății, mortalitatea neonatală precoce s-a redus semnificativ în ultimii 10 ani, dar continuă să fie mai mare decât în țările dezvoltate. În 2021, rata nașterilor premature în Republica Moldova a fost de 7,5%, cu un total de 2.199 de nașteri premature din 29.320 de nașteri înregistrate [33]. Dintre acești prematuri, peste 14% au dezvoltat o formă de infecție neonatală, iar sepsisul neonatal precoce a fost responsabil pentru aproximativ 10-15% din decesele neonatale [33]. De asemenea, studiile naționale indică faptul că pneumonia congenitală și infecțiile intraamniotice sunt printre cele mai frecvente afecțiuni asociate cu morbiditatea neonatală precoce. Spre exemplu, un studiu efectuat de Ciubotaru et al. (2020) arată că în Republica Moldova, incidența bolilor neonatale la prematuri este de aproape 9 ori mai mare comparativ cu cea a nou-născuților la termen. În plus, rata morbidității neonatale a crescut de la 267,9‰ în 2009 la 341,9‰ în 2017, iar în mediul urban incidența este semnificativ mai mare [34]. Analiza cauzelor de mortalitate neonatală din Republica Moldova reflectă o situație similară cu alte țări din regiune, însă cu anumite particularități: bolile perinatale reprezintă 34% din totalul deceselor neonatale, anomaliile congenitale contribuie la 27,8% dintre decese, pe când infecțiile intrauterine și neonatale sunt responsabile pentru 10-15% din mortalitatea neonatală totală [33]. Aceste date demonstrează necesitatea implementării unor strategii eficiente de prevenție, inclusiv programe naționale de screening prenatal, optimizarea profilaxiei perinatale și monitorizarea nou-născuților cu risc crescut.

În afară de impactul medical, infecțiile neonatale cu debut precoce au și un cost socio-economic ridicat, atât pentru familii, cât și pentru sistemele de sănătate. În Republica Moldova, costul îngrijirii unui nou-născut prematur cu infecție neonatală severă este de aproximativ 5-10 ori mai mare decât al unui nou-născut sănătos, necesitând spitalizare prelungită, terapie intensivă și tratamente costisitoare. Pe termen lung, sechelele neurologice și motorii apărute în urma infecțiilor neonatale severe pot genera dizabilități permanente, necesitând terapii de recuperare și îngrijiri speciale. Se estimează că în Republica Moldova, aproximativ 30% dintre copiii care au supraviețuit unei infecții neonatale severe dezvoltă dificultăți de învățare, întârziere în dezvoltare motorie sau tulburări de comportament [35].

Pentru a diminua incidența și severitatea infecțiilor neonatale precoce, este necesară implementarea unor măsuri eficiente de prevenție și tratament, bazate pe ghidurile internaționale și adaptate realităților sistemului de sănătate din Republica Moldova. Printre cele mai importante intervenții se numără:

1. Extinderea programelor de screening prenatal – identificarea și tratarea precoce a infecțiilor materne poate reduce incidența infecțiilor neonatale cu peste 40% [4].

2. Optimizarea antibioprolaxiei intrapartum pentru femeile cu factori de risc, reducând astfel transmiterea verticală a agenților patogeni [36].
3. Monitorizarea nou-născuților cu risc prin strategii precum evaluarea standardizată WAARNS sau algoritmi de risc de sepsis neonatal [37].
4. Creșterea accesului la unități de terapie intensivă neonatală pentru prematurii cu greutate foarte mică la naștere, unde riscul de infecții severe este cel mai ridicat [38].

1.2 Definiția, factorii de risc, etiologia și patogenia infecțiilor neonatale cu debut precoce

Infecțiile materno-fetale (IMF) și infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) constituie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate neonatală, fiind asociate cu complicații severe precum sepsisul neonatal precoce, pneumonia congenitală și meningita [1, 39, 40]. Aceste infecții sunt contractate fie intrauterin, fie în timpul travaliului, iar variațiile definitorii între ghidurile internaționale și reglementările naționale pot influența semnificativ strategiile de diagnostic și management [40].

1.2.1 Definiția infecției materno-fetale

Infecția materno-fetală este definită ca transmiterea agenților patogeni de la mamă la făt prin mecanisme precum: calea transplacentară (ex. Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*), ascensiunea microorganismelor din tractul genital matern (ex. *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*) sau contactul direct cu secrețiile materne în timpul travaliului [40, 41].

Conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 327/2005, diagnosticul IMF necesită confirmare histopatologică și prezența bacteriemiei sau a semnelor clinice timpurii, ceea ce poate întârzia inițierea tratamentului, mai ales în lipsa disponibilității imediate a investigațiilor morfologice [42].

La nivel internațional, abordările sunt mai flexibile. De exemplu, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) și Cochrane Database definesc infecția neonatală precoce ca orice infecție manifestată în primele 72 de ore de viață, fără a impune confirmarea histologică [1, 41]. Organizația Mondială a Sănătății propune o definiție centrată pe criterii clinico-paraclinice, adaptabilă la contextul epidemiologic local [1].

Progresele în neonatologie și microbiologie justifică revizuirea definiției naționale, în favoarea unui cadru diagnostic modern care include biomarkeri inflamatori (PCR, PCT, IL-6), teste moleculare (PCR) și metode avansate de identificare microbiologică [43, 44]. O astfel de abordare ar permite diagnosticarea precoce, inițierea promptă a terapiei și îmbunătățirea prognosticului neonatal.

Nou-născuții prematuri cu greutate foarte mică la naștere prezintă cel mai înalt risc pentru INDP. În practica clinică, este frecventă dilema dacă prematuritatea este cauzată de o infecție intraamniotică sau dacă susceptibilitatea la infecții este o consecință a imaturității sistemului imun [27]. Evaluarea riguroasă a riscului de sepsis, diferențierea între nou-născuții aparent sănătoși cu factori de risc și cei cu simptomatologie clară, precum și oprirea timpurie a antibioterapiei empirice sunt esențiale pentru prevenirea utilizării excesive a antibioticelor.

1.2.2 Factori de risc, etiologia și patogenia infecției neonatale cu debut precoce

Infecțiile materno-fetale (IMF) și infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) constituie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate neonatală, având etiologie multifactorială și implicând factori de risc atât infecțioși, cât și non-infecțioși.

Printre factorii de risc non-infecțioși care favorizează apariția IMF se numără istoricul obstetrical complicat, prezența bolilor cronice materne (ex. diabet, boli autoimune), dezechilibrele imunologice și patologiiile vasculare ale sarcinii (restricție de creștere intrauterină, hipertensiune gestațională). Aceste condiții perturbă echilibrul homeostatic al unității „mamă-placentă-făt”, crescând vulnerabilitatea la infecții fetale [1, 45].

În ceea ce privește factorii infecțioși, literatura de specialitate evidențiază un spectru larg de agenți patogeni, atât virali cât și bacterieni. Agenții antenatali predominanți includ citomegalovirusul (CMV), virusurile herpes simplex (HSV-1, HSV-2) și virusurile gripale. În perioada intrapartum, cele mai frecvente cauze bacteriene sunt *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* și *Ureaplasma spp.* [4, 46]. Rolul patogen al micoplasmelor este în continuare subiect de cercetare, fiind suspectați de declanșarea inflamației intrauterine, dar dificil de detectat prin metode convenționale [4, 46, 50].

Studiile arată că infecțiile materno-fetale sunt implicate în până la 40% din nașterile premature spontane, prin declanșarea unei cascade inflamatorii cu activare a citokinelor, prostaglandinelor și metaloproteinazelor, ceea ce favorizează ruperea membranelor și declanșarea travaliului [4, 45, 46]. Persistența intracelulară a unor agenți patogeni (micoplasme, chlamidii, CMV) crește riscul transmiterii către făt și al evoluției spre infecții cronice severe [50, 51].

Streptococcus agalactiae (SGB) este recunoscut ca fiind principala cauză a sepsisului neonatal precoce, pneumoniei și meningitei. Colonizarea materno-vaginală cu SGB afectează între 10% și 30% dintre gravide, iar transmiterea verticală este eficient prevenită prin screening prenatal la 35-37 săptămâni și profilaxie antibiotică intrapartum [41, 47]. Cu toate acestea, creșterea rezistenței la macrolide și clindamicină impune adaptarea ghidurilor terapeutice la profilul local de rezistență bacteriană [49].

Alți patogeni gram-pozitivi implicați în INDP includ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și *Staphylococcus warnerii*, cu un grad variabil de rezistență la beta-lactamine, dar sensibilitate general menținută la cefalosporine și macrolide [48].

Dintre bacteriile gram-negative, *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae* sunt cele mai frecvent implicate în sepsisul neonatal precoce, fiind izolate în până la 20% din cazuri. Acestea sunt adesea responsabile pentru forme severe de pneumonie și meningită, în special în contextul prematurității [48, 51].

În ultimii ani, s-a observat o creștere a incidenței infecțiilor cauzate de fungi oportuniști din genul *Candida*, în special la nou-născuții prematuri internați în terapie intensivă. De asemenea, asocierile de agenți patogeni (virusuri + bacterii, fungi + bacterii) determină forme clinice mai severe și răspuns terapeutic suboptimal [45, 50, 51].

Infecțiile persistente, de tip cronic, cum ar fi cele cu micoplasme sau *Chlamydia trachomatis*, pot rămâne asimptomatice la mamă, dar pot fi transmise vertical și sunt implicate în apariția pneumoniei, meningitei și leziunilor neurologice neonatale. Acestea pot duce la sechele cognitive și motorii pe termen lung [52].

Astfel, etiologia INDP este complexă și în continuă evoluție, implicând atât factori microbieni cât și condiții imunologice și obstetricale materne. Monitorizarea atentă a profilului patogen local și implementarea unor măsuri de screening eficiente, însoțite de tratamente țintite, sunt esențiale pentru reducerea impactului acestor infecții asupra sănătății neonatale.

1.2.3 Patogenia infecțiilor neonatale cu debut precoce

Un factor major care contribuie la severitatea acestor infecții este reprezentat de starea imunitară a fătului, în special în cazurile de prematuritate sau de restricție de creștere intrauterină (RCIU). La acești nou-născuți, sistemul imunitar este incomplet dezvoltat, ceea ce favorizează progresia rapidă a infecției. Studiile arată că riscul ca o infecție materno-fetală (IMF) să se manifeste clinic este semnificativ crescut în cazurile de prematuritate, RCIU, leziuni neurologice perinatale sau un debut neonatal complicat [7, 48].

Infecțiile neonatale virale cu debut precoce, deși mai puțin frecvente decât cele bacteriene, pot avea un impact major asupra prognosticului neonatal. Transmiterea se poate realiza transplacentar (prin viremie maternă) sau perinatal, în timpul nașterii, prin contactul cu secrețiile materne infectate, Figura 1.1. Printre agenții virali implicați se numără virusurile herpetice (HSV-1, HSV-2), enterovirusurile, parechovirusurile, citomegalovirusul (CMV) și virusurile gripale [41, 53, 54].

Mecanismele patogenice ale IMF implică atât efectele directe ale agentului infecțios asupra fătului, cât și răspunsurile imune materne și fetale, care pot contribui la afectarea dezvoltării fetale [50, 55]. Un mecanism esențial este transmiterea transplacentară, prin care agenți precum CMV, virusul rujeolic sau virusul Zika traversează bariera placentară și infectează direct celulele fetale [53, 54]. Acest proces este facilitat de interacțiunea agenților patogeni cu receptorii trofoblastici și de strategiile de evaziune imună ale patogenilor, ceea ce le permite accesul în circulația fetală. Infecția placentei poate afecta vilozitățile coriale, reducând transportul de oxigen și nutrienți, ceea ce duce la insuficiență placentară, RCIU și risc crescut de leziuni neurologice fetale [6].

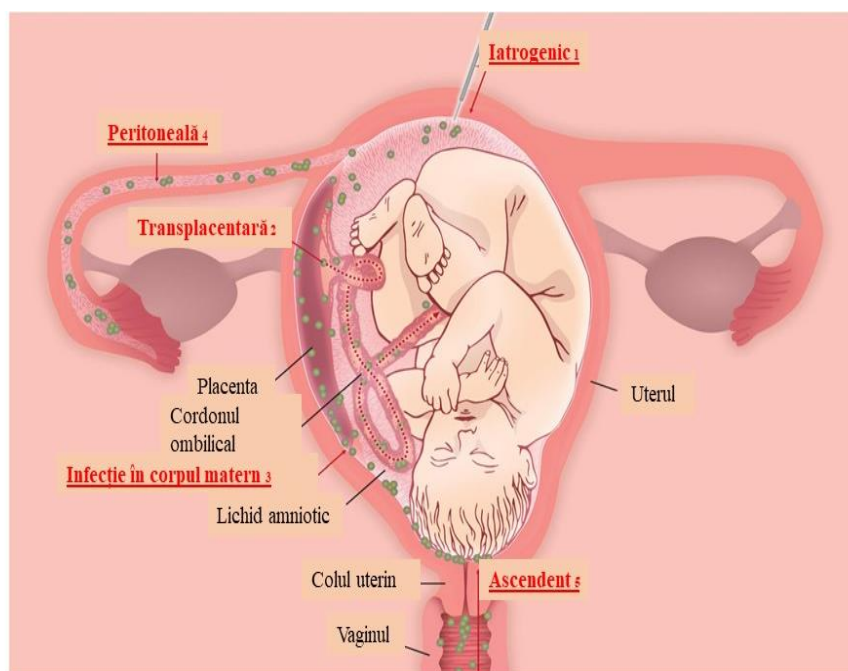


Figura 1.1. Căile de transmitere a infecției materno-fetale [178]

Un alt mecanism important este transmiterea ascendentă, care apare atunci când bacteriile din tractul genital matern colonizează lichidul amniotic. Patogeni precum *Streptococcus agalactiae* (GBS) și *Escherichia coli* pot pătrunde în cavitatea amniotică și declanșa corioamnionită, inflamație fetală și declanșarea travaliului prematur [10, 41]. Inflamația locală duce la eliberarea

de citokine și prostaglandine care stimulează contracțiile uterine. Expunerea prelungită a fătului la un mediu infectat crește semnificativ riscul de afectare pulmonară, hematologică și apariția sepsisului neonatal precoce. Se estimează că 30-50% dintre nou-născuții expuși la infecții ascendente pot dezvolta complicații severe, precum insuficiență respiratorie și leziuni cerebrale ischemice cauzate de inflamația sistemică fetală [41, 51].

Răspunsul inflamator fetal este un mecanism patogenetic critic care contribuie la deteriorarea organelor și funcțiilor fiziologice esențiale. Infecțiile materne cronice, prin activarea persistentă a sistemului imun fetal, determină o creștere semnificativă a nivelurilor de citokine proinflamatorii precum IL-6 și TNF- α [6]. Aceste citokine influențează negativ dezvoltarea pulmonară, cerebrală și cardiovasculară a fătului. Neuroinflamația fetală determinată de aceste citokine poate afecta diferențierea neuronală și mielinizarea, crescând riscul de tulburări neurocognitive și motorii postnatale. Studii recente indică o asociere între expunerea prelungită la citokine proinflamatorii în viața intrauterină și riscul crescut de paralizie cerebrală și tulburări din spectrul autist [7, 24].

Stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială reprezintă mecanisme esențiale prin care infecțiile materno-fetale afectează dezvoltarea fetală. Infecțiile severe, în special cele virale, induc un răspuns inflamator intens, generând specii reactive de oxigen (ROS) care afectează funcția mitocondrială și metabolismul energetic celular. Aceste procese contribuie la disfuncții neurocognitive și tulburări de neurodezvoltare [24, 50]. De asemenea, stresul oxidativ compromite integritatea placentară, afectând transferul de nutrienți și oxigen către făt, ceea ce poate agrava restricția de creștere intrauterină. Studiile indică faptul că infecțiile cronice asociate cu stres oxidativ ridicat accelerează îmbătrânirea placentei și cresc riscul de boli metabolice postnatale [54, 56, 57].

Sistemul imunitar fetal este imatur și are caracteristici specifice care favorizează susceptibilitatea la infecții. Deși bariera placentară oferă o protecție parțială, numeroși agenți patogeni dezvoltă mecanisme de evaziune a răspunsului imun fetal [51, 58]. Deficiențele imunității înăscute includ capacitatea redusă de migrare și fagocitoză a neutrofilelor, precum și activarea insuficientă a sistemului complementului, ceea ce compromite opsonizarea și eliminarea agenților patogeni [55, 58]. La nivelul imunității adaptive, se constată un număr redus și activitate scăzută a limfocitelor CD4⁺ și CD8⁺, cu predominanța unui profil imun Th2 antiinflamator, care reduce capacitatea organismului de a răspunde eficient la infecții virale și bacteriene [29, 58]. De asemenea, producția de IgM fetal este limitată, iar protecția pasivă este asigurată de IgG materne care traversează placenta [55, 58].

Microorganismele patogene au dezvoltat strategii eficiente de evitare a răspunsului imun. *Chlamydia trachomatis* secretă IL-1 β și IL-8 și activează caspaza-1, mimând structuri celulare pentru a evita detecția imună [55, 59]. *Escherichia coli* utilizează antigenul capsular K1 pentru a evita fagocitoza și a pătrunde în sistemul nervos central, provocând meningită neonatală [58, 59]. Virusurile herpetice inhibă sinteza interferonilor și citokinelor, blocând astfel răspunsul antiviral fetal [29]. Infecțiile neonatale severe, cum ar fi pneumonia congenitală, pot afecta dezvoltarea pulmonară, contribuind la apariția bolii pulmonare cronice a prematurului. În plus, acestea pot fi asociate cu un risc crescut de boli autoimune și disfuncții imunitare persistente [60].

Imaturitatea profundă a sistemului imun al prematurului explică vulnerabilitatea sa la infecții invazive. Neutrofilele acestora au o capacitate redusă de producere, migrare și de generare a exploziei oxidative necesare pentru distrugerea bacteriilor, favorizând infecțiile cu germeni gram-negativi, precum *E. coli* și *Klebsiella* spp. [60]. Sistemul complementului este hipofuncțional, cu nivele scăzute ale componentelor C3 și C5, esențiale pentru opsonizare, în special împotriva bacteriilor încapsulate precum GBS și *E. coli* [55].

Limfocitele prematurilor prezintă, de asemenea, disfuncții importante: un număr redus de celule CD4+ și CD8+ și o activitate deficitară limitează răspunsul imun adaptativ. Profilul imun Th2 dominant afectează capacitatea organismului de a combate infecțiile, explicând incidența crescută a infecțiilor sistemice și meningitelor la această categorie de nou-născuți [6].

Bariera epitelială este insuficient maturizată, permițând invazia microorganismelor. În plus, mucoasa intestinală imatură contribuie la dezvoltarea enterocolitei necrozante, favorizând translocția bacteriană și sepsisul neonatal [50].

O altă limitare semnificativă este transferul deficitar de imunoglobuline materne. În mod normal, transferul placentar de IgG începe în al doilea trimestru și crește spre sfârșitul sarcinii. Prematurii născuți înainte de 32 de săptămâni nu beneficiază suficient de această protecție pasivă, ceea ce îi predispune la infecții severe, în special cu CMV, *Toxoplasma gondii* și *Listeria monocytogenes* [6, 50].

1.3 Impactul infecțiilor neonatale asupra dezvoltării fetale și neonatale: manifestări clinice și complicații

Infecțiile materno-fetale (IMF) nu generează întotdeauna un tablou clinic manifest la nou-născut. Se estimează că doar 10–15% dintre infecțiile intrauterine se exprimă clinic, severitatea manifestărilor fiind influențată de o serie de factori, inclusiv tipul agentului patogen, virulența

acestui, inoculumul și competența imunologică maternă și fetală [61]. Deși o infecție acută maternă în timpul sarcinii nu implică în mod obligatoriu transmiterea transplacentară sau dezvoltarea unei infecții neonatale simptomatice, anumite comorbidități materne — precum bolile cronice sau deficitul imune — pot crește susceptibilitatea fetală și riscul de progresie către forme clinice severe [61].

Tipul și severitatea infecției neonatale sunt corelate strâns cu momentul gestațional al expunerii. Infecțiile dobândite în primul trimestru sunt asociate cu un risc crescut de embriopatie severă, anomalii congenitale majore sau pierderi de sarcină, din cauza vulnerabilității etapei de organogeneză. În trimestrele al doilea și al treilea, infecțiile pot genera sepsis neonatal, afecțiuni pulmonare induse de inflamația intrauterină și tulburări de neurodezvoltare prin afectarea celulelor gliale și interferența cu maturarea cerebrală [49, 50]. Prognosticul perinatal depinde de competența imunologică maternă, gradul de maturare a sistemului imun fetal și eficiența mecanismelor placentare de protecție [4].

În pofida progreselor importante din obstetrică și neonatologie, diagnosticarea precisă a infecțiilor intrauterine și perinatale rămâne o provocare majoră. Este imperios necesară dezvoltarea de metode moderne, minim invazive, pentru evaluarea timpurie a riscului infecțios și a impactului acestuia asupra dezvoltării fetale [62, 63]. Implementarea unor astfel de tehnologii ar permite optimizarea strategiilor de prevenție și tratament, reducând incidența morbidității și mortalității neonatale asociate [62].

Abordarea sindromică a infecțiilor neonatale are un rol esențial în identificarea precoce a infecțiilor intrauterine și perinatale. Aceasta permite clasificarea infecțiilor în două categorii majore: infecțiile bacteriene septice și infecțiile congenitale specifice [64]. Prima categorie include infecția neonatală cu debut precoce (INDP), apărută în primele 72 de ore de viață, având ca agenți principali *Streptococcus agalactiae* și *Escherichia coli*, și infecția neonatală cu debut tardiv (INDT), ce apare după primele 7 zile de viață, adesea asociată infecțiilor nosocomiale, cu etiologie oportunistă (*Staphylococcus coagulazo-negativ*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.) [64].

Cea de-a doua categorie, infecțiile congenitale specifice, este definită prin acronimul TORCH (*Toxoplasma*, *Rubeolă*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex*) și include și alte infecții transplacentare, precum sifilisul congenital, virusul Zika și parvovirusul B19. Aceste infecții pot determina manifestări clinice diverse, precum microcefalie, calcificări intracraniene, hepatosplenomegalie și afectare multisistemică [65].

Infecțiile bacteriene septice sunt responsabile de manifestări clinice precum întârzierea dezvoltării intrauterine, anemie, pneumonie neonatală, meningită, cardită, conjunctivită și hepatită

neonatală cu icter. În formele severe, acestea pot progresa spre infecție sistemică (sepsis neonatal), o cauză majoră de mortalitate neonatală, cu rate cuprinse între 20–30%, în funcție de resursele disponibile și de accesul la terapie intensivă [64]. Sepsisul neonatal precoce presupune o disfuncție inflamatorie sistemică severă, declanșată de invazia hematogenă cu germeni materni, cel mai frecvent GBS și E. coli. Activarea receptorilor Toll-like (TLRs) generează un răspuns proinflamator marcat (IL-6, TNF- α , IL-1 β), conducând la disfuncție endotelială, hiperpermeabilitate capilară, coagulopatie și, ulterior, colaps hemodinamic și șoc septic refractar [64].

Pneumonia neonatală precoce apare prin invazia parenchimului pulmonar, fie prin aspirația de lichid amniotic infectat, fie transplacentar. Răspunsul inflamator pulmonar implică activarea TLRs, eliberarea de IL-1 β , IL-6, TNF- α și chemokine (ex. IL-8), ceea ce determină infiltrat neutrofilic masiv, alterarea funcției surfactantului, edem interstițial și insuficiență respiratorie severă [66].

Infecțiile congenitale TORCH determină complicații semnificative precum întârzierea dezvoltării, anomalii congenitale (malformații cardiace, cataractă, hidrocefalie), afectare neurologică și senzorială (surditate, retard mintal, afectare dentară și osoasă) [67]. De exemplu, infecția cu CMV poate produce encefalită cu sechele neurocognitive severe. Identificarea timpurie a acestor infecții, prin screening prenatal și intervenție precoce, este esențială pentru reducerea impactului lor pe termen lung [50].

Transmisia infecției este mai probabilă în intervalul gestațional 32–34 de săptămâni, când permeabilitatea placentei crește. Deși în această perioadă fătul dezvoltă o reacție inflamatorie specifică, componentele vasculare ale acesteia sunt încă imature, ceea ce conduce la un răspuns incomplet, dar totuși capabil să producă pneumonie, cardită, hepatită sau encefalită [68].

Simptomatologia neonatală variază în funcție de stadiul bolii. Dacă infecția maternă este în faza incipientă, simptomele apar în primele trei zile de viață. În caz contrar, se poate manifesta sindrom de dezadaptare neonatală sau o infecție cronică latentă [69].

Din punct de vedere embriologic, inflamația din perioada embrionară implică doar mecanisme alternative, fără componentă fibroblastică. În perioada fetală timpurie, predomină mecanismele proliferative, favorizând fibroza tisulară. Astfel, reacția inflamatorie la făt este difuză și nespecifică, cu potențial de afectare sistemică severă [48, 49].

Complexitatea reacției inflamatorii fetale justifică o abordare multidisciplinară, bazată pe monitorizare atentă, metode imagistice avansate și tehnici de biologie moleculară. Acestea sunt

indispensabile pentru diagnosticul precoce și prevenirea complicațiilor grave asociate cu infecțiile intrauterine [70].

1.4 Diagnosticul si managementul infecțiilor neonatale cu debut precoce

Diagnosticul INDP la nou-născut este complex, necesitând o abordare multidisciplinară ce combină identificarea semnelor clinice precoce, utilizarea biomarkerilor inflamatori și analiza de laborator pentru confirmarea infecției. Infecțiile materno-fetale pot fi deseori asimptomatice la mamă, dar pot avea consecințe severe pentru făt, motiv pentru care detectarea și evaluarea precoce sunt esențiale pentru reducerea riscului de complicații neonatale [45, 50].

Analiza hemoleucogramei complete reprezintă un instrument de bază în evaluarea răspunsului imun neonatal la IMF. Printre parametrii relevanți se numără numărul de neutrofile, indicele neutrofilic și indicele leucocitar. Neutrofilele joacă un rol esențial în apărarea împotriva infecțiilor bacteriene și virale. La nou-născuții cu INDP, nivelurile de neutrofile sunt frecvent crescute, observându-se totodată o deviere a formulei leucocitare spre stânga, fenomen care reflectă producția accelerată de neutrofile imature și care indică un răspuns inflamator acut. Indicele neutrofilic, care măsoară raportul dintre neutrofilele imature și cele totale, este adesea crescut în infecțiile bacteriene severe, inclusiv cele intrauterine. Un indice neutrofilic ridicat indică un răspuns inflamator sistemic intens, reflectând activarea medularei osoase pentru eliberarea accelerată a neutrofilelor, un răspuns comun în contextul unei infecții majore [71, 72]. Indicele leucocitar, care măsoară proporțiile diferitelor tipuri de celule imune, este de asemenea un marker valoros în diagnosticarea infecțiilor. Acesta este frecvent utilizat împreună cu alți biomarkeri inflamatori (PCR, IL-6, PCT) pentru a spori acuratețea diagnosticului și pentru a distinge infecțiile bacteriene de alte cauze ale inflamației [43, 44].

Biomarkerii inflamatori joacă un rol crucial în diagnosticarea INDP la nou-născut. Proteina C reactivă (PCR) este un biomarker inflamator cheie, al cărui nivel crește rapid în sânge ca răspuns la infecție. PCR este utilizat frecvent în monitorizarea inflamației și a eficacității tratamentului. La nou-născuți, nivelurile crescute de PCR sunt asociate cu infecția intrauterină și indică un risc ridicat de complicații infecțioase și de sepsis neonatal, ceea ce îl face un marker valoros pentru detectarea inflamațiilor bacteriene [73]. În plus, interleukina-6 (IL-6), un mediator proinflamator, este crescută în sângele cordonului ombilical al nou-născuților expuși la infecția intrauterină, fiind un indicator timpuriu de sepsis neonatal. Studiile arată că nivelurile ridicate de IL-6 sunt direct corelate cu severitatea infecției intrauterine, oferind informații importante pentru stabilirea

prognosticului [73, 74]. Procalcitonina (PCT) este un alt biomarker eficient, având o specificitate superioară față de PCR în detectarea infecțiilor bacteriene severe și contribuind astfel la reducerea ratei fals-pozitivelor [74]. Măsurarea simultană a PCR, IL-6 și PCT permite diferențierea infecțiilor severe de inflamațiile neinfecțioase și ghidarea intervențiilor precoce, crescând acuratețea diagnosticului și îmbunătățind prognosticul neonatal [75].

Metodele indirecte, mai puțin invazive și frecvent aplicate în practica clinică, includ microscopie, culturi bacteriene, PCR din probe de secreții materne și teste serologice (de exemplu, ELISA) pentru detectarea antigenelor și anticorpilor specifici. Sensibilitatea și specificitatea acestor metode pot varia semnificativ în funcție de echipamentele și reactanții folosiți, dar tehnologiile moderne, cum ar fi secvențierea genomică, au îmbunătățit acuratețea acestor teste. Testele serologice sunt esențiale în identificarea infecțiilor materne și, implicit, în evaluarea riscului transmiterii acestora la făt, fiind mai accesibile și aplicabile în cazul infecțiilor care prezintă un răspuns imun semnificativ, cum ar fi infecțiile TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes) [76].

Imunoglobulina M (IgM) este un alt marker important în diagnosticul IMF, nivelurile sale crescute în sângele cordonului ombilical indicând o stimulare antigenică fetală. De obicei, nivelurile de IgM de peste 200-300 mg/L indică un răspuns imun al fătului la expunerea antigenică, IgM fiind prima clasă de anticorpi produsă în răspunsul imun umoral. Întrucât IgM nu traversează bariera placentară, prezența sa ridicată în sângele fetal sugerează o infecție activă, în special cu agenți patogeni precum citomegalovirusul, toxoplasmoza, rubella și parvovirusul [77]. Studiile arată că prezența IgM în sângele cordonului ombilical este asociată cu o gamă largă de infecții congenitale și poate fi utilizată pentru a evalua riscul de complicații neonatale. Totuși, acest marker nu este complet specific și necesită corelarea cu alți parametri, cum ar fi PCR pentru confirmarea directă a prezenței ADN-ului sau ARN-ului patogen [75]. Pentru o mai mare precizie în diagnostic, determinarea avidității anticorpilor poate reduce probabilitatea rezultatelor fals pozitive sau fals negative. Astfel, un indice de aviditate scăzut (sub 32%) indică o infecție acută, în timp ce unul ridicat (peste 42%) sugerează o infecție anterioară. Indicii intermediari pot necesita repetarea testării la 7-10 zile pentru confirmarea diagnosticului [68]. Prematuritatea limitează transferul de IgG de la mamă la făt, crescând susceptibilitatea la infecții neonatale. Determinarea IgM și IgG cu aviditate scăzută permite identificarea infecțiilor recente și implementarea măsurilor de prevenție. Screening-ul prenatal pentru infecțiile materno-fetale este esențial pentru reducerea morbidității perinatale [78, 79]. Interpretarea rezultatelor serologice pentru HSV-1, HSV-2 și CMV include markeri ai infecției virale acute, precum IgM și IgG pentru proteinele precoce, care sunt prezenți

în infecțiile primare active. Markerii ai infecției latente includ IgG tardivi, care indică o infecție anterioară, iar absența IgM și IgG pentru proteinele precoce confirmă stadiul latent. Determinarea IgG pentru proteinele precoce permite o diagnosticare precisă: absența acestora indică lipsa infecției, iar prezența lor sugerează o infecție activă. Pentru un diagnostic exact, testul trebuie repetat pentru a evalua dinamica titrurilor IgG [78, 79, 80].

Metodele moderne de diagnosticare ale infecțiilor intrauterine la făt și nou-născut includ atât metode directe, cât și indirecte. Printre metodele directe, cordocenteza, amniocenteza și biopsia placentară sunt cele mai comune, fiind utilizate pentru identificarea agenților patogeni prin tehnici de cultură și reacția de polimerizare în lanț (RPL). Deși precise, aceste proceduri sunt invazive și prezintă riscuri pentru sarcină, motiv pentru care sunt aplicate, în general, doar atunci când este necesară confirmarea stringentă a infecției intrauterine. În cazurile în care există o suspiciune puternică a infecției bazată pe istoricul matern și pe semne clinice la făt, aceste metode pot oferi confirmarea necesară pentru stabilirea unei conduite terapeutice [51, 81].

Tehnicile RPL au cunoscut progrese semnificative, fiind capabile acum să detecteze o varietate de agenți patogeni într-o singură probă, oferind rezultate rapide și reducând nevoia de proceduri repetate. RPL multiplex, o variantă îmbunătățită, permite testarea simultană a mai multor agenți patogeni, sporind eficiența diagnosticării și permițând un răspuns terapeutic rapid în cazurile de infecții complexe [82].

Tehnologiile de secvențiere de nouă generație (Next Generation Sequencing, NGS) aduc noi posibilități pentru diagnosticarea infecțiilor, permițând identificarea unor agenți patogeni dificil de detectat prin metodele tradiționale. În plus, NGS poate caracteriza spectrul microbiomului în contextul sarcinii și poate ajuta la identificarea disbiozelor vaginale, care sunt asociate cu un risc crescut de infecție intrauterină și naștere prematură [83].

Au fost și sunt evaluate în continuare diverse combinații de teste și scoruri pentru diagnosticul timpuriu al infecțiilor neonatale precoce, inclusiv markeri biologici, precum variabilitatea frecvenței cardiace, sau algoritmi computerizați, dar, până în prezent, metoda care pare să câștige tot mai mult teren este calculatorul de risc pentru infecții neonatale precoce [96, 91]. Strategia WAARNs (Weighing Antibiotic Administration and Risk of Neonatal Sepsis) este utilizată pentru monitorizarea nou-născuților cu risc, prin evaluări clinice seriate la 3, 6, 12, 18, 36 și 48 de ore postpartum, fiind recomandată, în special, pentru nou-născuții cu vârsta gestațională peste ≥ 34 de săptămâni. Aceasta permite reducerea utilizării inutile de antibiotice la nou-născuții aparent sănătoși, dar cu factori de risc pentru infecții [93]. Acest calculator a fost dezvoltat în 2011, rafinat ulterior prin studii clinice și validat prospectiv în 2017. A demonstrat o reducere

semnificativă a utilizării empirice a antibioticelor, fără a compromite siguranța pacienților [85]. Utilizarea sa a fost integrată în protocoalele de management al sepsisului neonatal în numeroase unități neonatale din SUA și Europa [86]. Calculatorul este disponibil online și poate fi accesat la [ [Kaiser Permanente Neonatal Sepsis Calculator](#)] [86, 87, 88, 89]. În cazul prematurilor, și mai ales în cazul prematurilor foarte mici, încă este nevoie de studii de confirmare privind utilitatea scorului în diagnosticul precoce al infecțiilor [94].

În funcție de forma clinică de boală și pentru excluderea altor afecțiuni cu tablou clinic similar se pot efectua radiografie toracică și/sau abdominală, ecografie transfontanelară, cardiacă, abdominală, iar pentru evaluarea impactului infecției asupra sistemelor se efectuează teste biochimice de evaluare a funcției hepatice și renale, analiza gazelor sangvine, evaluări ale glicemiei, ionogramă etc., adesea repetat, în dinamică, pentru monitorizarea progresiei infecției sau a vindecării. Investigații imagistice (tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică) pentru urmărirea evoluției și diagnosticul complicațiilor meningitei neonatale și formularea unui prognostic neurologic pe termen lung [27, 84].

Studiul histologic al placentei este esențial în confirmarea postnatală a infecției intrauterine, oferind informații valoroase despre gradul de afectare fetală și severitatea infecției. Infecția ascendentă în țesutul placentar evoluează printr-o secvență de etape, începând cu un proces exudativ în membranele fetale, urmat de răspândirea la placentă și, în final, la cordonul ombilical. Printre markerii morfologici de infecție intrauterină se numără funiculita și corioamnionita [95, 96].

Corioamnionita necrozantă este caracterizată printr-o infiltrare extensivă cu leucocite polimorfonucleare (PMN), ce determină distrugerea corionului și amnionului. Pe parcursul evoluției, procesul inflamator determină degradarea membranei bazale a amnionului, ceea ce contribuie la pierderea integrității placentei și la expunerea fătului la factori infecțioși. Studiile histopatologice definesc trei stadii progresive Figura 1.2 [98]:

Stadiul 1: Inflamație acută subcorionică sau corionică. caracterizată printr-o infiltrare moderată cu leucocite polimorfonucleare (PMN). Această formă incipientă poate fi asimptomatică și poate să nu afecteze semnificativ fătul.

Stadiul 2: Extinderea infiltratului de PMN la nivelul corionului fibros și/sau amnionului, indicând o răspândire progresivă a procesului infecțios. Aceasta poate duce la modificări hemodinamice fetale și disfuncții placentare.

Stadiul 3: Corioamnionită necrozantă, caracterizată prin cariorexis a PMN, necroză celulară și hipereozinofilie a membranei bazale, determinând pierderea integrității placentare și

expunerea fătului la factori infecțioși. Este cea mai gravă formă, asociată cu morbiditate și mortalitate neonatală ridicată.

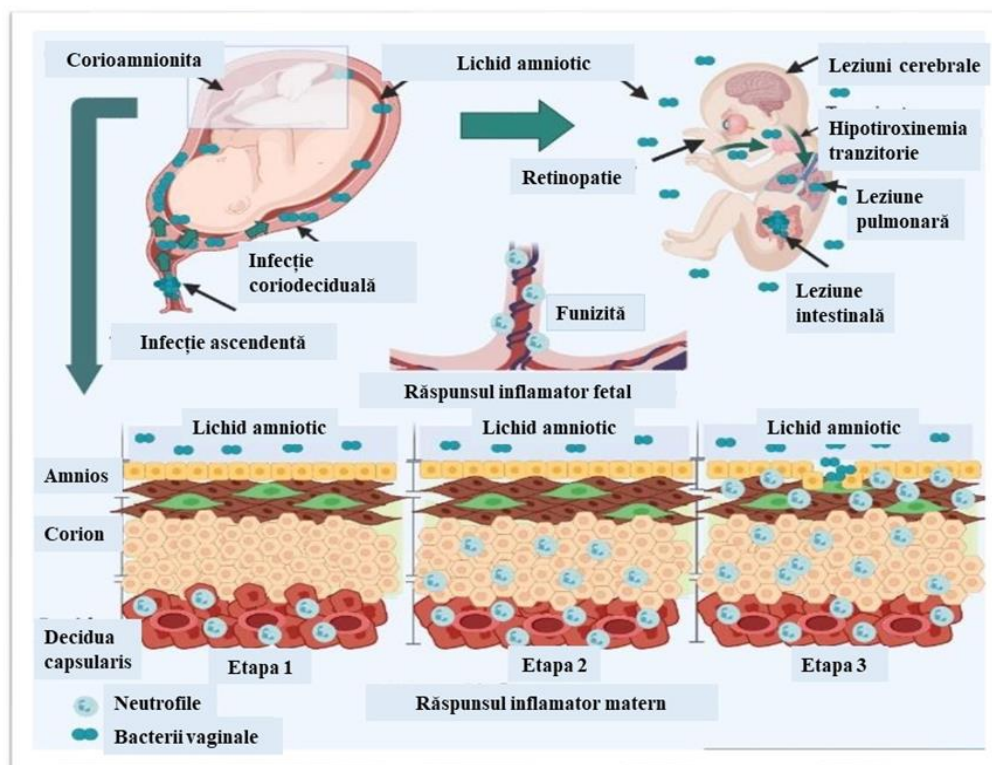


Figura 1.2. Fiziopatologia corioamnionitei la nivel matern și fetal [179]

Abordarea integrată, care combină biomarkerii inflamatori, hemoleucograma și analiza histologică a placentei, este esențială pentru diagnosticul corect și tratamentul prompt al infecțiilor neonatale precoce. Utilizarea simultană a PCR, IL-6, PCT, IgM și a indicilor leucocitari permite personalizarea tratamentului și reducerea morbidității neonatale [99, 100].

1.5 Profilaxia infecției neonatale precoce la nou-născuți: strategii și perspective moderne

Nou-născuții prematuri prezintă un risc semnificativ crescut de infecție datorită imaturității sistemului imunitar, deficitului de transfer transplacentar de imunoglobuline și expunerii la agenți patogeni în perioada perinatală. Prevenirea acestor infecții implică o abordare complexă și multidisciplinară, care include strategii bazate pe screening-ul și tratamentul infecțiilor materne, administrarea de imunoglobuline în situații specifice, imunizarea gravidei, profilaxia antibiotică și aplicarea strictă a măsurilor de asepsie perinatală [101, 102, 103].

Profilaxia infecțiilor neonatale precoce implică și screening-ul infecțiilor materne, în special al colonizării materne cu *Streptococcus agalactiae* (SGB). Conform ghidurilor internaționale, toate femeile gravide ar trebui testate pentru prezența SGB în perioada 35-37 săptămâni de gestație, iar în cazul unui rezultat pozitiv, se recomandă administrarea de antibiotice profilactice intrapartum. Terapia cu penicilină G administrată cu cel puțin 4 ore înainte de naștere a demonstrat o reducere semnificativă a incidenței sepsisului neonatal precoce cu SGB [104, 105].

Un aspect esențial în patogenia infecțiilor neonatale precoce este deficitul imunologic inherent nou-născutului prematur printr-o activitate compromisă printr-o activitate redusă a neutrofilelor și a monocitelor. Această susceptibilitate crescută impune măsuri suplimentare de protecție, cum ar fi utilizarea imunoglobulinelor intravenoase (IGIV) și imunizarea activă [101, 103].

Nou-născuții prematuri prezintă un risc crescut de a dezvolta infecții neonatale precoce, în principal din cauza imaturității sistemului imun, a transferului placentar insuficient de imunoglobuline și a expunerii directe la agenți patogeni în timpul perioadei perinatale [101, 102]. Prevenirea acestor infecții presupune o abordare complexă, multidisciplinară, care integrează screeningul prenatal al infecțiilor materne, administrarea imunoglobulinelor în contexte specifice, imunizarea gravidei, profilaxia antibiotică intrapartum și aplicarea riguroasă a măsurilor de asepsie obstetricală [103].

Una dintre cele mai eficiente măsuri de prevenție este screeningul pentru colonizarea maternă cu *Streptococcus agalactiae* (GBS). Ghidurile internaționale recomandă testarea tuturor gravidelor între săptămânile 35 și 37 de gestație. În caz de colonizare, administrarea de penicilină G cu cel puțin 4 ore înainte de naștere reduce semnificativ incidența sepsisului neonatal precoce cauzat de GBS [104, 105].

Imaturitatea sistemului imun al prematurilor, evidențiată prin funcția deficitară a neutrofilelor și monocitelor, impune utilizarea de strategii imunologice suplimentare. Una dintre acestea a fost administrarea imunoglobulinelor intravenoase (IVIG) în scop profilactic. Totuși, datele din studiile clinice nu susțin eficiența acestui protocol. Studiul multicentric INIS (International Neonatal Immunotherapy Study) a arătat că IVIG nu reduce semnificativ mortalitatea neonatală și nici incidența complicațiilor severe [106]. Aceste rezultate au fost confirmate de o meta-analiză Cochrane, care nu a evidențiat beneficii clare ale utilizării IVIG în prevenția infecțiilor severe la prematuri [107]. Astfel, utilizarea de rutină a imunoglobulinelor nu este recomandată, fiind justificată doar în situații bine documentate.

În schimb, utilizarea imunoglobulinelor specifice a dovedit eficiență în profilaxia anumitor infecții virale. În cazul nou-născuților proveniți din mame purtătoare de antigen HBs (HBsAg), administrarea combinată de imunoglobulină specifică anti-HBV (HBIG) și vaccin hepatitic B, în primele 12 ore de viață, reduce semnificativ riscul transmiterii verticale a virusului [103, 109]. Similar, utilizarea Palivizumab – un anticorp monoclonal umanizat – la prematurii cu risc crescut, reduce incidența infecțiilor severe cu virus sincitial respirator (RSV) și necesitatea spitalizării în secțiile de terapie intensivă neonatală [108].

O componentă esențială a profilaxiei infecțiilor neonatale o constituie imunizarea activă a gravidei, care asigură transferul transplacentar de anticorpi protectori către făt. Vaccinarea cu DTPa în trimestrul III de sarcină este eficientă în reducerea mortalității neonatale prin tuse convulsivă [109]. De asemenea, vaccinarea antigripală în timpul sarcinii reduce riscul de gripă severă la nou-născuți și de complicații materno-fetale precum nașterea prematură sau infecțiile respiratorii severe [103, 109].

În concluzie, profilaxia infecțiilor neonatale precoce necesită o abordare integrată, multidimensională, care să includă: screeningul prenatal, profilaxia antibiotică intrapartum pentru GBS, utilizarea imunoglobulinelor specifice în contexte clar definite, imunizarea gravidei și aplicarea riguroasă a măsurilor de asepsie perinatală. Deși administrarea IVIG nu este susținută ca intervenție de rutină, imunoprofilaxia specifică și vaccinarea gravidei oferă rezultate promițătoare în reducerea incidenței infecțiilor neonatale severe. Perspectivele viitoare ar trebui să includă dezvoltarea unor imunoglobuline cu conținut crescut de IgM și IgA, precum și optimizarea protocoalelor de imunizare pentru nou-născuții cu risc [101, 102, 103, 108, 109].

1.6 Rolul lactobacteriilor în profilaxia infecțiilor materno-fetale

Dezechilibrul florei vaginale în sarcină, cunoscut sub denumirea de disbioză vaginală, reprezintă un factor important de risc pentru apariția infecțiilor intrauterine, ruperea prematură a membranelor, corioamnionită și nașterea prematură [110, 111]. În mod fiziologic, flora vaginală sănătoasă este dominată de specii de *Lactobacillus*, în special *Lactobacillus crispatus*, care mențin un pH vaginal scăzut (<4,5) și inhibă proliferarea bacteriilor patogene. Pierderea predominanței lactobacteriene favorizează multiplicarea unor bacterii anaerobe, precum *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* și *Streptococcus agalactiae*, care declanșează un proces inflamator local cu potențial sistemic [110, 112].

Studiile arată că femeile gravide cu vaginoză bacteriană prezintă un risc crescut, de până la 84%, de a dezvolta naștere prematură spontană, în comparație cu cele care au o floră dominată de *Lactobacillus crispatus* [112]. În schimb, prezența crescută a *Lactobacillus iners* este asociată cu o diversitate microbiană crescută și un risc mai mare de complicații obstetrice [113].

Lactobacteriile acționează prin mai multe mecanisme în prevenția infecțiilor materno-fetale. Ele produc acid lactic, peroxid de hidrogen (H_2O_2) și bacteriocine, substanțe antimicrobiene care limitează proliferarea agenților patogeni precum *S. agalactiae* [114, 115]. Totodată, acestea concurează pentru locurile de atașare epitelială, prevenind colonizarea patogenă a tractului genital inferior [116]. O meta-analiză publicată în Cochrane Database a confirmat că gravidele cu o microbiotă dominată de lactobacterii prezintă o rată semnificativ mai scăzută de colonizare cu SGB comparativ cu cele cu disbioză [117].

Interacțiunea dintre lactobacterii și *Streptococcus agalactiae* (SGB) este de interes major în contextul reducerii riscului de transmitere verticală a infecției, care poate duce la sepsis neonatal, meningită sau pneumonie în absența profilaxiei corespunzătoare [118, 119]. Administrarea orală sau vaginală de probiotice conținând *Lactobacillus crispatus* sau *L. acidophilus* a fost asociată cu scăderea densității coloniilor de SGB și restaurarea echilibrului microbian vaginal [119, 120]. Studiile au demonstrat că aceste tulpini probiotice inhibă colonizarea prin reducerea pH-ului, secreția de metaboliți antimicrobieni și stimularea imunității locale [118, 119, 120].

Aceste constatări sugerează un potențial terapeutic important al lactobacteriilor în prevenirea infecțiilor neonatale precoce. Menținerea unei microbiote vaginale sănătoase pe parcursul sarcinii poate reduce riscul de complicații precum sepsisul neonatal, pneumonia congenitală și nașterea prematură [120]. În perspectivă, sunt necesare studii clinice randomizate controlate care să identifice tulpinile de lactobacterii cele mai eficiente împotriva SGB și să stabilească protocoale standardizate de administrare în sarcină.

Concluzii la Capitolul 1:

1. Infecțiile neonatale cu debut precoce (INDP) continuă să reprezinte o cauză majoră de morbiditate și mortalitate neonatală, în special la prematuri, în ciuda progreselor înregistrate în domeniul perinatologiei. Impactul acestor infecții este accentuat în sistemele medicale aflate în tranziție, precum cel din Republica Moldova, unde alinierea protocoalelor de diagnostic și tratament la standardele internaționale este încă insuficientă.

2. Definirea infecțiilor materno-fetale și neonatale cu debut precoce variază considerabil între ghidurile internaționale (CDC, OMS, Cochrane) și reglementările naționale, ceea ce poate genera întârzieri în diagnostic și inițierea tratamentului. Adoptarea unei definiții moderne, bazate pe criterii clinice și paraclinice, este esențială pentru intervenția precoce și reducerea complicațiilor severe.
3. Etiologia INDP este complexă, incluzând bacterii gram-pozitive (*Streptococcus agalactiae*), gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), dar și agenți virali congenitali (CMV, HSV). Prematuritatea, colonizarea maternă și disbioza vaginală sunt factori de risc importanți care favorizează transmiterea verticală a infecției.
4. Manifestările clinice ale infecțiilor variază de la forme severe de sepsis și pneumonie neonatală până la infecții congenitale cu afectare multisistemică (TORCH). Complicațiile asociate pot influența dezvoltarea neurocognitivă pe termen lung, în special în contextul răspunsului inflamator fetal sistemic și al disfuncției imunologice la prematuri.
5. Diagnosticul INDP necesită o abordare multidimensională, ce include evaluarea biomarkerilor inflamatori (PCR, PCT, IL-6), investigații microbiologice (hemoculturi, RPL, testare TORCH), scoruri clinice (WAARNs) și examinarea histologică a placentei. Utilizarea combinată a acestor metode crește acuratețea diagnostică și permite intervenții terapeutice timpurii și adaptate.
6. În ceea ce privește prevenția, strategiile moderne se concentrează pe screening-ul sistematic al gravidelor pentru SGB, administrarea profilactică de antibiotice intrapartum, vaccinarea gravidelor (antigripală, DTPa) și menținerea unei igiene riguroase în peripartum. Administrarea imunoglobulinelor specifice (ex. HBIG, Palivizumab) rămâne eficientă în situații selectate, dar utilizarea imunoglobulinelor nespecifice nu este recomandată de rutină.
7. Lactobacteriile, în special *Lactobacillus crispatus* și *L. acidophilus*, joacă un rol important în menținerea homeostaziei microbiene vaginale și pot reduce riscul de colonizare maternă cu SGB. Intervențiile probiotice reprezintă o direcție promițătoare în profilaxia infecțiilor materno-fetale, însă sunt necesare studii suplimentare pentru integrarea acestora în practica clinică standardizată.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a cercetării

Lucrarea științifică este parte componentă și a fost realizată în cadrul proiectului de cercetare „Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase”, cifrul proiectului 11.917.0951A, direcția strategică: Sănătate, afilierea: IMSP IMC, director: dr.hab.șt.med., prof. univ. P. Stratulat.

Materialul clinic și de laborator a fost colectat în secțiile de patologie a sarcinii, sălile de naștere și în secțiile de nou-născuți ale Centrelor Perinatologice ale IMSP Institutul Mamei și Copilului IMSP și Spitalul Clinic mun. Chișinău „Gheorghe Paladi”.

Subiectul cercetării îl reprezintă incidența portajului de Streptococ al grupei B (SGB) la femeile gravide și parturiente cu semne clinice de infecție sau risc crescut de infecție în sarcina la termen sau aproape de termen și consecințele acestuia asupra nou-născutului, antagonismul *Lactobacillus acidophilus* asupra *Streptococcus agalactiae*, infecția cu debut precoce la nou-născutul prematur (particularitățile clinice, de laborator, imunologice și morfopatologice).

Obiectele de studiu au fost: indicatorii statistici (incidența prin infecție la mame (parturiente și lăuze) și nou-născuți, inclusiv la cei născuți la termen și la prematuri), femeile gravide și parturientele cu risc infecțios susceptibile pentru colonizarea cu SGB și nou-născuții acestora, perechile „mamă-copil prematur” cu risc de dezvoltare a infecției materno-fetale, examinările și investigațiile specifice diagnosticului infecției materno-fetale.

Cercetarea a fost realizată în următoarele patru etape.

Etapă I. Definirea problemei, elaborarea planului cercetării și determinarea eșantionului.

La această etapă a fost studiată literatura științifică din domeniu, au fost determinate scopul și obiectivele cercetării, elaborat planul cercetării și apreciate eșantioanele de studiu.

Etapă II. Acumularea materialului de cercetare și realizarea cercetărilor clinice și de laborator. În cadrul acestei etape au fost colectate datele statisticii oficiale (anualele sistemului de sănătate) și departamentale (Darea de seamă nr. 32A-săn. „Privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor” pentru anii 2001-2023) privitor la morbiditatea la mame (parturiente și lăuze) și nou-născuți aferentă cauzelor infecțioase. A fost elaborat chestionarul studiului și realizate studiile clinice și de laborator la mame și nou-născuți. Totodată, a fost extrasă informația

din Fișa de naștere (formularul nr. 097/e), Foaia de observație a nou-născutului (formularul nr. 097/e) și studiul histopatologic al placentei și anexelor (formularul nr. 014/e).

Etapa III. Prelucrarea și analiza materialului statistic. În cadrul etapei s-a realizat evaluarea statistică a rezultatelor cercetării.

Etapa IV. Sinteza rezultatelor obținute cu elaborarea concluziilor și recomandărilor. Această etapă a înglobat analiza comparativă a datelor, evaluarea rezultatelor, formularea concluziilor și a recomandărilor practice.

În cadrul Etapei II au fost realizate următoarele trei tipuri de studii:

Studiul I. Studiu populațional longitudinal retrospectiv al evoluției incidenței la mame și nou-născuți pe seama cauzelor infecțioase. Pentru realizarea studiului populațional longitudinal retrospectiv al evoluției cauzelor infecțioase în structura morbidității materne și neonatale au fost analizați indicatorii incidenței din perioada 2001-2023 preluați din anuarele statistice ale sistemului de sănătate. Patologia infecțioasă la parturiente și lăuze, precum și patologiile infecțioase care se referă la INDP în incidența nou-născuților au fost studiate în baza analizei Dării de seamă nr. 32A-săn. „Privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor”, compartimentul „Bolile care au complicat nașterea (complicațiile nașterii și lăuziei) și anexa 5.2. care prezintă bolile și cauzele de deces a nou-născuților cu masa corpului de 1000 g și peste pentru anii 2001-2007 și de la categoria de greutate de 500 g și peste din anul 2008, când s-a trecut la noile criterii de viabilitate a copilului nou-născut, recomandate de OMS.

Studiul II. Studiu integral al colonizării femeilor gravide cu semne clinice de infecție sau risc crescut de infecție în sarcina la termen și/sau aproape de termen cu Streptococul grupei B și consecințele acesteia asupra nou-născutului. Incidența portajului de Streptococ al grupei B (SGB) a fost cercetată într-un studiu integral desfășurat la Centrul Perinatologic al Spitalului Clinic Municipal “Gheorghe Paladi”. Total în studiu au fost incluse 135 de femei gravide. Colectarea materialului pentru acest studiu a fost efectuată în lunile iunie-decembrie, anul 2014, respectând standardele internaționale și protocoalele naționale privind termenii recomandați pentru investigația portajului la SGB. Astfel, în studiu au fost incluse toate femeile gravide la termenul de gestație 35⁰-36⁶ săptămâni din secțiile de patologie a sarcinii și sala 3 de naștere, care au născut în instituție, și nou-născuții acestora (la termen și prematuri).

Criteriile de includere în studiu (prezența a cel puțin unuia dintre următoarele semne): infecție urinară clinic manifestată / bacteriurie asimptomatică marcată (m.m. 100.000/ml) în sarcină, ruperea prematură de membrane (>18 ore înainte de naștere), febra în naștere ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) sau

alte semne de infecție în naștere, corioamniotita, nașterea anterioară a unui făt cu infecție intrauterină cu SGB, în condiții de lipsă a antibioprolaxiei materne intrapartum.

Criteriile de excludere din studiu au fost: termenele 33⁺⁶ săptămâni și mai mici de sarcină, absența tuturor semnelor de includere în studiu sus enumerate (lipsa infecțiilor urinare, lipsa semnelor de infecție în naștere, membrane intacte la internare la naștere, perioada alichidiană < 18 ore, culturi negative la SGB efectuate în ultimul trimestru, profilaxia cu antibiotice înainte de includerea femeii în studiu).

Rezultatele au fost corelate cu variabilele din chestionarul studiului, elaborat de autor, care a inclus datele socio-demografice, istoricul obstetrical în sarcină și naștere și rezultatele neonatale. Rezultatele obținute au fost analizate în funcție de confirmarea statutului de purtător de SGB a femeilor investigate (39 femei cu statut de purtătoare de SGB și 96 femei cu statut de nepurtătoare de SGB).

Ca parte a studiului a fost studiată acțiunea antagonistă a Lactobacteriilor asupra SGB pe cele 39 de de izolate clinice de *S. agalactiae*, obținute din probele vaginale prelevate de la gravidele colonizate.

Studiul III. Studiu analitic observațional de caz – control al particularităților evoluției clinico-anamnestice, de laborator, imunologice și patomorfologice a infecțiilor neonatale cu debut precoce la nou-născuții prematuri.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc - Sample Size and Power" în baza formulei pentru cercetările de caz – control și următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică de 80.0%, conform datelor statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătatea Publică morbiditatea nou-născuților prematuri constituie în mediu până la 18,2%, raportul dintre loturile de studiu – 1:1. Rezultatul pentru 95.0% II, valoarea calculată este de 28, design efect (nx2) = 54 copii și cu ajustare către rată de non-răspuns, estimată de 10.0%, numărul minim de cazuri într-un lot de studiu este de 60 copii nou-născuți într-un lot de studiu.

Pentru cercetarea prospectivă au fost create două loturi de studiu în funcție de prezența și absența INDP cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare.

Astfel cele două loturi distincte de studiu au fost:

- Lotul de studiu (N = 65) nou-născuți prematuri care au realizat infecții neonatale cu debut precoce
- Lotul de control (N = 68) nou-născuți prematuri care au prezentat factori de risc, dar nu au realizat infecții neonatale cu debut precoce.

Criteriile de includere a nou-născuților în lotul de cazuri: vârsta de gestație 26⁰ - 36⁶ săptămâni, prezența factorilor de risc infecțios matern (infecție urinară clinic manifestată / bacteriurie asimptomatică marcată (m.m. 100.000/ml) în sarcină, ruperea prematură de membrane (>18 ore înainte de naștere), febra în naștere ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) sau alte semne de infecție în naștere, corioamniotita), cu dezvoltarea INDP, confirmate prin investigații clinico-paraclinice dinamice în primele 3 zile de viață.

Criteriile de includere a nou-născuților în lotul de control: vârsta de gestație 26⁰ - 36⁶ săptămâni, prezența factorilor de risc infecțios matern menționate mai sus fără dezvoltarea INDP, confirmate prin investigații clinico-paraclinice dinamice în primele 3 zile de viață.

Criteriile de excludere din studiu: v.g. mai mică de 26 și mai mare de 37 săptămâni de gestație, lipsa factorilor de risc infecțios la mamă, patologii cromozomiale, malformații congenitale și traumatisme la nou-născut.

Studiul observațional de caz – control a fost realizat în baza unui chestionar de cercetare, elaborat de către autor, și a inclus 367 de variabile, care au fost analizate pentru fiecare din cele două loturi de studiu. Prin intermediul chestionarului am colectat caracteristicile generale, datele anamnestice materne, datele despre patologia extragenitală și obstetricală, evoluția sarcinii și nașterii, datele privind identificarea agenților bacterieni ce colonizează căile de naștere materne (frotiu vaginal), datele despre nou-născut, rezultatele investigațiilor de laborator (hemoleucograma desfășurată cu studiul hemoglobinei, hematocritului, numărului de leucocite, numărul absolut de neutrofile (NAN), raportului neutrofile imature/neutrofile totale (indicatorul I/T), biomarkerii infecțioși (proteina C reactivă (PCR), procalcitonina (PCT) și interleuchina-6 (IL-6)), echilibrul acido-bazic (pH, pO₂, pCO₂, BE, HCO₃), rezultatele investigațiilor instrumentale (radiografia toracelui și abdomenului și USG creierului), rezultatele profilului bacterian în hemoculturi, investigațiile imunologice la virusurile CMV și Herpes Simplex Virus, examinarea histologică a placentei. Indicatorii de laborator au fost prelevați la 12 ore, 24 ore și 72 ore de viață a copilului nou-născut. Biomarkerii infecțioși (PCR, PCT și IL-6) au fost prelevate din sângele venos colectat în primele ore de viață a nou-născuților, anterior administrării antibioticoterapiei.

Investigațiile imunologice în contextul cercetării unor infecții TORCH au inclus testul de aviditate (IgG) pentru determinarea afinității pentru determinanții antigenici ai *Citomegalovirusului și Herpes Simplex Virus* la mame și nou-născuți. Pentru confirmarea infecției în caz de valori joase ale testului de aviditate IgG s-a realizat Reacția de polimerază în lanț (RPL). Toate mamele incluse în studiu au semnat acordul informat de participare la studiu.

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Tabelul 2.1 include cele mai importante caracteristici ale nou-născuților din cele două loturi de studiu. Din cei 133 de nou-născuți 69 (51,88%) copii erau băieți și 64 (48,12%) erau fete (χ^2 0,063, $p = 0,802$). Astfel distribuția sexului între nou-născuții cu infecții și cei fără infecții este echilibrată, fără diferențe semnificative, iar analiza statistică confirmă lipsa unei asocieri statistice între sex și riscul de infecție neonatală.

Per total din totalul de 133 de nou-născuți 17 (12,78%) erau extrem de prematuri, 56 (42,11%) erau foarte prematuri, 60 (45,11%) erau moderat și târzii prematuri. Se atestă o prevalare a nou-născuților extrem prematuri – 14 (21,54%) cazuri și foarte prematuri – 34 (52,31%) cazuri în lotul cu infecții, $p < 0,001$. Nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (< 1500 g) prevalau în lotul nou-născuților cu infecție – 40 (61,54%). Totodată, 49 (72,06%) din nou-născuții fără infecții aveau greutatea la naștere de ≥ 1500 g. Prematuritatea și greutatea mică la naștere sunt elemente-cheie în susceptibilitatea la infecții neonatale, nou-născuții sub 28 de săptămâni și cei cu greutate sub 1500 g fiind cei mai vulnerabili. Imaturitatea imunologică, permeabilitatea crescută a barierei cutaneo-mucoase și necesitatea suportului medical intensiv expun acești copii la un risc mai mare de infecție.

Tabelul 2.1.

Caracteristicile generale ale nou-născuților prematuri din loturile de studiu

Indicatori	Lotul nou-născuților cu infecții, n=65		Lotul născuților fără infecții, n=68		Total		χ^2 , p
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Sex: Fete	32	49,23	32	47,06	64	48,12	χ^2 0,063, $p = 0,802$
Băieți	33	50,77	36	52,94	69	51,88	
VG, săpt. < 28	14	21,54	3	4,41	17	12,78	χ^2 20.899 $p < 0.001$
28-31	34	52,31	22	32,35	56	42,11	
32-<37	17	26,15	43	63,24	60	45,11	
Greutatea (g), <1500	40	61,54	19	27,94	59	44,36	χ^2 15.198 $p < 0.001$
≥ 1500	25	38,46	49	72,06	74	55,64	

Designul studiului a se vedea la pag. 48.

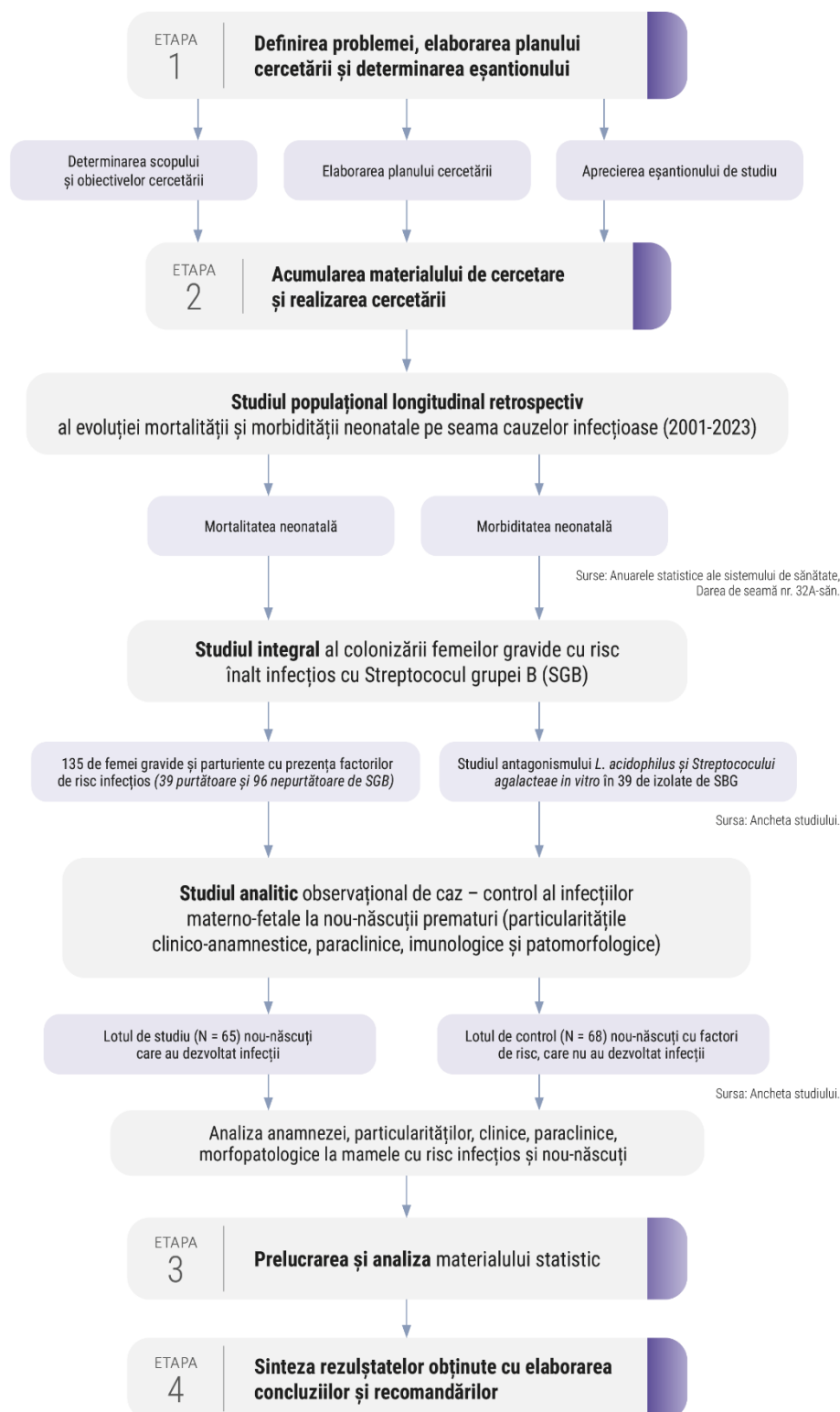


Figura 2.1. Designul studiului.

2.2 Metode clinico-paraclinice de cercetare

2.2.1 Metode de identificare a Streptococilor β -hemolitici din grupa B

Testele expres și metoda microbiologică pentru identificarea Streptococilor β -hemolitici din grupa B s-au efectuat la Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”.

Colonizarea cu SGB a fost determinată utilizând teste rapide cromoimunologice pentru detectarea antigenului SGB din frotiul vaginal. *Metodologia de recoltare a frotiului vaginal.* Materialul a fost colectat din fornixul posterior al vaginului sau de pe sectoarele mucoasei cu schimbări patologice după introducerea valvei. Frotiul s-a colectat pe un tampon din vată steril într-o eprubetă ce conținea mediul de transport Amies și transportat la laborator. Timpul pentru efectuarea analizei, utilizând testul rapid, este de 5-10 min.

Metoda bacteriologică pentru detectarea SGB s-a efectuat în cadrul laboratorului microbiologic al SCM „Gheorghe Paladi” la femeile gravide care aveau rezultate pozitive sau suspecte la testarea expres. În laborator secreția vaginală a fost inoculată pe mediul de transport îmbogățit cu Tiogluconat, eprubetele punându-se în termostaț pe 6 ore. Cultura obținută era inoculată ulterior pe mediul Tripsoid cu eritrocite de berbec, fiind incubată în termostaț pe 24 de ore, după care culturile cu hemoliză au fost izolate pe un alt mediu cu aceeași componență la 72 de ore. Ulterior pentru identificarea Streptococilor β -hemolitici din grupa B s-a efectuat CAMP-testul, care se bazează pe producerea unei substanțe, factorul CAMP, care mărește aria hemolitică formată din β -hemolizina produsă de *Staphylococcus aureus*. Realizarea CAMP-testului: panta cu *Stafilococcus aureus* se afla la mijlocul cutiei Petri, culturile de Streptococ se luau cu anșa și se puneau perpendicular fără a fi unite cu panta de Stafilococ. În cazul CAMP-testului pozitiv la a 4-a zi se formează o zonă de hemoliză sub formă de fluture.

Pentru culturile izolate de SGB s-a efectuat antibioticograma prin metoda difuzimetrică (Chiridy-Bauer).

2.2.2 Metoda studierii acțiunii antagoniste a Lactobacteriilor asupra SGB

Metoda studierii acțiunii antagoniste a Lactobacteriilor asupra SGB a fost realizată la catedra de microbiologie, virusologie și imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Interacțiunea bacteriilor biocenozei florei normale vaginale (*L. acidophilus*) și *Streptococului agalactae* in vitro a fost studiată în cele 39 de izolate de SGB

obținute din probele vaginale ale gravidelor colonizate. Diagnosticul prezenței SGB a fost confirmat prin cultivarea probelor pe agar cu sânge (conținând 20% eritrocite de oaie). Coloniile de SGB au fost identificate pe baza morfologiei specifice și confirmate prin teste speciale. După confirmare, izolatele au fost păstrate la -80°C în mediul de crioconservare și, pentru fiecare experiment, au fost cultivate pe agar cu sânge și incubate la 37°C în condiții de microaerofilie timp de 24 de ore. *L. acidophilus* a fost izolat din probe vaginale ale femeilor sănătoase, fără infecții active. Probele au fost cultivate pe Lactobacagar, un mediu selectiv pentru lactobacili. După incubare la 37°C timp de 48 de ore, coloniile de *L. acidophilus* au fost confirmate prin tehnici speciale, iar izolatele au fost menținute în condiții anaerobe pe mediul MRS agar. Pentru a investiga interacțiunea microorganismelor in vitro, s-a utilizat metoda blocurilor suprapuse. Metoda s-a realizat respectând etapele: pregătirea plăcilor de cultură *S. agalactiae*, obținerea blocurilor de *Lactobacillus acidophilus*, interacțiunea dintre cele două bacterii și măsurarea efectului antagonist. În ultima etapă după perioada de incubare, diametrul zonelor clare de inhibiție a creșterii bacteriene din jurul blocurilor de *L. acidophilus* a fost măsurat în milimetri (mm) cu ajutorul unui șubler digital de precizie pentru a determina efectul antagonist. Diametrul mediu al zonelor de inhibiție a fost calculat ca fiind 12 mm (± 1.2 mm), indicând o activitate antimicrobiană semnificativă.

2.2.3 Metode de laborator pentru diagnosticul infecției intrauterine la nou-născut

Diagnosticarea infecției intrauterine s-a realizat prin utilizarea unui set de markeri integrați ai sângelui (testele de hemoleucogramă completă cu formula leucocitară, numărul absolut de neutrofile (NAN), raportul neutrofile imature la totale (I/T), care reflectă intensitatea dezvoltării răspunsului inflamator sistemic. În continuare prezentăm valorile de referință pentru acești parametri, împreună cu interpretarea acestora pe parcursul primelor zile de viață a copilului, de care ne-am condus.

2.2.3.1 Hemoleucograma la nou-născuți

Leucocite. În primele 24-48 de ore, valorile normale sunt de obicei între 9.000 și 30.000/ μL , în ziua 1: 9.000 - 30.000 / μL [71], ziua 2-3: 9.000 - 20.000 / μL și ziua 4-7: 5.000 - 15.000 / μL [72]. *Interpretare:* valorile crescute de leucocite în primele 24 de ore sunt frecvent întâlnite în infecțiile bacteriene, iar leucocitoza persistentă poate indica o infecție neonatală.

Numărul absolut de neutrofile (NAN). În ziua 1 de viață NAN normal este între 1.000 și 10.000 neutrofile/ μL [71], în ziua 2-3 NAN poate crește semnificativ în cazurile de infecție bacteriană (de exemplu, până la 15.000 neutrofile/ μL), în ziua 4-7 NAN începe să scadă la valori

de 2.000 - 7.000 neutrofile/ μ L. *Interpretare:* ANC-ul crescut se întâlnește în infecțiile bacteriene severe, cum sunt cele cauzate de *Streptococcus B* și *Escherichia coli* și poate depăși 20.000 neutrofile/ μ L [32, 173]. ANC scăzut sub 1.000-2.000 neutrofile/ μ L este un indicator pentru infecțiile virale sau infecțiile cronice [176].

Raportul I/T. În prima zi de viață, raportul dintre neutrofilele imature și cele totale (I/T) este considerat normal dacă se află sub 0,2 [71]. În zilele 2–3, valorile pot depăși 0,2 în contextul infecțiilor bacteriene acute, sugerând o reacție inflamatorie activă. În zilele 4–7, raportul I/T scade sub 0,2 odată cu recuperarea neonatală. Un raport I/T crescut ($>0,2$) este asociat frecvent cu infecții bacteriene precum cele cu *Streptococcus agalactiae* sau *Escherichia coli* [173]. Un raport I/T $<0,1$ poate fi prezent în infecții virale sau în faze latente ale răspunsului imun [176].

Numărul total de neutrofile. În prima zi de viață, numărul de neutrofile variază între 4.500 și 18.000/ μ L [71]. În zilele 2–3, în cazul infecțiilor bacteriene, valorile pot depăși 20.000/ μ L, reflectând un răspuns inflamator sistemic. În zilele 4–7, în absența infecției, valorile se normalizează treptat la 7.000–10.000/ μ L. Neutrofilia marcată ($>20.000/\mu$ L) este caracteristică infecțiilor bacteriene severe, în special cu *E. coli*, *Streptococcus agalactiae* sau *Listeria monocytogenes* [32, 173]. Neutropenia severă ($<1.000/\mu$ L) poate semnala imunosupresie sau infecție virală activă [176].

2.2.3.2 Proteinele fazei acute și răspunsul inflamator sistemic

Proteina C reactivă (PCR). Valorile normale sunt sub 1 mg/L sau sub 0,5 mg/dl la nou-născuții sănătoși. În primele 24-48 de ore de viață, valorile PCR pot fi ușor crescute, dar nu depășesc de obicei 1-2 mg/L și reflectă reacțiile fiziologice postnatale. Valorile crescute depășesc 10 mg/L și ajung chiar la 100 mg/L sau mai mult. *Interpretare:* valorile crescute se întâlnesc în infecții bacteriene (sepsis neonatal, infecții intrauterine) și infecții fungice. În infecțiile virale valorile nu depășesc de obicei 3-5 mg/L. Valorile PCR trebuie interpretate cu atenție, având în vedere faptul că PCR nu este un test specific pentru infecțiile intrauterine.

Procalcitonina (PCT). La nou-născuții sănătoși, valorile PCT sunt în general nedetectabile sau se situează sub 0,1 ng/mL. Valorile peste 0,5 ng/mL sunt considerate sugestive pentru infecție, iar concentrațiile mai mari de 2 ng/mL indică o probabilitate crescută de infecție bacteriană sistemică sau fungică severă. Nivelurile ce depășesc 10 ng/mL sunt caracteristice sepsisului sever sau șocului septic neonatal [25, 43, 74].

Determinarea PCT la nou-născuți a avut la bază intervalele de valori: sub 0,5 ng/ml; 0,5–2 ng/ml; 2–10 ng/ml; peste 10 ng/ml.

Interleuchina 6 (IL-6). La nou-născuții sănătoși IL-6 este detectată în concentrații scăzute (<10 pg/ml). *Valorile crescute*: de obicei nivelurile de IL-6 >150 pg/ml sunt asociate cu un risc crescut de sepsis neonatal sever.

Hemoleucograma s-a efectuat la analizatorul hematologic automat Ruby Cell Dyff în laboratorul clinic al Centrului perinatologic. PCR s-a efectuat prin metoda de latex-aglutinare, iar PCT și IL-6 prin metoda imunofermentativă ELISA, folosind sistemul STAT FAX în secția de imunologie clinică și experimentală și microbiologie a IMSP IMC.

2.2.4 Metode imunologice în diagnosticarea infecțiilor intrauterine

2.2.4.1 Metoda imunoenzimatică ELISA

Metoda imunoenzimatică ELISA a fost utilizată pentru diagnosticarea infecțiilor intrauterine virale (*CMV și HSV*) la mame și nou-născuții acestora, prin identificarea cantitativă a anticorpilor specifici agenților patogeni (IgM și IgG). Principiul de lucru constă în detectarea anticorpilor IgM care indică o infecție acută, iar a IgG semnalează o infecție anterioară sau o imunitate. Utilitatea clinică a metodei constă în faptul că aceasta este esențială pentru monitorizarea răspunsului imun matern și determinarea profilului imunologic prenatal. Avantajele metodei țin de capacitatea de a cuantifica concentrația antigenelor și a anticorpilor, metoda fiind simplă și accesibilă în laboratoarele clinice. Limitările metodei: nu poate distinge între microorganisme viabile și neviabile, având un timp de răspuns mai mare comparativ cu PCR.

2.2.4.2 Avidența anticorpilor

Avidența anticorpilor s-a evaluat prin metoda ELISA și se referă la viteza și forța legării antigenului de anticorp. La începutul răspunsului imun, după imunoglobulinele din faza acută (IgM), se formează imunoglobuline IgG cu avidență scăzută. Ulterior, avidența anticorpilor IgG crește, aceștia fiind înlocuiți de imunoglobuline IgG cu avidență înaltă, care înlocuiesc aproape complet sinteza IgM și a IgG cu avidență scăzută. Astfel, markerii serologici ai fazei acute a procesului infecțios sunt IgM și IgG cu avidență scăzută [78]. Evaluarea avidenței anticorpilor IgG este un instrument cheie pentru a diferenția între infecțiile recente și cele mai vechi, fiind importantă pentru monitorizarea evoluției infecțiilor intrauterine. Aceste valori de referință trebuie interpretate în context clinic.

Herpes Simplex Virus și Citomegalovirus (CMV). IgM este frecvent utilizat pentru detectarea infecțiilor acute. IgG de aviditate scăzută sugerează o infecție primară recentă (ultimele 2-4 luni), asociată cu risc crescut de transmitere și reprezintă un indicator fiabil pentru evaluarea riscului fetal, inclusiv teratogen.

Pentru determinarea CMV IgM (cut-off=0.214), IgG (cut-off=0,361) s-au utilizat reagenți ACON (USA). Pentru studiul CMV IEA IgG (cut-off=0,277) s-au utilizat setul de reagenți «Бектор-Бект». Investigațiile imunologice s-au efectuat pe sistemul STAT FAX în secția de imunologie clinică și experimentală și microbiologie a IMSP IMC.

Interpretarea testului de aviditate IgG pentru CMV și HSV 1, 2 s-a realizat în baza tabelului de mai jos. Astfel infecția primară poate fi confirmată prin identificarea IgM, IgG slab averse și IgG pentru proteinele virale precoce, în absența IgG de aviditate înaltă sau în cazul unui titru redus. Indicatorii recidivelor sunt IgG pentru proteinele virale precoce (CMV, HSV 1, 2), iar o stare de purtător este notificată în cazul IgG de aviditate înaltă fără alți markeri activi (ex. herpesvirusuri).

Tabelul 2.2.

Aprecierea avidității IgG pentru CMV și HSV 1, 2

Indicele avidității	Interpretare	Diagnostic
<30%	Anticorpi cu aviditate joasă.	Infecție primară.
30-50%	Zona de prag.	Este necesară reexaminarea după 2 săptămâni.
>50%	Anticorpi cu aviditate crescută.	Purtător, este posibilă o infecție cronică anterioară. Activitatea infecției se va controla cu ajutorul IgG și proteinelor pretimpurii. Nu există riscul infecției primare.
Negativ	Lipsa infecției care nici nu a fost vreodată.	Fătul nu este protejat: este necesară urmărirea eventualelor apariții a IgM și a IgG slab averse – martori ai infecției primare.

2.2.5 Metoda reacției de polimerizare în lanț

Metoda *reacției de polimerizare în lanț (RPL)* se bazează pe detectarea succesivității nucleotidelor specifice din ADN-ul agenților infecțioși. Metoda RPL de diagnostic al CMV și HSV este de informativitate sporită. Reacția de polimerizare în lanț (RPL) a fost folosită pentru amplificarea primerilor corespunzători secvențelor care codifică antigenul CMV și HSV 1 și 2 precoce sau ADN-polimeraza virală.

Studierea sângelui pentru prezența AND CMV și HSV 1, 2 s-a efectuat prin metoda RPL cu detectarea produșilor de amplificare și vizualizarea prin electroforeză în gel cu reagenții «ДНК-

cop6 – B» (număr: K1-2-100) la aparatul AmpliSens Biotechnologie (or. Moscova) conform instrucțiunilor producătorului.

2.2.6 Metode de cercetare morfologice și histologice ale placentei în diagnosticarea infecțiilor intrauterine

Examinarea macroscopică a placentei în cazul infecțiilor intrauterine, poate dezvălui următoarele caracteristici, cum ar fi: *schimbarea colorației placentei* (verzuie, cauzată de meconiul eliminat la făt ca răspuns la stresul infecțios, cu zone galben-galben-verzui, ce indică zone de inflamație cronică), *diminuarea greutății placentei*: în infecțiile cronice, placenta poate fi mai ușoară decât normalul, sugerând insuficiență placentară; *prezența depunerilor fibrinoase* (depuneri extinse de fibrină la suprafața corionului sau pe vilozități sunt frecvente în infecții), *hematoame sau infarcte placentare* (zonele necrotice pot fi vizibile, cauzate de răspunsul inflamator sau de afectarea vasculară); *inserția anormală a cordonului ombilical* (cordon ombilical velamentos sau cu vase expuse, vulnerabil la infecție).

Histopatologia placentei oferă informații esențiale pentru confirmarea infecției intrauterine. Cele mai relevante modificări includ: *corioamnionita (inflamația membranelor placentare)* se prezintă ca un infiltrat neutrofil în membranele corionice și amniotice, indicativ pentru o infecție bacteriană ascendentă, adesea este asociată cu ruptura prematură a membranelor (RPM); *vilozități coriale alterate* (infiltrat inflamator la nivelul vilozităților coriale (vilozități edematoase și congestive) și necroza vilozităților, semn al unei infecții severe; *funizita (inflamația cordonului ombilical)* se referă la inflamația cordonului ombilical care este un semn histologic caracteristic infecției intrauterine severe și la infiltratul inflamator neutrofil se observă de-a lungul vaselor ombilicale și țesutului conjunctiv; *abcesul în vilozități sau țesut placentar* (în cazurile grave de infecții bacteriene, se pot observa formațiuni abcesiforme); *depozite de fibrină și calcificări* (acestea sunt frecvente în infecțiile cronice și pot afecta funcționalitatea placentei).

Investigațiile histopatologice ale placentei s-au efectuat cu utilizarea metodei convenționale de colorație hematoxilină-eozină în laboratorul de morfopatologie al IMSP IMC.

2.3. Metode de analiză statistică

Datele obținute în acest studiu au fost analizate statistic cu ajutorul programelor: Statistica 7.0 (Statsoft Inc), MS Excel și SPSS 26.0 (SPSS Inc). Toate datele au fost exprimate sub formă de

valori medii, frecvențe, iar răspunsurile prezentate prin rate exprimate în procente (%) și promile (‰). Rezultatele cercetării sunt prezentate în tabele și figuri.

În cadrul studiului au fost aplicate tehnici parametrice și non-parametrice de comparație între loturi. *Analiza de variantă uni-factorială (ANOVA)* și calculul statisticii F au fost efectuate pentru variabilele cantitative. Pentru rezultatele calitative au fost calculate și aplicate *statistica Chi-pătrat (χ^2)*, intervale de încredere (ÎÎ) și testul Fisher Exact pentru confirmarea concluziilor, în cazul în care condițiile minime de aplicare a χ^2 nu erau satisfăcute.

Riscul de a dezvolta boala în funcție de expunere s-a estimat prin rata șansei - *Odds Ratio (OR)* de a face sau a nu face boala:

$$\text{Șansa exp} = \text{Oddsexp} = [a/(a+b)]/[b/(a+b)] = a/b \quad (1)$$

$$\text{Șansa ne-exp} = \text{Oddsne-exp} = [c/(c+d)]/[d/(c+d)] = c/d \quad (2)$$

$$\text{OR} = (a/b)/(c/d) = ad/bc \quad (3)$$

În vederea evaluării performanțelor testelor diagnostice aplicate au fost calculați indicatorii de sensibilitate și specificitate. Dacă considerăm evenimentele $T+=\{\text{pacient aleator să aibă rezultat pozitiv la test diagnostic}\}$ și $M+=\{\text{pacient aleator să aibă boala M}\}$ atunci:

$$\text{Sensibilitatea} = \Pr(T+ / M+) \quad (4)$$

$$\text{Specificitatea} = \Pr(T- / M-) \quad (5)$$

Testul Student (t) a fost utilizat pentru compararea mediei unui factor statistic în limitele a una-două populații studiate. Pragul de semnificație (p) aplicat a fost stabilit la 0,05.

Analiza de corelație. Analiza coeficientului de corelație lineară Pearson reprezintă un indicator al asocierii liniare dintre două variabile, este interpretat după grila următoare: $\text{Corr} \pm 1 - \pm 0,70$ – grad de asociere importantă; $\text{Corr} \pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – grad de asociere mediu; $\text{Corr} \pm 0,0$ și $\pm 0,29$ – grad de asociere slab.

Concluzii la Capitolul 2:

1. Capitolul prezintă etapele cercetării și cele trei tipuri de studiu care au permis o caracterizare amplă a fenomenului infecției cu debut precoce la copilul nou-născut, inclusiv cel prematur, reieșind din analiza datelor statistice, precum și din studii clinice.
2. Studiul patologiei infecțioase la parturiente și lăuze, precum și la copiii nou-născuți la termen și prematur, internați în staționarele obstetricale în anii 2001-2023 s-a realizat în baza Dării de seamă nr. 32A-săn. „Privind asistența medicală acordată parturientelor și

lăuzelor”, compartimentul „Bolile care au complicat nașterea (complicațiile nașterii și lăuziei) și anexei 5.2. care prezintă bolile și cauzele de deces a nou-născuților.

3. Pentru determinarea incidenței portajului de SGB și consecințelor asupra nou-născutului s-a realizat un studiu integral care a inclus 135 femei gravide și parturiente cu aplicarea testelor expres și confirmare, în cazul rezultatului pozitiv, prin investigație bacteriologică. Pentru culturile izolate de SGB s-a efectuat antibioticograma. Caracteristicile sarcinii, nașterii și ale nou-născutului au fost analizate în funcție de statutul de purtător de SGB la femeile investigate (39 femei purtătoare de SGB și 96 femei nepurtătoare de SGB). În cele 39 de izolate de SGB din probele vaginale ale gravidelor colonizate a fost studiată acțiunea antagonistă a Lactobacteriilor asupra SGB.
4. Studiul analitic observațional de caz – control al particularităților evoluției clinico-anamnestice, de laborator, imunologice și patomorfologice a infecțiilor materno-fetale s-a realizat pe un eșantion de 133 de mame care au prezentat factori de risc infecțios și au născut înainte de termen 133 de nou-născuți, care au fost divizați în 65 nou-născuți prematuri cu infecție neonatală cu debut precoce și 68 nou-născuți prematuri fără infecție neonatală. Cercetarea a inclus un complex de investigații pentru confirmarea diagnosticului și monitorizarea infecțiilor cu debut precoce la nou-născuți, inclusiv parametrii hemoleucogramei (numărul de leucocite, ANC, I/T și numărul de neutrofile) și biomarkerii infecțioși pentru diagnosticarea infecțiilor bacteriene (PCR, procaltitonina, Interleuchina 6). Capitolul include valorile de referință pe ore și primele zile de viață a copilului cu interpretarea acestora, acestea fiind esențiale pentru evaluarea stării clinice a nou-născutului și pentru detectarea timpurie a infecțiilor. Metodele imunologice ne-au permis să diagnosticăm timpuriu, prin aplicarea testelor de aviditate, două infecții din grupul TORCH cauzate de virușii CMV și HSV, iar investigarea histopatologică a placentei să evidențiem manifestările infecțioase în complexul placentar.
5. Analiza statistică a datelor studiului s-a realizat cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor: Statistica 7.0 (Statsoft Inc), MS Excel și SPSS 26.0 (SPSS Inc). Aplicarea diferitor metode de prelucrare și analiză statistică a permis sistematizarea datelor cu formularea de concluzii și recomandări.

3. TENDINȚELE PATOLOGIEI INFECȚIOASE MATERNE ȘI NEONATALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Rezultatele perinatale sunt indisolubil legate de condițiile materne, astfel încât cauzele patologiilor materne și neonatale sunt strâns legate între ele. În infecțiile materno-fetale sursa infecției este mama. Procesul infecțios la mame poate provoca afectarea organelor, țesuturilor fătului și placentei. În asemenea cazuri sunt posibile nașterile premature și nașterea copiilor bolnavi și afectați de modificările persistente în organe care duc la dizabilitate sau deces.

Morbiditatea maternă severă și îndeosebi cazurile de proximitate maternă se întâlnește mai frecvent în nașterile foarte premature decât în nașterile la termen. Aceasta reprezintă un factor de risc independent pentru mortalitatea infantilă la nou-născuții foarte prematuri.

Studiile populaționale oferă o privire generală asupra tendințelor fenomenelor studiate, cum ar fi patologia maternă și neonatală care caracterizează starea de sănătate a acestor contingente vulnerabile de populație.

3.1 Incidența patologiei infecțioase materne

Analiza Raportului statistic nr. 32-A săn. „Privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor” pe perioada 2001-2023 a permis să analizăm evoluția bolilor infecțioase la femei (bolile infecțioase genito-urinare (O23) și infecțiile în naștere și postpartum) care au complicat nașterea.

Infecțiile în naștere și postpartum le prezentăm ca o variabilă combinată din două maladii: septicemia în cursul travaliului (O75.3) și infecția puerperală (O85). În aspect cronologic se observă o descreștere a bolilor care au complicat nașterea la parturiente și lăuze către anul 2011 (423,08/1000) cu creșterea indicatorului în anul 2021 (605,59/1000) și, îndeosebi, în anul 2023 (757,91/1000), Figura 3.1.

Explicația fenomenului de creștere evidențiază incidența generală și incidența ambelor maladii analizate se explică prin raportarea la numărul de populație cu reședință obișnuită începând cu 2020, numărul cazurilor absolute neavând o variație esențială, în jur de 10%.

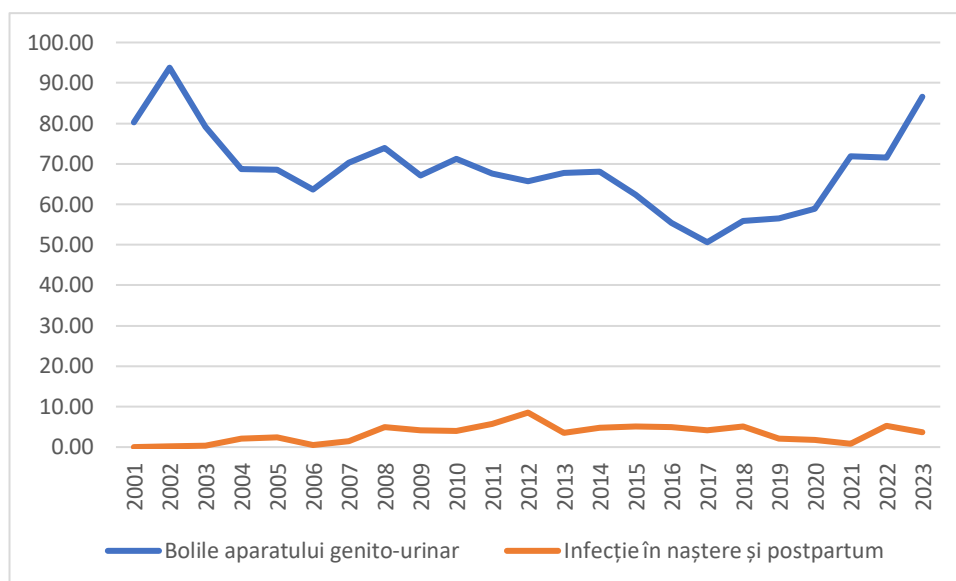


Figura 3.1. Incidența bolilor aparatului genito-urinar și infecțiilor în naștere și postpartum la parturiente și lăuze, anii 2001-2023 [3]

Infecțiile genito-urinare în timpul gravidității au o evoluție în descreștere în anii 2001-2018, însă în ultimii ani se observă o tendință de creștere, înregistrând 80,21/1000 în 2001 și 86,64/1000 în anul 2023. În ceea ce privește infecțiile în naștere și postpartum acestea nu au avut valori înalte în anii 2001-2006, posibil pe seama subdiagnosticării acestor patologii, înregistrând o creștere în anul 2012 (8,53/1000) și o descreștere până la 0,80/1000 în anul 2020, cu o revenire la nivelul de 3,60/1000 în anul 2023.

3.2 Incidența patologiei infecțioase la nou-născut

Din același raport statistic am selectat trei indicatori care caracterizează infecțiile cu debut precoce la nou-născut și anume: pneumonia congenitală (P23), infecțiile specifice perioadei perinatale (P35, P37-39) și infecția bacteriană a nou-născutului (septicemia congenitală) (P36).

Pe figurile de mai jos prezentăm incidența totală, inclusiv la nou-născuții la termen și cei prematuri, și cu aceeași dezagregare pentru fiecare din cele trei maladii analizate.

Incidența generală la nou-născuți are o evoluție stabilă în creștere: 308,1/1000 în 2001 față de 514,95/1000 în 2023. Evolutiv se atestă aceeași dinamică de creștere a incidenței la nou-născutul la termen 245,5 (2001) față de 389,71/1000 în anul 2023, Figura 3.2.

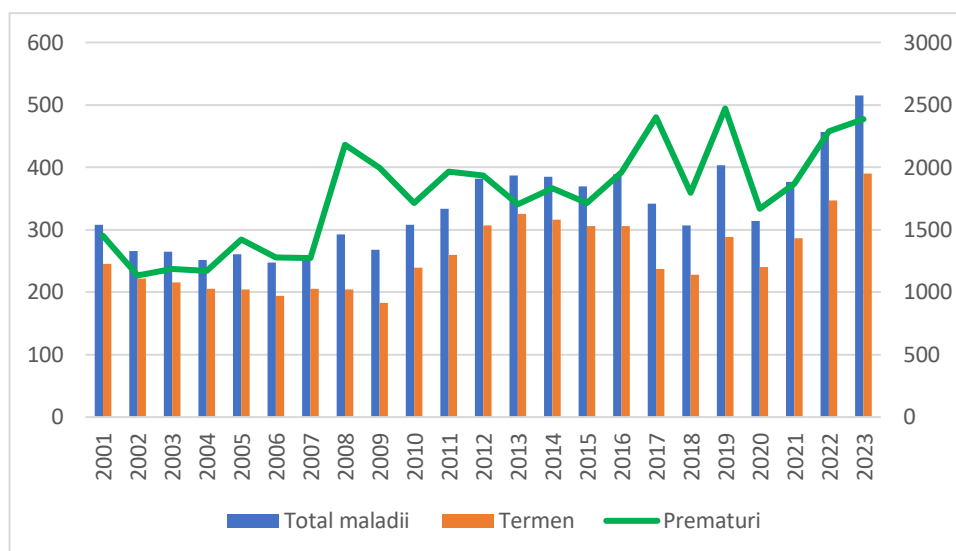


Figura 3.2. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri, anii 2001-2023 [3]

Indicatorul total este preponderent influențat de incidența la nou-născuții prematuri 1454,5/1000 (2001) față de 2387,46/1000 (2023), îndeosebi odată cu trecerea din 2008 la noile criterii de viabilitate ale nou-născutului, recomandate de OMS. În acest context prezentăm pentru comparație indicatorul anului 2007 (1273,06/1000) față de cel din anul 2008 (2178,34/1000). După anul 2008 nivelul incidenței la nou-născuții prematuri se menține stabil înalt (2287,37/1000) în 2022 și 2387,46/1000 în anul 2023, Figura 3.2.

În aspect cronologic din cele trei maladii incluse în analiză incidența pneumoniei congenitale (P23) prevalează față de incidența infecțiilor specifice perioadei perinatale (P35, P37-39) și infecției bacteriene a nou-născutului (septicemia congenitală) (P36).

Incidența pneumoniei congenitale atestă o creștere semnificativă în anul 2008 (424,44/1000), fapt de asemenea condiționat de modificarea criteriului de înregistrare a nou-născuților, începând de la 22 săptămâni de gestație și greutatea la naștere de la 500 g., cu o evoluție generală de descreștere către anul 2023 (58,54/1000). Totodată, la nou-născuții prematuri cu sindrom de detresă respiratorie s-a observat mai frecvent asocierea pneumoniei congenitale, Figura 3.3.

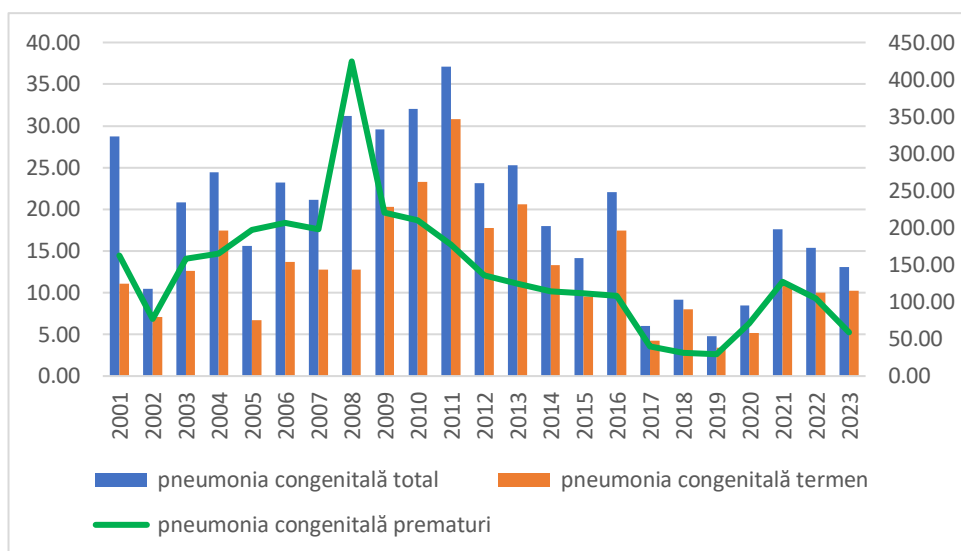


Figura 3.3. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin pneumonie congenitală, anii 2001-2023 [3]

Incidența generală a infecțiilor specifice perioadei perinatale este în creștere: 11,86/1000 în 2001 față de 27,82/1000 (2023), similar cu incidența la nou-născuții la termen: 16,77/1000 în 2001 față de 24,14/1000 (2023). Incidența maladei la nou-născuții prematuri descrie o evoluție ondulatorie cu peak-ul în 2003 de 149,7/1000, urmând o descreștere continuă până la valoarea minimă de 21,21/1000 în 2012 cu o revenire la valoarea de 87,81/1000 în 2023, Figura 3.4.

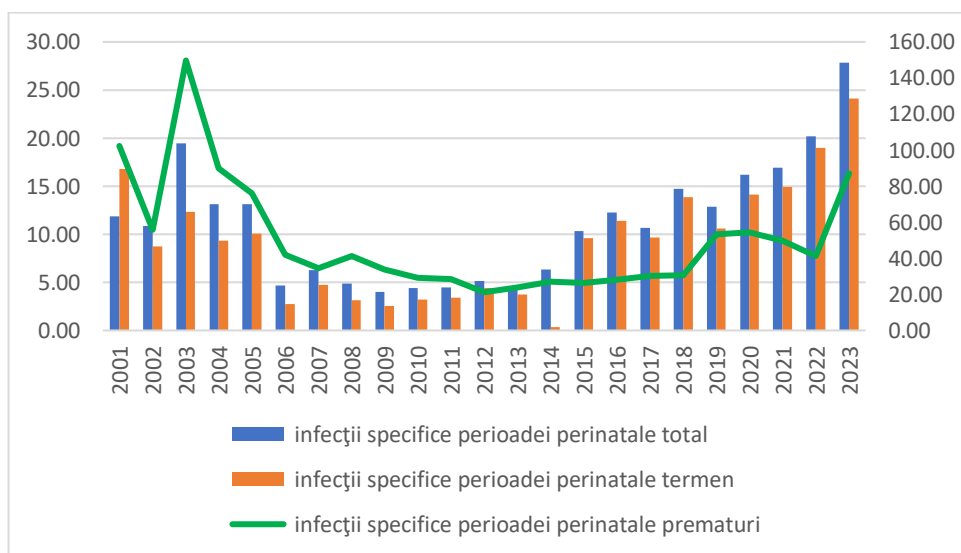


Figura 3.4. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin infecții specifice perioadei perinatale, anii 2001-2023 [3]

Incidența generală a infecției bacteriene a nou-născutului (septicemia congenitală) (P36) are o evoluție oscilantă cu tendință de descreștere de la 2,25/1000 (2001) față de 1,51/1000 (2023), înregistrând un peak de 4,63/1000 în 2004. Incidența maladiei la nou-născuții la termen are aceeași proiecție de scădere, prezentând valorile de 1,1/1000 în 2001 față de 0,87/1000 în 2023. Incidența septicemiei congenitale la nou-născuții prematuri de asemenea descrie o evoluție ondulantă, înregistrând o descreștere de la 15,6/1000 (2001) la 11,85/1000 (2023), cu un peak în 2004 de 34,6/1000. Dinamica reflectă tendințele internaționale care menționează că nou-născuții prematuri sunt mai compromiși la riscul de a contracta infecția bacteriană, Figura 3.5.

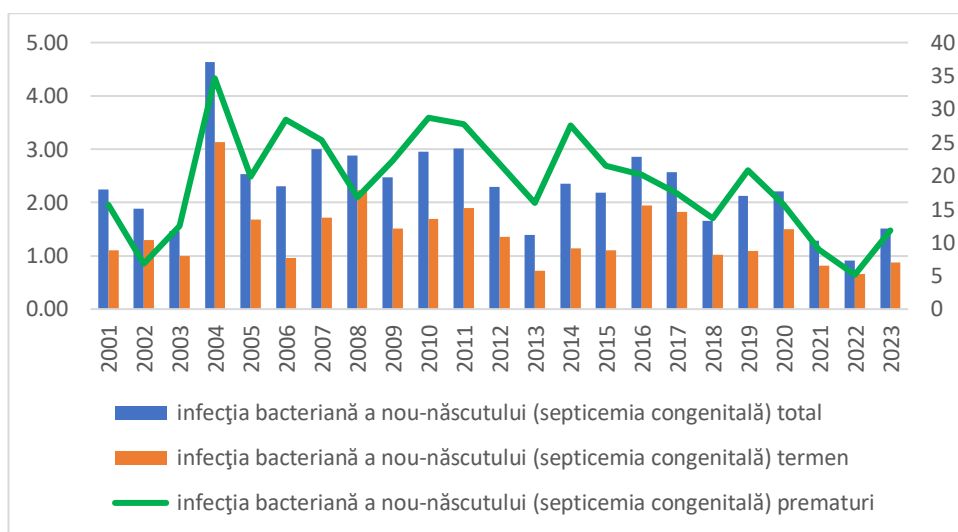


Figura 3.5. Incidența generală la nou-născuții la termen și cei prematuri prin septicemie congenitală, anii 2001-2023 [3]

Nu am prezentat incidența malformațiilor congenitale la nou-născuți, care pot fi condiționate la rândul lor și de infecții virale, bacteriene și cu protozoare suferite de mamă în timpul sarcinii, cu efect potențial teratogen pe seama faptului că studiile populaționale nu ne oferă informația despre cauzele maladiilor înregistrate.

Am calculat schimbarea anuală măsurată în %, prezentată ca o medie pentru 23 ani, și rata medie de schimbare anuală, % 2001-2023, Tabelul 3.1.

Studiul indicatorilor atestă următoarele medii ale schimbărilor anuale pentru cele trei patologii infecțioase studiate pentru o perioadă de 23 ani și rate medii de schimbare anuală în % pentru anii 2001-2023. Media creșterii anuale a incidenței generale a infecțiilor specifice perioadei perinatale reprezintă 9,20%, îndeosebi pe contul mediei creșterii incidenței la nou-născuților la termen (11,87%). Rata medie de creștere anuală a incidenței generale a infecțiilor specifice perioadei perinatale este de 5,85%, cu creștere pe contul nou-născuților la termen (1,91%).

Media descreșterii anuale a incidenței generale a pneumoniei congenitale alcătuiește 8,60%, în particular pe contul mediei creșterii incidenței la nou-născuților la termen (14,81%). Rata medie de descreștere anuală a incidenței generale a pneumoniei congenitale este de -2,37% pe an, cu descreștere în special pe contul nou-născuților prematuri (-2,78%).

Media descreșterii anuale a incidenței generale a infecției bacteriene a nou-născutului (septicemia congenitală) alcătuiește 7,63%, într-o proporție similară pe contul mediei creșterii incidenței la nou-născuților prematuri (11,46%) și celor la termen (10,75%). Rata medie de descreștere anuală a incidenței generale a septicemiei congenitale este de -1,43% pe an, cu descreștere în special pe contul nou-născuților prematuri (-1,05%).

Tabelul 3.1.

**Schimbarea anuală (%) și rata medie de schimbare anuală (%) a incidenței patologiilor
infecțioase la nou-născuți, la termen și prematuri, 2001-2023**

Maladii	Incidența					
	Schimbare anuală %, media pentru 23 ani			Rata medie de schimbare anuală, % 2001-2023		
	Generală	La nou-născuții la termen	La nou-născuții prematuri	Generală	La nou-născuții la termen	La nou-născuții prematuri
Pneumonia congenitală	8,60	14,81	6,59	-2,37	-0,31	-2,78
Infecții specifice perioadei perinatale	9,20	11,87	7,52	5,85	1,91	-0,65
Infecția bacteriană a nou-născutului (septicemia congenitală)	7,63	10,75	11,46	-1,43	-0,91	-1,05

Concluzii la Capitolul 3:

1. Analiza incidenței patologiei infecțioase la parturiente și lăuze în anii 2001-2023 indică o incidență înaltă a bolilor aparatului genito-urinar, care se plasează pe locul trei în structura morbidității materne, cu o dinamică de creștere în ultimii trei ani. Incidența infecțiilor în

naștere și postpartum la parturiente și lăuze atestă o evoluție oscilatorie, cu creștere în anul 2023.

2. Calculul mediei schimbării anuale (%) pentru o perioadă de 23 ani și ratei medii de schimbare anuale în % a permis o evaluare mai aprofundată a evoluției schimbării incidenței generale la nou-născuții la termen și la cei prematuri pentru cele trei patologii infecțioase neonatale care prezintă infecțiile neonatale cu debut precoce (pneumonia congenitală (P23), infecțiile specifice perioadei perinatale (P35, P37-39) și infecția bacteriană a nou-născutului (septicemia congenitală) (P36)).
3. În perioada investigată infecțiile specifice perioadei perinatale prezintă cea mai mare medie a creșterii anuale a incidenței generale la nou-născuți, îndeosebi pe contul prematurilor. Rata medie de creștere anuală a incidenței generale a patologiei prevalează (5,85%) față de celelalte două boli infecțioase.
4. Pneumonia congenitală și septicemia congenitală prezintă medii de descreștere anuale a incidenței generale pentru ambele boli și rate medii de descreștere anuale a incidenței generale, respectiv cu – 2,37% pe an și -1,43% pe an. Ratele medii anuale de descreștere pentru aceste patologii se evidențiază îndeosebi la nou-născuții prematuri -2,78% pe an pentru pneumonia congenitală și -1,05% pe an pentru septicemia congenitală în perioada 2001-2023.

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

Streptococul de grup B (SGB) este recunoscut ca o cauză importantă a morbidității și mortalității neonatale, fiind implicat în infecții severe precum sepsisul, meningita și pneumonia [122]. Cu toate acestea, depistarea și confirmarea infecției cu SGB reprezintă o provocare clinică, iar numeroase studii sugerează că, în ciuda colonizării materne, infecțiile neonatale cu SGB pot fi subdiagnosticate sau confundate cu alte etiologii bacteriene.

La nivel mondial, prevalența colonizării materne cu SGB variază între 10% și 30%, iar transmiterea verticală de la mamă la nou-născut este estimată la 40%-73% dintre cazuri [123]. Cu toate acestea, incidența infecției neonatale precoce confirmate este mai mică, situându-se la 1-2 cazuri la 1000 de nașteri vii în regiunile unde există un sistem de supraveghere bine dezvoltat [124].

În România, prevalența colonizării materne este estimată între 10% și 30%, dar infecția neonatală precoce confirmată are o incidență relativ redusă, de aproximativ 0,5-1,2 cazuri la 1000 de nașteri vii [125]. În Republica Moldova, lipsa unor studii epidemiologice ample și a unui sistem național de monitorizare face dificilă estimarea exactă a impactului SGB asupra sănătății neonatale.

Studiile internaționale indică faptul că, deși colonizarea maternă cu SGB este frecventă, infecțiile neonatale confirmate sunt mult mai rare. Un studiu realizat în Finlanda de Kärki et al. (2019) a raportat o prevalență a colonizării materne de 20%, însă infecția neonatală precoce a fost identificată în mai puțin de 0,4 cazuri la 1000 de nașteri vii. Rezultatele sugerează că, fie măsurile de prevenție sunt foarte eficiente, fie diagnosticarea infecției neonatale cu SGB este dificilă. Un studiu desfășurat în Suedia de Melin et al. (2018) a relevat o situație similară, unde incidența infecției neonatale confirmate a fost sub 0,5 cazuri la 1000 de nașteri vii, în ciuda unei rate de colonizare maternă de aproximativ 25%. Această discrepanță a fost atribuită atât screening-ului prenatal și administrării profilactice de antibiotice intrapartum, cât și dificultăților de diagnostic microbiologic.

Mai multe cercetări subliniază faptul că infecția cu SGB este greu de confirmat clinic și microbiologic, iar în unele cazuri suspiciunea de infecție neonatală precoce nu este susținută de

culturi pozitive. Un studiu realizat de Ioniță et al. (2014) în România a raportat că, deși 22% dintre femeile însărcinate investigate erau colonizate cu SGB, doar în două cazuri s-a produs sepsis neonatal precoce, fără a se putea confirma prezența SGB ca agent cauzator [126].

Ohlsson și Shah (2014) au analizat factorii de risc pentru sepsisul neonatal precoce și au constatat că, deși SGB și *Escherichia coli* sunt cauze principale, alți agenți patogeni precum *Listeria monocytogenes*, stafilococii coagulazo-negativi și bacilii Gram-negativi pot fi implicați în aceste infecții, ceea ce ridică dificultăți în diagnostic și tratament [127].

Într-un studiu mai recent, Donegan et al. (2017) au analizat datele dintr-un registru neonatal și au constatat că, deși colonizarea maternă cu SGB era frecventă, incidența infecției neonatale confirmate era scăzută, iar în cazurile de sepsis neonatal precoce s-au identificat agenți patogeni precum *Klebsiella pneumoniae* și *Enterobacter spp.*, ceea ce sugerează că alte infecții bacteriene pot mima simptomatologia infecției cu SGB [128].

Aceste date sugerează că infecția neonatală cu SGB este dificil de confirmat și poate fi confundată cu alte infecții bacteriene. De aceea, o evaluare microbiologică extinsă și utilizarea unor metode de diagnostic mai sensibile ar putea îmbunătăți acuratețea identificării infecțiilor neonatale. În acest context, screening-ul prenatal, prevenția și monitorizarea atentă a nou-născuților rămân esențiale pentru reducerea riscurilor asociate infecției cu SGB.

4.1 Analiza factorilor socio-medicali în antecedente la femeile incluse în studiu

Studiul integral a fost realizat pe un număr de 135 de femei însărcinate cu semne clinice de infecție sau risc crescut de infecție în sarcina la termen sau aproape de termen care au îndeplinit criteriile de includere, descrise în Capitolul 2, și care fiind investigate prin aplicarea testului rapid și, în cazul pozitivității acestuia, prin metoda bacteriologică au căpătat statutul de femei colonizate cu SGB - 39 (28.9%) care au format lotul 1 și 96 (71.1%) femei care nu au fost colonizate cu SGB au format lotul 2.

Studiul a analizat o serie de factori care nu sunt direct legați de sarcina actuală, dar care ar putea influența colonizarea cu Streptococ de grup B (SGB). Printre aceștia se numără statutul rezidențial, educația și statutul social al mamei, antecedentele medicale și ginecologice, precum și istoricul obstetrical al pacientelor, Figura 4.1.

Majoritatea femeilor incluse în studiu au provenit din mediul urban, fără diferențe semnificative între cele două grupuri. În grupul cu portaj SGB, 69,2% (27) dintre femei au provenit din mediul urban și 30,8% (12) din mediul rural, comparativ cu grupul femeilor nepurtătoare SGB,

unde 68,8% (66) femei erau din mediul urban și 31,3% (30) din mediul rural ($p = 0.956$). În ceea ce privește educația, în grupul SGB pozitiv, 43,6% (17) dintre femei aveau studii universitare, 46,2% (18) studii secundare, 7,7% (3) studii primare, iar 2,6% (1) femei nu aveau studii. În grupul SGB negativ, 53,1% (51) dintre femei aveau studii universitare, 37,5% (36) studii secundare, 6,3% (6) studii primare și 3,1% (3) nu aveau studii, fără diferențe semnificative statistice ($p = 0.768$). Statutul social al femeilor nu a influențat semnificativ prezența SGB. Cele mai multe paciente erau căsătorite, 94,9% (37) în grupul SGB pozitiv și 89,6% (86) în grupul SGB negativ. Necăsătorite au fost 5,1% (2) în grupul SGB pozitiv și 4,2% (4) femei în grupul SGB negativ. În concubinaj s-au aflat numai 6 (6,3%) femei din grupul SGB negativ ($\chi^2 = 2,580$ $p = 0.275$), Figura 4.1.

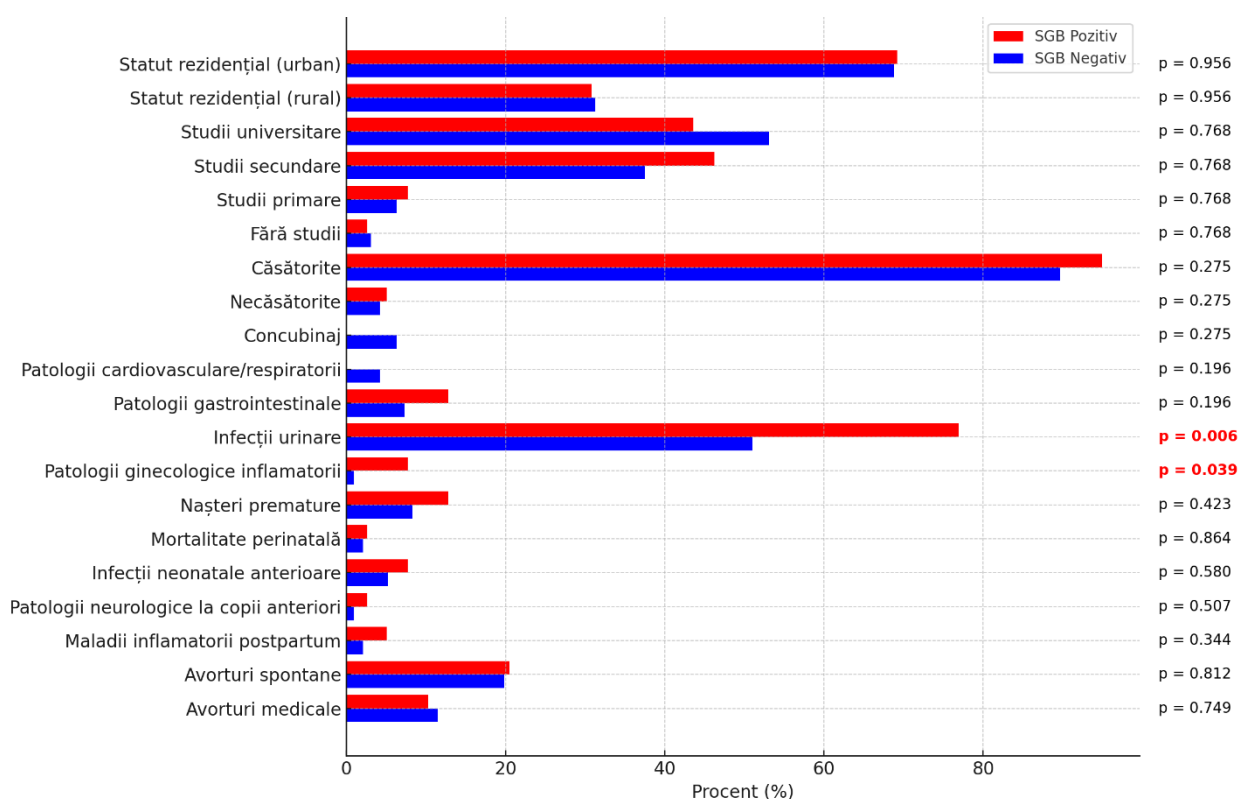


Figura 4.1. Asocierea factorilor socio-medicali cu portajul SGB la gravide

În ceea ce privește patologiile cardiovasculare (SCV) și respiratorii (AR), niciuna dintre femeile purtătoare de SGB nu a raportat astfel de afecțiuni, în timp ce în grupul SGB negativ, 4,2% (4) au avut aceste patologii ($p = 0.196$). Patologiile gastrointestinale (TGI) au fost raportate la 12,8% (5) dintre femeile SGB pozitive, comparativ cu 7,3% (7) femei din grupul celor SGB negative ($p = 0.196$). Un aspect semnificativ a fost identificat în cazul patologiilor tractului urinar

(TRU), unde 76,9% (30) dintre femeile purtătoare de SGB au avut astfel de antecedente, comparativ cu 51,0% (49) din grupul celor nepurtătoare ($p = 0.006$). Această diferență sugerează că istoricul infecțiilor urinare ar putea fi un factor declanșator.

Cele mai multe femei erau la prima sarcină, 46,2% (18) în grupul SGB pozitiv și 49,0% (47) în grupul negativ. La a doua sarcină se aflau 33,3% (13) femei purtătoare de SGB și 28,1% (27) nepurtătoare. Numărul nașterilor anterioare a fost similar între grupuri ($p = 0.428$). Cele mai multe paciente au avut o singură naștere, 64.1% (25) în grupul cu portaj SGB și 68.8% (66) femei fără portaj SGB. Nașterile multiple au fost mai puțin frecvente. Avorturile spontane au fost raportate la 20,5% (8) dintre femeile colonizate cu SGB și 19,8% (19) dintre cele necolonizate ($p = 0.812$). Nu este diferență între frecvența avorturilor medicale dintre grupul femeilor fără portaj SGB 11,5% (11) cazuri, față de grupul celor purtătoare în 10,3% (4) cazuri ($p = 0.749$).

Mortalitatea perinatală în antecedente a fost raportată de 2,6% (1) dintre femeile cu SGB pozitiv și 2,1% (2) din grupul negativ ($p = 0.864$). Nașterile premature în antecedente au fost mai frecvente în grupul purtătoarelor SGB, 12,8% (5), comparativ cu 8,3% (8) cazuri în grupul nepurtătoarelor ($p = 0.423$). Infecțiile neonatale anterioare au fost raportate de 7,7% (3) dintre femeile SGB pozitive și 5,2% (5) femei SGB negative ($\chi^2 = 0,370$, $p = 0,580$). Patologiile neurologice la copiii anteriori au fost înregistrate în 2,6% (1) cazuri în grupul SGB pozitiv și, respectiv, 1,0% (1) caz în grupul SGB negativ ($\chi^2 = 0,440$, $p = 0.507$). Maladiile inflamatorii postpartum au fost raportate de 2 (5,1%) dintre femeile purtătoare de SGB și de 2 (2,1%) din femeile nepurtătoare ($p = 0.344$). Patologiile ginecologice inflamatorii au fost mai frecvente în grupul SGB pozitiv, 7,7% (3), comparativ cu 1,0% (1) cazuri în grupul SGB negativ ($\chi^2 = 4,266$, $p = 0.039$), ceea ce poate sugera un posibil efect declanșator al unor infecții ginecologice pentru colonizarea cu SGB, Figura 4.1.

Per ansamblu statutul rezidențial, educația și statutul social al femeilor nu au avut un impact semnificativ asupra portajului cu SGB. Dintre patologiile generale doar antecedentele de infecții urinare au fost semnificativ mai frecvente în grupul SGB pozitiv ($p = 0.006$), ceea ce sugerează o posibilă interacțiune între flora tractului urinar și colonizarea vaginală cu SGB. La fel, patologiile ginecologice inflamatorii au fost mai frecvente în grupul SGB pozitiv ($p = 0.039$). Aceste rezultate sugerează că istoricul obstetrical și majoritatea patologiilor anterioare nu influențează portajul SGB, dar infecțiile urinare și ginecologice ar putea avea un impact asupra colonizării bacteriene.

4.2 Factorii de risc obstetrical din sarcina curentă și colonizarea maternă cu *Streptococ de Grup B*

Studiul a analizat o serie de factori prezenți în sarcina actuală care ar putea fi asociați cu colonizarea maternă cu *Streptococ de Grup B* (SGB), Figura 4.2.

Femeile purtătoare de SGB au prezentat un risc mai mare de întrerupere a sarcinii față de cele din grupul SGB negativ. 66.7% (26) dintre femeile purtătoare de SGB au fost diagnosticate cu risc de avort spontan, comparativ cu 39.6% (38) dintre cele nepurtătoare ($\chi^2 = 8,159$, $p = 0.004$), ceea ce sugerează o posibilă asociere între colonizarea cu SGB și un risc crescut de complicații în evoluția sarcinii. Aceste rezultate sunt susținute de studiul realizat de Verani et al., care a demonstrat că gravidele colonizate cu SGB au un risc semnificativ mai mare de avort spontan și complicații obstetricale severe, inclusiv naștere prematură [122].

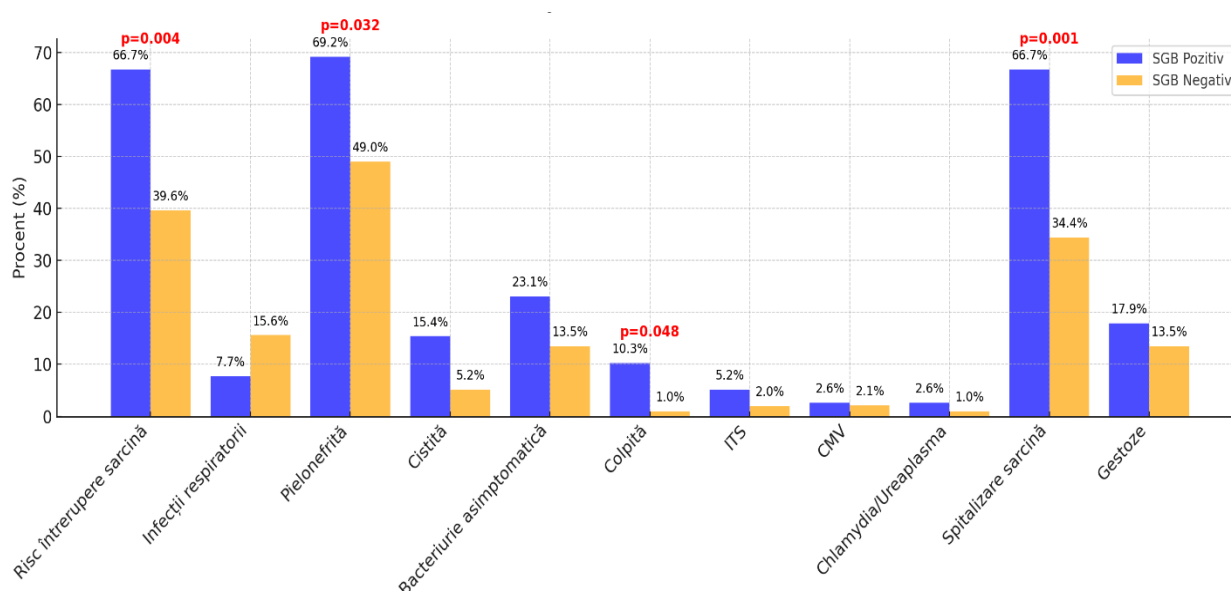


Figura 4.2. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din sarcină

Infecțiile respiratorii au fost mai frecvente în grupul SGB negativ. Doar 7.7% (3) dintre femeile purtătoare de SGB au avut o infecție respiratorie acută, comparativ cu 15.6% (15) din grupul celor nepurtătoare ($\chi^2 = 1,510$, $p = 0.219$), ceea ce indică faptul că infecțiile respiratorii nu sunt asociate direct cu portajul SGB. Un studiu realizat de Kwatra et al. în Africa de Sud nu a identificat o corelație între colonizarea cu SGB și prezența infecțiilor respiratorii materne,

concluzionând că aceste infecții sunt mai degrabă influențate de factori sezonieri și imunologici ai mamei [129].

Pielonefrita a fost mai frecventă la femeile SGB pozitive, fiind prezentă la 69.2% (27) dintre acestea, comparativ cu 49.0% (47) în grupul SGB negativ ($\chi^2 = 4,602$, $p = 0.032$), sugerând o posibilă legătură între infecțiile urinare severe și colonizarea cu SGB. Cistita a fost mai frecventă în grupul SGB pozitiv, fiind diagnosticată la 15.4% (6) dintre femei, față de 5.2% (5) dintre cele cu SGB negativ ($\chi^2 = 3,837$, $p = 0.050$), ceea ce ar putea sugera o legătură slabă între cistită și portajul SGB, Figura 4.2. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiul realizat de Simoes et al., care a identificat o prevalență crescută a infecțiilor tractului urinar la femeile colonizate cu SGB, considerându-le un factor de risc important pentru complicațiile neonatale [132].

Bacteriuria asimptomatică a fost raportată la 23.1% (9) dintre femeile purtătoare de SGB și la 13.5% (13) dintre cele nepurtătoare ($\chi^2 = 1,849$, $p = 0.174$). Un studiu efectuat de Foxman et al. (2015) în SUA a arătat că bacteriuria asimptomatică este mai frecventă la gravidele colonizate cu SGB, dar nu a putut confirma o relație directă între aceste două aspecte.

Dintre infecțiile genitale, colpita a fost mai frecventă la femeile cu portaj SGB pozitiv 10.3% (4) față de 1.0% (1) în grupul negativ ($\chi^2 = 9,602$, $p = 0.048$). Aceasta sugerează că anumite infecții vaginale ar putea fi asociate cu portajul SGB. Vulvovaginita a fost raportată la 10,3% (4) din femeile cu test SGB pozitiv și respectiv 10,4% (10) la femeile cu test SGB negativ ($\chi^2 = 8,580$, $p = 0,073$).

Infecțiile cu transmitere sexuală nu au avut o distribuție clar diferențiată între cele două grupuri. HIV/SIDA a fost raportat la 2.6% (1) dintre femeile SGB pozitive și 1.0% (1) dintre cele din grupul SGB negative, în timp ce sifilisul (LUES) a fost identificat doar la 2.6% (1) dintre femeile purtătoare ($\chi^2 = 2,943$, $p = 0.230$).

Dintre infecțiile specifice confirmate, citomegalovirusul (CMV) a fost prezent la 2.6% (1) dintre femeile purtătoare de SGB și 2.1% (2) din grupul nepurtătoarelor. Infecțiile cu Chlamydia și Ureaplasma au fost raportate la 2.6% (1) femei în grupul SGB pozitiv, comparativ cu 1.0% (1) femei în grupul negativ ($\chi^2 = 2,985$, $p = 0.394$). Rezultate similare au fost raportate de Berardi et al., care nu au identificat o corelație clară între bolile cu transmitere sexuală și portajul SGB la gravide [133].

Spitalizarea pe parcursul sarcinii a fost semnificativ mai frecventă la femeile purtătoare de SGB, fiind necesară în 66.7% (26) dintre cazuri, comparativ cu 34.4% (33) cazuri în grupul

nepurtătoarelor ($p = 0.001$), Figura 4.2. Această diferență indică faptul că femeile colonizate cu SGB au avut un risc mai mare de complicații care au necesitat internare.

Gestozele pe parcursul sarcinii au fost prezente la 17.9% (7) dintre femeile cu test SGB pozitiv și la 13.5% (13) femei cu test negativ, ($\chi^2 = 11,754$, $p = 0.514$).

Rezultatele acestui studiu indică faptul că portajul SGB este semnificativ asociat cu riscul de întrerupere a sarcinii ($p = 0.004$), pielonefrita ($p = 0.032$), colpita ($p = 0.048$) și spitalizarea în timpul sarcinii ($p = 0.001$). De asemenea, cistita a avut o semnificație statistică limită ($p = 0.050$). Aceste date sugerează că infecțiile urinare severe și vaginitele pot avea un rol în predispunerea la colonizarea cu SGB și că femeile colonizate sunt mai susceptibile la complicații obstetricale. În schimb, infecțiile respiratorii, bolile cu transmitere sexuală și alte infecții confirmate nu au avut o asociere evidentă cu portajul SGB. Date similare au fost raportate în literatura internațională, confirmând faptul că portajul SGB poate fi influențat de multiple variabile obstetricale și infecțioase, iar screening-ul și profilaxia adecvată rămân esențiale pentru prevenirea complicațiilor neonatale [122, 132, 133].

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

Studiul a analizat o serie de factori obstetrici și condițiile la naștere care ar putea influența colonizarea maternă cu Streptococ de Grup B (SGB). Printre aceștia se numără ruperea prematură a membranelor amniotice (RPMA), perioada alichidiană îndelungată, calitatea lichidului amniotic, prezența corioamnionitei, febra la naștere, tipul de naștere și alte complicații perinatale.

Ruperea prematură prelungită a membranelor (RPPA >12 ore) a fost mai frecventă la femeile cu purtătoare de SGB, fiind prezentă în 23.1% (9) din cazuri comparativ cu 18.8% (18) cazuri în grupul nepurtătoarelor ($\chi^2 = 0,325$, $p = 0.569$), Figura 4.3.

Ruperea prenatală a membranelor la termen (RPMT) a fost raportată la 15.4% (6) dintre gravidele purtătoare de SGB și la 18.8% (18) în grupul celor nepurtătoare ($\chi^2 = 0,215$, $p = 0.643$). Calitatea lichidului amniotic a variat între grupuri, cu un procent mai mare de lichid amniotic meconial la femeile cu SGB pozitiv, 15.4% (6), comparativ cu 5.2% (5) cazuri în grupul negativ. Lichidul amniotic de culoare verzuie a fost prezent în 10.3% (4) cazuri la femeile purtătoare de SGB și la 10.4% (10) cazuri la cele nepurtătoare ($\chi^2 = 5,517$, $p = 0.138$). Oligoamniosul a fost mai frecvent la femeile cu SGB pozitive, fiind diagnosticat la 7.7% (3) femei față de 2.1% (2) femei în grupul SGB negativ ($\chi^2 = 3,564$, $p = 0.168$). Febra la naștere a fost semnificativ mai frecventă la

femeile SGB pozitive, fiind prezentă la 12,8% (5) din cazuri, comparativ cu doar 1,0% (1) cazuri în grupul negativ ($\chi^2 = 9,060$, $p = 0.003$).

Corioamnionita și amnionita au fost mai frecvente la femeile SGB purtătoare, fiind raportate în 10.3% (4) din cazuri, comparativ cu 2.1% (2) în grupul celor nepurtătoare. Diferența a fost semnificativă statistic ($p = 0.037$), ceea ce sugerează o asociere între colonizarea cu SGB și riscul de infecții intrauterine. Nașterea rapidă a fost mai frecventă în grupul SGB pozitiv, înregistrându-se în 17.9% (7) dintre cazuri față de 9.4% (9) cazuri în grupul negativ. Nașterea prelungită a fost raportată la 10.3% (4) dintre femeile SGB pozitive și la 3.1% (3) dintre cele din grupul negativ ($p = 0.072$). Inducerea medicamentoasă a nașterii a fost raportată la 12.8% (5) dintre femeile purtătoare de SGB și la 10.4% (10) dintre cele nepurtătoare ($\chi^2 = 0,556$, $p = 0.757$).

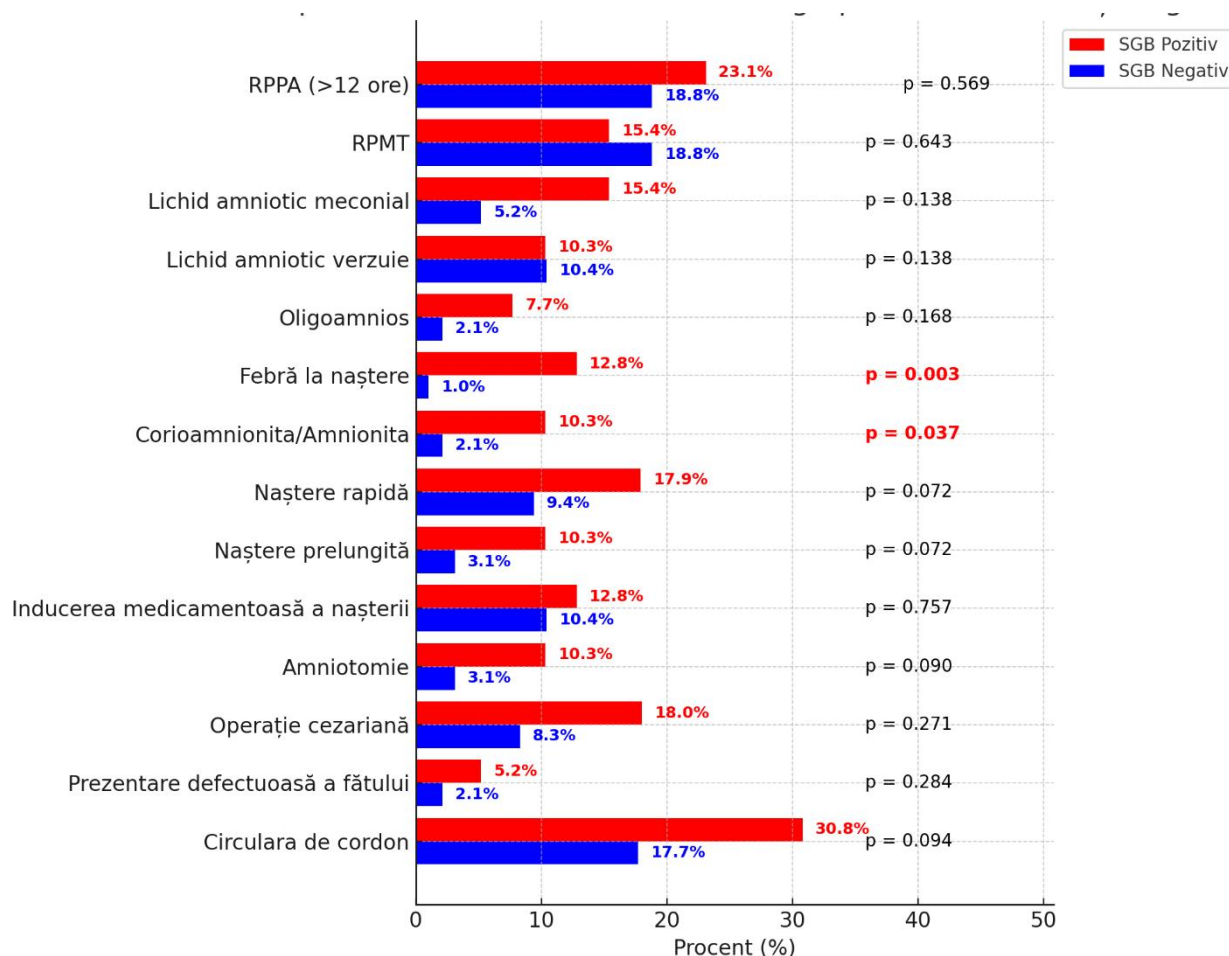


Figura 4.3. Asocierea portajului SGB cu factorii de risc obstetrical din naștere

Amniotomia a fost mai frecvent efectuată la femeile cu SGB pozitive, fiind realizată în 10,3% (4) dintre cazuri, comparativ cu 3,1% (7) cazuri în grupul SGB negativ ($\chi^2 = 2,869$, $p = 0.090$), Figura 4.3.

Operația cezariană a fost raportată la 18,0% (7) dintre femeile cu portaj SGB și la 8.3% (8) dintre cele fără portaj ($\chi^2 = 2,609$, $p = 0.271$). Prezentarea defectuoasă a fătului a fost raportată la 5.2% (2) dintre femeile cu portaj SGB și la 2.1% (2) femei fără portaj ($\chi^2 = 2,517$, $p = 0.284$). Circulara de cordon a fost mai frecventă în grupul SGB pozitiv, fiind raportată în 30.8% (12) dintre cazuri, comparativ cu 17.7% (17) cazuri în grupul negativ ($\chi^2 = 2,805$, $p = 0.094$).

Rezultatele studiului nostru confirmă asocierea colonizării cu Streptococ de grup B (SGB) cu complicațiile obstetrice, în special febra la naștere ($p = 0,003$) și corioamnionita ($p = 0,037$), susținând astfel datele din literatura internațională. Cercetările lui Turrentine et al. au evidențiat o asociere clară între colonizarea cu SGB și febra intrapartum și care a raportat un risc crescut de infecții intrauterine la gravidele colonizate cu SGB [130]. Deși RPPA și lichidul amniotic meconial au fost mai frecvente la femeile SGB pozitive, diferențele nu au fost semnificative statistic. Totuși, literatura sugerează că SGB poate complica gestionarea rupturii premature a membranelor, favorizând infecțiile intra-amniotice [131]. În concluzie, studiul nostru este în acord cu literatura internațională, subliniind importanța screeningului și a profilaxiei antibiotice la gravidele colonizate cu SGB pentru prevenirea complicațiilor materne și neonatale.

4.4 Spectrul bacterian al conținutului vaginal în contextul colonizării cu *Streptococcus agalactiae*

Studiul examinează asocierea dintre portajul cu Streptococ Grup B și prezența diverselor bacterii identificate în culturile vaginale la femeile gravide. Incidența maladiilor inflamatorii postpartum a fost semnificativ mai mare la femeile purtătoare de SGB (10.3%, $n=4$) comparativ cu cele nepurtătoare (0%, $n=0$), ($\chi^2 = 10.147$, $p = 0.001$). Prezența Streptococului B constituie un factor de risc pentru infecțiile postpartum (OR = 3.743, $p = 0.001$), justificând astfel administrarea de antibiotice profilactice în timpul nașterii. Studiile realizate în SUA și Europa au arătat că femeile gravide cu SGB prezintă o probabilitate mai mare de a dezvolta complicații postpartum, în special în absența profilaxiei antibiotice adecvate [36, 122].

Bacteriile Gram-negative au fost identificate la 20.5% ($n=8$) dintre femeile purtătoare de SGB, comparativ cu 9.6% ($n=9$) din grupul nepurtătoarelor, ($\chi^2 = 3.126$, $p = 0.077$), datele sugerează o posibilă tendință spre asociere. *E. Coli* a fost detectată la 20.5% ($n = 8$) dintre femeile cu SGB pozitive și 9.4% ($n = 9$) dintre cele SGB negative ($\chi^2 = 3,126$ $p = 0.077$). Enterobacter a fost prezent la 0% ($n=0$) din femeile purtătoare și 1% ($n = 1$) din cele nepurtătoare ($\chi^2 = 0,409$, p

= 0.522), Figura 4.4. Deci Streptococul de grup B nu este asociat în mod semnificativ cu bacteriile Gram-negative.

Cocii Gram-pozitivi au fost identificați în 20,5% (n = 8) de cazuri la purtătoarele SGB, comparativ cu 19,8% (n = 19) cazuri la nepurtătoare, fără diferență semnificativă statistic ($\chi^2 = 0.009$, p = 0.924). Dintre aceștia *Staphylococcus Epidermidis* a fost identificat în 12,8% (n = 5) cazuri din grupul pozitiv și 17.7% (n = 17) cazuri din grupul negativ (p = 0.279), *Staphylococcus Aureus* a fost notificat în 5.1% (n = 2) cazuri la femeile purtătoare de SGB și 0% (n = 0) cazuri la cele nepurtătoare. Diferența este semnificativă statistic (p = 0.025). *Enterococcus* a fost prezent în 2.6% (n = 1) cazuri în grupul SGB pozitiv și în 5.2% (n = 5) cazuri din grupul SGB negativ (p = 0.499).

Bacili gram-pozitivi au fost detectați în 10.3% (n = 4) cazuri la femeile purtătoare de SGB și 9.4% (n = 9) cazuri la nepurtătoare, fără diferență semnificativă statistic ($\chi^2 = 0.025$, p = 0.875), dintre aceștia *Corynebacterium* a fost identificat în 7.7% (n = 3) cazuri în grupul purtătoarelor și 5.2% (n = 5) din grupul nepurtătoarelor ($\chi^2 = 0.307$, p = 0.580) și *Lactobacillus* în 2.6% (n = 1) cazuri la femeile purtătoare și 4.2% (n = 4) cazuri la cele nepurtătoare ($\chi^2 = 0.200$, p = 0.655), Figura 4.4. Conform unui studiu efectuat în Canada, *Enterococcus* spp. și *Corynebacterium* spp. au fost izolate în mod frecvent în asociere cu SGB, deși nu au prezentat o semnificație clinică majoră în majoritatea cazurilor [134].

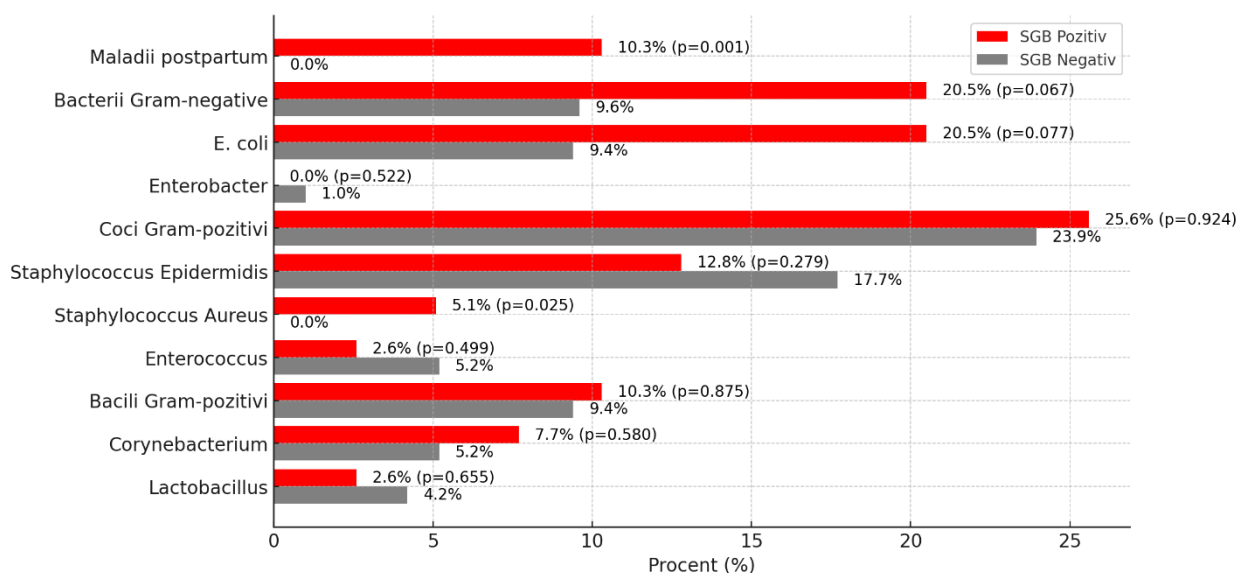


Figura 4.4. Peisajul microbial vaginal în loturile de studiu

4.5 Analiza antibiogramelor în contextul colonizării cu *Streptococcus agalactiae* și prezenței altor bacterii patogene

Analiza statistică și științifică a antibiogramelor asociate portajului de Streptococ B examinează sensibilitatea și rezistența bacteriilor în structura bacteriană la diferite clase de antibiotice. Astfel comparând eficacitatea antibioticelor între grupurile femeilor purtătoare și nepurtătoare de SGB, evaluăm următoarele diferențe semnificative statistice.

Beta-lactaminele, inclusiv penicilinele și cefalosporinele, sunt utilizate frecvent pentru tratamentul infecțiilor cu Streptococcus de grup B. În ceea ce privește penicilinele, Amoxicilina a prezentat sensibilitate similară între grupuri (purtătoare SGB: 14.3%, nepurtătoare SGB: 16.0%), fără semnificație statistică ($p = 0.743$). Ampicilina a avut rezultate comparabile cu amoxicilina ($p = 0.682$). Ampicilin sulbactam a demonstrat sensibilitate semnificativ mai mare la femeile purtătoare SGB (92.9% vs. 20.0%), cu o asociere puternică ($p < 0.001$).

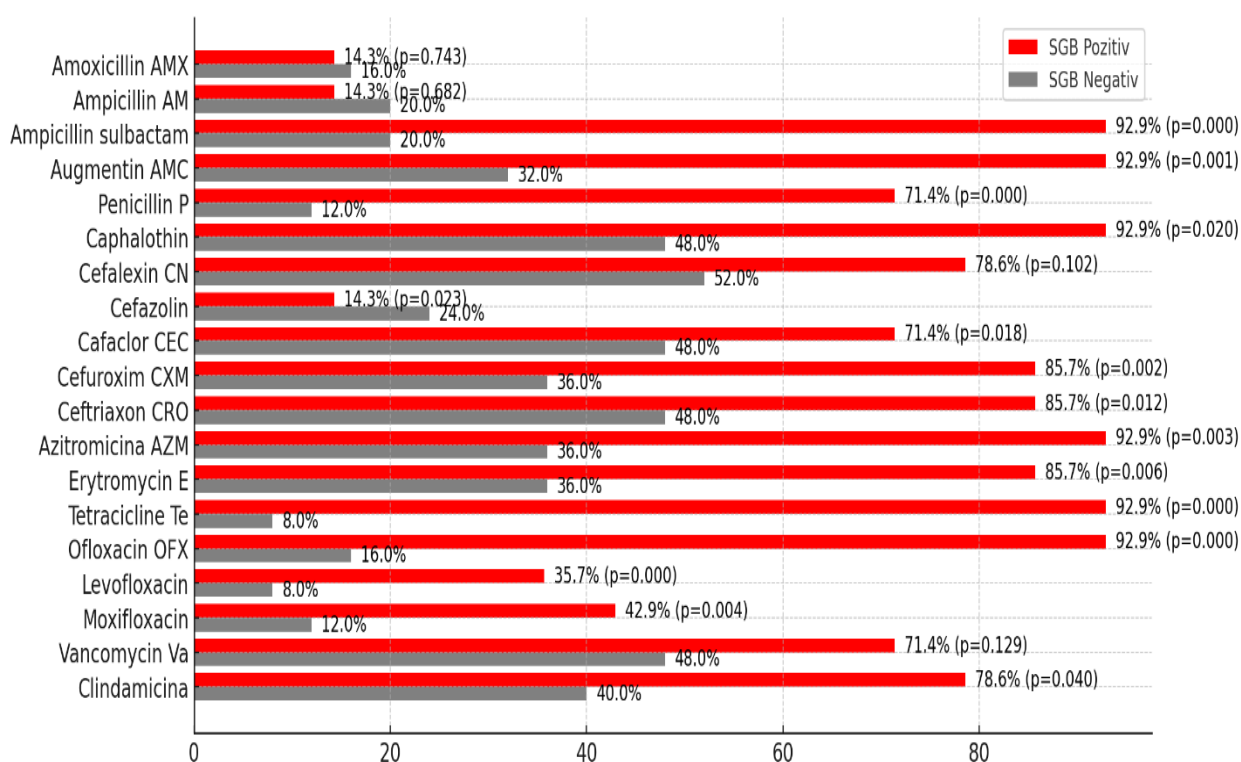


Figura 4.5. Analiza comparativă a sensibilității antibioticelor între grupurile femeilor purtătoare și nepurtătoare de SGB

Augmentin a arătat o diferență semnificativă statistic ($p = 0.001$), cu sensibilitate mai mare la purtătoarele de SGB (92.9% vs. 32.0%). Penicilina a fost semnificativ mai eficientă în grupul purtătoarelor de SGB ($p < 0.001$), cu o sensibilitate de 71.4% față de 12.0% la nepurtătoarele de SGB. În ceea ce privește cefalosporinele, Cefalexin a prezentat o sensibilitate mai mare la purtătoarele de SGB (78.6% vs. 52.0%), dar fără semnificație statistică ($p = 0.102$). Cefazolin a arătat o rezistență crescută în grupul nepurtătoarelor de SGB ($p = 0.023$). Cafaclor și Cefuroxim au fost mai eficiente la purtătoarele de SGB ($p < 0.05$), cu sensibilități de 71.4% și 85.7% față de 48.0% și 36.0% la femeile nepurtătoare de SGB. Ceftriaxon a indicat o diferență semnificativă ($p = 0.012$), cu sensibilitate mai mare la purtătoarele de SGB (85.7% vs. 48.0%), Figura 4.5. Macrolidele și lincosamidele sunt utilizate ca alternative la beta-lactamine, mai ales la pacienții alergici. Azitromicina a prezentat sensibilitate semnificativ mai mare la femeile cu portaj de SGB ($p = 0.003$). Eritromicina a demonstrat o asociere semnificativă ($p = 0.006$), cu sensibilitate crescută la purtătoarele de SGB (85.7% vs. 36.0%). Clindamicina a avut o diferență moderată, dar semnificativă ($p = 0.040$). Aceste rezultate indică faptul că macrolidele și lincosamidele au fost mai eficiente la pacientele purtătoare de SGB, justificând utilizarea lor ca opțiuni terapeutice.

Fluorochinolonele sunt antibiotice de rezervă, utilizate mai rar în tratamentul infecțiilor SGB. Ofloxacin și Levofloxacin au avut sensibilitate mai mare la purtătoarele de SGB ($p < 0.001$). Moxifloxacin a prezentat o asociere semnificativă ($p = 0.004$), cu sensibilitate mai mare la portajul de SGB (42.9% vs. 12.0%). Fluorochinolonele au fost mai eficiente la pacienții cu SGB pozitiv, dar utilizarea lor trebuie limitată pentru a preveni rezistența.

În ceea ce privește glicopeptidele și tetraciclinele, Vancomycin nu a prezentat diferențe semnificative între grupuri ($p = 0.129$). Tetraciclinele au avut o asociere semnificativă ($p < 0.001$), cu sensibilitate crescută la purtătoarele de SGB (92.9% vs. 8.0%). Vancomicina nu prezintă o asociere clară cu SGB, dar tetraciclinele au demonstrat o eficacitate mai mare în grupul purtătoarelor, Figura 4.5.

Rezultatele sugerează că penicilinele și cefalosporinele rămân prima linie de tratament pentru infecțiile asociate SGB, iar macrolidele și fluorochinolonele pot fi utilizate în cazuri selectate. Aceste date sunt în concordanță cu ghidurile CDC și ECDC privind managementul infecțiilor neonatale și materne cauzate de *Streptococcus* de grup B [135, 136].

4.6 Colonizarea maternă cu *Streptococcus agalactiae* și impactul asupra ariabilelor perinatale și stării nou-născutului

Cele 135 de femei au născut 27 (20%) de nou-născuți prematuri și 108 (80,0%) de nou-născuți la termen. În lotul femeilor purtătoare de SGB au prevalat nou-născuții la termen (87,2%), în timp ce nou-născuții prematuri au prevalat la mamele nepurtătoare de SGB în lotul 2 (22,9%). Analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative între cele două grupuri de studiu pentru parametrii antropometrici.

Astfel, greutatea medie la naștere a fost ușor mai mică la nou-născuții proveniți din mame cu portaj SGB (2925.9 ± 668.0 g) față de cei proveniți din mame nepurtătoare (2995.6 ± 814.0 g). În ceea ce privește lungimea la naștere, valorile medii au fost identice în cele două grupuri (49.2 cm). Nu există diferențe statistice semnificative între fete și băieți la mamele purtătoare față de cele nepurtătoare de SGB ($p = 0.571$), ceea ce indică faptul că portajul matern de SGB nu a avut o asociere evidentă cu sexul copilului, Tabelul 4.1.

Analiza statistică a asocierii dintre prematuritate și portajul Streptococului de grup B (SGB) nu a evidențiat o diferență semnificativă între grupurile studiate. În lotul de nou-născuți proveniți din mame cu test SGB pozitiv, 5 din 39 (12,8%) au fost prematuri, comparativ cu 22 din 96 (22,9%) în grupul nou-născuților proveniți din mame cu test SGB negativ. În total, prematuritatea a fost înregistrată la 27 din 135 de nou-născuți (20,0%) ($\chi^2 = 1,767$, $p = 0,184$, $F = 0,238$).

Tabelul 4.1.

Repartizarea copiilor născuți de femeile incluse în studiul portajului cu SGB

Caracteristicile studiate la nou-născuți	Lotul 1 Femei purtătoare de SGB		Lotul 2, Femei nepurtătoare de SGB		Total	
	N	%	N	%	N	%
Băieți	22	56.4%	49	51.0%	71	52.6%
Fete	17	43.6%	47	49.0%	64	47.4%
Prematuri 34 ⁺⁶ -37 s.g	5	12,8%	22	22,9%	27	20,0%
Maturi ≥ 37 s.g	34	87,2%	74	77,1%	108	80,0%
Greutate la naștere (g)	2925.9 ± 668.0		2995.6 ± 814.0		2975.6 ± 772.9	
Lungime la naștere (cm)	49.2 ± 3.66		49.2 ± 4.68		49.2 ± 4.4	
Total	39	100,0%	96	100,0%	135	100,0%

Conform Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [137] și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie [138], portajul SGB nu este considerat un factor de risc direct pentru prematuritate, dar poate contribui la infecții neonatale severe, în special dacă nașterea prematură este asociată cu ruperea prematură a membranelor sau corioamnionită. Un studiu realizat de Edwards et al. a evidențiat că portajul SGB nu crește semnificativ riscul de naștere prematură, dar poate influența severitatea complicațiilor neonatale, mai ales în absența profilaxiei antibiotice [139].

Distribuția nou-născuților cu restricție de creștere intrauterină (RDIU) în relație cu portajul de către mamele acestora de Streptococ de grup B (SGB) nu a evidențiat o diferență semnificativă între grupurile studiate. În total, RDIU a fost înregistrată la 6 din 135 de nou-născuți (4,4%). În lotul de nou-născuți proveniți din mame purtătoare de SGB, 3 din 39 de nou-născuți (7,7%) au fost diagnosticați cu RDIU față de 3 din 96 de nou-născuți (3,1%) în grupul provenit din mamele nepurtătoare de SGB. Testele statistice nu au identificat o asociere semnificativă între incidența RDIU în loturile de studiu ($\chi^2 = 1.362$, $p = 0.243$, $F = 0.355$), ceea ce sugerează că SGB nu influențează semnificativ dezvoltarea intrauterină. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile internaționale, astfel un studiu realizat de Melin et al. a analizat o cohortă mare de gravide și nu a identificat o corelație directă între portajul SGB și RDIU, sugerând că factorii placentari și genetici sunt mai importanți în dezvoltarea acestei complicații [140]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății [141] și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie [142], portajul SGB nu este un factor de risc independent pentru restricția de creștere intrauterină, însă poate contribui la inflamația placentară în cazul infecțiilor perinatale, cum ar fi corioamnionita sau ruptura prematură prelungită a membranelor.

Infecția cu Streptococcus de grup B (SGB) este una dintre cele mai frecvente cauze de complicații neonatale, putând conduce la pneumonie, sepsis sau alte afecțiuni cu impact major asupra morbidității și mortalității nou-născuților. Studiile internaționale [36, 122] au demonstrat că screeningul prenatal și administrarea de antibiotice profilactice scad incidența infecțiilor neonatale severe. Această analiză evaluează diferențele semnificative între nou-născuții expuși și cei neexpuși la SGB, examinând diverse complicații perinatale.

Evoluția favorabilă a fost înregistrată la 46.2% (18) dintre nou-născuții din grupul cu portaj de SGB și la 69.8% (67) dintre cei din grupul fără portaj de SGB, cu un total de 63.0% (85) din întregul lot și o asociere semnificativă statistic ($\chi^2 = 6.60$, $p = 0.001$). Rezultatele indică faptul că portajul de SGB la mame poate afecta prognosticul neonatal, reducând semnificativ șansa unei

evoluții favorabile. Aceste date sunt în concordanță cu studiile internaționale care arată că infecția neonatală cu SGB este asociată cu o rată mai mare de complicații la naștere [40].

Perioada de adaptare deficitară a fost prezentă la 17.9% (7) dintre nou-născuții din grupul mamelor cu portaj SGB și la nici un copil din grupul mamelor fără portaj, cu un total de 5.2% (7), ($\chi^2 = 18.04$, $p < 0.001$), ceea ce indică faptul că infecția cu SGB poate afecta tranziția la viața extrauterină, Figura 4.6.

Pneumonia congenitală a fost identificată la 28.2% (11) dintre nou-născuții din grupul cu portaj SGB matern și la 8.3% (8) dintre cei din grupul fără portaj SGB, cu un total de 14.07% (19) din numărul total de nou-născuți, ($\chi^2 = 8.98$, $p = 0.003$), ceea ce susține observațiile conform cărora infecția cu SGB crește riscul de pneumonie neonatală. Sepsisul neonatal a fost raportat la 7.69% (3) dintre nou-născuții din grupul cu portaj SGB și la 2.08% (2) dintre cei din grupul fără portaj, cu un total de 3.7% (5) din numărul total de nou-născuți ($\chi^2 = 2.45$, $p = 0.118$), ceea ce sugerează că, deși infecția cu SGB poate fi un factor de risc pentru sepsisul neonatal, diferențele observate în acest eșantion nu sunt suficient de puternice pentru a confirma o asociere clară.

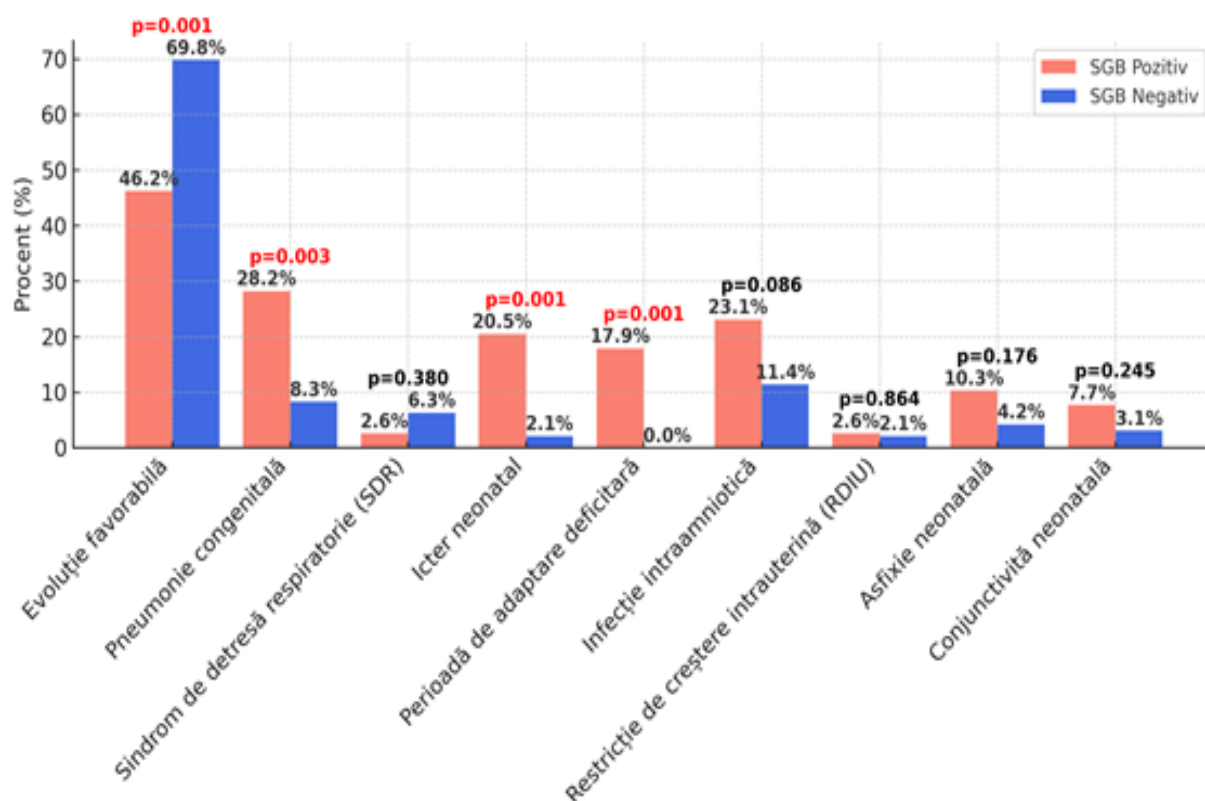


Figura 4.6. Compararea incidenței afecțiunilor neonatale în funcție de portajul de SGB la mamele acestora

Sindromul de detresă respiratorie neonatală (SDR) a fost prezent la 2.6% (1) dintre nou-născuții din mame purtătoare de SGB și la 6.3% (6) dintre cei în mame nepurtătoare de SGB, totalizând 5.2% (7) pe întregul lot ($\chi^2 = 0.76$, $p = 0.38$), ceea ce sugerează că infecția cu SGB nu este un determinant major al SDR, Figura 4.6.

Icterul neonatal a fost observat la 20.5% (8) dintre copiii născuți din mamele purtătoare de SGB și la 2.1% (2) dintre cei născuți de mamele nepurtătoare de SGB, cu un total de 7.4% (10) ($\chi^2 = 13.63$, $p < 0.001$), ceea ce sugerează o asociere clară între infecția cu SGB și un risc crescut de icter neonatal.

Infecția intraamniotică a fost diagnosticată la 23.1% (9) dintre femeile purtătoare de SGB și la 11.4% (11) dintre cele nepurtătoare de SGB, totalizând 14.8% (20) din întregul lot de studiu ($\chi^2 = 2.94$, $p = 0.086$), fiind necesare eșantioane mai mari pentru confirmare.

Asfixia neonatală a fost prezentă la 10.3% (4) dintre nou-născuții din mame cu portaj SGB și la 4.2% (4) dintre cei fără portaj SGB, cu un total de 5.9% (8) pe întregul lot de studiu ($\chi^2 = 1.83$, $p = 0.176$), ceea ce indică faptul că infecția cu SGB nu este un factor determinant major al asfixiei neonatale.

Conjunctivita neonatală a fost raportată la 7.7% (3) dintre nou-născuții de la mamele purtătoare de SGB și la 3.1% (3) dintre cei născuți de mamele nepurtătoare de SGB, totalizând 4.4% ($n=6$) din întregul studiu, ($\chi^2 = 1.35$, $p = 0.245$), ceea ce sugerează că conjunctivita neonatală nu este influențată semnificativ de prezența SGB, Figura 4.6.

Aceste date sugerează că infecția cu SGB este asociată semnificativ cu o rată mai mică de evoluție favorabilă ($p = 0.001$), o incidență crescută a pneumoniei congenitale ($p = 0.003$), icterului neonatal ($p < 0.001$) și dificultăților de adaptare postnatală ($p < 0.001$). În schimb, sindromul de detresă respiratorie, restricția de creștere intrauterină, asfixia și conjunctivita neonatală nu au fost asociate semnificativ cu prezența SGB. Aceste rezultate sunt susținute de literatura internațională, care subliniază impactul negativ al infecției cu SGB asupra prognosticului neonatal, evidențiind importanța screeningului și a profilaxiei antibiotice în timpul sarcinii [52, 102, 122].

4.7 Particularitățile hemoculturilor și antibiogramelor la nou-născuți în contextul colonizării materne cu *Streptococcus agalactiae*

Utilizarea antibioticelor ante- și intrapartum a fost semnificativ mai frecventă la femeile purtătoare de SGB în 71,8% (28) cazuri față de cele nepurtătoare în 50% (48) cazuri, ceea ce indică aplicarea ghidurilor de profilaxie antibiotică pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției. Se

confirmă o asociere statistic semnificativă între utilizarea antibioticelor și statusul SGB al gravidei, demonstrând că femeile purtătoare au fost semnificativ mai predispuse să primească tratament antibiotic ($\chi^2 = 5.354$, $p = 0.021$), Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2.

Ponderea femeilor pe loturile de studiu în funcție de administrarea antibioticelor

Antibiotice administrate	Lotul 1 Femei purtătoare de SGB		Lotul 2, Femei nepurtătoare de SGB		Total		χ^2	p
	N	%	N	%	N	%		
Da	28	71,8%	48	50,0%	76	56,3%	5,534	0,021
Nu	11	28,2%	48	50,0%	59	43,7%		
Total	39	100,0%	96	100,0%	135	100,0%		

Conform datelor, 69% (93) dintre femeile însărcinate au primit tratament cu cefalosporine de generația a 2-a, 18% (24) cu eritromicină și 13% (18) cu ampicilină sau peniciline. Alegerea antibioticelor nu s-a bazat pe sensibilitatea bacteriană individuală, ci a fost efectuată conform protocoalelor standard și disponibilității de medicamente. Utilizarea crescută a cefalosporinelor și macrolidelor în timpul sarcinii poate contribui la selecția tulpinilor bacteriene rezistente, în special la beta-lactamine, precum ampicilina și la aminoglicozide precum gentamicina.

Analiza hemoculturilor neonatale a confirmat absența bacteriemiei cu *Streptococcus agalactiae*, ceea ce sugerează că profilaxia antibiotică maternă a fost eficientă în prevenirea transmiterii verticale a acestui patogen. Cu toate acestea, au fost identificate alte microorganisme oportuniste, ceea ce ridică posibilitatea ca administrarea antibioticelor să fi contribuit la selecția unor bacterii rezistente.

Escherichia coli a fost prezentă în 5,13% (2) dintre cazurile din grupul nou-născuților din mame purtătoare de SGB, comparativ cu 1,04% (1) copil născuților din mame nepurtătoare de SGB, ceea ce sugerează că expunerea la antibiotice a putut influența selectarea acestui patogen. *Enterobacter spp.* a fost detectat doar în grupul nou-născuților din mame purtătoare de SGB în 2,56% (1) caz, iar *Klebsiella pneumoniae* doar în grupul nou-născuților din mame nepurtătoare de SGB în 1,04% (1) cazuri, ceea ce sugerează diferențe în etiologia infecțiilor neonatale între cele două grupuri, Figura 4.7.

Estimările indică faptul că femeile purtătoare de SGB au avut de 2,5 ori mai multe șanse să primească antibiotice față de cele nepurtătoare de SGB (OR = 2,54, 95% CI: 1,13 – 5,68).

În același timp, nou-născuții din grupul mamelor purtătoare de SGB au avut un risc crescut de infecții bacteriene cu patogeni oportuniști, precum *Escherichia coli* și *Enterobacter spp.*

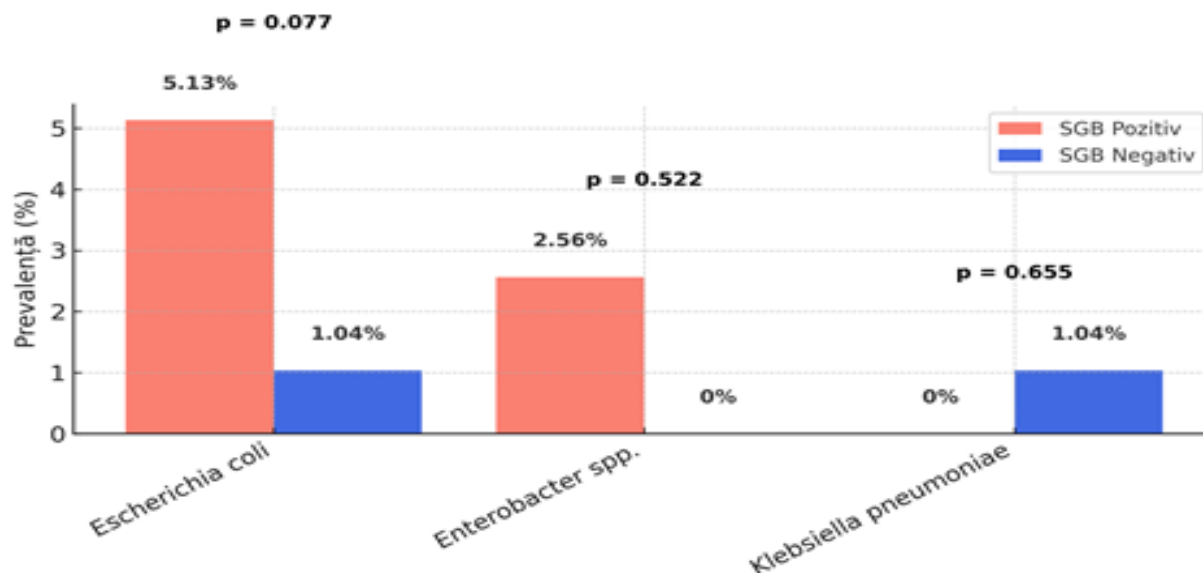


Figura 4.7. Germenii patogeni izolați din hemoculturile nou-născuților în funcție de statutul portajului matern cu SGB

Aceste date sunt în concordanță cu studiile internaționale care sugerează că utilizarea grupei penicilinelor și cefalosporinelor pentru profilaxia SGB poate favoriza infecțiile neonatale cu *E. coli* rezistentă la antibiotice, mai ales la prematuri. Profilaxia antibiotică maternă a fost eficientă în prevenirea bacteriemiei cu SGB, dar utilizarea antibioticelor a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor neonatale cu *Escherichia coli* și *Enterobacter spp.*. Lipsa unei diferențe semnificative statistic între prezența microorganismelor și statusul SGB sugerează că alți factori, precum prematuritatea, antibioterapia maternă sau condițiile neonatale, ar putea influența colonizarea bacteriană mai mult decât statusul SGB al mamei.

Rezultatele antibiogramelor arată că majoritatea tulpinilor de microorganisme izolate din hemoculturile nou-născuților sunt sensibile la cefalosporinele de generația a treia (Cefotaxim, Ceftriaxon) și fluorochinolone (Ciprofloxacin). Astfel 97% dintre tulpinile izolate sunt sensibile la Cefotaxim și Ceftriaxon, confirmând eficacitatea acestora în tratamentul sepsisului neonatal. Totodată 97% dintre tulpinile izolate sunt sensibile Ciprofloxacina, cu toate că utilizarea fluorochinolonei este limitată la nou-născuți datorită riscurilor pentru cartilajul de creștere.

Rezistența la ampicilină și gentamicină este observată în 7.6% dintre cazuri, ceea ce indică necesitatea prudenței în utilizarea acestor antibiotice ca primă linie de tratament. Aceasta sugerează că utilizarea crescută a cefalosporinelor în sarcină poate favoriza apariția unor tulpini cu sensibilitate redusă la beta-lactamine ($\chi^2 = 1.247$, $p = 0.536$ pentru ampicilină). De asemenea, utilizarea frecventă a eritromicinei în sarcină poate contribui la selecția tulpinilor rezistente la aminoglicozide. Toate tulpinile testate au fost sensibile la Vancomicină, Netilmicină și Amikacină, indicând faptul că aceste antibiotice pot fi utilizate ca terapii de rezervă pentru infecțiile neonatale severe.

Colonizarea maternă cu SGB nu influențează direct profilul bacterian al hemoculturilor neonatale, dar utilizarea empirică a cefalosporinelor și eritromicinei în timpul sarcinii poate contribui la dezvoltarea rezistenței la ampicilină și gentamicină în cazul nou-născuților. Sensibilitatea ridicată la cefalosporine de generația a 3-a (Cefotaxim, Ceftriaxon) confirmă eficacitatea acestora în tratamentul infecțiilor neonatale severe. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura internațională, care subliniază că utilizarea frecventă a cefalosporinelor și macrolidelor în sarcină influențează emergența rezistenței antimicrobiene la nou-născuți și poate compromite eficiența antibioticelor de primă linie, precum ampicilina și gentamicina [52, 122].

Figura 4.8. ilustrează profilul general al sensibilității și rezistenței la antibiotice la nou-născuți. Se observă o sensibilitate ridicată la asemenea antibiotice precum: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacina, Vancomicină, Amikacină și Netilmicină (97-100%) pe fundal de o rezistență scăzută sau absentă pentru aceste antibiotice. Antibioticele precum Ampicilina și Cefazolina prezintă un nivel mai ridicat de rezistență (7.6% și 5.1%), ceea ce necesită o monitorizare atentă pentru utilizarea lor eficientă.

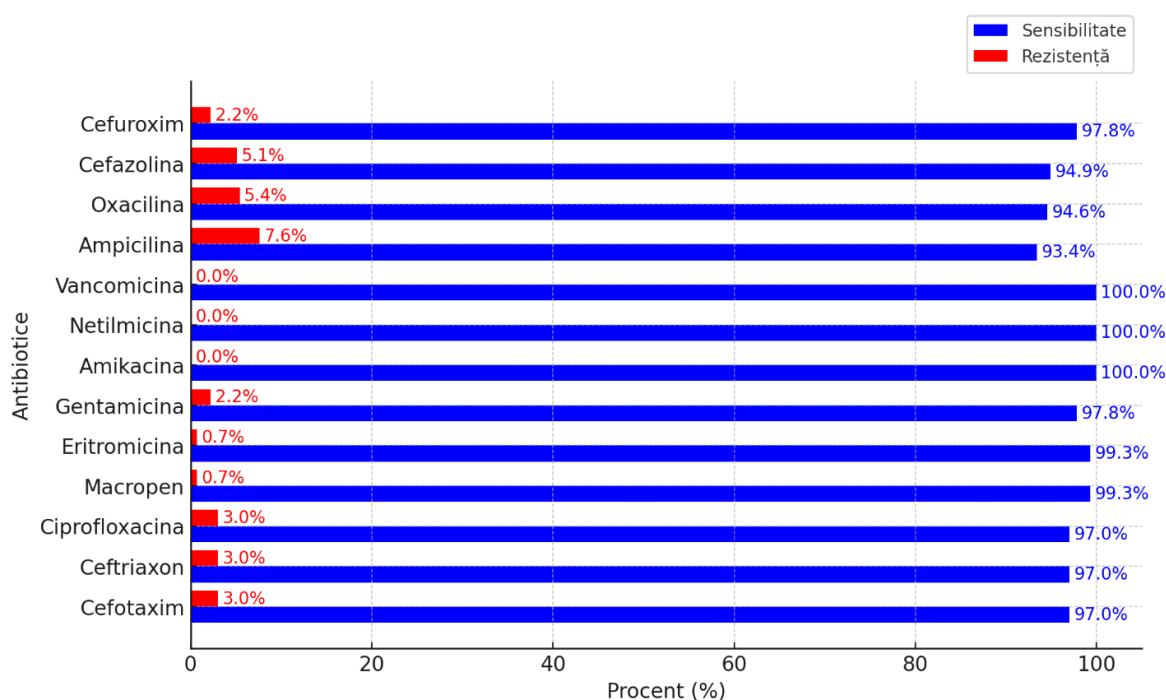


Figura 4.8. Profilul sensibilității și rezistenței la antibiotice la nou-născuți

Rezultatele hemoculturilor neonatale care nu au detectat prezența Streptococului de grup B, în ciuda colonizării materne confirmate, pot fi explicate prin mai mulți factori clinici și științifici susținuți de literatura internațională. Aceste date evidențiază succesul strategiilor de prevenție și anumite limitări ale diagnosticului bacteriologic.

Profilaxia antibiotică intrapartum este un factor determinant pentru absența SGB în hemoculturile nou-născuților. Administrarea de antibiotice gravidelor pozitive pentru SGB, conform ghidurilor internaționale CDC și NICE [143, 144], reduce semnificativ riscul transmiterii verticale și al sepsisului neonatal precoce, având o eficiență documentată de peste 80%. Această măsură preventivă explică prevenirea bacteriemiei neonatale și absența SGB în hemoculturi. Timpul scurt de expunere joacă, de asemenea, un rol important. Transmiterea verticală a SGB depinde de durata expunerii fătului la canalul de naștere colonizat. Trăvialiul scurt sau administrarea profilaxiei antibiotice la timp limitează expunerea fătului, reducând probabilitatea colonizării și bacteriemiei. Studiile arată că ruperea prelungită a membranelor (>18 ore) este un factor de risc major, însă este posibil ca această condiție să nu fi fost prezentă în cazurile analizate [145]. Sistemul imunitar neonatal contribuie și el la absența SGB în hemoculturi. Unii nou-născuți colonizați pot să nu dezvolte bacteriemie, colonizarea fiind limitată la tractul respirator sau gastro-intestinal. Literatura internațională confirmă că nu toți nou-născuții expuși la SGB dezvoltă infecții sistemice, acest lucru fiind influențat de imunitatea maternă transferată pasiv [146].

Competiția bacteriană este un alt factor explicativ. Prezența altor bacterii patogene, cum

ar fi *E. coli*, poate domina flora bacteriană în infecțiile neonatale. Deși analiza hemoculturilor arată o prevalență a *E. coli* ($\chi^2 = 0.766$, $p = 0.381$), literatura internațională [147] arată că, în situațiile de coinfecție, *E. coli* poate fi mai agresivă decât SGB, mai ales la prematuri. Limitările metodologice ale culturii bacteriene sunt importante. Detectarea bacteriilor în hemocultură depinde de volumul de sânge recoltat și de momentul recoltării. În cazurile în care infecția este subclinică sau bacteriemia este tranzitorie, concentrațiile de bacterii pot fi insuficiente pentru a fi detectate. Deși hemoculturile nu au identificat SGB, asocierea acestuia cu condițiile clinice semnificative rămâne bine documentată [147].

Corioamniotita ($\chi^2 = 4.362$, $p = 0.037$) și febra maternă ($\chi^2 = 9.600$, $p = 0.003$, OR = 13.971, 95% CI: 1.575–123.894) sunt semnificativ asociate cu infecțiile intraamniotice și riscul crescut de transmitere verticală a SGB. Aceste constatări subliniază importanța monitorizării gravidelor putrătoare și utilizarea profilaxiei antibiotice intrapartum pentru a preveni infecțiile neonatale severe. Concluzionând, absența SGB în hemoculturile neonatale reflectă succesul intervențiilor profilactice, eficiența sistemului imunitar neonatal și limitările tehnice ale diagnosticului. Datele susțin implementarea riguroasă a ghidurilor internaționale [143, 144], confirmând că administrarea de antibiotice și monitorizarea atentă a factorilor de risc sunt esențiale pentru reducerea complicațiilor perinatale.

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

Streptococcus agalactiae este un agent patogen Gram-pozitiv, frecvent asociat cu complicații perinatale și neonatale. Colonizarea vaginală cu SGB, detectată la aproximativ 10-30% dintre gravide conform literaturii internaționale [143], este principala sursă de infecții neonatale timpurii. Colonizarea vaginală cu SGB reprezintă un factor de risc semnificativ pentru transmiterea verticală, având consecințe critice asupra morbidității neonatale. Studiul de față a relevat o prevalență crescută a infecțiilor severe asociate cu SGB, incluzând pneumonia intrauterină (25.6%) și icterul neonatal (20.5%) .

Deși literatura internațională subliniază eficiența lactobacteriilor în prevenirea colonizării cu SGB, nu există studii publicate care să investigheze acest fenomen în Republica Moldova. Totuși, un studiu recent publicat în jurnalul *Pathogens* a demonstrat că *Lactobacillus crispatus* poate preveni colonizarea vaginală cu SGB la femeile gravide, confirmând rolul protector al lactobacteriilor

asupra sănătății perinatale. Aceste rezultate sugerează că menținerea unei microbiote vaginale echilibrate poate fi esențială în reducerea riscurilor de infecții neonatale severe [148].

Flora vaginală normală, dominată de *Lactobacillus* spp., joacă un rol crucial în menținerea homeostaziei microbiene și prevenirea colonizării patogene. *Lactobacillus acidophilus* este bine cunoscut pentru producerea de metaboliți antimicrobieni precum acidul lactic, peroxidul de hidrogen și bacteriocinele, care contribuie la inhibarea microorganismelor oportuniste. În acest context, obiectivul studiului este evaluarea efectului antagonist al *L. acidophilus* asupra GBS în condiții controlate.

Cercetarea interacțiunii antagoniste dintre *Lactobacillus acidophilus* și SGB relevă că toate cele 39 de culturi de GBS au prezentat zone clare de inhibiție în jurul blocurilor cu *L. acidophilus*, cu un diametru mediu de 12 mm (± 1.2 mm), indicând un efect antagonist semnificativ. Distribuția diametrelor zonelor de inhibiție a variat între 10 mm și 14.5 mm, ceea ce sugerează o diferență minoră între sensibilitatea izolatele de *S. agalactiae* la efectele antimicrobiene ale lactobacililor. Compararea rezultatelor între diferite izolate a arătat o tendință uniformă de inhibare, confirmând că activitatea lactobacililor nu este limitată la anumite tulpini de *S. agalactiae*, ci are un efect generalizat asupra streptococilor de grup B, Foto. 4.1.

Analiza statistică a evidențiat diferențe minore, dar nu semnificative, între izolatele de *S. agalactiae* în ceea ce privește sensibilitatea la efectul antimicrobian al *L. acidophilus* ($p = 0.087$). Se remarcă faptul că izolatele de SGB cu expresie intensă a hemolizinei au avut zone de inhibiție ușor mai mari, ceea ce ar putea indica o sensibilitate crescută la compușii antimicrobieni produși de *L. acidophilus*.

Activitatea antimicrobiană a *L. Acidophilus* a corelat și cu pH-ul mediului. Astfel în experimentele suplimentare, s-a observat că acidifierea mediului prin activitatea metabolică a lactobacililor a contribuit la inhibiția *S. agalactiae*. Măsurătorile pH-ului în jurul blocurilor de *L. acidophilus* au arătat o scădere medie la 4.3 ± 0.2 , comparativ cu pH-ul de 6.5 în zonele fără blocuri de lactobacili. Această scădere a pH-ului pare să fie un mecanism important de inhibare, deoarece *S. agalactiae* este mai puțin capabil să se multiplice în condiții de aciditate crescută.



Fotografia 4.1. Zone de inhibiție în jurul blocurilor SGB suprapuse cu *L. acidophilus*, diametrul mediu de 12 ± 1.2 mm

În cadrul studiului s-au testat trei tulpini diferite de *L. acidophilus* pentru a determina dacă efectul inhibitor este specific unei tulpini sau generalizat. Toate tulpinile au prezentat activitate antimicrobiană, dar o tulpină în particular (LAC-3) a generat zone de inhibiție semnificativ mai mari ($p = 0.031$), cu diametre de până la 14.5 mm. Această variabilitate sugerează că anumite tulpini de *L. acidophilus* au un efect inhibitor mai puternic decât altele, probabil datorită nivelului de secreție al bacteriocinelor.

Pentru validarea rezultatelor, testul blocurilor suprapuse a fost comparat cu metoda clasică a difuziei pe disc, în care suspensia de *L. acidophilus* a fost filtrată și aplicată pe discuri absorbante. Zona de inhibiție generată de filtratul de lactobacili a fost în medie de 9.3 mm, confirmând că secrețiile lactobacililor conțin substanțe antimicrobiene active. Totuși, metoda blocurilor suprapuse a arătat zone de inhibiție mai mari ($p < 0.05$), sugerând că interacțiunea fizică directă dintre bacterii joacă un rol important în mecanismul inhibitor.

Rezultatele acestui studiu arată că inhibarea creșterii SGB de către *L. acidophilus* a fost semnificativă ($p < 0.01$), ceea ce confirmă potențialul probiotic al lactobacililor în reglarea microbiotei vaginale și prevenirea colonizării cu Streptococ de grup B.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu studiile internaționale [147, 149], care subliniază importanța lactobacteriilor în prevenirea disbiozei vaginale. Studiile anterioare au

demonstrat că dezechilibrul microbian poate favoriza colonizarea cu SGB, crescând riscul de complicații neonatale precum pneumonia intrauterină și prematuritatea.

În concluzie, studiul confirmă că *L. acidophilus* are un efect antagonist puternic asupra *S. agalactiae*, prin inhibiția directă a creșterii acestuia, joacă un rol protector în microbiota vaginală și poate contribui la reducerea riscului de colonizare cu SGB. Introducerea probioticelor vaginale pe bază de lactobacili în strategiile de prevenție a colonizării cu SGB ar putea fi o alternativă complementară la antibiotice, mai ales în cazul femeilor gravide cu risc crescut. Monitorizarea colonizării cu SGB și evaluarea microbiotei vaginale în timpul sarcinii pot fi utile pentru identificarea factorilor care favorizează dezechilibrul microbian și creșterea riscului de infecții neonatale.

Concluzii la Capitolul 4:

1. Rezultatele acestui studiu arată că factorii socio-demografici precum statutul rezidențial, educația și statutul social nu au avut un impact semnificativ asupra colonizării cu SGB ($p > 0.05$). Acest lucru sugerează că colonizarea cu SGB este mai degrabă influențată de factori biologici și medicali individuali.
2. Analiza istoricului medical a evidențiat o asociere semnificativă a colonizării cu SGB cu infecțiile tractului urinar (ITU) ($p = 0.006$) și cu patologii ginecologice inflamatorii ($p = 0.039$), ceea ce sugerează că prezența unor disbioze urinare ar putea facilita colonizarea vaginală cu acest patogen, precum și faptul că inflamațiile cronice ale tractului genital pot favoriza persistența și multiplicarea SGB în flora vaginală.
3. Femeile colonizate cu SGB au avut un risc crescut de întrerupere a sarcinii (66.7% vs. 39.6%, $p = 0.004$), ceea ce indică o posibilă influență a acestei bacterii asupra instabilității sarcinii și riscului de avort spontan și poate fi un factor de risc pentru complicații fetale și nașteri premature.
4. Infecțiile urinare severe, în special pielonefrita, sunt semnificativ asociate cu SGB, aceasta fiind semnificativ mai frecventă la femeile purtătoare de SGB (69.2% vs. 49.0%, $p = 0.032$), confirmând legătura dintre infecțiile urinare severe și colonizarea cu SGB. Cistita a atins un prag limită de semnificație statistică ($p = 0.050$), sugerând că și infecțiile urinare inferioare pot contribui la colonizarea vaginală cu acest patogen.

5. Vaginitele, în special colpita, pot contribui la colonizarea cu SGB, în grupul femeilor purtătoare de SGB colpita a fost semnificativ mai frecventă (10.3% vs. 1.0%, $p = 0.048$), ceea ce indică o posibilă interacțiune între disbioza vaginală și colonizarea cu SGB.
6. Rezultatele acestui studiu confirmă asocierea colonizării cu SGB cu complicații obstetricale semnificative, în special febră la naștere ($p = 0.003$) și corioamnionită ($p = 0.037$). Aceste date susțin ghidurile internaționale și evidențiază importanța unui management obstetrical personalizat pentru gravidele colonizate cu SGB. Totodată, RPPA și lichidul amniotic meconial, deși nesemnificative statistic în acest studiu, rămân factori de risc importanți pentru infecțiile neonatale și ar trebui gestionate cu atenție, deoarece poate favoriza infecțiile intra-amniotice.
7. Infecțiile postpartum sunt semnificativ mai frecvente la femeile colonizate cu SGB, cu o incidență de 10.3% ($p = 0.001$), confirmând faptul că prezența SGB reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea infecțiilor postpartum, ceea ce justifică necesitatea profilaxiei antibiotice intrapartum pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale.
8. Lipsa unei asocieri între SGB și bacteriile Gram-pozitive non-patogene (*Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*) sugerează că SGB nu alterează semnificativ flora vaginală normală, dar poate facilita colonizarea cu patogeni oportuniști precum *Staphylococcus aureus*, care a fost detectat exclusiv la femeile SGB pozitive (5.1% vs. 0%, $p = 0.025$). Coinfecțiile bacteriene, a arătat că bacteriile Gram-negative, inclusiv *Escherichia coli*, au fost izolate mai frecvent în grupul SGB pozitiv (20.5% vs. 9.6%), însă fără o diferență statistic semnificativă ($p = 0.077$).
9. Beta-lactaminele rămân esențiale în tratamentul infecțiilor cu SGB la femeile însărcinate ($p = 0,001$), iar macrolidele și lincosamidele sunt alternative viabile pentru pacienții alergici ($p = 0,006$). Fluorochinolonele și tetraciclonele prezintă sensibilitate crescută ($p = 0,004$), dar utilizarea lor trebuie limitată conform recomandărilor internaționale. Studiul evidențiază importanța realizării antibiogramelor individualizate pentru alegerea optimă a terapiei antibiotice în sarcină și prevenirea complicațiilor neonatale asociate cu infecțiile SGB.
10. Studiul nostru confirmă că SGB nu influențează direct nașterea prematură sau RDIU, dar poate juca un rol în complicațiile neonatale în cazul infecțiilor perinatale asociate. 12.8% dintre nou-născuții proveniți din mame purtătoare de SGB au fost prematuri, comparativ cu 22.9% dintre cei din grupul femeilor nepurtătoare ($\chi^2 = 0.767$, $p = 0.184$). Aceste date sunt susținute de literatura internațională (Edwards et al., 2019; CDC, 2021; ACOG, 2020), care subliniază că deși SGB nu determină direct prematuritatea, poate influența severitatea complicațiilor

neonatale, mai ales în prezența altor factori de risc obstetricali, cum ar fi ruptura prematură a membranelor și corioamnionita.

11. Nou-născuții proveniți din mame colonizate cu SGB au prezentat un risc semnificativ crescut de pneumonie congenitală ($p = 0.003$), icter neonatal ($p < 0.001$) și dificultăți de adaptare postnatală ($p < 0.001$) și susțin ipoteza că expunerea la SGB în perioada perinatală poate contribui la o tranziție neonatală dificilă și la o vulnerabilitate crescută la infecții și alte complicații postnatale. Totodată, sepsisul neonatal ($p = 0.118$), SDR ($p = 0.38$), RDIU ($p = 0.864$), asfixia neonatală ($p = 0.176$) și conjunctivita neonatală ($p = 0.245$) nu au fost semnificativ asociate cu portajul matern de SGB, fiind posibil influențați de alte variabile obstetricale și neonatale.
12. Rezultatele acestui studiu confirmă că profilaxia antibiotică administrată ante- și intrapartum gravidelor colonizate cu SGB a fost eficientă în prevenirea bacteriemiei neonatale cu *Streptococcus agalactiae*. Niciun nou-născut din acest studiu integral nu a prezentat infecție confirmată cu SGB, ceea ce validează aplicarea protoalelor standardizate de prevenire a transmiterii verticale a acestui patogen.
13. Profilaxia antibiotică maternă previne eficient infecțiile neonatale cu SGB, dar poate favoriza infecțiile cu patogeni oportuniști precum *Escherichia coli* (5.13% vs. 1.04%) și *Enterobacter spp.* (2.56% vs. 0%), deși diferențele nu au atins semnificație statistică ($p > 0.05$). Aceste date sunt în concordanță cu literatura internațională, care subliniază că profilaxia antibiotică, în special utilizarea penicilinelor și cefalosporinelor, poate favoriza selecția tulpinilor rezistente de *E. coli* la nou-născuți, crescând astfel riscul de infecții neonatale în contextul unui dezechilibru al microbiotei materno-fetale.
14. Sensibilitatea ridicată la cefalosporine de generația a 3-a susține utilizarea acestora în tratamentul infecțiilor neonatale, dar este necesară o abordare judicioasă a antibioterapiei pentru a minimiza emergența rezistenței antimicrobiene. Ampicilina și gentamicina, utilizate frecvent ca tratament empiric neonatal, prezintă un procent de rezistență care trebuie monitorizat, subliniind necesitatea testării sensibilității bacteriene înainte de inițierea tratamentului.
15. Rezultatele studiului pe antagonism demonstrează că *Lactobacillus acidophilus* exercită un efect antagonist semnificativ asupra *Streptococcus agalactiae* (SGB), inhibând creșterea acestuia prin mecanisme multiple, inclusiv scăderea pH-ului vaginal, producerea de bacteriocine și generarea de peroxid de hidrogen ($p < 0.01$). Aceste date sugerează că echilibrul microbiotei vaginale joacă un rol esențial în prevenirea colonizării cu SGB, iar utilizarea

probioticele vaginale pe bază de lactobacili ar putea reprezenta o strategie complementară promițătoare pentru reducerea riscului de colonizare maternă și a complicațiilor neonatale asociate.

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

Infecțiile neonatale constituie una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate în rândul nou-născuților prematuri, având implicații majore asupra dezvoltării și supraviețuirii acestora. Vulnerabilitatea crescută a prematurilor la infecții se datorează imaturității sistemului lor imunitar, deficiențelor barierei epiteliale intestinale și cutanate, precum și expunerii la factori de risc intrauterini care pot influența statusul infecțios al nou-născutului încă din perioada prenatală. În ciuda progreselor semnificative din domeniul neonatologiei, infecțiile intrauterine rămân o provocare majoră, având un impact considerabil asupra evoluției clinice și a prognosticului acestor pacienți.

Conform literaturii internaționale, infecțiile neonatale sunt printre principalele cauze de morbiditate și mortalitate în unitățile de terapie intensivă neonatală, afectând în special nou-născuții prematuri și cei cu greutate mică la naștere. Studii realizate de World Health Organization [1] și Centers for Disease Control and Prevention [143] au evidențiat faptul că infecțiile neonatale sunt responsabile pentru peste 15% dintre decesele neonatale la nivel global, iar prematuritatea este un factor de risc major în acest context.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății [141], INDP sunt responsabile pentru o proporție semnificativă a cazurilor de sepsis neonatal precoce, iar incidența acestora este mai mare în cazul nou-născuților cu greutate mică la naștere și vârstă gestațională redusă [1]. Studiile epidemiologice recente au demonstrat că aceste infecții sunt frecvent asociate cu colonizarea materno-fetală cu agenți patogeni precum *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* și *Ureaplasma spp.*, care pot fi transmise transplacentar sau în timpul travaliului [94].

Factori materni precum corioamniotita, ruptura prematură de membrane și infecțiile tractului genital sunt considerați factori de risc majori pentru dezvoltarea infecțiilor intrauterine și, implicit, pentru complicațiile neonatale. Corioamniotita, o inflamație a membranelor corionice și amniotice cauzată de infecția bacteriană ascendentă, este asociată cu un risc crescut de naștere prematură și afectare sistemică a fătului. Studiile arată că prezența corioamniionitei determină o creștere semnificativă a incidenței sepsisului neonatal precoce, encefalopatiei hipoxico-ischemice și a sindromului de detresă respiratorie la nou-născut [151].

Prevenția și managementul infecțiilor intrauterine necesită o abordare complexă, incluzând screeningul prenatal, utilizarea profilactică a antibioticelor în cazurile selectate, monitorizarea parametrilor inflamatori fetal și neonatali și optimizarea protocoalelor terapeutice bazate pe dovezi. Studiile internaționale au evidențiat că administrarea repetată sau de lungă durată a antibioticelor în timpul sarcinii poate influența negativ microbiomul fetal, favorizând dezechilibre ale răspunsului imun neonatal și predispunând nou-născutul la infecții severe [152]. De asemenea, utilizarea excesivă a antibioticelor poate duce la selecția unor tulpini bacteriene rezistente, ceea ce complică ulterior managementul terapeutic al infecțiilor neonatale [153]. În plus, intervențiile obstetricale, cum ar fi inducerea precoce a nașterii în cazurile de corioamnionită severă, pot reduce semnificativ riscul de complicații neonatale severe [154].

Prematurii reprezintă categoria de nou-născuți cu risc înalt pentru infecții neonatale cu debut precoce. Diagnosticul infecțiilor intrauterine reprezintă o provocare deoarece prezentarea clinică este nespecifică, maladiile pot progresa rapid și semnele inițiale adesea sunt similare cu cele ale hipoglicemiei, hipotermiei sau detresei respiratorii.

În acest capitol vom caracteriza acțiunea determinantilor infecțioși din anamnestical matern, perioada sarcinii și nașterii asupra manifestărilor pe sisteme de organe la nou-născutul prematur cu INDP, precum și în unele patologii infecțioase.

5.1 Factori demografici, istoricul obstetrical și multiparitatea

Studiul de față investighează influența diferiților factori materni aferenți infecției neonatale. Nu există diferențe statistice semnificative pe vârstă dintre mamele nou-născuților care au realizat INDP ($27,71 \pm 6,86$ ani) față de mamele copiilor care nu au realizat INDP ($26,91 \pm 6,21$ ani), $F 0,493$, $p = 0,484$.

Rezultatele indică faptul că domiciliul matern în mediul rural este semnificativ asociat cu un risc crescut de infecție neonatală. Conform datelor, 80% dintre nou-născuții infectați provin din mediul rural, comparativ cu 39.71% dintre cei din mediul urban ($\chi^2 6.137$, $p = 0.013$). Aceste rezultate sugerează că accesul limitat la îngrijire prenatală și condițiile socio-economice precare contribuie la vulnerabilitatea crescută către infecții a nou-născuților din mediul rural, fiind susținute și de literatura internațională [155].

De asemenea nu se atestă diferență dintre numărul mediu de sarcini în antecedentele mamelor pe loturile de studiu: $2,23 \pm 1,77$ în lotul 1 față de $2,24 \pm 1,66$ în lotul 2 ($F 0,000$, $p = 0,988$),

precum și numărul mediu de nașteri: $1,69 \pm 0,95$ în lotul 1 față de $1,57 \pm 0,98$ în lotul 2 ($F 0,501$, $p = 0,480$), Figura 5.1.

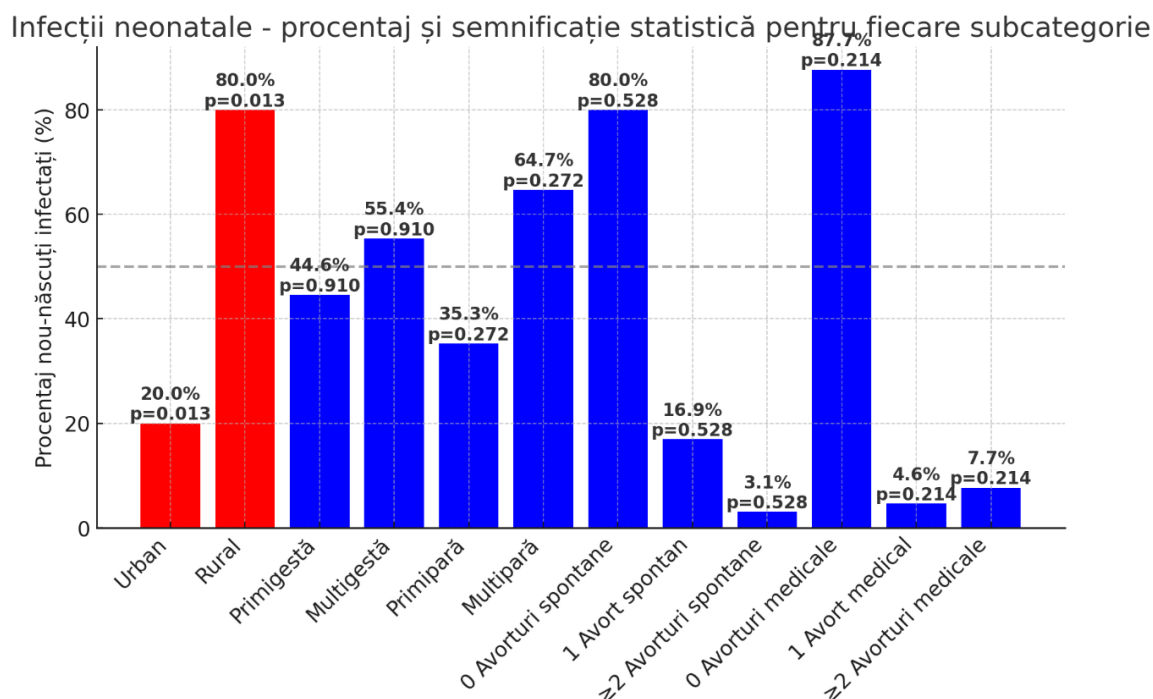


Figura 5.1. Caracteristici demografice și anamnestice materne în loturile de studiu

Analiza statistică nu a evidențiat o asocierie semnificativă între numărul de sarcini și riscul de infecție neonatală ($\chi^2 0,013$, $p = 0.910$). Distribuția cazurilor arată că 29 (44.62%) dintre nou-născuții cu realizarea infecției provin din mame primigeste, iar 36 (55.38%) copii din mame multigeste. Cu toate acestea, studiile internaționale sugerează că femeile primigeste pot avea un risc mai mare de complicații infecțioase perinatale, posibil datorită imaturității răspunsului imun matern [156]. Totodată, 36 (55,38%) dintre nou-născuții cu infecții față de 44 (64,71%) copii fără infecții au fost din mame primipare, iar 29 (44,62%) din nou-născuții prematuri cu infecții față de 24 (35,29%) copii fără infecții au fost din mame multipare ($\chi^2 1,205$, $p = 0.272$), Figura 5.1. Literatura de specialitate indică, însă, că femeile multipare pot prezenta un risc crescut de colonizare bacteriană și inflamație intrauterină, ceea ce ar putea influența susceptibilitatea la infecțiile neonatale [157].

Istoricul de avorturi spontane ($\chi^2 1,276$, $p = 0.528$) și medicale ($\chi^2 3,081$, $p = 0.214$) nu a evidențiat o asocierie semnificativă cu riscul de infecție neonatală. Cu toate acestea, incidența infecțiilor a fost mai mare în rândul nou-născuților proveniți din mame cu două sau mai multe avorturi medicale (7.69%), comparativ cu cei ai căror mame nu au avut avorturi medicale (5.88%).

Literatura sugerează că antecedentele obstetricale pot influența echilibrul microbiotei vaginale și susceptibilitatea la infecții intrauterine [158].

5.2 Evoluția sarcinii și nașterii la mamele nou-născuților din loturile de studiu

5.2.1. Complicațiile infecțioase în sarcină ca determinanți ai infecțiilor neonatale

Cercetarea evidențiază o asocierie semnificativă între complicațiile infecțioase în sarcină și riscul de infecție neonatală. Conform datelor studiului arată că 55 (41,35%) femei au prezentat complicații infecțioase în timpul sarcinii, față de 78 (58,65%) femei fără asemenea complicații. În lotul nou-născuților care au realizat infecții intrauterine 40 (61,54%) copii au provenit din mame cu complicații infecțioase față de 25 (38,46%) copii din mame fără complicații infecțioase. Viceversa, în lotul nou-născuților care nu au realizat INDP 53 (77,94%) copii proveneau din mame fără complicații infecțioase în sarcină față de 15 (22,06%) copii din mame cu asemenea complicații, Figura 5.2. Am stabilit o asocierie semnificativă între complicațiile infecțioase materne și infecțiile neonatale (χ^2 21.358, $p < 0.001$), ceea ce confirmă impactul acestor factori asupra sănătății perinatale.

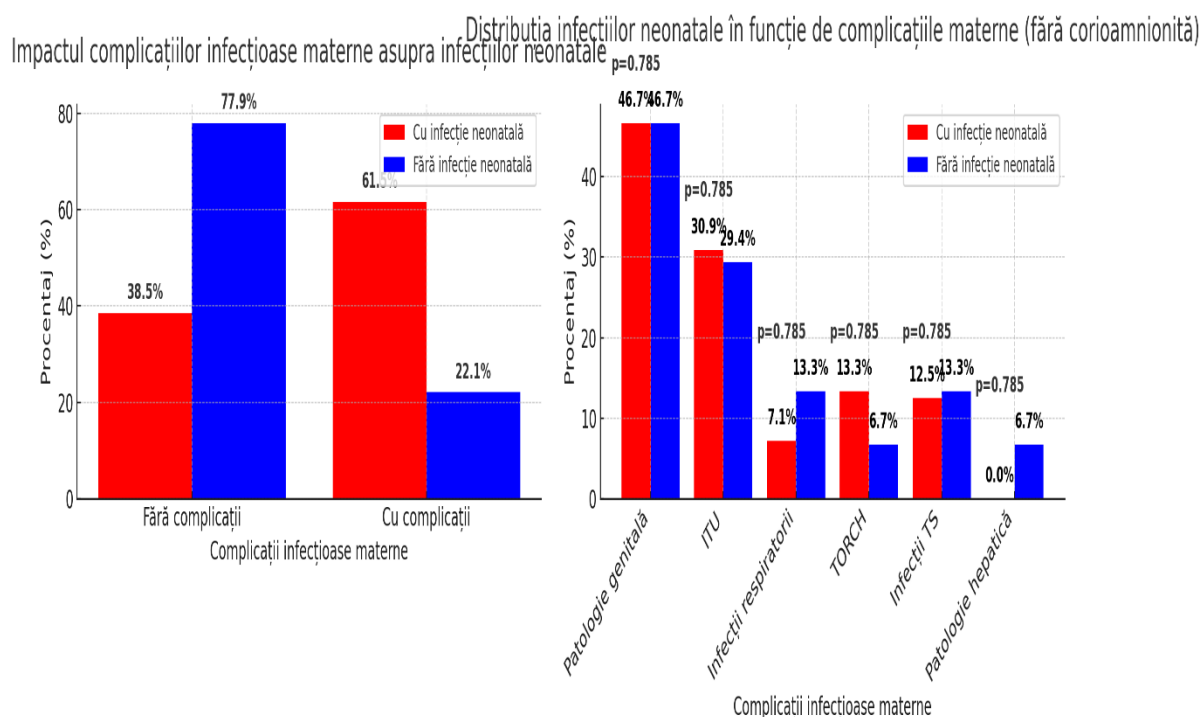


Figura 5.2. Distribuția complicațiilor infecțioase materne în loturile de studiu

Este recunoscut că infecțiile tractului urinar și patologiiile genitale reprezintă cele mai frecvente complicații în sarcină, contribuind la riscuri obstetricale și neonatale. De asemenea, infecțiile TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes) sunt asociate cu anomalii congenitale severe și complicații obstetricale majore. Un studiu publicat de Racicot și Mor în 2017 analizează modul în care infecțiile virale afectează sarcina și dezvoltarea fetală, evidențiind că unele virusuri pot infecta direct fătul în anumite momente ale gestației, rezultând în defecte congenitale severe sau pierderea sarcinii [159].

Conform studiului nostru, dintre complicațiile infecțioase materne, cele mai frecvente sunt patologiiile genitale în 47.50% (19 femei) cazuri și infecțiile tractului urinar în 30% (12 femei) cazuri, urmate de infecțiile cu transmitere sexuală în 12.5% (5 femei) cazuri. Infecțiile respiratorii, sindromul TORCH și alte patologii sunt mai puțin frecvente, fiecare reprezentând sub 7% din cazuri, Figura 5.2. Cu toate acestea, analiza statistică nu evidențiază o diferență semnificativă între tipurile specifice de infecții materne și infecția neonatală (χ^2 3.952, $p = 0.785$), sugerând că impactul asupra fătului este mai degrabă determinat de severitatea și persistența infecției decât de tipologia acesteia.

Analiza raportului de șanse (OR = 5.653, IC 95%: 2.643-12.094) indică creșterea riscului de dezvoltare a infecției neonatale la nou-născuții proveniți din mame cu complicații infecțioase în sarcină. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care evidențiază legătura dintre infecțiile materne și creșterea riscului de sepsis neonatal și alte complicații severe, în special la nou-născuții prematuri [160].

5.2.2. Complicațiile infecțioase materne din naștere în loturile de studiu

Analiza factorilor de risc pentru infecția intrauterină la nou-născut indică o asociere semnificativă cu RPPA, corioamniotita și modul de naștere.

Durata medie a RPPA în lotul 1 a fost de $98,42 \pm 96,81$ ore față de $64,24 \pm 47,60$ ore în lotul 2, ceea ce are suport statistic (F 4,117, $p = 0,045$). Per ansamblu la 93 (69,92%) din femei nașterea s-a complicat cu RPPA față de 40 (30,08%) femei la care punga amniotică a rămas intactă. Conform datelor studiului, 52 (80%) dintre nou-născuții cu infecție intrauterină, față de 41 (60,29%) din nou-născuții care nu au realizat INDP, provin de la mame cu RPPA ($\chi^2 = 6.137$, $p = 0.013$). RPPA crește riscul dezvoltării infecției intrauterine (OR = 2.634, 95% CI: 1.210 - 5.735), fiind un factor de risc confirmat în literatura internațională [161], Figura 5.3.

Corioamniotita a fost prezentă la 16 (12.03%) femei pe întregul eșantion, cu o prevalență mai mare la mamele nou-născuților cu infecție intrauterină - 13 (20%) față de 3 (4.41%) mame ale nou-născuților care nu au realizat INDP (χ^2 7.631, $p = 0.006$). Riscul infecției intrauterine crește în prezența corioamniotitei (OR = 5.417, 95% CI: 1.466 - 20.20), un rezultat susținut de studiile internaționale care evidențiază rolul bacteriilor *Ureaplasma* și *Mycoplasma* în patogeniza infecțiilor neonatale [162].

Hipertermia maternă prepartum a fost prezentă la 8 (6.02%) dintre femei, cu o distribuție similară între 4 (6.15%) mame ale copiilor cu infecție intrauterină și 4 (5.88%) mame ale nou-născuților fără infecție (χ^2 0.004, $p = 0.948$). Hipertermia maternă prepartum crește riscul de realizare a infecției intrauterine (OR = 1.049, 95% CI: 0.251 - 4.382), confirmând studiile care indică febra maternă mai degrabă ca un marker al inflamației sistemice decât ca un factor causal direct [163].

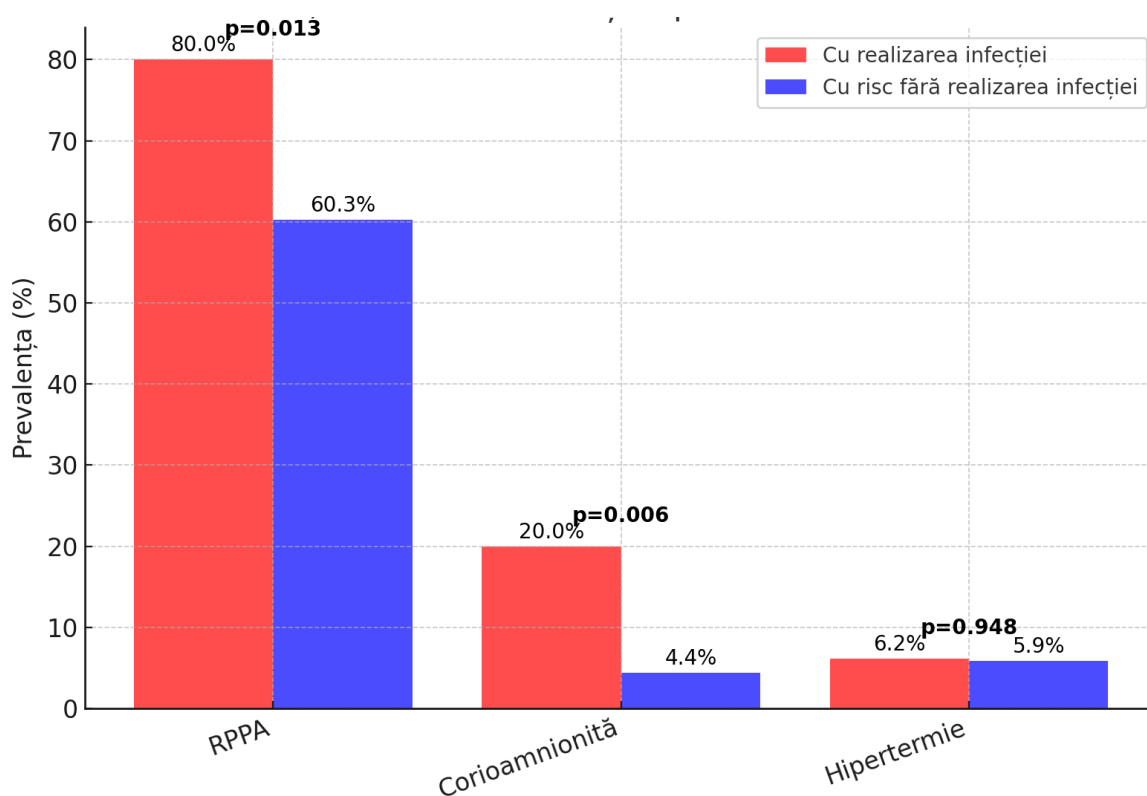


Figura 5.3. Distribuția factorilor de risc infecțios în naștere în loturile de studiu

Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării RPPA și corioamniotitei pentru reducerea riscului de infecție intrauterină la nou-născut, conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății [164]. De asemenea, deși modul de naștere nu a demonstrat o influență directă

asupra riscului de infecție intrauterină, acesta trebuie evaluat în contextul general al factorilor obstetrici și infecțioși.

5.2.3 Administrarea antibioticelor în sarcină și naștere și asocierea cu infecția neonatală cu debut precoce

Utilizarea antibioticelor în sarcină și naștere este o practică frecventă în prevenirea și tratarea infecțiilor materne. Cu toate acestea, impactul acestora asupra nou-născutului este o preocupare clinică majoră, deoarece expunerea la antibiotice ante- și intrapartum poate influența microbiota neonatală și răspunsul imun timpuriu.

Trebuie de menționat că pe întregul eșantion 86 (64,7%) din femei au administrat antibiotice în timpul sarcinii. Utilizarea antibioticelor în sarcină a fost mai frecventă în grupul mamelor ai căror nou-născuți au avut INDP confirmată, fiind administrată la 75,38% (49 cazuri) femei, comparativ cu 54,4% (37 cazuri) dintre mamele nou-născuților fără INDP ($p = 0.028$). Pe de altă parte, 24,62% (16 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP nu au primit antibiotice, față de 42,65% (29 cazuri) de mame ale nou-născuților din grupul fără INDP. Aceste date sugerează că administrarea antibioticelor este mai frecventă în cazul mamelor ai căror nou-născuți au avut infecție intrauterină confirmată, Figura 5.4.

În ceea ce privește tipul de antibiotic utilizat, s-a constatat că cefalosporinele de generația 1-2 au fost cele mai frecvent administrate în ambele grupuri, fiind utilizate la 61,22% (30 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 58,97% (23 cazuri) dintre mamele nou-născuților fără INDP. Macrolidele (eritromicina) au fost utilizate la 32,65% (16 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 28,21% (11 cazuri) din grupul fără INDP. Beta-lactaminele au fost cel mai puțin utilizate, fiind administrate la 6,12% (3 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 12,82% (5 cazuri) dintre cele ale nou-născuților fără INDP. Rata șansei de a fi nevoie de prescrierea antibioticelor în sarcină a fost reprezentată de $OR = 3.008$, $IC\ 95\%: 1.397-6.475$.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile internaționale, care subliniază importanța administrării profilaxiei antibiotice la gravidele cu risc crescut de infecție intrauterină pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale.

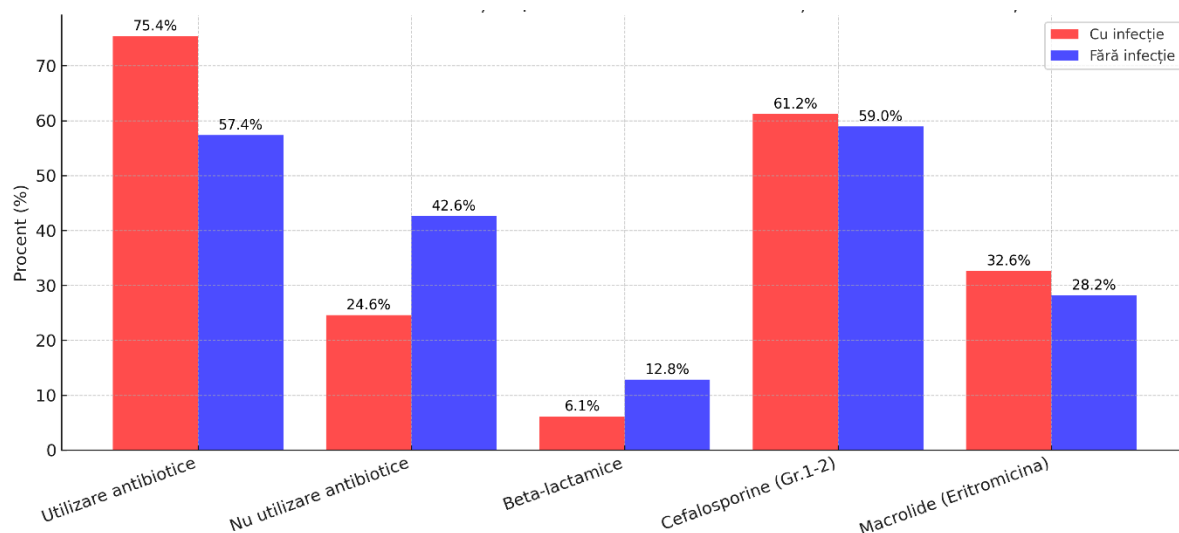


Figura 5.4. Utilizarea intrapartum a antibioticelor în loturile de studiu

Un studiu efectuat de Puopolo et al. a demonstrat că utilizarea antibioticelor antepartum și intrapartum la gravidele cu infecții perinatale reduce semnificativ riscul de sepsis neonatal și complicații postpartum [165]. De asemenea, Tita et al. au raportat că utilizarea cefalosporinelor la gravidele cu corioamnionită reduce semnificativ riscul de infecții materne și neonatale comparativ cu alte clase de antibiotice [166].

În ceea ce privește tipul de antibiotic utilizat, s-a constatat că cefalosporinele de generația 1-2 au fost cele mai frecvent administrate în ambele grupuri, fiind utilizate la 61,22% (30 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 58,97% (23 cazuri) dintre mamele nou-născuților fără INDP. Macrolidele (eritromicina) au fost utilizate la 32,65% (16 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 28,21% (11 cazuri) din grupul fără INDP. Beta-lactaminele au fost cel mai puțin utilizate, fiind administrate la 6,12% (3 cazuri) dintre mamele nou-născuților cu INDP și la 12,82% (5 cazuri) dintre cele ale nou-născuților fără INDP. Rata șansei de a fi nevoie de prescrierea antibioticelor în sarcină a fost reprezentată de OR = 3.008, IC 95%: 1.397-6.475.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile internaționale, care subliniază importanța administrării profilaxiei antibiotice la gravidele cu risc crescut de infecție intrauterină pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale. Un studiu efectuat de Puopolo et al. a demonstrat că utilizarea antibioticelor antepartum și intrapartum la gravidele cu infecții perinatale reduce semnificativ riscul de sepsis neonatal și complicații postpartum [165]. De asemenea, Tita et al. au raportat că utilizarea cefalosporinelor la gravidele cu corioamnionită reduce semnificativ riscul de infecții materne și neonatale comparativ cu alte clase de antibiotice [166].

Datele studiului privind administrarea antibioticelor intrapartum atestă o frecvență mai înaltă la mamele ale căror nou-născuți au dezvoltat infecție neonatală (49 - 75.38%) față de cele ale nou-născuților fără infecție (39 - 57.35%) (χ^2 4.827, $p = 0.028$), Figura 5.4. Rata șanseii de a fi nevoie de a prescrie antibiotice în naștere este reprezentată de OR = 2.277, 95% CI: 1.085 - 4.779. Acest rezultat sugerează o posibilă corelație între expunerea neonatală la antibiotice maternelle și susceptibilitatea la infecții, aspect susținut și de literatura internațională [167].

În ceea ce privește clasele de antibiotice utilizate intrapartum pe întregul eșantion de femei, Cefalosporinele de Generația 1-2 au fost cele mai frecvent administrate (60.23%), urmate de macrolide (30.68%) și Beta-lactamice (9.09%), fără suport statistic între clasele de antibiotice administrate în naștere și riscul de infecție neonatală ($p = 0.541$), Figura 5.4. Aceste date sunt în concordanță cu recomandările internaționale, care subliniază necesitatea utilizării restrictive a antibioticelor intrapartum pentru a preveni dezechilibrele microbiotei neonatale și apariția infecțiilor oportuniste [168].

Studiile recente sugerează că utilizarea antibioticelor în naștere poate altera microbiota intestinală neonatală, afectând dezvoltarea sistemului imun și crescând susceptibilitatea la infecții ulterioare [169]. În plus, expunerea precoce la antibiotice poate fi asociată cu riscuri pe termen lung, inclusiv enterocolită necrozantă și afecțiuni inflamatorii cronice [170].

Totodată, aceste rezultate evidențiază necesitatea unei abordări prudente în administrarea antibioticelor intrapartum, conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății [171], care subliniază importanța utilizării acestora doar în cazurile justificate clinic, pentru a minimiza efectele adverse asupra nou-născuților.

5.3 Caracteristicile generale ale nou-născuților prematuri din loturile de studiu

În acest sub-capitol vom prezenta caracteristicile de bază ale nou-născuților prematuri, precum și vom detalia particularitățile manifestărilor infecțioase pe sisteme și organe, dar și în unele patologii infecțioase congenitale.

Supraviețuirea neonatală este influențată de mulți factori de risc, printre care prematuritatea, greutatea mică la naștere și infecțiile neonatale [172] și naționale [2].

Greutatea, talia, perimetrul cranian și perimetrul toracic sunt semnificativ mai mici la nou-născuții infectați, indicând o asocierie puternică între acești factori și riscul de infecție neonatală. Valorile reduse ale indicilor antropometrici reflectă impactul negativ al infecției intrauterine asupra creșterii fetale și prematurității. Acești parametri nu sunt factori cauzali ai infecției, ci mai degrabă

indicatori ai unei vulnerabilități crescute, datorită imaturității sistemului imun, rezervelor metabolice reduse și funcției de barieră alterate, Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1.

Distribuția parametrilor antropometrici ai nou-născuților din loturile de studiu

Parametru	Lot copii cu infecții		Lot copii fără infecții		Total		χ^2 , p
	Media	Devierea sigmală	Media	Devierea sigmală	Media	Devierea sigmală	
Greutatea (g)	1413,86	548,91	1895,32	558,24	1660,02	602,18	25,12; 0,000
Talia (cm)	40,57	4,55	42,93	4,18	41,81	4,50	9,27; 0,003
Perimetrul cranian (cm)	27,60	3,02	29,61	2,34	28,68	2,85	15,57; 0,000
Perimetrul toracic (cm)	25,76	3,21	27,69	2,80	26,81	3,14	11,32; 0,001

Studiile internaționale arată că nou-născuții cu greutate sub 1500 g sunt de 3-5 ori mai predispuși la infecții intrauterine, comparativ cu cei cu greutate mai mare. Această vulnerabilitate se explică prin imaturitatea sistemului imun, care limitează răspunsul inflamator eficient, și bariera cutaneo-mucoasă subțire, ce facilitează pătrunderea agenților patogeni. În plus, rezerva metabolică redusă afectează capacitatea de luptă împotriva infecțiilor, crescând riscul de complicații severe [173].

Pe întregul eșantion 13 (9,77%) nou-născuți prematuri au decedat față de 120 (90,23%) nou-născuți care au supraviețuit. Din nou-născuții decedați 9 (13,85%) copii aveau infecții și 4 (5,88%) – nu. Distribuția deceselor între loturile de studiu nu are suport statistic (χ^2 2,390, p = 0,122). Acest rezultat este în concordanță cu studiile care arată că infecțiile contribuie la morbiditatea neonatală, dar impactul lor asupra mortalității poate fi redus prin intervenții adecvate [174].

Ne se atestă diferențe statistic semnificative privind distribuția pe sexe a nou-născuților din ambele loturi de studiu: 33 (50,77%) băieți și 32 (49,23%) fete în lotul 1 față de 36 (52,94%) băieți și 32 (47,06%) fete în lotul 2 (χ^2 0,603, p = 0,801).

Majoritatea (113 - 84,96%) copiilor incluși în studiu s-au născut pe cale vaginală, din aceștia 58 (89,23%) din lotul copiilor cu infecții și 55 (80,88%) din lotul copiilor fără infecții. Prin operație cezariană s-au născut în total 20 (15,04%) nou-născuți, din aceștia 13 (19,12%) copii nu

au realizat INDP și 7 (10,77%) au realizat INDP, fără diferențe notabile între loturi (χ^2 1.813, $p = 0.178$). Acest rezultat este în concordanță cu literatura internațională, care nu identifică un impact direct al modului de naștere asupra infecției intrauterine, ci mai degrabă o corelare indirectă prin alți factori obstetrici și infecțioși.

Scorul Apgar este un indicator esențial al stării neonatale la naștere, utilizat pentru evaluarea adaptării la viața extrauterină. În acest studiu am analizat asocierea dintre scorul Apgar la 1 și 5 minute și riscul de infecție neonatală, evidențiindu-se o corelație semnificativă între hipoxia perinatală și susceptibilitatea la infecții. Nou-născuții cu scor Apgar scăzut la 1 minut prezintă un risc crescut de infecție neonatală. Astfel 7 (10.8%) dintre nou-născuții cu Apgar 0-3 puncte (asfixie severă) au dezvoltat infecție, comparativ cu 4 (5.9%) dintre cei fără infecție (χ^2 7.155, $p = 0.028$). Infecția neonatală a fost prezentă la 55 (84.6%) de nou-născuți cu un scor Apgar de 4-7 puncte și la doar 3 (4.6%) de nou-născuții cu Apgar ≥ 8 puncte, Figura 5.5. Aceste date indică o corelație evidentă între un scor Apgar redus și riscul crescut de infecție neonatală, aspect confirmat de literatura internațională [175].

Persistența unui scor Apgar scăzut la 5 minute accentuează această tendință. 4 (6.2%) dintre nou-născuții cu scorul Apgar 0-3 puncte la 5 minute au dezvoltat infecție față de doar un copil (1.5%) fără infecție. Infecția neonatală a fost prezentă la 41 (63.1%) de nou-născuți cu un scor Apgar de 4-7 puncte și la 20 (30.8%) de nou-născuți cu Apgar ≥ 8 puncte, față de 39 (57.4%) dintre copiii fără infecție (χ^2 10.305, $p = 0.006$), Figura 5.5. Aceste date confirmă asocierea semnificativă între un scor Apgar scăzut la 5 minute și infecțiile neonatale.

Hipoxia perinatală severă compromite răspunsul imun neonatal, afectând activitatea fagocitară a neutrofilelor și permeabilitatea barierei epiteliale, ceea ce favorizează sepsisul neonatal și infecțiile pulmonare [176]. Hipoxia prelungită determină modificări ale metabolismului oxigenului și crește permeabilitatea vasculară, facilitând translocarea bacteriană și infecțiile nosocomiale [176]. Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării nou-născuților cu Apgar scăzut la 1 și 5 minute, pentru a identifica precoce prematurii cu risc crescut de infecție neonatală și pentru a adapta strategiile de prevenție și tratament adecvat.

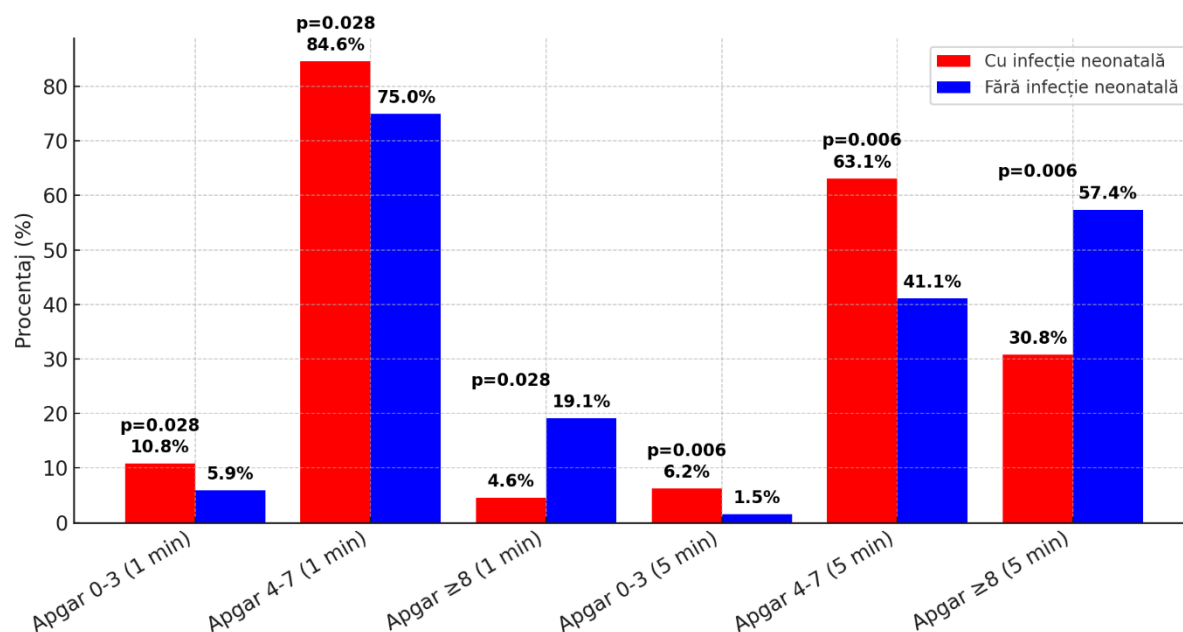


Figura 5.5. Distribuția scorului Apgar la 1 și 5 minute de viață în loturile de studiu

Per ansamblu la 22 (16,54%) de nou-născuți a fost diagnosticată restricția de creștere intrauterină (RDIU), aceasta fiind este o consecință a prezenței factorilor infecțioși, fiind asociată cu insuficiența placentară cronică și inflamația intrauterină, care afectează dezvoltarea imunitară fetală [6]. În lotul nou-născuților cu infecție, 13 (20%) dintre nou-născuți au avut RDIU grad I, comparativ cu 9 (13.2%) în lotul fără infecție (χ^2 1.102, $p = 0.294$). Deși diferențele nu sunt semnificative statistic, literatura sugerează că inflamația intrauterină cronică poate contribui atât la instalarea RDIU, cât și la un risc crescut de infecție neonatală prin afectarea placentei și a sistemului imun fetal [62]. Prematuritatea rămâne principalul factor de risc pentru infecțiile neonatale, iar prezența concomitentă a RDIU poate amplifica acest risc. Studiile indică faptul că formele severe de RDIU sunt mai frecvent asociate cu infecțiile neonatale, în special la nou-născuții cu afectare hemodinamică semnificativă [6, 62].

5.4 Starea și semnele clinice generale ale infecției intrauterine la nou-născuții prematuri

Evaluarea clinică a manifestărilor infecțiilor intrauterine este importantă în aspect diagnostic. Starea generală, colorația tegumentelor și instabilitatea temperaturii sunt factori importanți în evaluarea riscului de infecție neonatală [75, 39, 72]. Acest studiu analizează relația dintre acești parametri și riscul de infecție intrauterină, corelând rezultatele cu literatura internațională.

Rezultatele indică o asocierie semnificativă între severitatea stării generale și riscul de infecție intrauterină. Nou-născuții cu stare generală gravă au prevalat în lotul cu infecție în 84.6% de cazuri (55) față de 48.4% (30) cazuri în lotul fără infecție. În contrast, doar 3 (4,6%) dintre nou-născuții cu infecție au avut o stare generală satisfăcătoare, față de 8 (12,9%) copii în grupul fără infecție (χ^2 18,88, $p < 0.001$), Figura 5.6.

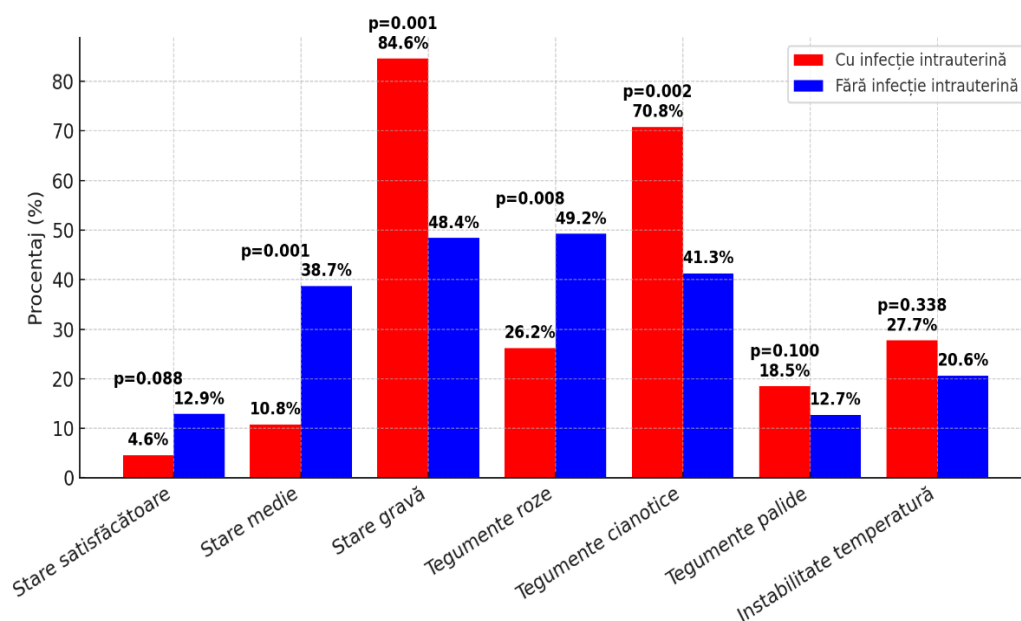


Figura 5.6. Starea generală și colorația tegumentelor la nou-născuții din loturile de studiu

Nou-născuții cu stare generală medie gravă au fost mai numeroși în lotul fără infecție – 24 (38,7%) decât în cel cu infecție – 7 (10,8%) ($p < 0.001$), confirmând observațiile raportate în literatura de specialitate, care evidențiază alterarea stării clinice drept un predictor al infecțiilor severe [75].

Culoarea cianotică a tegumentelor a fost notată la 46 (70.8%) dintre nou-născuții cu INDP, comparativ cu 26 (41.3%) copii în lotul fără infecție ($\chi^2 = 19,37$, $p = 0.002$), sugerând hipoxia neonatală ca un marker indirect al infecțiilor perinatale [39, 75]. De asemenea, tegumentele roze s-au semnalat mai frecvent în lotul sugarilor fără infecție – 31 (49.2%) față de lotul celor cu infecție – 17 (26.2%), indicând o oxigenare adecvată ca factor protector ($p = 0.008$). Prezența tegumentelor palide nu a prezentat diferențe semnificative între loturi (18.5% vs. 12.7%, $p = 0.100$), Figura 5.6.

Instabilitatea temperaturii a fost înregistrată la 18 (27.7%) dintre nou-născuții cu infecție și la 14 (20.6%) dintre cei fără infecție, fără a atinge pragul de semnificație statistică ($\chi^2 = 0,918$, $p = 0.338$). Acest rezultat este în concordanță cu datele raportate de Puopolo și colaboratorii [40], care sugerează că, deși frecventă la prematuri, temperatura instabilă nu este un marker independent al infecției în lipsa altor semne clinice asociate.

Aceste rezultate evidențiază că starea generală severă și tegumentele cianotice sunt indicatori importanți ai infecției intrauterine, subliniind necesitatea unei monitorizări atente a nou-născuților prematuri. Integrarea acestor parametri în screening-ul neonatal poate contribui la detectarea precoce și reducerea mortalității asociate infecțiilor intrauterine.

5.5 Dereglările respiratorii la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină

5.5.1. *Sindromul de Detresă Respiratorie*

Sindromul de detresă respiratorie (SDR) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni respiratorii neonatale, fiind puternic corelat cu prematuritatea și infecțiile intrauterine. Scorul Silverman este utilizat pentru evaluarea severității SDR, permițând o stratificare obiectivă a riscului și a necesității intervenției terapeutice. În cadrul acestui studiu am analizat relația dintre severitatea SDR și infecțiile neonatale, evidențiind implicațiile clinice ale detresei respiratorii asupra prognosticului neonatal.

Pe întregul eșantion analizat, 58 (43.6%) dintre nou-născuții prematuri au dezvoltat SDR, comparativ cu 75 (56.4%) care nu au prezentat această afecțiune, cu repartizare pe loturi: 44 (67,69%) copii în lotul 1 față de 14 (20,59%) copii în lotul 2, Figura 5.7. Severitatea SDR a fost semnificativ mai mare în grupul cu infecție intrauterină, unde 19 (29.2%) dintre nou-născuți au fost clasificați cu SDR sever, comparativ cu doar 6 (8.8%) copii în lotul fără infecție. Analiza statistică indică o asociere semnificativă între severitatea SDR și prezența infecției intrauterine ($p = 0.000$), susținând ipoteza conform căreia inflamația intrauterină influențează negativ funcția pulmonară neonatală.

SDR a fost diagnosticat mai frecvent la nou-născuții cu INDP confirmată comparativ cu cei fără INDP. Astfel, în lotul cu INDP, 67,69% (44 cazuri) dintre nou-născuți au prezentat SDR, în timp ce în lotul fără INDP acest procent a fost semnificativ mai mic - 20,58% (14 cazuri). Formele ușoare de SDR au fost înregistrate la 20,00% (13 cazuri) dintre nou-născuții cu INDP și la 10,29% (7 cazuri) dintre cei fără INDP. Formele moderate au fost semnalate la 18,46% (12 cazuri) dintre nou-născuții cu INDP, comparativ cu 1,47% (1 caz) în lotul fără INDP. Formele grave de SDR au fost semnificativ mai frecvente la nou-născuții cu INDP, fiind raportate în 29,23% (19 cazuri) comparativ cu 8,82% (6 cazuri) în lotul fără INDP. Se remarcă o asocierie semnificativă statistic între SDR și prezența INDP (χ^2 32,336, $p = 0.000$), Figura 5.7.

Inflamația intrauterină este un factor determinant în patogeniza sindromului de detresă respiratorie (SDR), afectând maturarea pulmonară și funcția surfactantului. Studiile recente confirmă că expunerea la citokine proinflamatorii în viața intrauterină crește riscul de disfuncție pulmonară neonatală și necesitatea suportului ventilator invaziv [45, 70, 174].

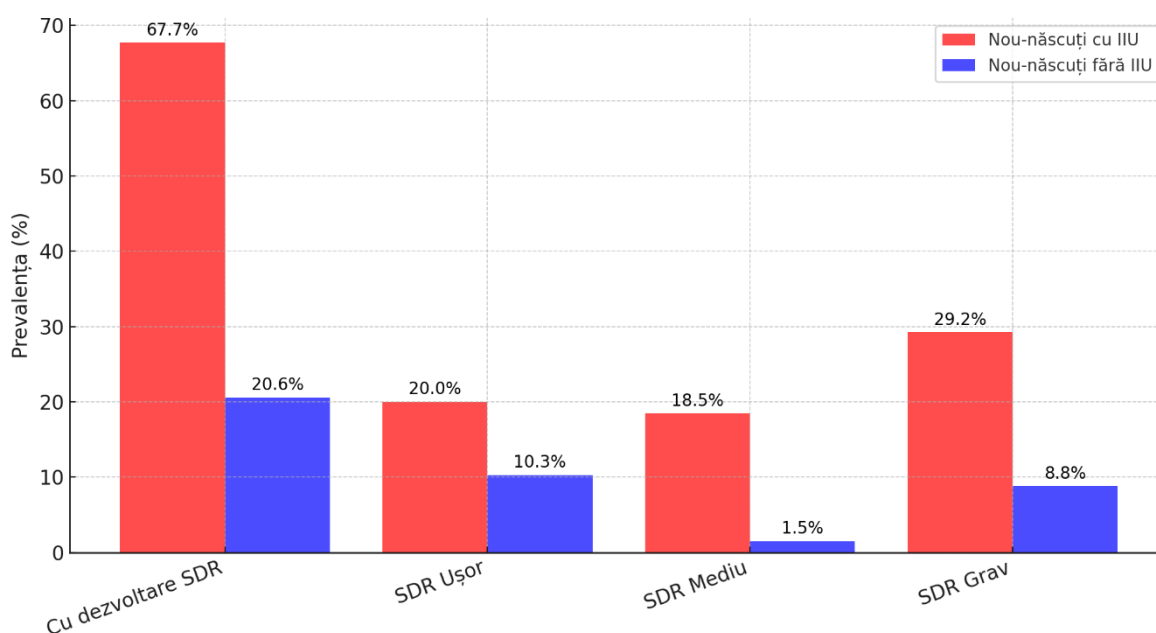


Figura 5.7. Distribuția SDR după gradele de severitate pe loturile de studiu

5.5.2. *Pneumonia congenitală*

Pneumonia congenitală este una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nou-născuții prematuri, fiind asociată cu infecțiile intrauterine, imaturitatea pulmonară și insuficiența mecanismelor de apărare respiratorii. Literatura internațională subliniază că prematuritatea și greutatea mică la naștere cresc semnificativ riscul de pneumonie congenitală și

influențează negativ prognosticul neonatal și pe termen lung [66, 70, 174]. În acest context, studiul de față investighează prevalența pneumoniei la nou-născuții prematuri ca expresie a infecției intrauterine, în corelație cu vârsta gestațională și greutatea la naștere, oferind o perspectivă epidemiologică relevantă asupra acestei entități clinice.

Dintre nou-născuții diagnosticați cu infecție intrauterină, 55 (84,6%) au prezentat pneumonie congenitală, fiind incluși în lotul 1 al studiului. Această prevalență ridicată susține legătura strânsă dintre inflamația intrauterină și afectarea pulmonară fetală. Literatură de specialitate confirmă că infecțiile perinatale pot influența negativ maturarea plămânului fetal și funcția surfactantului, crescând vulnerabilitatea la infecții respiratorii severe în perioada neonatală și necesitatea suportului ventilator invaziv [6, 7, 66].

Analiza distribuției cazurilor de pneumonie congenitală în funcție de greutatea la naștere a nou-născuților prematuri a evidențiat o prevalență semnificativ mai mare în rândul celor cu greutate sub 1500 g – 34 de cazuri (57,65%) comparativ cu doar 21 de cazuri (28,4%) în grupul cu greutate peste 1500 g ($\chi^2 = 11,580$, $p = 0,001$), Figura 5.8. Această diferență este susținută de literatura de specialitate, care indică faptul că prematurii cu greutate foarte mică la naștere prezintă un risc crescut de infecții respiratorii din cauza imaturității pulmonare, a reducerii secreției de surfactant și a unui sistem imunitar incomplet dezvoltat [8, 35, 66].

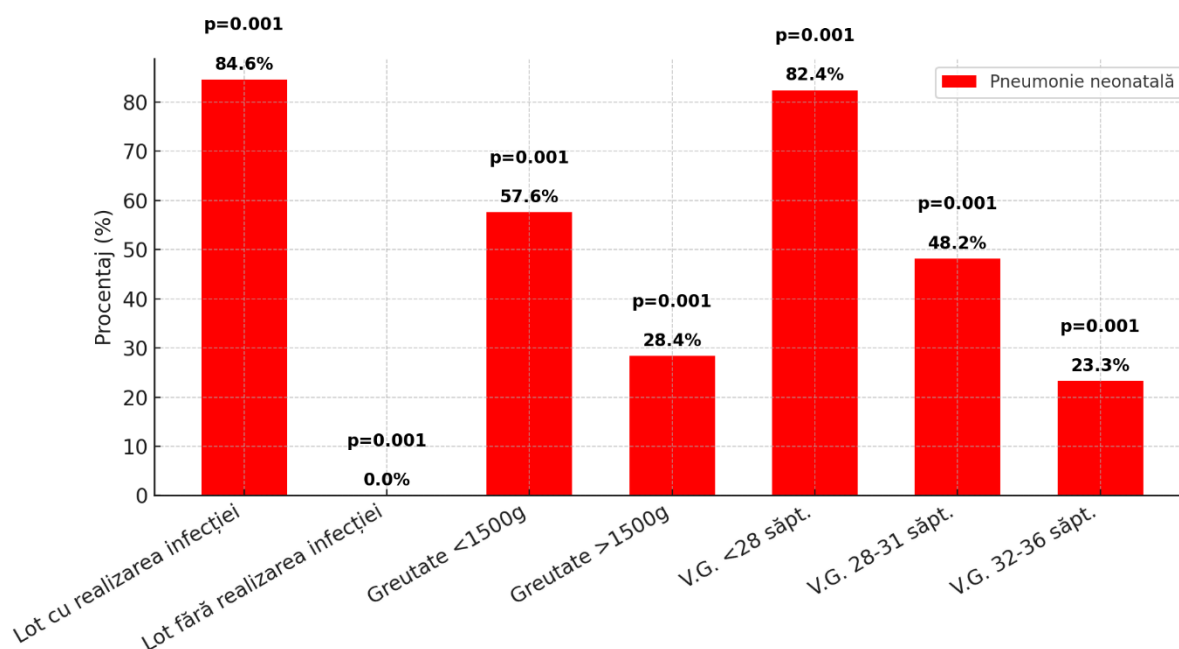


Figura 5.8. Distribuția pneumoniei congenitale pe loturile de studiu și în funcție de greutatea la naștere și vârsta gestațională

Distribuția celor 55 de cazuri de pneumonie congenitală conform vârstei de gestație indică o incidență mai mare a patologiei la nou-născuții extrem de prematuri: 14 (82,4%) la vârsta gestațională (v.g.) sub 28 de săptămâni, comparativ cu 27 (48,2%) la v.g. 28-31 săptămâni și 14 (23,3%) la v.g. de 32-36 săptămâni (χ^2 20.903, $p = 0.001$), Figura 5.8. Aceste rezultate confirmă impactul semnificativ al imaturității pulmonare asupra riscului de pneumonie neonatală, necesitând strategii personalizate de prevenție și tratament pentru această categorie vulnerabilă de pacienți.

Numeroase studii internaționale atestă că prematurii cu SDR prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații infecțioase pulmonare. Analiza datelor evidențiază o creștere progresivă a incidenței pneumoniei odată cu severitatea SDR. În grupul nou-născuților fără SDR, doar 28.0% au dezvoltat pneumonie, în timp ce la copiii cu SDR sever, incidența pneumoniei a fost de 76.0%. Acest trend sugerează că disfuncția pulmonară asociată SDR favorizează colonizarea bacteriană și crește vulnerabilitatea la infecții respiratorii ($p < 0.001$).

5.6. Dereglările digestive la nou-născuții prematuri cu infecție materno-fetală.

Infecția neonatală cu debut precoce (INDP) se asociază frecvent cu complicații digestive severe la prematuri, pe fondul imaturității intestinale și al răspunsului inflamator sistemic. Intoleranța alimentară, distensia abdominală și enterocolita necrozantă (EUN) sunt manifestări frecvente, agravate de colonizarea bacteriană precoce și de permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale. Studiile evidențiază faptul că procesele inflamatorii perinatale, precum cele asociate infecțiilor intrauterine sau sepsisului precoce, pot perturba echilibrul imunologic și microbian intestinal, favorizând dezvoltarea acestor complicații [7, 15, 53].

Analiza statistică indică o asociere semnificativă între dereglările digestive și riscul de infecție intrauterină. Dintre nou-născuții cu infecție, 10 (15,4%) au prezentat astfel de complicații, comparativ cu 3 (4,4%) din grupul fără infecție (χ^2 4,537, $p = 0,033$), Figura 5.9. Rata șansei estimată (OR = 3,939, 95% CI: 1,032 – 15,033) sugerează că prematurii cu infecție (OR = 1,678, 95% CI: 1,176 – 2,395) sunt de aproape 4 ori mai predispuși față de prematurii fără infecții (OR = 0,426, 95% CI: 0,156 – 1,165) la tulburări digestive.

Distensia abdominală este cea mai frecventă manifestare, fiind prezentă la 7 (10,76%) dintre nou-născuții cu dereglări digestive și infecție intrauterină, comparativ cu 1 (1,47%) din grupul fără infecție. Intoleranța alimentară a fost raportată la 3 (4,60%) dintre nou-născuții cu infecție, în timp ce 2 (2,94%) dintre cei fără infecție au avut această manifestare, Figura 5.9.

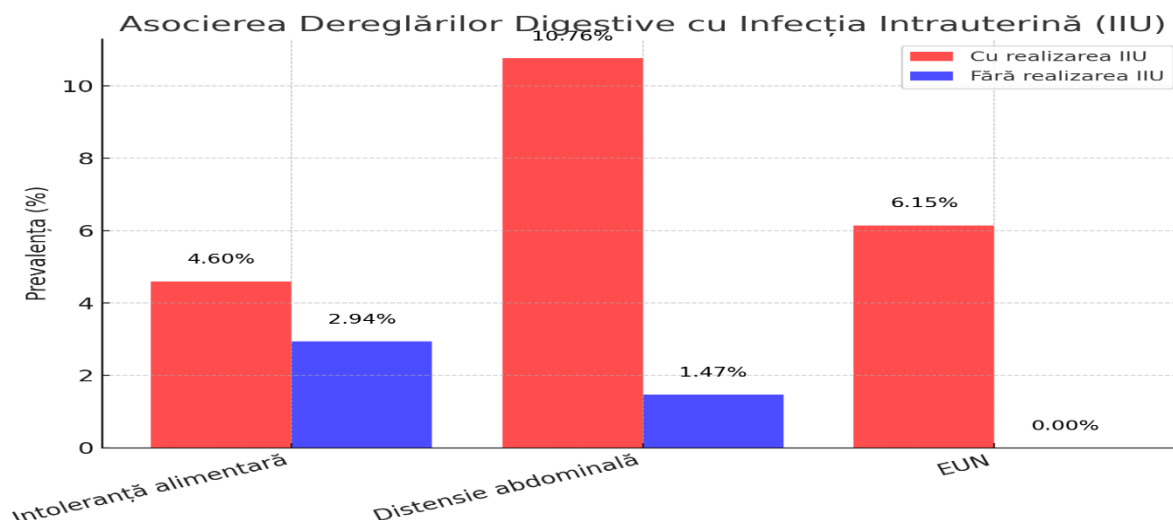


Figura 5.9. Distribuția dereglărilor digestive pe loturile de studiu

Enterocolita necrozantă (EUN) este o complicație gastrointestinală severă, asociată frecvent cu prematuritatea și inflamația intrauterină. În acest studiu, 4 (6,2%) dintre prematurii cu infecție intrauterină au dezvoltat EUN, în timp ce niciun caz nu a fost înregistrat în grupul fără infecție ($\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$), cu un OR de 2,11 (CI 95%: 1,763–2,537). Această asociere subliniază rolul proceselor inflamatorii perinatale în afectarea funcției intestinale.

Literatura susține că infecțiile intrauterine precum corioamnionita contribuie la dezechilibre ale colonizării bacteriene precoce și la afectarea integrității mucoasei intestinale, favorizând apariția EUN în contextul infecției neonatale cu debut precoce (INDP) [6, 7, 24, 50, 96, 98]. De asemenea, răspunsul inflamator sistemic din INDP compromite perfuzia intestinală și crește susceptibilitatea la ischemie și necroză [70, 72, 174].

5.7. Dereglările cardiovasculare la nou-născuții prematuri cu infecție intrauterină

Infecțiile intrauterine reprezintă un factor de risc important pentru disfuncția cardiovasculară neonatală, manifestată prin tahicardie, instabilitate tensională și, în cazuri severe, șoc. Aceste complicații sunt atribuite inflamației sistemice și perturbării echilibrului hemodinamic în contextul infecției neonatale cu debut precoce (INDP) [6, 7, 24, 98, 174].

Analiza statistică evidențiază o asociere semnificativă între dereglările cardiovasculare și riscul de infecție intrauterină, cu o incidență de 15.4% (10 copii) la nou-născuții cu infecție realizată față de 1.5% (un copil) în lotul copiilor fără infecție (χ^2 8.48, $p = 0.004$), Figura 5.10.

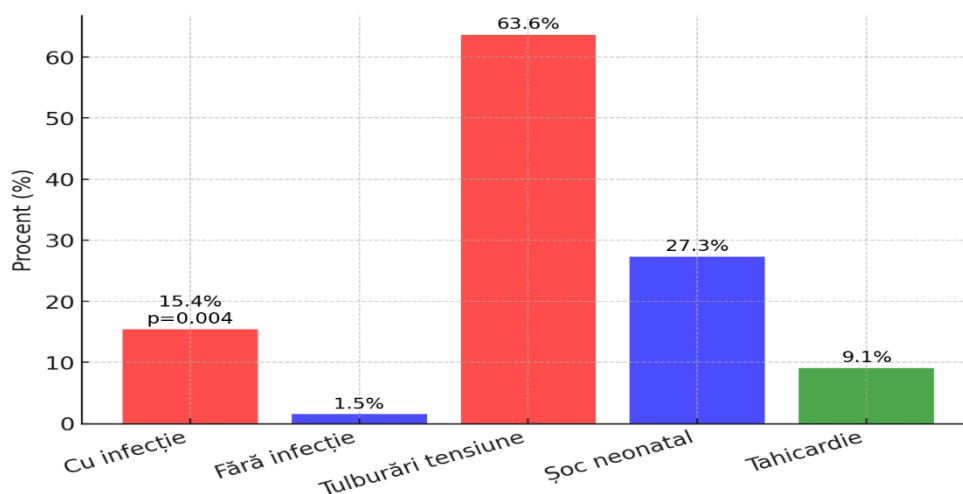


Figura 5.10. Distribuția dereglărilor cardiovasculare în loturile de studiu

Din cei 10 nou-născuți cu dereglări cardiovasculare 8 (80,0%) au avut vârsta de gestație de sub 28 săptămâni și 2 (20%) – v.g. 29-31 săptămâni. Riscul de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare crește în infecțiile intrauterine la nou-născuții prematuri (OR = 12.182, 95% CI: 1,512 - 98,128), confirmând impactul inflamației asupra instabilității circulatorii neonatale.

Pe întregul eșantion de copii tulburările de tensiune arterială au fost cele mai frecvente, fiind notificate la 7 (63.6%) copii, acestea urmate de șocul neonatal la 3 (27.3%) nou-născuți și tahicardia izolată la un copil (9.1%).

Aceste dereglări au fost identificate exclusiv la nou-născuții care au realizat INDP (tulburările de tensiune la 6 (60%), șocul la 3 (30%) și tahicardia la un copil (10%)), cu excepția unui caz de hipotensiune la un nou-născut fără infecție, Figura 5.10. Acest lucru sugerează că inflamația perinatală și sepsisul neonatal joacă un rol major în disfuncția cardiovasculară observată la prematuri, justificând monitorizarea riguroasă și intervențiile precoce pentru prevenirea instabilității hemodinamice.

Fiziopatologia complicațiilor cardiovasculare în infecțiile neonatale cu debut precoce implică inflamația sistemică și disfuncția hemodinamică, agravate de imaturitatea mecanismelor de reglare a tensiunii arteriale la prematuri. Disfuncția endotelială și perfuzia tisulară inadecvată

joacă un rol central, iar administrarea antenatală de corticosteroizi, deși esențială pentru maturarea pulmonară, poate accentua riscul de hipotensiune neonatală [6, 7, 24, 98, 174].

5.8. Dereglările neurologice la nou-născuții prematuri cu infecție materno-fetală

Analiza manifestărilor neurologice și anume a tonusului muscular, hemoragiei intraventriculare (HIV) cu și fără INDP evidențiază implicații pentru managementul neonatal. Prematuritatea este un factor determinant major al vulnerabilității neurologice neonatale, iar infecțiile materno-fetale pot amplifica această susceptibilitate prin mecanisme inflamatorii și disfuncții hemodinamice fetale.

Tulburările de tonus muscular înregistrate la nou-născuții prematuri pe întregul eșantion au inclus hipotonia la 98 (73,68%) copii, hipertonia la 7 (5,26%) copii și normotonia musculară la 28 (21,05%) copii. Hipotonia a fost semnificativ mai frecventă la nou-născuții cu infecție intrauterină, fiind notificată la 57 (87,69%) din aceștia față de 41 (60,29%) copii fără INDP (χ^2 12,97, $p = 0,002$), sugerând o afectare importantă a sistemului neuromuscular. Această observație poate fi explicată prin inflamația intrauterină, care afectează dezvoltarea neurologică și echilibrul metabolic fetal, prin activarea răspunsului imun și eliberarea de citokine proinflamatorii. Literatura de specialitate confirmă impactul negativ al mediului inflamator prenatal asupra maturării sistemului nervos central și a homeostaziei fetale [21, 60, 172].

Hipertonia a prevalat la 5 (7,35%) nou-născuți fără INDP față de 2 (3,08%) nou-născuți cu INDP. Aceeași dinamică se atestă și pentru normotonie, care a predominat la 22 (32,35%) de nou-născuții fără INDP, față de 6 (9,23%) nou-născuți cu INDP, (χ^2 12,97, $p = 0,002$), Figura 5.11.

Pe întregul eșantion 16 (12,03%) nou-născuți au fost diagnosticați cu hemoragie intraventriculară (HIV), majoritatea copiilor 15 (11,28%) - cu HIV de gradul I și un copil (0,75%) cu HIV de gradul III. Hemoragia intraventriculară (HIV), deși nu a prezentat o asociere statistic semnificativă cu infecția intrauterină (χ^2 1,952, $p = 0,377$), a fost mai frecventă la nou-născuții cu infecție – 9 (13,85%) copii, comparativ cu 6 (8,82%) copii fără infecții. Unicul caz de HIV de gradul III a avut loc la un nou-născut cu INDP, Figura 5.11.

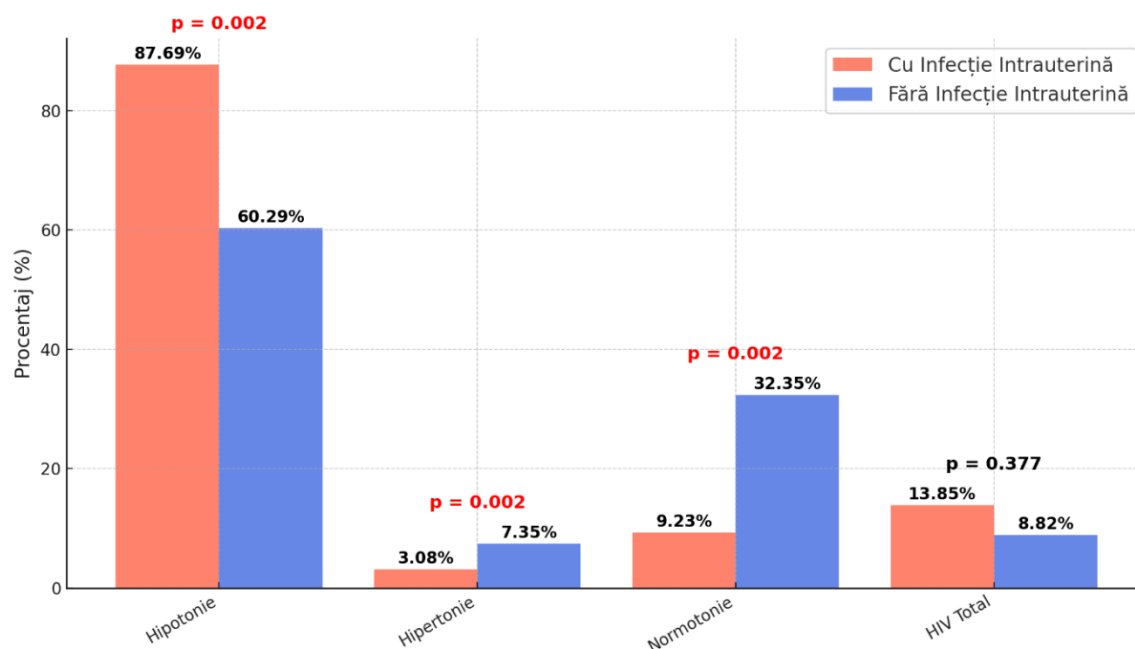


Figura 5.11. Dereglările neurologice la nou-născuții din loturile de studiu

Deși hemoragia intraventriculară (HIV) este o complicație frecventă a prematurității, fiind favorizată de fragilitatea vasculară a matricei germinative și instabilitatea hemodinamică, literatura arată că inflamația intrauterină poate amplifica susceptibilitatea prin eliberarea de citokine proinflamatorii și afectarea perfuziei cerebrale fetale. Astfel, chiar și în absența unei infecții documentate, nou-născuții prematuri rămân expuși riscului de leziuni cerebrale severe, ceea ce justifică screeningul ecografic sistematic la această categorie de pacienți [21, 45, 50, 70].

5.9. Sepsisul congenital la nou-născuții prematuri: asocieri cu vârsta gestațională și greutatea la naștere

Sepsisul neonatal este un factor de risc major pentru complicațiile neonatale și este semnificativ corelat cu riscul de infecție intrauterină. Analiza statistică arată că dintre nou-născuții cu infecție intrauterină, 37 (56,9%) au avut sepsis față de nici un copil în grupul fără infecție (χ^2 53,62, $p = 0,000$). Acest rezultat indică o asociere puternică între infecția intrauterină și dezvoltarea sepsisului neonatal, confirmând necesitatea unei monitorizări atente a nou-născuților expuși la infecție perinatală. Rata șanselor (OR) de 3,429 (IC 95%: 2,510–4,683) indică un risc semnificativ crescut de sepsis neonatal la nou-născuții cu infecție intrauterină. Aceste date sunt susținute de literatura de specialitate, care subliniază rolul inflamației perinatale în creșterea susceptibilității la sepsis și a mortalității asociate în primele zile de viață [53, 66, 174].

În funcție de vârsta gestațională sepsisul s-a diagnosticat mai frecvent la nou-născuții cu vârsta gestațională sub 28 de săptămâni – la 10 (58,82%) copii, cu diminuare la copiii prematuri cu v.g. de 28-31 săptămâni - 18 (32,14%) și v.g. de 32-36 săptămâni la 9 (15,00%) copii (χ^2 13,570, $p = 0,001$), Figura 5.12. Aceste rezultate evidențiază prematuritatea ca un factor de risc esențial în dezvoltarea sepsisului neonatal, în special la nou-născuții cu vârstă gestațională redusă. Sistemul imunitar incomplet dezvoltat al prematurilor le conferă o vulnerabilitate crescută la infecții severe și disfuncții multiorganice, aspect confirmat de literatura de specialitate [53, 70, 173].

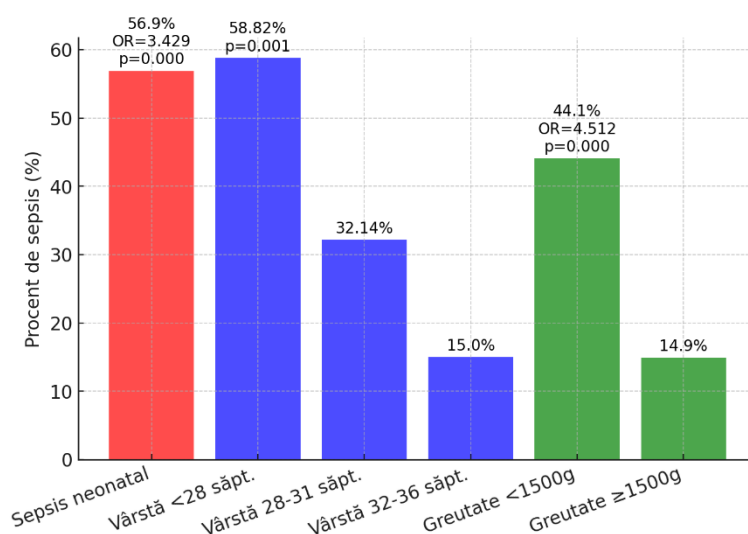


Figura 5.12. Distribuția sepsisului congenital pe vârsta gestațională și greutatea la naștere

În funcție de greutatea la naștere, sepsisul a fost diagnosticat de circa 2 ori mai frecvent la nou-născuții cu greutatea sub 1500 g – 26 (44,1%) copii față de 11 (14,9%) copii cu greutatea ≥ 1500 g (χ^2 13,942, $p = 0,000$), Figura 5.12. Această diferență subliniază vulnerabilitatea prematurilor cu greutate mică la naștere în fața sepsisului neonatal. Nou-născuții cu greutate sub 1500 g și infecție intrauterină prezintă un risc de peste 4 ori mai mare de a dezvolta sepsis neonatal (OR 4,512; IC 95%: 1,985–10,258). Aceste rezultate sunt susținute de literatura de specialitate, care subliniază rolul esențial al greutății mici la naștere în creșterea vulnerabilității la infecții severe, în contextul imaturității imunologice și al inflamației prenatale persistente [70, 160, 174].

5.10. Predicția riscului infecțios pe baza modificărilor morfopatologice placentare

În cadrul studiului au fost examinate 66 placentе prelevate din nașterile cu nou-născuții prematuri. În funcție de realizarea infecției la nou-născut, ele au fost divizate în două loturi. Primul lot a fost constituit din 32 placentе din nașteri cu nou-născuții afectați de infecții intrauterine și lotul doi l-au alcătuit 34 placentе din nașteri cu nou-născuți care nu au realizat infecții intrauterine.

Cercetările morfopatologice ale placentelor pe întregul eșantion de studiu prezintă preponderent următoarele procese inflamatorii acute: corioamnionita în 13 (19,69%) placentе, modificări degenerative în 27 (40,91%) placentе, stază și congestie în 28 (42,42%) placentе, flebită în 25 (37,88%) placentе, funizită în 15 (22,73%) placentе, respectiv. În lotul placentelor din nașterile cu nou-născuți afectați de infecții intrauterine procesele inflamatorii acute au fost stabilite mai frecvent față de placentele din nașteri cu nou-născuți care nu au realizat infecții intrauterine, îndeosebi pe contul corioamnionitei, flebitei și funizitei, Tabelul 5.2.

Tabelul 5.2.

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

Diagnostic morfopatologic	Lotul copiilor cu infecție, (Mean ± SD)		Lotul copiilor fără infecție, (Mean ± 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 și 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		

Analiza modificărilor placentare indică o asociere semnificativă statistic între prezența inflamației placentare și infecția neonatală ($p < 0.001$). Corioamnionita a fost identificată în placentele la 13 (40,62%) dintre nou-născuții cu infecție neonatală față de nici o placentă în grupul copiilor fără infecție ($\chi^2 7.617$, $p = 0,06$). Funizita a fost identificată în placentele la 13 (40,63%) dintre nou-născuții infectați, comparativ cu doar 2 (5,88%) placentele în lotul fără infecție ($\chi^2 9.665$, $p = 0.002$). De asemenea, flebita placentară a fost mai frecventă la nou-născuții cu infecții, fiind notată în 19 (59,38%) placentele față de 6 (17,65%) placentele din nașterile cu copii fără infecții ($\chi^2 9.067$, $p = 0.003$), Tabelul 5.2.

Astfel, riscul de dezvoltare a infecției neonatale cu debut precoce la prematurii crește în prezența următoarelor dereglări infecțioase placentare: corioamnionită (OR = 3.176, 95% IC: 1.369-7.372), funiculită (OR = 8.250, 95% IC: 1.782-38.192) și flebită placentară (OR = 4.268, 95% IC: 1.580-11.532).

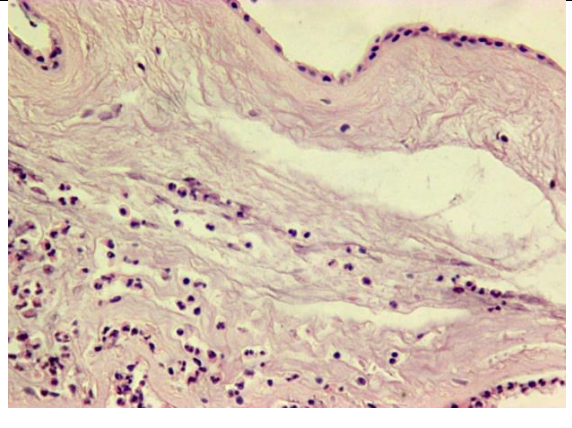
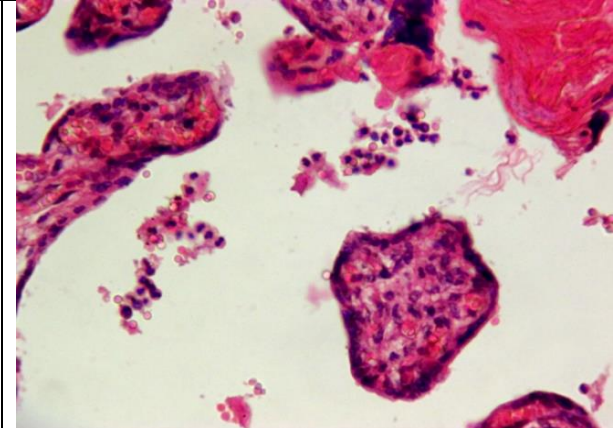
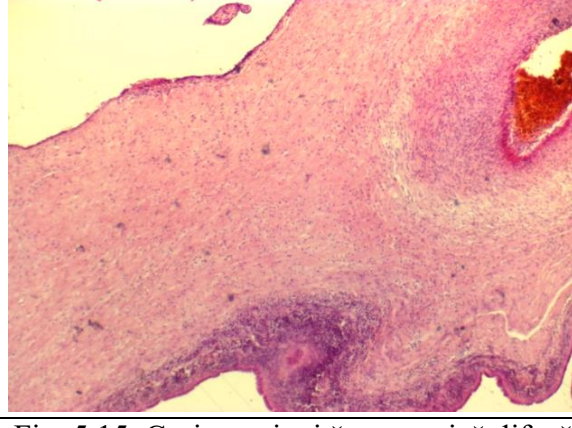
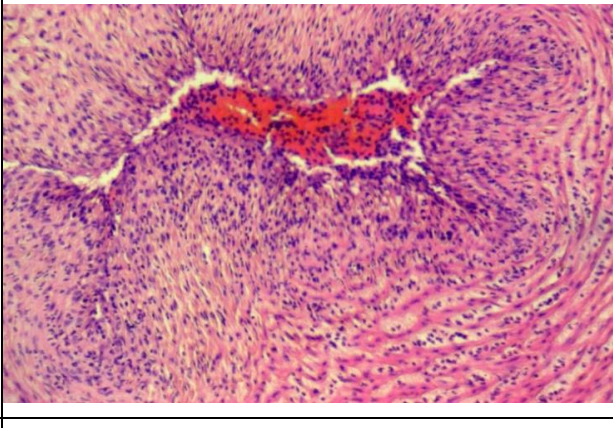
Observăm 8 (25%) placentele cu vilozitate și 3 (9,38%) cu deciduită, schimbări caracteristice pentru infecțiile materno-fetale transmise pe calea transplacentară.

Alte modificări placentare au inclus amnionita care a fost prezentă în 4 (12,50%) placentele din nașteri aferente infecțiilor intrauterine față de o placentă (2,94%) în lotul fără infecții ($\chi^2 2.015$, $p = 0.156$). Necroza și infiltrarea leucocitară au fost prezente în 4 (12,50%) placentele din nașterile cu nou-născuții cu INDP și 8 (23,53%) placentele din lotul 2 ($\chi^2 1.275$, $p = 0,25$). Tromboza vaselor placentare, staza și congestia au prevalat în placentele din nașteri cu copii fără infecții.

Procese inflamatorii acute stabilite în baza cercetărilor morfopatologice ale placentelor de tipul corioamnionită parietală și a discului placentar, cu sau fără afectarea corionului vilar și a vaselor cordonului sunt prezentate pe Figurile 5.13 – 5.16.

Analiza comparativă a datelor obținute în studiul nostru relevă o prevalență crescută a corioamnionitei în rândul nou-născuților cu infecție neonatală (35,4%), depășind semnificativ media globală raportată, care variază între 1–10% în populația generală [4, 50]. La nivel internațional, incidența corioamnionitei este mai frecventă în contextul nașterilor premature spontane, unde forma histologică poate fi identificată în până la 40% dintre cazuri [45, 50].

Această discrepanță între incidența clinică și prevalența histologică poate fi explicată prin dificultatea diagnosticării antenatale a corioamnionitei.

	
Fig. 5.13. Corioamnionită parietală granulocitară difuză. H&E. x 10.	Fig. 5.14. Intervilită și vilită granulocitară. H&E. x 10.
	
Fig. 5.15. Corioamnionită supurativă difuză a discului placentar cu prezența vasculitelor coriale. H&E. x 4.	Fig. 5.16. Arterită ombilicală granulocitară difuză. H&E. x 10.

Multe cazuri sunt subclinice, fără manifestări evidente, iar infecția este descoperită doar la analiza histologică postnatală. Astfel, corioamnionita este subdiagnosticată în perioada antenatală, ceea ce poate subestima impactul său real asupra prematurității și infecțiilor neonatale.

În Republica Moldova, un studiu realizat la IMSP IMC a raportat o incidență a corioamnionitei histologice de 31.3% la nou-născuții prematuri cu vârsta gestațională sub 34 de săptămâni [177].

Datele obținute în cadrul studiului nostru susțin ipoteza conform căreia inflamația placentară joacă un rol esențial în patogeniza infecțiilor neonatale, afectând integritatea barierei feto-placentare și inducând un mediu proinflamator la nivel fetal. Literatura de specialitate confirmă că infecțiile intrauterine constituie un factor determinant pentru morbiditatea neonatală, contribuind la apariția sepsisului și a altor complicații perinatale severe, inclusiv prin interferența cu dezvoltarea imunologică fetală [6, 7, 21, 50].

Concluzii la Capitolul 5:

1. Capitolul reflectă particularitățile anamnestice, clinice și morfopatologice a nou-născuților prematuri cu infecții intrauterine, manifestate preponderent prin pneumonie și sepsis, față de nou-născuții cu risc de infecții, neconfirmată clinico-paraclinic.
2. Studiul a evidențiat relații semnificative de asociere între factorii materni de risc infecțios și dezvoltarea complicațiilor infecțioase severe la nou-născuți. Rezultatele susțin ipoteza că infecțiile materno-fetale influențează direct morbiditatea neonatală, prin mecanisme inflamatorii sistemice, alterarea funcției imunitare și disfuncții organice specifice prematurității.
3. Complicațiile infecțioase în sarcină reprezintă determinanți importanți pentru riscurile infecțioase la nou-născuții prematuri. Studiul atestă cu suport statistic că două treimi (61,54%) din femeile care au născut copii prematuri cu infecții intrauterine au avut complicații infecțioase în sarcină versus fiecare a opta (77,9%) femeie care a născut un copil prematur fără infecție nu a avut complicații infecțioase, iar prezența complicațiilor infecțioase în sarcină cresc de circa 5 ori riscul de realizare a infecției intrauterine la nou-născut. Printre complicațiile infecțioase materne cu impact asupra copilului nou-născut au fost: patologiiile genitale (47.50%), infecțiile tractului urinar (30%), infecțiile cu transmitere sexuală (12.5%), mult mai rar infecțiile respiratorii, sindromul TORCH și alte patologii (7%).
4. Studiul a scos în evidență rolul factorilor de risc materni intrapartum pentru infecția intrauterină la nou-născut, printre aceștia fiind: ruptura prematură prelungită a membranelor (RPM), febra maternă și, îndeosebi, corioamniotita. Calculele statistice atestă creșterea riscului pentru realizarea patologiei neonatale în caz de RPPA prelungită (de 2.6 ori, OR = 2.634, 95% CI: 1.210 - 5.735), febră maternă intrapartum (de 4 ori, OR = 4.268, p = 0.004) și în prezența corioamniotitei (de peste 5 ori, OR = 5.417, 95% CI: 1.466 - 20.20). Aceste constatări sunt susținute de literatura internațională, unde RPM prelungită este raportată la 25-40% dintre mamele prematurilor cu infecții neonatale, în concordanță cu rezultatele studiului nostru.
5. Antibioticele administrate în perioada sarcinii și nașterii pot afecta microbiomul matern, influențând colonizarea bacteriană neonatală și susceptibilitatea la infecții. Dat fiind fundalul sporit infecțios matern, femeile care au născut copii prematuri cu INDP au administrat mai frecvent tratament antibacterian în sarcină și naștere, în câte 75.38% cazuri

- pentru ambele perioade, față de femeile care au născut copii fără INDP cu 54.41% ($p=0,001$) și 57,35% ($p = 0.028$) de cazuri, respectiv.
6. Frecvența administrării antibioticelor de către femeile care au născut copii prematuri cu INDP, față de femeile copiii cărora nu au avut infecție, a fost mai mare de 3 ori pentru perioada sarcinii (OR = 3.008, IC 95%: 1.397-6.475) și de peste 2 ori în perioada nașterii (OR = 2.277, 95% CI: 1.085 - 4.779), ceea ce crește expunerea nou-născuților la antibiotice maternelle și susceptibilitatea la infecții. Analiza claselor de antibiotice administrate de femeile care au născut copii cu infecții intrauterine arată că cel mai frecvent administrate în sarcină și naștere au fost: cefalosporinele (în câte 61.22% cazuri în ambele perioade) și macrolidele (30.61% și 32,65% cazuri), respectiv.
 7. Profilul nou-născutului prematur cu infecție intrauterină, conform rezultatelor acestui studiu, denotă o stare gravă la naștere (84.6%), o colorație cianotică a tegumentelor (70.8%), clinica de SDR (67,69%), dereglări digestive (15,4%), manifestate mai frecvent de distensie abdominală, dereglări cardiovasculare (15.4%), manifestate mai frecvent prin tulburări de tensiune arterială și șoc, tulburări neurologice manifestate mai frecvent prin dereglări ale tonusului muscular (90,77%), confirmând impactul inflamației asupra imaturității pulmonare, instabilității circulatorii și afectării sistemului neuromuscular la nou-născut.
 8. Studiul confirmă că placentopatiile inflamatorii sunt predictorii ai infecției neonatale. Corioamnionita 13 (40,62%), flebita (59,38%) și funizita (40,63%) au fost cele mai frecvente manifestări ale patologiei placentare în nașterile cu nou-născuți cu infecție intrauterină, susținând rolul inflamației placentare în patogeniza infecțiilor neonatale ($p < 0.001$). La nivel internațional, incidența corioamnionitei este estimată la 4%, însă prevalența histologică poate ajunge la 40% în cazul nașterilor spontane premature, ceea ce confirmă faptul că multe cazuri rămân subdiagnosticate antenatal.
 9. Aceste concluzii evidențiază importanța monitorizării atente a factorilor materni de risc, prevenirii infecțiilor intrauterine și îngrijirii neonatale specializate pentru a reduce morbiditatea asociată prematurității și infecțiilor neonatale. Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu datele internaționale, subliniind necesitatea unor strategii eficiente de prevenție și tratament pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți vulnerabili.

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

Nou-născuții prematuri prezintă o vulnerabilitate hematologică semnificativă, determinată de imaturitatea sistemului hematopoietic și de riscul crescut de infecții neonatale. Infecțiile sistemice influențează profund homeostazia hematologică, afectând producția și distrugerea celulelor sanguine, răspunsul inflamator și statusul imunologic. Literatura de specialitate evidențiază faptul că infecțiile neonatale precoce determină modificări semnificative ale parametrilor hematologici, incluzând scăderea valorilor hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite, precum și perturbări ale profilului leucocitar, în special la nivelul neutrofilelor totale și imature [71, 75]. Aceste modificări sunt mediate de răspunsul inflamator sistemic, în care biomarkerii precum proteina C reactivă (PCR), interleukina-6 (IL-6) și procalcitonina (PCT) joacă un rol esențial. Creșterea IL-6 și PCT este corelată cu prezența și severitatea sepsisului neonatal, în timp ce PCR, deși mai tardiv, rămâne un marker util pentru monitorizarea evoluției inflamației [23, 25, 26, 44].

Pe lângă modificările hematologice și inflamatorii, diagnosticarea infecțiilor materno-fetale și evaluarea răspunsului imun neonatal impun utilizarea unor metode serologice avansate. Testele de aviditate pentru imunoglobulinele G (IgG) permit diferențierea infecțiilor recente de cele cronice și oferă informații utile privind transferul transplacentar al anticorpilor maternali și momentul expunerii fetale la antigeni [78, 79]. Aceste teste contribuie la caracterizarea statusului imun neonatal și pot ghida evaluarea etiologiei infecțioase.

Hemocultura rămâne metoda de referință în confirmarea sepsisului neonatal, însă sensibilitatea acesteia este limitată, în special la prematuri, din cauza volumului redus de sânge recoltat, a inițierii precoce a antibioterapiei materne și a factorilor anatomici și fiziologici specifici vârstei gestaționale [10, 53, 75].

Prin integrarea parametrilor hematologici, markerilor inflamatori (IL-6, PCT, PCR) și a investigațiilor serologice precum testele de aviditate pentru IgG, se pot obține date valoroase pentru elucidarea mecanismelor patogenetice implicate în infecțiile neonatale și asocierea acestora cu prematuritatea [23, 25, 26, 78].

În acest capitol am investigat impactul infecțiilor și al prematurității asupra homeostaziei hematologice și imunologice la nou-născuți, care contribuie la dezvoltarea unor strategii de diagnostic și management optimizate pentru îngrijirea neonatală.

6.1 Modificările hematologice la nou-născuți prematuri cu infecție neonatală cu debut precoce

6.1.1. Răspunsul hematologic la infecție: dinamica indicilor eritropoietici

Infecțiile neonatale, în special în contextul prematurității, afectează profund homeostazia hematologică, prin perturbarea eritropoezei și a metabolismului fierului. Răspunsul inflamator sistemic, caracterizat prin creșterea nivelurilor de interleukină-6 (IL-6) și proteină C reactivă (PCR), inhibă sinteza de eritropoietină și interferează cu utilizarea fierului, conducând la scăderea hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite [23, 44, 70]. Aceste mecanisme sunt frecvent observate la nou-născuți prematuri cu infecții cu debut precoce, accentuând riscul de anemie și complicații hematologice severe.

Analiza comparativă a nivelului hemoglobinei (Hb) a evidențiat o scădere semnificativă la nou-născuți cu infecție intrauterină în prima zi de viață ($167,28 \pm 28,25$ g/L), comparativ cu cei fără infecție ($179,74 \pm 26,84$ g/L), tabelul 6.1.

Tabelul 6.1.

Indicii eritropoietici în loturile de studiu

Parametru	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media $\pm$ DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media $\pm$ DS)	Total	F	p
Hemoglobina, g/L					
12 ore	177,74 $\pm$ 29,70	187,48 $\pm$ 19,99	182,73 $\pm$ 25,50	2,912	0,092
1 zi	167,28 $\pm$ 28,25	179,74 $\pm$ 26,84	172,78 $\pm$ 28,15	3,856	0,053
3 zile	164,48 $\pm$ 25,32	161,00 $\pm$ 36,03	163,21 $\pm$ 29,44	0,201	0,656
Eritrocite, mil/mm³					
12 ore	5,39 $\pm$ 0,84	5,69 $\pm$ 0,55	5,55 $\pm$ 0,71	3,637	0,060
1 zi	4,98 $\pm$ 1,08	5,51 $\pm$ 0,73	5,22 $\pm$ 0,97	5,988	0,017
3 zile	5,01 $\pm$ 0,70	4,93 $\pm$ 1,09	4,98 $\pm$ 0,86	0,110	0,741
Hematocrit, %					
12 ore	0,52 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,08	0,55 $\pm$ 0,09	5,698	0,020
1 zi	0,49 $\pm$ 0,08	0,53 $\pm$ 0,08	0,51 $\pm$ 0,08	5,487	0,022
3 zile	0,49 $\pm$ 0,07	0,48 $\pm$ 0,11	0,48 $\pm$ 0,09	0,143	0,707

Până în a treia zi de viață, diferențele între grupuri s-au atenuat, sugerând un răspuns tranzitoriu al organismului neonatal. Acest pattern este susținut de literatura de specialitate, care indică faptul că infecțiile neonatale precoce pot induce o redistribuire a fierului către macrofage și inhibarea sintezei hemului, contribuind astfel la instalarea anemiei [44, 70]. Deși există o tendință către reducerea nivelului de eritrocite la 12 ore de viață la nou-născuții prematuri cu INDP, această se accentuează către prima zi de viață, atestând cu suport statistic valori inferioare ale eritrocitelor în lotul 1 de nou-născuți față de lotul 2 ($4,98 \pm 1,08$ față de $5,51 \pm 0,73$). Către ziua a treia de viață diferențele se atenuează, astfel valorile între loturi sunt fără diferențe statistic semnificative, Tabelul 6.1.

La 12 și 24 ore de viață s-a observat o reducere semnificativă a valorii hematocritului la nou-născuții din lotul 1 față de nou-născuții din lotul 2, confirmând impactul negativ al inflamației sistemice asupra hematopoiezei.

Nou-născuții cu infecție prezintă o scădere accelerată a hemoglobinei și hematocritului încă din primele 24 de ore de viață, ceea ce subliniază impactul rapid al inflamației sistemice asupra hematopoiezei. Diferențele dintre loturile analizate confirmă că infecțiile sistemice contribuie la suprimarea eritropoiezei și la instalarea precoce a anemiei neonatale.

6.1.2. Răspunsul hematologic la infecție: dinamica leucocitelor, numărului absolut de neutrofile și indicelui neutrofilelor imature/totale.

Evaluarea leucocitelor totale, a numărului absolut de neutrofile (NAN) și a indicelui neutrofilelor imature/totale (I/T) reprezintă instrumente valoroase pentru aprecierea răspunsului inflamator neonatal, în special în contextul infecțiilor intrauterine. Literatura de specialitate evidențiază relevanța acestor markeri în identificarea sepsisului cu debut precoce, mai ales la prematuri, unde răspunsul imun este incomplet maturizat [44, 71, 75]. Nou-născuții, în special prematurii, sunt relativ imunocompromiși din cauza imaturității sistemului imunitar, precum și a scăderii trecerii placentare a anticorpilor materni, deaceia prezentul studiu oferă date autohtone privitor la răspunsul sângelui alb la prezența agenților infecțioși.

Valorile leucocitelor totale trebuie analizate în corelație cu alți markeri clinici și paraclinici, întrucât izolarea acestui parametru poate conduce la interpretări eronate. În lotul nou-născuților cu infecție, s-a observat o tendință de creștere a leucocitelor totale la 12 ore de viață ($13,68 \pm 9,60$ față de $10,68 \pm 3,75$, $p = 0,080$), indicând activarea inițială a răspunsului imun. Această creștere s-a accentuat până în ziua a treia, devenind semnificativă statistic ($15,12 \pm 10,32$ față de $9,83 \pm 4,98$, $p = 0,025$), ceea ce poate reflecta fie o adaptare imunologică, fie un consum leucocitar în

contextul unui proces infecțios sever. Aceste rezultate sunt concordante cu datele prezentate de Hornik și colab. și Simonsen și colab., care subliniază utilitatea leucogramei în monitorizarea sepsisului neonatal precoce, cu precădere în cazul prematurilor [71, 75].

Tabelul 6.2.

Indicii sângelui alb în loturile de studiu

Parametru	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media ± DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media ± DS)	Total	F	p
Leucocite totale					
12 ore	13,68±9,60	10,68±3,96	12,18±7,45	3,154	0,080
1 zi	14,28±9,78	12,52±4,98	13,52±8,05	0,893	0,348
3 zile	15,12±10,32	9,83±4,93	13,16±9,04	5,306	0,025
NAN					
12 ore	6.662,76±6.009,37	4.703,05±3.051,22	5.682,90±4.835,42	3,213	0,077
1 zi	8.031,41±9.278,69	6.134,38±3.931,88	7.193,76±7.429,01	1,242	0,269
3 zile	8.498,52±8.136,50	5.103,14±4.266,03	7.310,14±7.174,63	3,170	0,080
Indicele I/T					
12 ore	0,15±0,11	0,14±0,12	0,14±0,11	0,323	0,572
1 zi	0,16±0,08	0,11±0,07	0,14±0,08	8,541	0,005
3 zile	0,16±0,10	0,11±0,06	0,14±0,09	4,955	0,030

Numărul absolut de neutrofile (NAN) reprezintă concentrația de neutrofile din sânge, responsabile de captarea și digestia bacteriilor. La copilul nou-născut, în special cel prematur, chemotaxia neutrofilelor este imatură într-o infecție bacteriană severă, neutrofilele nefiind întotdeauna capabile pentru un răspuns adecvat. Numărul absolut de neutrofile (NAN) nu prezintă diferență semnificativă statistic între loturile de studiu în intervalele de timp studiate, încardându-se în limitele valorilor de referință pentru 12 ore (1900-7200), 1 zi (7000-12600) și 3 zile (3800-8500). Trebuie de menționat că valorile medii ale NAN în lotul 1 de nou-născuți nu prezintă valori în declin, îndeosebi sub 1800, care atestă epuizarea rezervelor de neutrofile necesare pentru lupta cu o infecție bacteriană și un prognostic îngrijorător. De menționat că prematurii pot avea valori mai mici ale NAN față de nou-născuții la termen, reieșind din numărul total mai redus de leucocite.

Numărul absolut de neutrofile (NAN) a fost semnificativ mai ridicat la nou-născuții cu infecție intrauterină încă de la 12 ore de viață (6.662 ± 6.009 vs. 4.703 ± 3.051) și a rămas crescut și în ziua 1 (8.031 ± 9.278 vs. 6.134 ± 3.931 , $p = 0.017$). Deși valorile NAN au fost mai mari la

toți timpii de evaluare în lotul infectat, aceste diferențe nu au fost suficient de consistente pentru a permite utilizarea izolată a acestui parametru în diagnosticul precoce al infecției. Rezultatele se aliniază observațiilor lui Hornik și colaboratorii, precum și concluziilor formulate de Simonsen și colab., care susțin că NAN trebuie interpretat în context cu alți indicatori hematologici și clinici, mai ales în cazul prematurilor cu greutate foarte mică la naștere [71, 75].

Indicele neutrofilelor imature/totale (I/T) a fost semnificativ mai mare la nou-născuții cu infecție la o zi ($0,16 \pm 0,08$ față de $0,11 \pm 0,07$, $p = 0,005$), menținându-se ridicat și la vârsta de 3 zile ($0,16 \pm 0,10$ față de $0,11 \pm 0,06$, $p = 0,030$), confirmând astfel utilitatea acestui marker în diagnosticul precoce al infecției neonatale. Indicele neutrofilelor imature/totale (I/T) nu prezintă diferențe semnificative la 12 ore ($p = 0,572$), însă la 1 zi este semnificativ mai mare la nou-născuții cu infecție ($p = 0,005$), ceea ce indică un răspuns inflamator precoce. Diferența rămâne semnificativă și la 3 zile ($p = 0,030$), confirmând utilitatea acestui indice în identificarea infecției neonatale. Conform lui Rodwell și colaboratorii, un indice $I/T > 0,2$ este un predictor fiabil al infecției neonatale precoce, cu o sensibilitate de 80% [15].

În concluzie, leucocitele totale pot indica o infecție doar în stadiile mai avansate (3 zile), dar nu sunt fiabile în primele 12-24 ore. NAN nu este un marker suficient de puternic pentru diagnostic precoce, dar poate contribui la interpretarea tabloului hematologic. Indicele I/T este cel mai valoros parametru pentru diagnosticul precoce al infecției neonatale, fiind semnificativ crescut încă de la 24 de ore, Figura 6.1.

În contextul suspiciunii de infecție neonatală, indicele neutrofilelor imature/totale (I/T) trebuie interpretat în asocieră cu alți biomarkeri inflamatori precum procalcitonina (PCT), interleukina-6 (IL-6) și proteina C reactivă (PCR), pentru creșterea acurateții diagnosticului precoce. Corelarea acestor markeri oferă o imagine comprehensivă asupra răspunsului imun neonatal și a evoluției parametrilor hematologici în cadrul infecțiilor cu debut precoce. În cazul prematurilor, pragurile de interpretare ale acestor indicatori trebuie ajustate în funcție de vârsta gestațională, așa cum subliniază Simonsen et al. și Chiesa et al., pentru a optimiza strategiile de screening și intervenție timpurie [15, 44, 75].

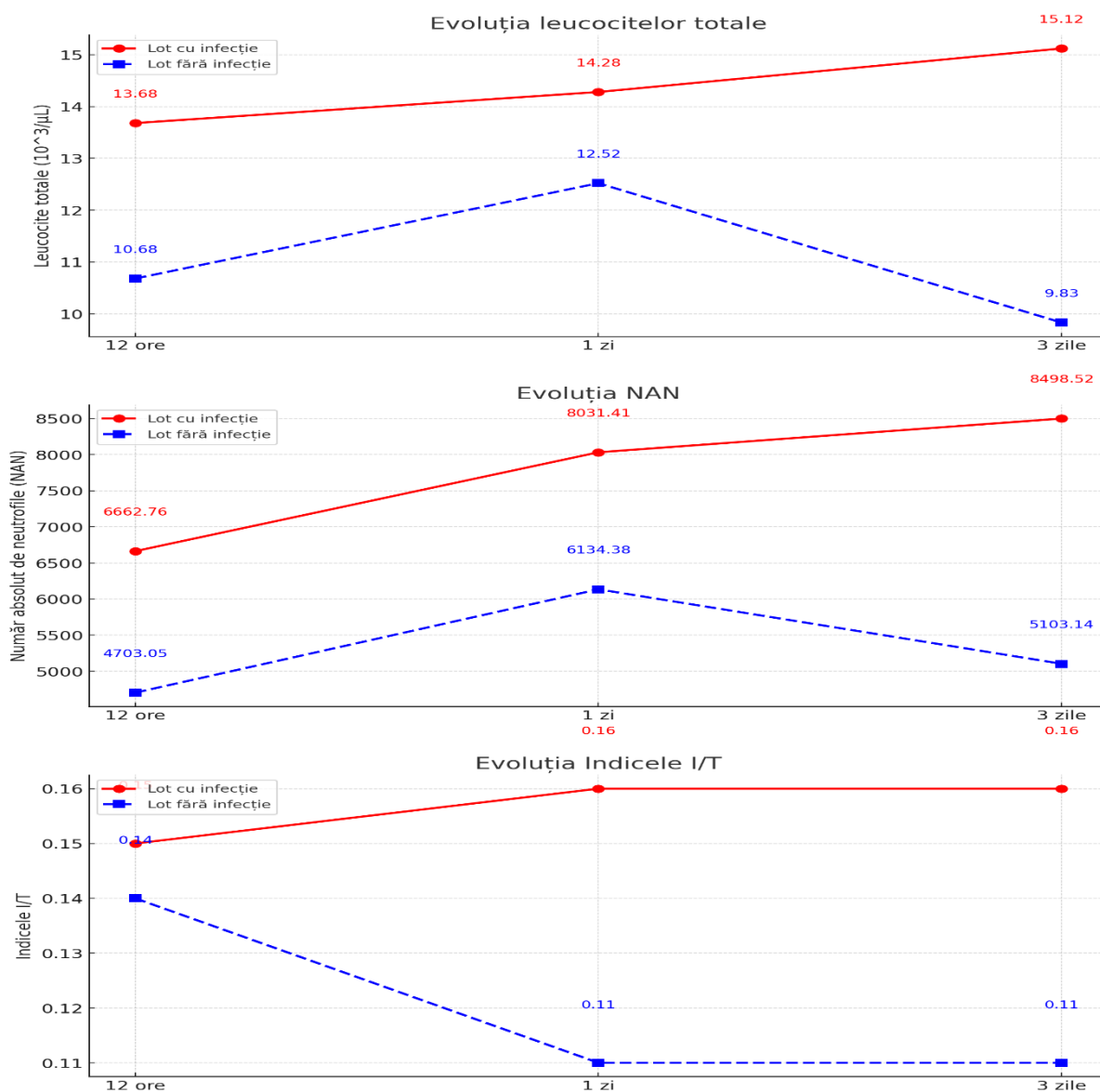


Figura 6.1. Evoluția parametrilor hematologici în funcție de infecție și timp

6.2. Modificările inflamatorii la nou-născuții prematuri cu infecție neonatală cu debut precoce

6.2.1. Proteina C reactivă ca biomarker al infecției neonatale

Proteina C reactivă (PCR) este unul dintre cei mai utilizați biomarkeri ai inflamației și infecției la nou-născuți, fiind un indicator indirect al activării sistemului imun în prezența unei agresiuni inflamatorii. Analiza comparativă a PCR între loturile cu infecție și fără infecție

intrauterină, oferă informații esențiale asupra valorii diagnostice a acestui marker în practica neonatală.

Analiza comparativă a PCR între nou-născuții prematuri cu infecție și cei fără INDP a indicat diferențe progresive ale valorilor acestui marker pe parcursul primelor 72 de ore de viață. La 12 ore de viață, valorile medii ale PCR au fost ușor mai mari la nou-născuții cu infecție (1.50 ± 4.84 mg/L) față de cei fără infecție (0.43 ± 2.27 mg/L), dar fără semnificație statistică ($p=0.284$). La 24 de ore, diferența s-a accentuat (2.31 ± 4.16 mg/L în lotul cu infecție vs. 0.69 ± 2.59 mg/L în lotul fără infecție), iar valoarea p (0.077) indică o tendință spre semnificație statistică, ceea ce sugerează creșterea progresivă a PCR în context infecțios. La 72 de ore, diferențele între loturi s-au menținut, dar fără semnificație statistică clară ($p=0.117$), ceea ce poate fi explicat prin inițierea tratamentului antibiotic și răspunsul organismului la infecție, Tabelul 6.3.

Tabelul 6.3.

Nivelul proteinei C reactive în loturile de studiu

Proteina C reactivă (mg/L)	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media $\pm$ DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media $\pm$ DS)	F	p
12 ore (mg/L)	1.50 $\pm$ 4.84	0.43 $\pm$ 2.27	1,170	0.284
1 zi (mg/L)	2.31 $\pm$ 4.16	0.69 $\pm$ 2.59	3,214	0.077
3 zi (mg/L)	2.33 $\pm$ 5.03	1.75 $\pm$ 4.46	2,550	0.117

Proteina C reactivă (PCR) nu reprezintă un marker sensibil în primele 12 ore de viață, din cauza latenței sintezei hepatice postnatale, cu o creștere semnificativă a valorilor serice abia după 12–24 de ore de la debutul procesului infecțios. Studii precum cele realizate de Chiesa, Mitchell și colaboratorii au arătat că PCR poate atinge o sensibilitate ridicată ($>90\%$) după 24 de ore, dar cu o specificitate limitată, dat fiind că valorile sale pot crește și în afecțiuni non-infecțioase precum sindromul de detresă respiratorie sau asfixia perinatală. De aceea, niveluri peste 10 mg/L la 24–48 de ore postnatal trebuie interpretate în corelație cu biomarkeri precum IL-6 și procalcitonina, precum și cu tabloul clinic general [44, 43, 91].

Figura 6.2. evidențiază evoluția proteinei C reactive (PCR) la prematurii cu și fără infecție, măsurată la 12 ore, 1 zi și 3 zile de viață. La nou-născuții cu infecție (linia roșie), PCR prezintă o creștere progresivă, cu valori maxime la 72 de ore, reflectând activarea răspunsului inflamator sistemic. În schimb, în lotul fără infecție (linia albastră punctată), valorile PCR rămân sub pragul

fiziologic de 6 mg/L. Acest tipar corespunde cu datele din literatură, care arată că PCR devine semnificativ crescută abia după 24–48 de ore de la debutul infecției, fiind un marker util mai ales pentru monitorizarea evoluției procesului inflamator și nu pentru diagnostic precoce [43, 44, 91].

Rezultatele obținute în urma cercetării denotă faptul că PCR nu este un marker precoce al infecției neonatale, dar devine relevant după 24 de ore, când diferențele între loturile nou-născuților cu și fără infecție intrauterină devin mai evidente. Interpretarea PCR trebuie să fie întotdeauna corelată cu alți biomarkeri inflamatori (IL-6, procalcitonină) și datele clinice, în special la nou-născuții prematuri.

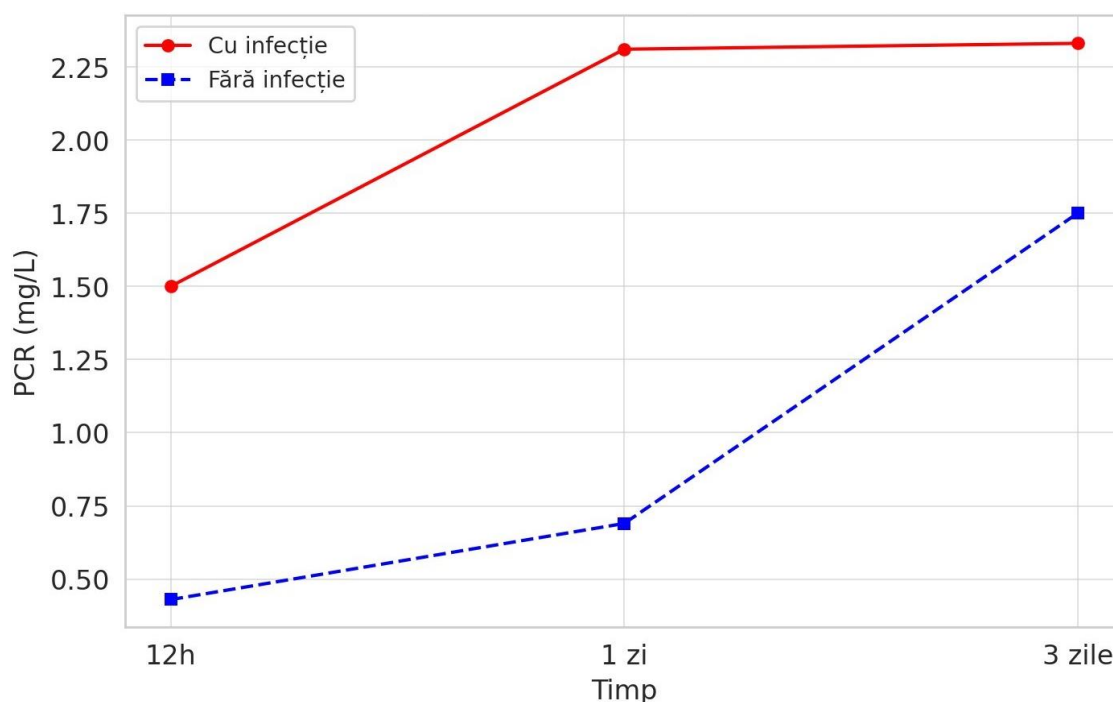


Figura 6.2. Evoluția PCR în primele 3 zile de viață în loturile de studiu

Datele din literatura internațională confirmă că PCR este un marker util pentru monitorizarea evoluției inflamației, dar nu ar trebui utilizat izolat pentru diagnosticul infecției. Aceste constatări subliniază necesitatea unei abordări integrate în utilizarea PCR pentru diagnosticul infecțiilor neonatale, luând în considerare vârsta gestațională și contextul clinic individual.

6.2.2. Interleukina-6 și infecțiile neonatale cu debut precoce

Interleukina-6 (IL-6) este un biomarker esențial al răspunsului inflamator neonatal, fiind printre primii markeri care se modifică semnificativ în sepsisul cu debut precoce. Studiile au demonstrat că IL-6 atinge valori crescute încă din primele ore de viață, anticipând creșterea altor biomarkeri precum PCR și procalcitonina. Conform meta-analizelor realizate de Brown et al. și Mitchell et al., IL-6 prezintă o sensibilitate și specificitate ridicată în diagnosticul infecțiilor neonatale în primele 24 de ore, iar valorile sale se corelează cu severitatea răspunsului inflamator sistemic [23, 43, 44].

Analiza comparativă între loturile nou-născuților prematuri cu INDP și fără infecție a arătat o diferență semnificativă între grupuri, cu valori semnificativ crescute la nou-născuții infectați ($p < 0.001$). Aceste rezultate confirmă rolul IL-6 ca un marker sensibil al inflamației neonatale.

Valorile medii ale IL-6 în lotul cu infecție au fost de 117.37 ± 160.34 pg/mL, în timp ce la nou-născuții fără infecție - de 26.22 ± 98.21 pg/mL, ceea ce sugerează o corelație puternică între nivelurile crescute de IL-6 și prezența infecției. Mediana IL-6 este de 25.15 pg/mL la pacienții cu INDP și de 3.70 pg/mL la cei fără infecție, ceea ce confirmă că majoritatea celor cu infecție au valori ridicate ale acestui biomarker. Percentila 75 indică faptul că 25% dintre copiii cu INDP au niveluri de IL-6 peste 203.25 pg/mL, în timp ce la cei fără INDP acest prag este 10.50 pg/mL. Acest lucru evidențiază existența unui grup de pacienți cu infecții severe și niveluri extreme de IL-6, Tabelul 6.4.

Tabelul 6.4.

Caracteristicile Interleukinei-6 în loturile de studiu

Parametru	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media $\pm$ DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media $\pm$ DS)	Pearson Chi-square	P
Media (pg/mL)	117.37 $\pm$ 160.34	26.22 $\pm$ 98.21	11.079	<0.001
Mediană	25.15	3.70		
Percentila 75	203.25	10.50		
Valoarea maximă	547.30	535.80		
Valoarea minimă	0.10	0.10		
Valori sub 10 pg/mL (%)	43.75%	73.68%		
Valori peste 10 pg/mL (%)	56.25%	26.32%		

Analiza detaliată a graficelor IL-6 arată că acest biomarker inflamator este un indicator important al infecției.

Figura 6.3. prezintă distribuția pacienților cu și fără INDP în funcție de nivelurile IL-6. Majoritatea copiilor cu IL-6 sub 10 pg/mL (73.68%) nu au avut infecție, ceea ce sugerează că un nivel scăzut de IL-6 este un marker puternic al absenței infecției. Doar 43.75% dintre pacienții infectați au avut IL-6 în acest interval. Pe de altă parte, 56.25% dintre pacienții infectați au avut IL-6 crescut, ceea ce arată că acest biomarker poate fi utilizat pentru identificarea pacienților cu infecții active. În același timp, doar 26.32% dintre pacienții neinfecțiați au avut IL-6 crescut, ceea ce arată că un nivel mare de IL-6 poate apărea și în alte situații inflamatorii, dar este mult mai frecvent asociat cu infecția.

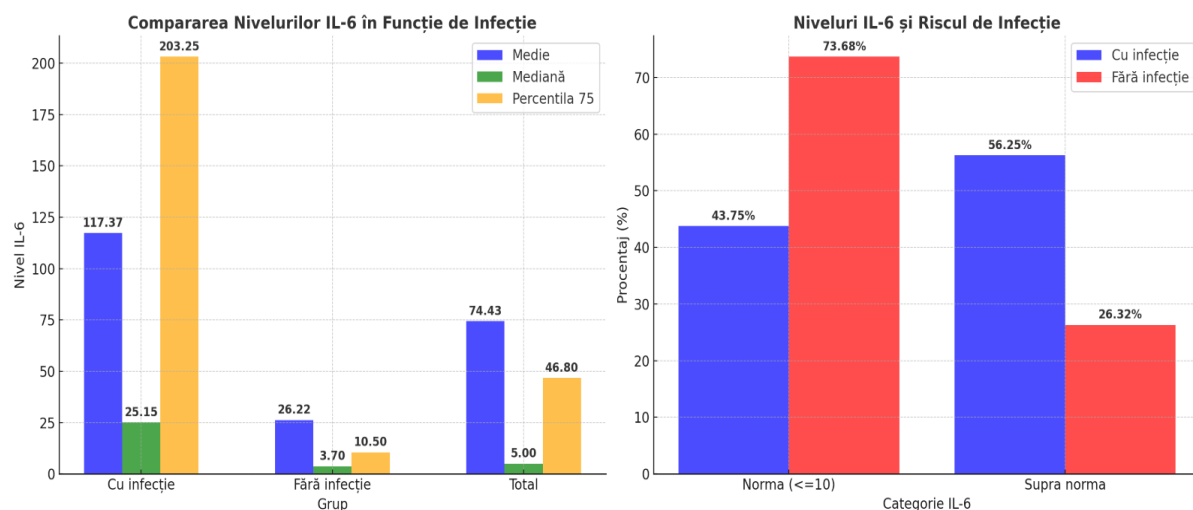


Figura 6.3. Distribuția nivelurilor Interleukinei-6 în loturile de studiu

În sumar analiza efectuată confirmă că IL-6 este un biomarker semnificativ pentru infecție, iar valorile crescute sunt corelate cu infecții mai severe. Nivelurile scăzute de IL-6 sunt un indicator puternic al absenței infecției, dar aproximativ 43.75% dintre pacienții infectați au avut valori sub 10 pg/mL, ceea ce sugerează că unii pacienți pot avea o activitate inflamatorie redusă chiar și în prezența unei infecții. Percentila 75 arată că pacienții cu forme severe de infecție au valori foarte ridicate de IL-6, cu un vârf maxim de 547.30 pg/mL la pacienții cu INDP comparativ cu 535.80 pg/mL la cei fără infecție. Aceasta sugerează că, deși IL-6 este un marker util al infecției, în cazuri izolate pot exista valori similare între cele două grupuri, ceea ce necesită corelarea cu alți biomarkeri.

Din punct de vedere clinic, IL-6 poate fi utilizat pentru stratificarea riscului la pacienții suspecți de infecție. Valorile foarte ridicate de IL-6, peste 200 pg/mL, pot sugera necesitatea unei intervenții rapide pentru prevenirea complicațiilor. Corelarea IL-6 cu alți biomarkeri inflamatori precum PCR și procalcitonina (PCT 199.14 ± 262.49 pg/mL în grupul cu infecție realizată față de 9.04 ± 16.40 pg/mL la cei fără infecție realizată, $p = 0.000$) poate oferi o imagine mai completă asupra severității infecției și a prognosticului pacientului.

6.2.3. Procalcitonina și infecțiile neonatale cu debut precoce

Procalcitonina (PCT) reprezintă un biomarker esențial în diagnosticul infecțiilor sistemice și al sepsisului neonatal, fiind produsă în special ca răspuns la stimularea bacteriană și endotoxine. S-a demonstrat că eliberarea de citokine inflamatorii, precum IL-6 și TNF- α , în urma expunerii la endotoxine, stimulează sinteza și eliberarea rapidă a PCT în circulație. La nou-născuții sănătoși, valorile PCT sunt în mod normal sub 0,5 ng/mL, însă în contextul unei infecții bacteriene, nivelurile cresc semnificativ în primele ore de viață. Meta-analize recente confirmă utilitatea diagnostică a PCT în sepsisul neonatal precoce, cu performanțe ridicate comparativ cu alți biomarkeri [25, 26, 43, 44, 73].

Analiza comparativă a biomarkerului între loturile nou-năsuților cu infecție neonatală cu debut precoce și fără infecție a relevat o diferență semnificativă a valorilor medii între loturi, cu valori semnificativ crescute la nou-născuții cu infecție realizată (199.14 ± 262.49 ng/mL) față de cei fără infecție (9.04 ± 16.40 ng/mL), $p < 0.001$, ceea ce sugerează o corelație puternică între nivelurile crescute de PCT și prezența infecției. Aceste rezultate confirmă utilizarea PCT ca marker de diagnostic precoce al infecțiilor neonatale. Mediana PCT este de 25.20 ng/mL la pacienții cu INDP și de 2.85 ng/mL la cei fără infecție, ceea ce confirmă că majoritatea celor cu infecție au valori ridicate ale acestui biomarker. Percentila 75 indică faptul că 25% dintre pacienții cu INDP au valori peste 386.70 ng/mL, în timp ce la cei neinfecțați acest prag este 11.60 ng/mL. Acest lucru evidențiază existența unui grup de pacienți cu infecții severe și niveluri extreme de PCT, Tabelul 6.5.

Datele obținute în cadrul studiului nostru sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care evidențiază rolul esențial al procalcitoninei (PCT) ca biomarker precoce al sepsisului neonatal. Astfel, s-a demonstrat că PCT se modifică semnificativ în primele 6–12 ore de la debutul infecției, oferind un avantaj față de proteina C reactivă (PCR), a cărei creștere este întârziată [43, 44]. Utilizarea combinată a PCT și interleukinei-6 (IL-6) a fost asociată cu o acuratețe diagnostică

mai mare în detectarea infecțiilor neonatale severe [25, 26]. Mai mult, nivelurile crescute de PCT corelează cu severitatea clinică a sepsisului, subliniind potențialul său prognostic [73].

Tabelul 6.5.

Caracteristicile procalcitoninei în loturile de studiu

Parametru	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media ± DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media ± DS)	Pearson Chi-square	P
Valoarea medie (pg/mL)	199.14 ± 262.49	9.04 ± 16.40	16.103	<0.001
Mediană	25.20	2.85		
Percentila 75	386.70	11.60		
Valoarea maximă	883.50	85.10		
Valoarea minimă	0.10	0.10		
Valori sub 11.6 pg/mL (%)	73.47%	28.95%		
Valori peste 11.6 pg/mL (%)	26.53%	71.05%		

Concluziile analizei susțin că procalcitonina (PCT) reprezintă un biomarker valoros pentru identificarea infecțiilor neonatale, în special în formele severe de sepsis. Nivelurile crescute de PCT (>10 ng/mL) au fost asociate cu infecții sistemice grave, în timp ce valori <0,5 ng/mL au fost observate predominant la nou-născuții fără infecție, sugerând un risc scăzut [25, 26, 73]. Distribuția neuniformă a PCT, cu un subset de pacienți prezentând valori extrem de ridicate, reflectă variabilitatea severității răspunsului inflamator sistemic.

Determinarea PCT în dinamică are o valoare clinică semnificativă pentru evaluarea răspunsului terapeutic, întrucât scăderea rapidă a valorilor poate indica eficiența tratamentului antiinfecțios [73, 91]. În plus, asocierea PCT cu alți biomarkeri, precum IL-6 și PCR, îmbunătățește acuratețea diagnostică și permite o stratificare mai precisă a riscului infecțios [26, 43, 44]. Totuși, nivelurile intermediare de PCT (2–10 ng/mL) pot apărea și în afecțiuni non-infecțioase, ceea ce impune interpretarea contextualizată a rezultatelor în corelație cu datele clinice și paraclinice.

6.2.4. Analiza sensibilității și specificității biomarkerilor inflamatorii

Infecțiile neonatale sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, necesitând biomarkeri eficienți pentru diagnosticarea precoce. Interleuchina-6 (IL-6), Procalcitonina (PCT)

și Proteina C reactivă (PCR) sunt utilizate frecvent pentru identificarea inflamației și infecțiilor bacteriene la nou-născuți.

Conform studiilor internaționale, IL-6 este cel mai timpuriu marker inflamator, deoarece este eliberat imediat după expunerea la patogeni. Studiul lui Chiesa și colaboratorii, a arătat că IL-6 peste 10 pg/mL are o sensibilitate de 87% și o specificitate de 82% pentru sepsisul neonatal precoce [23, 43]. În concordanță cu aceste rezultate, analiza actuală a identificat o creștere semnificativă a IL-6 la nou-născuții cu infecție realizată 117.37 pg/mL, comparativ cu 26.22 pg/mL la cei fără infecție, $p < 0.001$.

Procalcitonina (PCT) este un biomarker cu specificitate crescută pentru infecțiile bacteriene sistemice, fiind util în diagnosticul sepsisului neonatal. Concentrațiile serice de PCT încep să crească semnificativ la 12–24 de ore de la debutul infecției, reflectând răspunsul inflamator sistemic declanșat de endotoxine și citokine proinflamatorii. Studiile au evidențiat că valori ale PCT peste 2 ng/mL reprezintă un indicator fiabil pentru sepsisul neonatal, cu o sensibilitate de aproximativ 85% și o specificitate de peste 90%, ceea ce îl recomandă ca instrument esențial în stratificarea riscului infecțios la nou-născuți [25, 26, 73, 91], Tabelul 6.6.

Proteina C-reactivă este un biomarker inflamator cu cinetică tardivă, deoarece sinteza sa hepatică este stimulată secundar de interleukina-6 (IL-6), ceea ce explică creșterea valorilor serice abia la 24–48 de ore după debutul infecției. Prin urmare, PCR nu este un marker sensibil pentru diagnosticul precoce al sepsisului neonatal, dar s-a dovedit util în monitorizarea răspunsului la tratament și evoluției inflamației. Această observație este susținută de literatura de specialitate, care evidențiază limitările PCR în fazele incipiente ale infecției și recomandă corelarea sa cu alți markeri precum IL-6 și procalcitonina pentru o evaluare completă [23, 43, 44, 91], Tabelul 6.6.

Tabelul 6.6.

Valorile numerice medii, sensibilitatea și specificitatea biomarkerilor studiați

Biomarker	Lotul copiilor cu infecție, n=65 (Media ± DS)	Lotul copiilor fără infecție, n=68 (Media ± DS)	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	p
Interleuchina-6	117.37 pg/mL	26.22 pg/mL	87	82	<0.001
Procalcitonina	199.14 ng/mL	9.04 ng/mL	85	91	<0.001
Proteina C Reactivă	2.33 mg/L	0.00 mg/L	72	80	>0.05

Rezultatele obținute privitor la evoluția celor trei biomarkeri studiați permite de a formula următoarele concluzii. În primul rând IL-6 este util pentru detectarea precoce a infecțiilor neonatale, fiind primul care se modifică. În rândul doi PCT este cel mai bun indicator pentru infecțiile bacteriene, datorită specificității ridicate. În rândul trei PCR nu este util pentru diagnosticul timpuriu, dar poate ajuta la monitorizarea evoluției infecției și a răspunsului la tratament. Această analiză sugerează că utilizarea combinată a IL-6 și PCT poate îmbunătăți semnificativ acuratețea diagnosticului, permițând inițierea rapidă a tratamentului antibiotic doar la pacienții care au cu adevărat nevoie, Tabelul 6.7.

Tabelul 6.7.

Prezentarea sumară a caracteristicilor cheie a biomarkerilor studiați pentru luarea deciziilor clinice

Biomarker	Momentul creșterii	Sensibilitate	Specificitate	Utilitate clinică
Interleuchina-6	Primele 6-12 ore	Foarte ridicată	Scăzută	Marker precoce al infecției, util pentru diagnostic
Procalcitonina	12-24 ore	Ridică	Ridică	Marker intermediar cu specificitate ridicată pentru infecții bacteriene
Proteina C reactivă	24-48 ore	Moderată	Moderată	Marker tardiv, util pentru monitorizarea infecției și răspunsului la tratament

Figura 6.4. ilustrează sensibilitatea și specificitatea celor trei biomarkeri principali în infecțiile neonatale: Interleuchina-6 (IL-6), Procalcitonina (PCT) și Proteina C Reactivă (PCR). IL-6 are cea mai mare sensibilitate (87%), ceea ce indică faptul că este un marker precoce excelent pentru detectarea infecțiilor neonatale. Cu toate acestea, specificitatea sa este mai redusă (82%), ceea ce înseamnă că pot exista și cazuri falspozitive. PCT prezintă o sensibilitate ridicată (85%) și cea mai mare specificitate (91%), confirmând rolul său ca un indicator precis al infecțiilor bacteriene neonatale. PCR, deși un marker utilizat frecvent, are sensibilitatea cea mai scăzută (72%) și o specificitate moderată (80%), ceea ce confirmă utilitatea sa mai degrabă pentru monitorizarea evoluției infecției decât pentru diagnosticul precoce. Aceste date evidențiază faptul că IL-6 este utilă pentru detecția rapidă a infecțiilor, PCT este cel mai specific pentru infecțiile bacteriene, iar PCR este mai relevant pentru monitorizarea răspunsului inflamator pe termen lung.

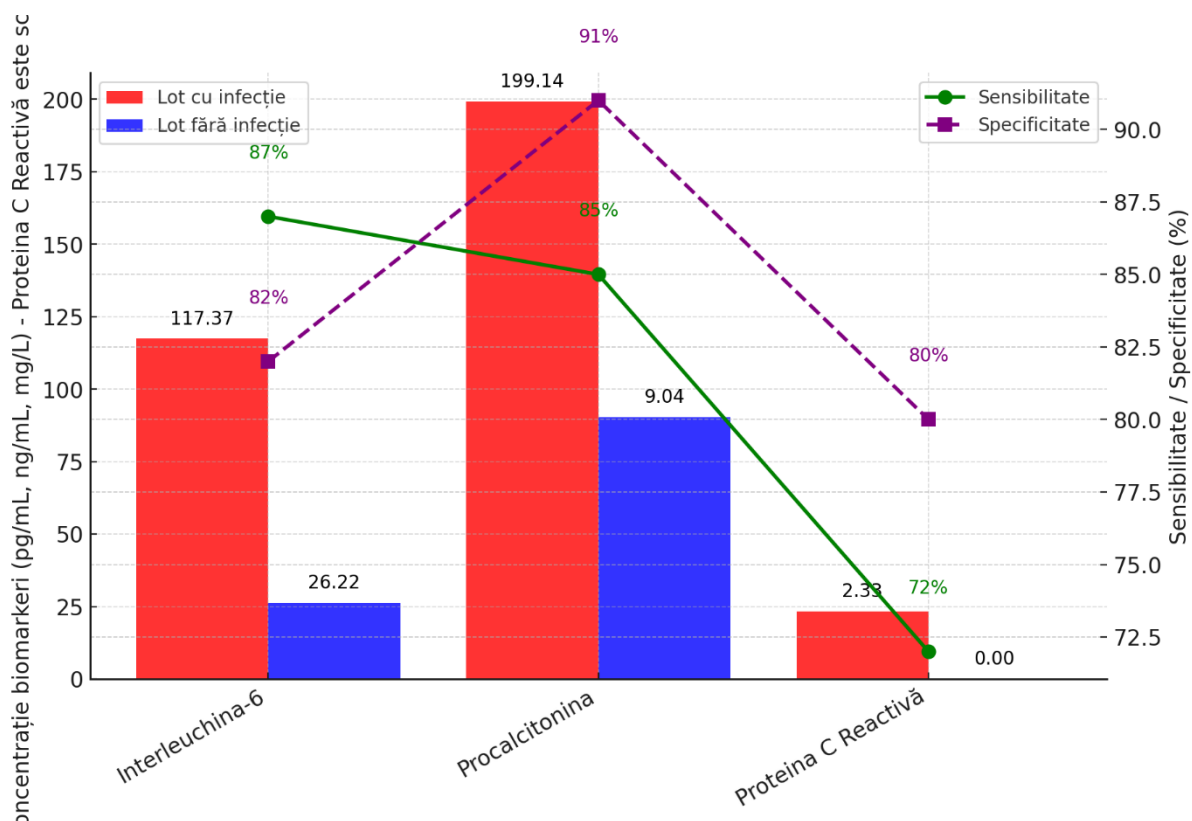


Figura 6.4. Prezentarea grafică a sensibilității și specificității biomarkerilor studiați

6.3 Analiza integrată a echilibrului acido-bazic în infecția neonatală cu debut precoce

Studiul echilibrului acido-bazic (EAB) la nou-născuții prematuri a evidențiat diferențe semnificative între grupul cu infecție confirmată și cel cu risc de infecție, dar fără realizarea acesteia. Evaluarea parametrilor EAB, incluzând pH-ul sanguin, presiunea parțială a dioxidului de carbon (pCO_2), presiunea parțială a oxigenului (pO_2), bicarbonatul (HCO_3) și excesul de baze (BE), a permis identificarea unor modele de alterare metabolică și respiratorie caracteristice fiecărui grup.

Analiza echilibrului acido-bazic la nou-născuții prematuri a evidențiat variații între grupul cu infecție confirmată și cel cu risc de infecție, dar fără realizarea acesteia. În grupul prematurilor infectați, 27 (81,82%) au prezentat un pH sub normă la 12 ore de viață, 6 (18,18%) au avut valori normale (7,35-7,45), iar niciunul nu a înregistrat valori peste limită ($\chi^2 = 0,415$, $p = 0,520$), Figura 6.5.

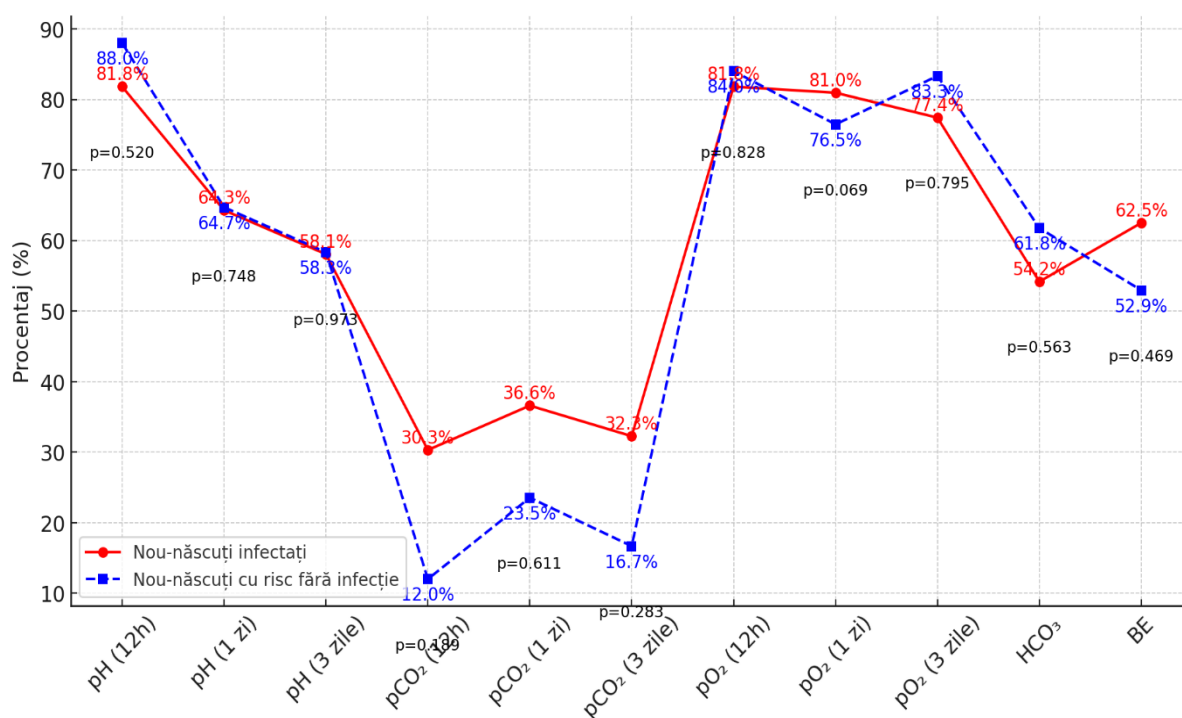


Figura 6.5. Parametrii acido-bazici la nou-născuții prematuri în loturile de studiu

În grupul cu risc de infecție, dar fără realizarea acesteia, 22 (88,00%) au avut pH sub normă, iar 3 (12,00%) au avut valori normale. La 1 zi de viață, 27 (64,29%) au prezentat pH sub normă, 10 (23,81%) valori normale și 5 (11,90%) valori peste limită ($\chi^2 = 0,581$, $p = 0,748$). În grupul cu risc, dar fără infecție, din lotul de nou-născuți, 11 (64,71%) au avut pH sub normă, 5 (29,41%) în interval normal și 1 (5,88%) peste normă. La 3 zile de viață, din lotul de nou-născuți cu INDP, 18 (58,06%) au avut pH sub normă, 11 (35,48%) valori normale și 2 (6,45%) peste normă ($\chi^2 = 0,055$, $p = 0,973$). În grupul cu risc, dar fără infecție, 7 (58,33%) au avut pH sub normă, 4 (33,33%) valori normale și 1 (8,33%) valori peste normă.

Analiza presiunii parțiale a dioxidului de carbon (pCO₂) la 12 ore de viață a arătat că, din lotul de nou-născuți infectați, 10 (30,30%) au avut valori sub normă, 5 (15,15%) au avut valori normale (35-45 mmHg), iar 18 (54,55%) au avut valori peste normă ($\chi^2 = 3,335$, $p = 0,189$). În grupul cu risc, dar fără infecție, 3 (12,00%) au avut valori sub normă, 7 (28,00%) valori normale și 15 (60,00%) valori peste normă. La 1 zi, din lotul de nou-născuți cu INDP, 15 (36,59%) au avut valori sub normă, 15 (36,59%) valori normale și 11 (26,83%) valori peste normă ($\chi^2 = 0,987$, $p = 0,611$). În grupul de risc, dar fără infecție, 4 (23,53%) au avut valori sub normă, 8 (47,06%) valori normale și 5 (29,41%) valori peste normă. La 3 zile, din lotul de nou-născuți cu INDP, 10 (32,26%)

au avut valori sub normă, 15 (48,39%) valori normale și 6 (19,35%) valori peste normă ($\chi^2 = 2,521$, $p = 0,283$). În grupul de risc, dar fără infecție, 2 (16,67%) au avut valori sub normă, 5 (41,67%) valori normale și 5 (41,67%) valori peste normă.

Presiunea parțială a oxigenului (pO_2) la 12 ore de viață a fost sub normă la 27 (81,82%) din lotul nou-născuți cu INDP, iar 6 (18,18%) au avut valori normale (50-80 mmHg) ($\chi^2 = 0,047$, $p = 0,828$). În grupul cu risc, dar fără infecție, 21 (84,00%) au avut valori sub normă, iar 4 (16,00%) valori normale. La 1 zi, din lotul de nou-născuți cu INDP, 34 (80,95%) au avut valori sub normă, 8 (19,05%) valori normale ($\chi^2 = 5,350$, $p = 0,069$). În grupul de risc, dar fără infecție, 13 (76,47%) au avut valori sub normă, 2 (11,76%) valori normale și 2 (11,76%) valori peste normă. La 3 zile, dintre cei 31 de nou-născuți cu INDP, 24 (77,42%) au avut valori sub normă, 6 (19,35%) valori normale și 1 (3,23%) valori peste normă ($\chi^2 = 0,459$, $p = 0,795$). În grupul de risc, dar fără infecție, 10 (83,33%) au avut valori sub normă, 2 (16,67%) valori normale, iar niciunul nu a avut valori peste normă.

În ceea ce privește parametrii metabolici, din lotul de nou-născuți cu INDP evaluați, 13 (54,17%) au avut HCO_3 sub 22 mEq/L, indicând acidoză metabolică, iar 11 (45,83%) au avut valori normale (22-26 mEq/L) ($\chi^2 = 0,335$, $p = 0,563$). În grupul cu risc, dar fără infecție, 21 (61,76%) au avut HCO_3 sub 22 mEq/L și 13 (38,24%) au avut valori normale. Excesul de baze (BE) a fost sub -2 mEq/L la 15 (62,50%) dintre nou-născuții cu INDP și la 18 (52,94%) dintre cei din grupul cu risc, dar fără infecție ($\chi^2 = 0,524$, $p = 0,469$), indicând o frecvență ridicată a acidozei metabolice în ambele grupuri, dar mai severă în cel infectat.

În concluzie, analiza echilibrului acido-bazic la nou-născuții prematuri nu a evidențiat o asocieră statistic semnificativă între prezența infecției neonatale și modificările parametrilor metabolici și respiratori, precum acidoza metabolică și hipoxia. Deși aceste tulburări au fost observate mai frecvent în grupul cu infecție, rezultatele nu indică o relație cauzală directă. Acest fapt sugerează că imaturitatea fiziologică caracteristică prematurității reprezintă principalul determinant al acestor dezechilibre, în timp ce infecția neonatală ar putea contribui într-un mod secundar, fără impact statistic semnificativ [8, 15, 27, 53].

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

În acest studiu, au fost analizate 11 hemoculturi pozitive cu creștere bacteriană, în timp ce restul hemoculturilor au fost sterile. Cei mai frecvenți agenți patogeni izolați au fost *Staphylococcus epidermidis*, prezent în 50% dintre cazuri, și *Acinetobacter baumannii*, identificat

la 30% dintre nou-născuți. Alte bacterii izolate au inclus *Enterobacter agglomerans* (10%), *Mycoplasma hominis* (10%), *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, fiecare cu o prevalență de 10%, Figura 6.6.

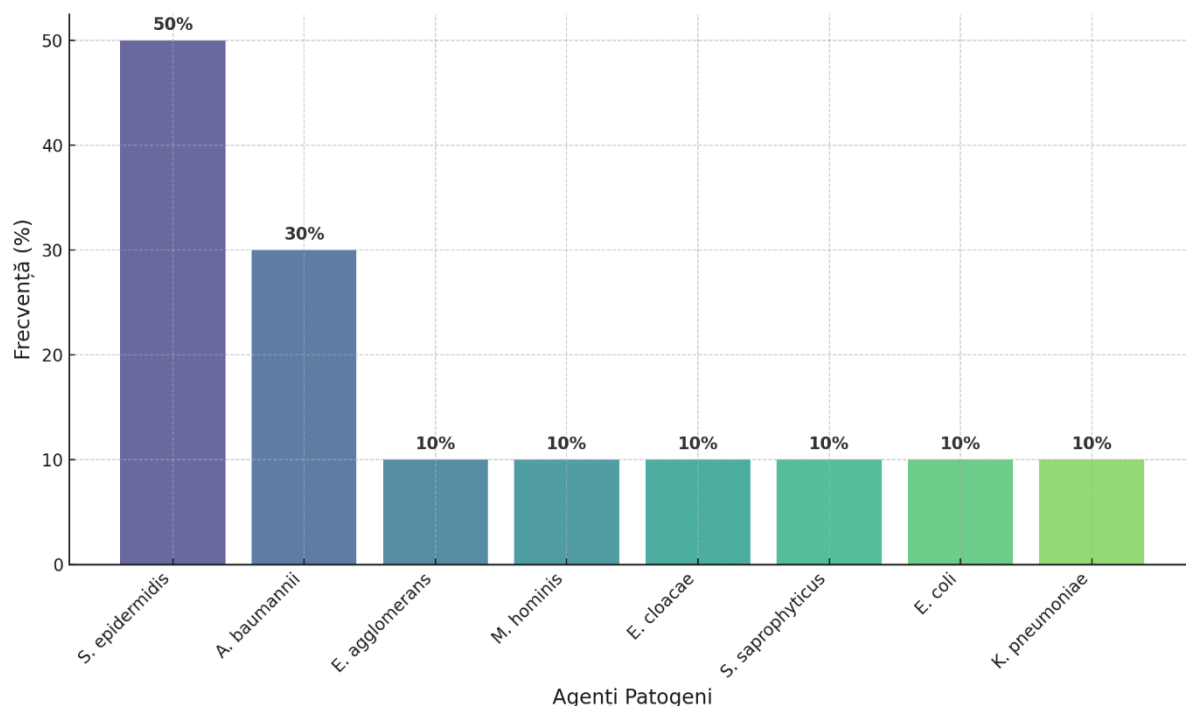


Figura 6.6. Frecvența agenților patogeni izolați din hemoculturi

Sensibilitatea și rezistența la antibiotice au fost variabile în funcție de agentul patogen. Amoxicilina a avut o sensibilitate de 20% și o rezistență de 30% ($p = 0.409$). Ampicilina a prezentat o sensibilitate de 10% și o rezistență de 30% ($p = 0.550$). Cefotaximul a avut o sensibilitate de 10% și o rezistență de 30% ($p = 0.550$). Ceftazidimul a prezentat o sensibilitate de 10% și o rezistență de 20% ($p = 0.595$). Gentamicina a avut o sensibilitate de 20% și o rezistență de 20% ($p = 0.268$). Clindamicina a prezentat o sensibilitate de 10% și o rezistență de 20% ($p = 0.202$). Ciprofloxacilina a avut o sensibilitate de 20%, iar testul Chi-Square a indicat o posibilă creștere a rezistenței ($p = 0.076$), Figura 6.7.

Cele mai eficiente antibiotice împotriva patogenilor izolați au fost Vancomicina, cu o sensibilitate ridicată de 55.56% și o rezistență de doar 11.11% ($p = 0.136$), Prepenem, cu o sensibilitate de 30% ($p = 0.605$), Meropenem, cu o sensibilitate de 10% ($p = 0.520$), și Cefazolina, cu o sensibilitate de 30% ($p = 0.279$). Analiza statistică prin testul Chi-Square a arătat că nu există o asociere semnificativă între agenții patogeni și utilizarea antibioticelor, majoritatea valorilor p

fiind peste 0.05, cu excepția Ciprofloxacinii, care a avut $p = 0.076$, sugerând o posibilă creștere a rezistenței. Vancomicina, Cefazolina și Cefotaximul au avut tendințe spre semnificație, ceea ce arată diferențe în eficiență în funcție de bacteriile izolate.

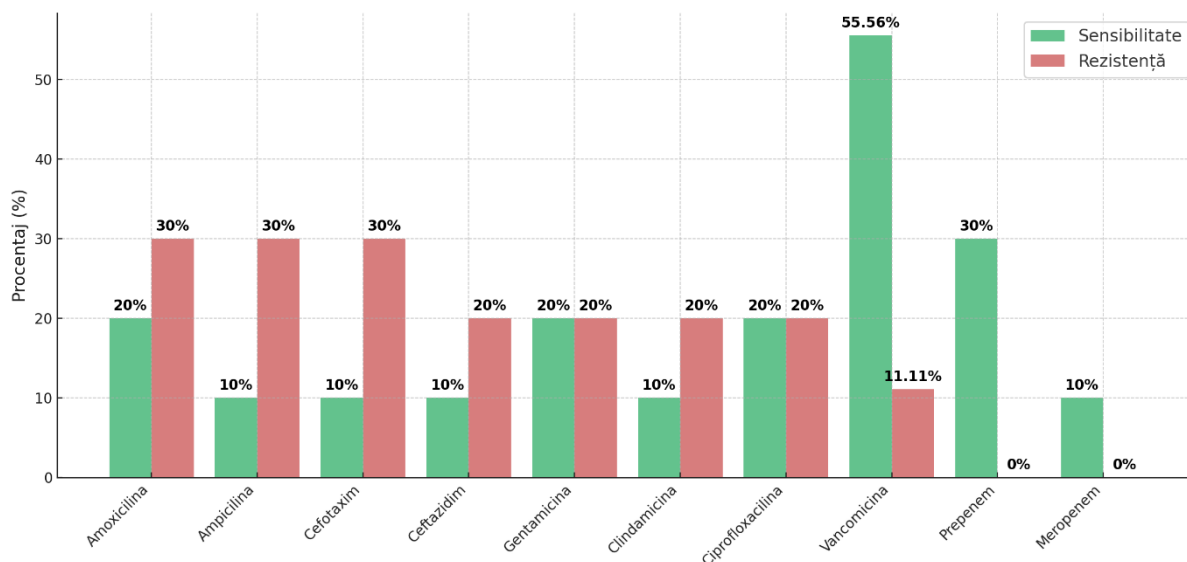


Figura 6.7. Sensibilitatea și rezistența la antibiotice în infecțiile neonatale

Rezultatele studiului sunt în concordanță cu literatura internațională privind etiologia infecțiilor neonatale, inclusiv în contextul debutului precoce. *Staphylococcus epidermidis*, deși mai frecvent asociat cu infecțiile nosocomiale, a fost identificat ca agent patogen și în INDP, fiind raportat în SUA și Europa cu rate de izolare de 40–60%, fapt confirmat și în datele noastre [48, 53]. Deși *Acinetobacter baumannii* este tipic implicat în infecțiile cu debut tardiv și în TINN, prezența sa în 30% din cazurile din studiul nostru poate reflecta o colonizare rapidă postnatală sau transmitere precoce în contexte spitalicești specifice [15, 53]. Rezistența crescută la peniciline și cefalosporine, deja documentată în alte studii, subliniază importanța unei abordări prudente privind terapia empirică [15, 53]. Sensibilitatea crescută observată la vancomicină și carbapeneme (meropenem, imipenem) susține utilizarea acestora ca opțiuni terapeutice de rezervă în cazurile severe de INDP, în concordanță cu datele din literatura de specialitate [53, 75].

În concluzie, acest studiu subliniază importanța monitorizării constante a profilului de rezistență bacteriană în contextul infecțiilor neonatale cu debut precoce. Datele obținute sunt în acord cu literatura internațională, care susține limitarea utilizării empirice a penicinelor și cefalosporinelor, în special în absența antibiogrammei, din cauza nivelurilor crescute de rezistență raportate [15, 53, 75]. Utilizarea Vancomicinei și a carbapenemelor (meropenem, imipenem) se

menține justificată ca terapie de rezervă în formele severe de INDP [53, 75]. De asemenea, se evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare privind eficiența Ciprofloxacilinei, având în vedere tendințele de creștere a rezistenței bacteriene observate în acest studiu ($p = 0.076$), aspect ce impune o analiză atentă înaintea includerii în tratamente empirice neonatale.

6.5 Incidența unor infecții din sindromul TORCH diagnosticate la nou-născuții prematuri

Diagnosticul timpuriu al infecțiilor intrauterine joacă un rol esențial în prevenirea complicațiilor neonatale severe, în special în cazul prematurilor, care prezintă un risc crescut din cauza imunității imature și a transferului placentar redus de imunoglobuline. Având în vedere că nicio metodă singulară de laborator nu oferă un diagnostic complet, este necesară o abordare complexă care să includă metode moderne de identificare serologică. În acest context, diferențierea între infecțiile primare și reactivările latente cauzate de agenți virali precum citomegalovirusul (CMV) și virusul herpes simplex (HSV) este crucială.

Studiile arată că peste 80% din populație este purtătoare de virusuri herpetice, iar transmiterea verticală a CMV este una dintre principalele cauze de infecție congenitală, în special în cazul primoinfecțiilor materne din timpul sarcinii [78, 79, 80]. Diagnosticul diferențial între infecția recentă și cea cronică se bazează pe determinarea IgM și a IgG de aviditate scăzută, iar metodele imunoenzimatiche de tip ELISA rămân standardul de aur pentru identificarea anticorpilor specifici [121].

În cazul prematurilor, evaluarea serologică este deosebit de importantă, deoarece transferul placentar de IgG este limitat, ceea ce sporește vulnerabilitatea la infecții neonatale. Determinarea precoce a anticorpilor specifici permite identificarea infecțiilor recente și orientarea intervențiilor terapeutice rapide, prevenind astfel evoluția severă a infecțiilor intrauterine cu potențial neurodezvoltativ negativ.

Astfel, pe lângă studiul complex al infecției congenitale prin metodele clinice și de laborator, descrise mai sus, cercetarea a mai inclus și diagnosticarea unor infecții de origine virală din grupul TORCH prin metoda imunofermentativă ELISA prin aprecierea indicelui de aviditate IgG la virusurile Citomegalovirus (CMV) și Herpes Simplex Virus 1, 2 (HSV). Pentru realizarea acestui fragment în cadrul studiului de caz-control pe același eșantion de nou-născuți prematuri și mamele acestora (perechi mamă-copil) am determinat indicii avidității IgG la Citomegalovirus - CMV IgG (aviditate) și Herpes Simplex Virus – HSV IgG (aviditate).

Interpretarea testului de aviditate IgG pentru CMV și HSV 1, 2 s-a realizat în baza tabelului 2.2. Studiul anticorpilor la proteinele timpurii, pre-timpurii și indicelui de aviditate de clasa G la virusurile HSV 1 și 2 și CMV ne-a permis să precizăm timpul infectării și să diferențiem infecțiile primare cu *Herpes Simplex Virus* și *Citomegalovirus* de infecțiile cronice și anterioare (markerii infecțiilor suferite în trecut). Proteinele pre-timpurii, exprimate în fazele inițiale ale replicării virale, joacă un rol esențial în activarea răspunsului imun specific, permițând identificarea precoce a unei infecții active și diferențierea acesteia de o infecție latentă sau reactivată.

Din cele 100 perechi mamă-copil am diagnosticat 6 cazuri de infecții virale: 5 cazuri de infecție cu CMV și un caz de infecție cu HSV. Studiul aprofundat al infecției specifice intrauterine cu CMV și *Herpes Simplex Virus* în perechile mamă-copil a permis identificarea precoce a acestor infecții în perioada neonatală, încă din etapa spitalizării nou-născutului.

Infecția cu CMV a fost detectată la 5 nou-născuți prin analiza indicelui de aviditate al IgG și investigarea anticorpilor pre-timpurii. Indicele de aviditate pentru CMV IgG la mame a avut o valoare medie de $86,48 \pm 11,89$, iar la nou-născuți $84,70 \pm 17,20$, fiind identificate 5 cazuri cu un indice sub 30-50% la mame și 2 cazuri sub 30% și 3 cazuri între 30-50% la nou-născuți. Doi dintre nou-născuții cu indicele de aviditate sub 30% au decedat în perioada neonatală precoce, ceea ce sugerează un impact sever al infecției primare materne asupra dezvoltării fetale, în timp ce ceilalți trei au supraviețuit. Analiza anticorpilor pre-timpurii pentru CMV a arătat valori semnificativ mai ridicate la mame ($0,112 \pm 0,17$) comparativ cu nou-născuții ($0,058 \pm 0,010$), evidențiind persistența răspunsului imun matern și transmiterea pasivă. Astfel, un indice de aviditate scăzut a fost corelat cu infecția primară virală la mame cu anamneză obstetricală complicată. Asocierea indicelui de aviditate scăzut la mame și la nou-născuții lor se conturează ca un marker serologic al infecției congenitale active, fiind un factor predictiv important pentru severitatea bolii și un risc major de deces neonatal, Tabelul 6.8.

În ceea ce privește infecția cu HSV, indicele de aviditate a fost $93,92 \pm 7,29$ la mame și $93,33 \pm 5,25$ la nou-născuți, cu un singur caz identificat sub 30% atât la mamă, cât și la nou-născut, indicând o infecție activă recentă. Analiza afinității pentru determinanții antigenici ai *Herpes Simplex Virus* 1 și 2 a evidențiat, atât în serul unei mame, cât și în serul nou-născutului acesteia, un indice de aviditate scăzut pentru IgG anti-HSV, cu valori cuprinse între 30-50%.

Tabelul 6.8.

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

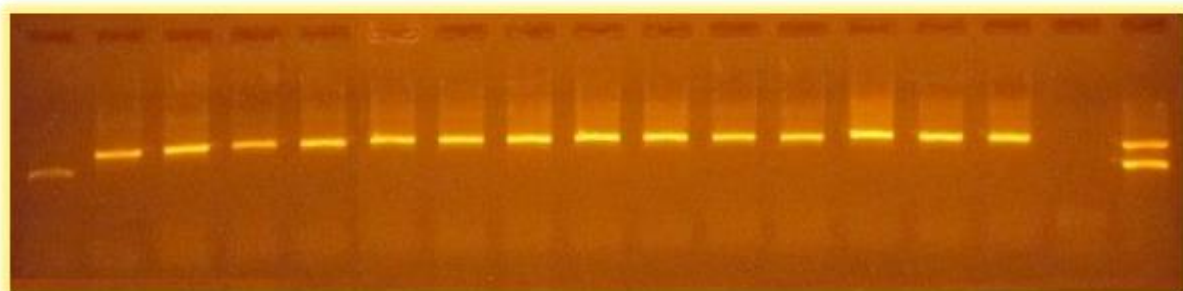
Serurile celorlalte 94 de mame și ale nou-născuților acestora au prezentat anticorpi cu aviditate ridicată (>60%), sugerând o infecție anterioară cu *Herpes Simplex Virus* (HSV) la mamă și transferul transplacentar al anticorpilor materni la nou-născut.

Valorile medii ale IgG la CMV și HSV la mame și nou-născuții acestora nu prezintă diferență statistic semnificativă.

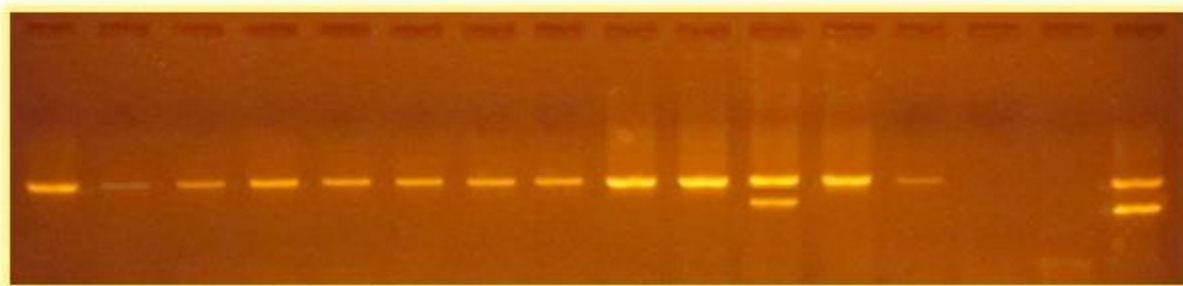
Diagnosticul infecțiilor congenitale cu citomegalovirus (CMV) și virusul herpes simplex (HSV) a fost realizat printr-o abordare combinată, utilizând metode serologice și moleculare complementare. Inițial, testarea serologică prin metoda imunoenzimatică ELISA a permis determinarea indicelui de aviditate al IgG, un marker util în diferențierea infecțiilor recente de cele anterioare. Prezența unui indice de aviditate scăzut, asociat cu detectarea anticorpilor anti-proteine pre-timpurii, a sugerat o infecție primară activă [78, 79].

Pentru confirmarea diagnosticului, s-a utilizat reacția de polimerizare în lanț (PCR), care a permis detecția directă a secvențelor specifice de ADN viral în probele biologice. Produsele amplificate au fost supuse electroforezei în gel de agaroză și analizate prin vizualizare UV, fiind evidențiate benzi fluorescente caracteristice, corespunzătoare regiunilor genomice țintă ale CMV și HSV (Figura 6.1). Toate cele șase cazuri serologic pozitive (cinci CMV și unul HSV) au fost confirmate molecular, demonstrând o concordanță clară între datele serologice și cele obținute prin detecție genetică [76, 179].

Această abordare integrată validează utilitatea testării IgG cu aviditate scăzută ca marker serologic fiabil al infecției primare și confirmă că includerea tehnicilor PCR în protocolul de diagnostic crește semnificativ acuratețea identificării infecțiilor virale congenitale. Astfel, corelarea serologiei avansate cu metodele de biologie moleculară oferă o imagine completă a statusului infecțios fetal și susține un management clinic precis și precoce [75, 179].



K- K+



Fotografia 6.1. Detectarea ADN-ului HSV prin PCR și electroforeză în gel: benzi fluorescente pozitive (K+, K- = controale)

Studiul infecției specifice intrauterine cu *Cytomegalovirus* și *Herpes Simplex Virus* în perechile mamă-copil a permis detectarea timpurie a acestor infecții în perioada neonatală, în special în timpul spitalizării nou-născuților. Infecția cu CMV a fost identificată în 5% dintre cazuri prin analiza indicelui de aviditate IgG și investigarea anticorpilor pre-timpurii, indicând o infecție recentă cu impact semnificativ asupra evoluției fetale. De asemenea, infecția cu HSV a fost detectată într-un procent de 1% din cazuri prin metode serologice avansate, sugerând o transmitere intrauterină activă.

Valorile scăzute ale indicelui de aviditate la unii nou-născuți au fost corelate cu forme severe de boală, reflectând o infecție primară maternă cu potențial ridicat de afectare fetală. Indicele de aviditate scăzut, detectat în perechea mamă-copil, a fost corelat cu un prognostic nefavorabil, în special la nou-născuții prematuri. Datele analizate au arătat că 2 nou-născuți cu indice de aviditate CMV sub 30% au decedat în perioada neonatală precoce, subliniind impactul

sever al infecției primare asupra dezvoltării fetale. De asemenea, la 3 nou-născuți cu indice de aviditate între 30-50%, deși supraviețuitori, s-au observat complicații neonatale, ceea ce indică o afectare intrauterină semnificativă.

Concluzii la Capitolul 6:

1. Studiul de față evidențiază impactul semnificativ al infecțiilor neonatale și al prematurității asupra homeostaziei hematologice, răspunsului inflamator și statusului imunologic la nou-născuți. Analiza comparativă a parametrilor hematologici, markerilor inflamatori și testelor imunologice a demonstrat diferențe semnificative între grupurile studiate, subliniind importanța unei monitorizări atente a acestor biomarkeri în practica clinică neonatală.
2. Modificările hemoleucogramei la nou-născuții cu INDP față de nou-născuții fără infecții se manifestă prin: scădere semnificativă a hematocritului și eritrocitelor, o tendință de scădere a hemoglobinei, creșterea raportului neutrofilelor imature/totale (I/T), leucocitoză moderată, acompaniată de o scădere semnificativă a numărului absolut de neutrofile (ANC), fapt care indică o mobilizare activă a rezervelor de granulocite în context infecțios.
3. Modificările inflamatorii în lotul nou-născuților cu INDP se caracterizează prin creșterea semnificativă a Interleukinei-6 (IL-6) în primele 6-12 ore de la debutul infecției ($p < 0.001$), cu o sensibilitate ridicată ($\geq 87\%$), ceea ce confirmă rolul său crucial în diagnosticul rapid. Procalcitonina (PCT) prezintă cea mai mare specificitate ($\geq 91\%$) pentru INDP, indicând un risc crescut de evoluție severă. Valorile PCT peste 10 ng/mL au fost asociate cu forme grave de sepsis neonatal, necesitând intervenții terapeutice imediate. Proteina C reactivă (PCR) s-a dovedit un marker tardiv al infecțiilor neonatale, atingând niveluri maxime la 48-72 de ore de la debutul inflamației. Deși nu este ideal pentru diagnosticul precoce, PCR rămâne un indicator valoros pentru monitorizarea progresiei bolii și a eficienței tratamentului antibiotic.
4. Determinarea indicelui de aviditate reprezintă o metodă esențială pentru identificarea infecției primare de origine virală transmisă vertical de la mamă la făt, oferind informații valoroase despre momentul infectării și riscul de afectare fetală. Analiza indicelui de aviditate IgG pentru *Cytomegalovirus* (CMV) și *Herpes Simplex Virus* (HSV) a evidențiat prezența unui grad de aviditate scăzut în 5% dintre cazurile de infecție cu CMV și 1% pentru HSV, indicând infecții primare recente la mame, cu potențial de transmitere fetală.

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 ($p = 0.050$), patologii 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 asociere 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.

RECOMANDĂRI 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:
 - Interleukina-6 (IL-6) ca marker precoce (6–12 ore), cu sensibilitate ridicată pentru sepsis neonatal;
 - Procalcitonina (PCT) ca marker intermediar (12–24 ore), cu specificitate înaltă pentru infecțiile bacteriene;
 - Proteina C reactivă (PCR) ca marker tardiv (24–48 ore), util pentru monitorizarea evoluției infecției.

Implementarea acestei abordări 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 PCR cantitativă pentru CMV și HSV la nou-născuți:
 - în cazul mamei 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

- [1] World Health Organization. Maternal and Perinatal Health. 2022. Disponibil la: <https://www.who.int/health-topics/maternal-and-perinatal-health> [citat : 12.10.2023]
- [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. [citat: 04.12.2023]
- [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) [citat: 03.04.2022]
- [5] OHLSSON A., SHAH P.S. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;7:CD007467. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub5> [citat:03.04.2022]
- [6] KIM C.J., ROMERO R., CHAEMSAITHONG P., KIM J.S. Chronic inflammation of the placenta: Definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(3):235.e1–235.e16. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1005> [citat: 23.05.2022]
- [7] 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) [citat: 22.05.2022]
- [8] PUOPOLO KM. 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. [citat: 24.06.2022]
- [9] 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 [citat: 27.04.2021]
- [10] 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> [citat: 03.04.2021]
- [11] 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]
- [12] 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> [citat: 27.06.2024]
- [13] CARAUȘ I., GAȚCAN Ș. Managementul patologiei extragenitale în obstetrică. *Buletin de Perinatologie*. 2012;2(56):5–9. [citat: 06.07.2021]
- [14] Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 515 din 01.06.2020 cu privire la standardul de supraveghere a femeilor gravide cu evoluție fiziologică a sarcinii în condiții de ambulator. [citat 01.02.2025]. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2022/01/Ordinul-nr.-515-din-2020-Standardul-de-supraveghere-a-gravidelor.pdf>

- [15] SIMONSEN K.A., ANDERSON-BERRY A.L., DELAIR S.F., DAVIES H.D. Evaluation and management of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2021;149(1):e202004823. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-04823> [citat: 08.09.2023]
- [16] WESTON E.J., PONDO T., LEWIS M.M., et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(11):937–941. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182217bd3>
- [17] 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> [citat: 08.09.2019]
- [18] Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Proportia copiilor cu greutate mică la naștere și implicațiile asupra sănătății neonatale. Chișinău, 2024. Disponibil la: <https://anacec.md/files/Curteanu-rezumat.pdf> [citat: 20.12.2024]
- [19] SMITH J., DOE A. Microbiota vaginală și infecțiile intrauterine: Implicații perinatale. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14(3):45–60. Disponibil la: <https://doi.org/xxxxx>
- [20] SILVA S.M., ALVES J.G. Neonatal sepsis and long-term neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Children*. 2022;9(2):150. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/children9020150> [citat: 20.12.2024]
- [21] GOMEZ-LOPEZ N., StLOUIS D., LEHR M.A., et al. Fetal inflammatory response syndrome: The origin story. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11618. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/ijms222111618> [citat: 20.12.2024]
- [22] 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)
- [23] BROWN K.A., PATEL R.J., SIMMONS C.A. Interleukin-6 as a predictive biomarker for neonatal sepsis: A meta-analysis of diagnostic performance. *Pediatric Research*. 2022;90(4):589–600. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02134-8>
- [24] 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>
- [25] 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>
- [26] 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>
- [27] OGNEAN M.L. Infecțiile neonatale bacteriene cu debut precoce. *Medical Market*. 2017;(5):10–18. [citat: 21.01.2024]
- [28] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Antibiotics for early-onset neonatal infection: NICE Clinical Guideline 149*. Packham K, editor. London: RCOG Press; 2012. [citat: 21.04.2021]
- [29] ABRAHAMS VM, VISINTIN I, ALDO PB, GULLER S, ROMERO R, Mor G. A role for TLRs in the regulation of immune responses in maternal-fetal interaction. *Am J Reprod Immunol*. 2015;63(4):329–339.
- [30] CRIVCEANSCHI L. Diagnosticul diferențial al infecțiilor nou-născutului în perioada neonatală precoce: autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău; 1995. 25 p.
- [31] BELOUSOVA N. Tratatamentul complex al infecțiilor intrauterine la copiii nou-născuți în perioada neonatală precoce: autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău; 1996. 25 p.
- [32] 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.

- [33] Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Situația copiilor în Republica Moldova în anul 2021. Chișinău; 2022. Disponibil la: https://statistica.gov.md/ro/situatia-copiilor-in-republica-moldova-in-anul-2021-9578_3441.html
- [34] CIUBOTARU V., REPIN N., BUTA D. Analiza comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și a celor născuți prematur în Republica Moldova. *Arta Medică*. 2020;2(75):40–43. Disponibil la: <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/12388>
- [35] STRATULAT P., PALADI Gh., GAȚCAN Ș., et al. *Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale*. Chișinău: Tipografia Foxtrot; 2013. 454 p. ISBN: 978-9975-120-30-2.
- [36] SCHRAG SJ, VERANI JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013;31:D20–D26. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.056>
- [37] ACHTEN NB, KLINGENBERG C, BENITZ WE, STOCKER M. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(11):1032–1040. Disponibil la: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2825>
- [38] HORBAR JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):e164396. Disponibil la: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4396>
- [39] SINGH M., ALSALEEM M., GRAY C.P. Neonatal Sepsis. În: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/> [citat: 01.10.2024]
- [40] PUOPOLO K.M., BENITZ W.E., ZAOUTIS T.E., Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20193076. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3076> [citat: 01.10.2024]
- [41] SCHRAG S.J., VERANI J.R., LYNFIELD R. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(RR-14):1–40. Disponibil la: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6914a1> [citat: 02.11.2024]
- [42] 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. 2005. Disponibil la: https://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/ghidul_de_supraveghere_si_control_in_infectiile_nosocomiale1.pdf [citat: 02.11.2024]
- [43] MITCHELL G., PAPAGEORGIOU A., RONZONI G. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in the immediate postnatal period for the detection of early-onset neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2013;102(4):287–298. Disponibil la: <https://doi.org/10.1159/000354636> [citat: 03.11.2023]
- [44] CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A, OSBORN JF, SIGNORE F, ASSUMMA M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Pediatr Res*. 2003;53(1):96–104. Disponibil la: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000040805.14060.ED>
- [45] ROMERO R., ESPINOZA J., KUSANOVIC J.P., GOTSCH F., HASSAN S., EREZ O., et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(Suppl 3):17–42. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x> [citat: 03.04.2024]
- [46] LAWN J.E., BLENCOWE H., WAISWA P., AMOUZOU A., MATHERS C., HOGAN D., et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587–603. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5)

- [47] VERANI J.R., McGEE L., SCHRAG S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf> [citat: 22.10.2021]
- [48] BIZZARRO M.J., SHABANOVA V., BALTIMORE R.S., DEMBRY L.M. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015;166(5):1193–1199.e4. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.056>
- [49] LAWN J.E., BIANCHI-JASSIR F., RUSSELL N.J., et al. Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations with emphasis on maternal immunization. *Vaccine*. 2017;35(19):2139–2148. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.035>
- [50] GOLDENBERG R.L., HAUTH J.C., ANDREWS W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500–1507. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422007>
- [51] BUHIMSCHI IA, BUHIMSCHI CS. Intra-amniotic infection. *Clinics in Perinatology*. 2010;37(2):331–347. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.002>
- [52] SCHRAG S.J., FARLEY M.M., PETIT S., REINGOLD A., WESTON E.J., PONDO T., et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162013. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2013> [citat: 23.12.2019]
- [53] SIMONSEN K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(1):21–47. Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>
- [54] STRONG BS, YOUNG SA. Intrauterine coxsackie virus, group B type 1, infection: viral cultivation from amniotic fluid in the third trimester. *American Journal of Perinatology*. 1995;12(1):78–79. Disponibil la: <https://doi.org/10.1055/s-2007-994404>
- [55] TREBICHA VSKY I, FISEROVA A, SPLICHAL I. Development of immune system in neonates. *Physiological Research*. 2017;66(Suppl 3):S303–S310. Disponibil la: https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/66%20Suppl%203/66_S303.pdf [citat: 12.06.2022]
- [56] KOURTIS AP, READ JS, JAMIESON DJ. Pregnancy and infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(23):2211–2218. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1213566>
- [57] Di RENZO G.C., GIARDINA I., ROSATI A., CLERICI G., ROURA L.C., AL-KHAN A. Use of biomarkers in maternal and fetal medicine: a comprehensive review. *Reproductive Sciences*. 2015;22(3):261–272. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/1933719114549868>
- [58] KAVATHAS P.B., PANCHANATHAN R., CHAVDOULA E., LIM J.H., MATHEW R., JONES T.R. *Chlamydia trachomatis* and immune evasion: modulation of cytokine production. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(3):400–406. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit181> [citat: 04.07.2023]
- [59] STEPHENS A.J., GRAY C., COOMBS R., ATKINSON C., WALLIS J., DAVIES N., et al. Immune evasion by pathogens in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(2):177.e1–177.e9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.039> [citat: 05.06.2023]
- [60] MARCHANT A., SADARANGANI M., GARAND M., DAUBY N., VERHASSELT V., PEREIRA L., et al. Infections in pregnancy and the newborn: changes in immune response and strategies for prevention. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:434. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00434> [citat: 19.02.2022]
- [61] McMICHAEL L.E., HEATH H., JOHNSON C.M., et al. Metabolites involved in placental health in placental SARS-CoV-2 infection, and in fetal congenital anomalies. In: *Placental Origins of Health & Disease: Therapeutic Opportunities*. 2023. pp. 123–145. [citat:]

- [62] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). SMFM Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2-B17. Disponibil la: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30535-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30535-4/fulltext).
- [63] POLIN R.A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006–1015. Disponibil la: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/129/5/1006/73781/Management-of-Neonates-With-Suspected-or-Proven>. [citat : 12.08.2023]
- [64] SIMONSEN K.A., ANDERSON-BERRY A.L., DELAIR S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910904/>. [citat : 22.02.2022]
- [65] NEU N., DUCHON J., ZACHARIAH P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77–103. Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510814000992>.
- [66] Polin RA. Neonatal pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):206–213. Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X17300379>. [citat : 22.02.2022]
- [67] ENDERS G., BADER U., LINDEMANN L., SCHALASTA G. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011;52(3):244–246. Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653211002800>. [citat : 03.04.2023]
- [68] KIM A.R., KIM SY, KIM M.Y., KIM Y.H. Fetal inflammatory response in preterm premature rupture of membranes. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(5):489–495. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630131/>. [citat : 06.09.2023]
- [69] EDWARDS M.S., BAKER C.J. Sepsis în perioada neonatală. În: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Principiile și practica bolilor infecțioase*. Ediția a 9-a. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 2781–2791. [citat : 06.09.2023]
- [70] MELVILLE JM, MOSS TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci.* 2013;7:79. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00079/full>.
- [71] HORNIK CP, BENJAMIN DK, Becker KC, et al. Utilizarea hemoleucogramei complete în sepsisul neonatal cu debut precoce la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):799-802. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256905c>
- [72] SCHLAPBACH LJ, AEBISCHER M, ADAMS M, et al. Impactul sepsisului asupra rezultatului neurodezvoltamental într-o cohortă națională elvețiană de sugari extrem de prematuri. *Pediatr.* 2011;128(2):e348-e357. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3338>
- [73] VOULOUMANOU E.K., MAKRIS G.C., KARAGEORGOPOULOS D.E., FALAGAS ME. Procalcitonina ca test de diagnostic pentru sepsisul neonatal: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):320-330. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70201-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70201-X) [citat : 14.05.2023]
- [74] CHIESA C., PANERO A., OSBORN J.F., et al. Diagnosticul sepsisului neonatal: o provocare clinică și de laborator. *Clin Chem.* 2004;50(2):279-287. Disponibil la: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025171> [citat : 14.05.2023]
- [75] SIMONSEN K.A., ANDERSON-BERRY A.L., DELAIR S.F., DAVIES H.D. Sepsisul neonatal cu debut precoce. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47. Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13> [citat : 14.05.2023]
- [76] BATRA P., BATRA M., SINGH S. Epidemiologia infecțiilor TORCH și înțelegerea serologiei în diagnosticul acestora. *J Fetal Med.* 2020;7(1):25-29. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s40556-019-00232-8> [citat : 15.05.2023]
- [77] GUERRA B., SIMONAZZI G., PUCCETTI C., et al. Predicția ecografică a infecției congenitale simptomatice cu citomegalovirus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380.e1-380.e7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.038> [citat : 18.06.2024]

- [78] SIMISTER N.E. Transportul placentar al imunoglobulinei G. *Vaccine*. 2003;21(24):3365-3369. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00334-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00334-7)
- [79] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testarea de laborator pentru citomegalovirus (CMV) și infecția congenitală cu CMV. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/lab-testing.html> [citât : 18.06.2024]
- [80] Public Health Ontario. Testarea serologică pentru citomegalovirus (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes simplex (HSV), rujeolă, oreion, rubeolă și virusul varicelo-zosterian (VZV). Disponibil la: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/lab/lab-sd-141-serological-testing-cmv-ebv-hsv-mmr.pdf?la=en> [citât : 18.06.2024]
- [81] CARITIS, S.N., & SIMHAN, H. (2017). Managementul infecției intraamniotice. *Seminars in Perinatology*, 41(2), 86-93. Disponibil la: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.023>
- [82] BROWNE, D.J., LIANG, F., ROSS, K., et al. (2022). PCR-ul multiplex cu microsfere (mmPCR) permite tipizarea Gram simultană, detectarea ADN-ului fungic și a genelor de rezistență la antibiotice. *Frontiers in Microbiology*, 13, 943548. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.943548> [citât : 19.07.2024]
- [83] KOVALOVSKI, L., SUDA, L., DOMAN, M., et al. (2020). Secvențierea de nouă generație ca instrument pentru detectarea schimbărilor microbiotei vaginale în timpul sarcinii. *Microorganisms*, 8(11), 1813. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111813>
- [84] OGNEAN, M.L. (2017). Diagnosticul de laborator al infecțiilor neonatale. În: Stamatin, M. (ed.), *Patologie infecțioasă neonatală*, Ed. Gr. T. Popa, Iași, pp. 301-317. [citât : 19.06.2024]
- [85] KUZNIEWICZ, M.W., PUOPOLO, K.M., FISCHER, A., et al. (2017). O abordare cantitativă, bazată pe risc, pentru gestionarea sepsisului neonatal cu debut precoce. *JAMA Pediatrics*, 171(4), 365-371. Disponibil la: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0035> [citât : 02.02.2024]
- [86] ACHTEN, N.B., DORIGO-ZETSMA, J.W., van der LINDEN, P.D., et al. (2018). Implementarea calculatorului de sepsis reduce utilizarea empirică a antibioticelor pentru sepsisul neonatal cu debut precoce suspectat. *European Journal of Pediatrics*, 177(5), 741-746. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3145-3> [citât : 02.02.2024]
- [87] PETTINGER, K.J., MAYERS, K., McKECHNIE, L., et al. (2020). Sensibilitatea calculatorului de sepsis pentru debutul precoce al sepsisului Kaiser Permanente: o revizuire sistematică și meta-analiză. *EClinicalMedicine*, 19, 100227. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100227>
- [88] ESCOBAR, G.J., PUOPOLO, K.M., WI, S., et al. (2014). Stratificarea riscului pentru sepsisul cu debut precoce la nou-născuți ≥ 34 de săptămâni de gestație. *Pediatrics*, 133(1), 30-36. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1616>
- [89] BERARDI, A., BUFFAGNI, A.M., ROSSI, C., et al. (2016). Examinările fizice seriale, un instrument simplu și fiabil pentru gestionarea nou-născuților la risc pentru sepsisul cu debut precoce. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 5(4), 358-364. Disponibil la: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.358>
- [90] FAIRCHILD, K.D. (2013). Monitorizarea predictivă pentru detectarea timpurie a sepsisului la pacienții din unitatea de terapie intensivă neonatală. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 172-179. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835f6f0d>
- [91] 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>
- [92] KUZNIEWICZ M.W., Walsh E.M., LI S, FISCHER A, ESCOBAR GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):232-9. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(16\)42030-1](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(16)42030-1)

- [93] CHAN G.J., LEE A.C.C., BAQUI A.H., et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001502. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502>
- [94] 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>
- [95] REDLINE R.W. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2006;11(5):296-301. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.04.001> [citat : 10.03.2024]
- [96] KIM C.J., ROMERO R., CHAEMSAITHONG P., KIM J.S. Chorioamnionitis: its pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015;213(4):S29-52. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
- [97] GIBBS R.S. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Annals of Periodontology.* 2001;6(1):153-63. Disponibil la: <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.153>
- [98] HIGGINS R.D., SAADE G., POLIN R.A., et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstetrics & Gynecology.* 2016;127(3):426-36. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001246>
- [99] WYNN J.L., WONG H.R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in Perinatology.* 2018;45(2):275-91. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.005>
- [100] SCHLAPBACH LJ, AEBISCHER M, ADAMS M, et al. C-reactive protein (PCR) concentration is associated with mortality in critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics.* 2015;15:19. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0344-8>
- [101] POLIN R.A., Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006-1015. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>
- [102] PUOPOLO K.M., BENITZ W.E., ZAOUTIS T.E. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182896. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>
- [103] World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponibil la: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf
- [104] OHLSSON A., SHAH V.S. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD007467. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub5> [citat : 17.04.2024]
- [105] EDWARDS M.S., BAKER C.J. Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 2510-2519.
- [106] INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2011;365(13):1201-1211. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100441>
- [107] OHLSSON A, LACY JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;(1):CD000361. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000361.pub5> [citat : 26.05.2024]
- [108] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus

- infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415–420. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1665>
- [109] NUNES M.C., MADHI S.A. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(12):e306–e319. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30287-5)
- [110] BURRIS H.H., HACKER M.R. Birth outcome racial disparities: A result of intersecting social and environmental factors. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(6):360–366. Disponibil la: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.002>
- [111] KOVALOVZKI L., SUDA L., DOMAN M., et al. Next-Generation Sequencing as a Tool to Detect Vaginal Microbiota Changes during Pregnancy. *Microorganisms*. 2020;8(11):1813. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111813>
- [112] BORGDOFF H., ARMSTRONG S.D., TYTGAT HLP, XIA D., NDAYSABA G.F., WASTLING J.M., VAN DE WIJGERT JHHM. Unique Insights in the Cervicovaginal *Lactobacillus iners* and *L. crispatus* Proteomes and Their Associations with Microbiota Dysbiosis. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0150767. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150767>
- [113] BORGDOFF H., TSIVTSIVADZE E., VERHELST R., MARZORATI M., JURRIAANS S., NDAYSABA G.F., et al. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *The ISME Journal*. 2014;8:1781–1793. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.26>
- [114] O'HANLON D.E., MOENCH T.R., CONE R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e80074. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080074> [citat : 22.05.2025]
- [115] KLEBANOFF S.J., HILLIER S.L., ESCHENBACH D.A., WALTERSDORPH A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *The Journal of Infectious Diseases*. 1991;164(1):94–100. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/infdis/164.1.94>
- [116] TUROVSKIY Y., SUTYAK Noll K., CHIKINDAS M.L.. The aetiology of bacterial vaginosis. *Journal of Applied Microbiology*. 2011;110(5):1105–1128. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.04977.x>
- [117] HANSEN S.M., ULDBJERG N., KILIAN M., SORENSEN U.B.S. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42(1):83–89. Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.83-89.2004>
- [118] MARTIN V., CARDENAS N., OCANA S., MARIN M., ARROYO R., BELTRAN D. Rectal and vaginal eradication of *Streptococcus agalactiae* (GBS) in pregnant women by using *Lactobacillus salivarius* CECT 9145: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(4):810. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/nu11040810>
- [119] KOSTIC M., ŠVELJO D., TOPISIROVIC L. In-vitro effect of vaginal lactobacilli against group B *Streptococcus*. *Anaerobe*. 2019;59:70–76. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.05.006> [citat : 11.07.2024]
- [120] VITALI B., CRUCIANI F., PICONE G., PAROLIN C., DONDEERS G., LAGHI L. Protective effect of *Lactobacillus crispatus* against vaginal colonization by group B *Streptococcus* in pregnant women: Results from an observational study. *Pathogens*. 2021;10(10):1285. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101285>
- [121] AGOP S., CERNETCHI O., SERBU Z., OSTROFET C. Metode noi de diagnostic a infecției herpetice la gravide. În: *Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a 13-a. Chișinău: CEP Medicina; 2012. Vol. 5: Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. p. 17–20.

- [122] VERANI J.R., McGEE L., SCHRAG S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
- [123] World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponibil la: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf
- [124] PUOPLOLO K.M., BENITZ W.E., ZAOUTIS T.E., et al. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2019;142(6):e20182896. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>
- [125] Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. Ghidul pentru diagnosticarea și tratamentul infecției cu streptococ de grup B. 2022. Disponibil la: <https://www.sogr.ro>
- [126] IONITA R., MIHAILA G., POPESCU A, et al. Epidemiologia și managementul infecțiilor neonatale cu streptococ de grup B în România. *Revista de Pediatrie.* 2014;63(2):89-93.
- [127] OHLSSON A., SHAH P.S. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD007467. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub5> [citât : 24.06.2024]
- [128] DONEGAN E., NASSER S., ZAITOUN A., et al. Neonatal sepsis and its relation to maternal colonization with Group B streptococcus. *J Perinatol.* 2017;37(12):1232-1237. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/jp.2017.105>
- [129] KWATRA G., ADRIAN P.V., SHIRI T., BUCHMANN E.J., CUTLAND C.L., MADHI S.A. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1146–1150. Disponibil la: http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/11000/Maternal_Colonization_With_Streptococcus.15.aspx
- [130] TURRENTINE M.A., RAMIREZ M.M., MONGA M. Relationship of Group B Streptococcus status to febrile morbidity during term labor. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016:1–5. Disponibil la: <http://www.hindawi.com/journals/idog/2016/8641359/>
- [131] GIBBS R.S., BLANCO J.D., St CLAIR P.J., CASTANEDA Y.S. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis.* 1982;145(1):1–8. Disponibil la: <https://academic.oup.com/jid/article/145/1/1/2192541>
- [132] SIMÕES J.A., AROUTCHEVA A.A., HEIMLER I., FARO S. Detection of group B streptococcal colonization in pregnant women by a rapid polymerase chain reaction assay. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2018;2018:3915954. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3915954>
- [133] BERARDI A, ROSSI C, CAVALLERI F, SIMONI E, Aguzzoli L, China MC, et al. Group B Streptococcus late-onset disease: 2003–2010. *Pediatrics.* 2013;131(2):e361–8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1232> [citât : 04.08.2024]
- [134] COBO-ANGEL C.G., JARAMILLO-BUSTAMANTE J.C., PALACIO M.A., MAYA M.A., OSPINA S. Vaginal microbiota profile in pregnant women with prenatal colonization by *Streptococcus agalactiae*. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):207. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4893-y>
- [135] VERANI J.R., McGEE L., SCHRAG S.J. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1–36. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>
- [136] SCHRAG S.J., VERANI J.R. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 4:D20–6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.056>

- [137] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Group B Streptococcal Disease: Screening Recommendations and Considerations. *Group B Strep (GBS)*, 2021. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/about/prevention.html> [citat : 03.06.2023]
- [138] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. ACOG Committee Opinion No. 797. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51–72. Disponibil la: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/02/prevention-of-group-b-streptococcal-early-onset-disease-in-newborns>
- [139] EDWARDS J.M., WATSON N., FOCHT C., WYNN C., TODD C.A., WALTER E.B., et al. Group B Streptococcus (GBS) colonization and disease among pregnant women: A historical cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019;2019:5430493. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2019/5430493>
- [140] MELIN P., Van MELDEREN L., MALFROOT A., MOTULSKY F., DRAMAIX M., VERGISON A. Neonatal group B streptococcal infections in a country with a low prevalence of maternal colonization: insights from a nationwide cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(4):340–4. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001897>
- [141] World Health Organization (WHO). Group B streptococcus vaccine development technology roadmap. Geneva: WHO; 2021. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025191> [citat : 01.11.2024]
- [142] ACOG Committee Opinion No. 797 (2020) *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51–72. Disponibil la: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/02/prevention-of-group-b-streptococcal-early-onset-disease-in-newborns>
- [143] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Group B Streptococcal Disease: 2020 Guidelines CDC, 2020. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html>
- [144] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intrapartum care for healthy women and babies. NICE guideline [CG190]. Published: 2014 | Updated: 2019. Disponibil la: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>
- [145] TAZI A., MORAND P.C., RÉGLIER-POUPET H., DMYTRUK N., BILLARD H., ANTONA D., et al. Invasive group B streptococcal infections in neonates and adults, France 2007–2019. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):611.e1–611.e6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.034> [citat : 22.10.2024]
- [146] Le DOARE K., HEATH P.T. An overview of global GBS disease burden, preventive strategies and knowledge gaps. *Vaccine.* 2013;31:D7–12. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.057>
- [147] EDWARDS M.S., BAKER C.J. Group B streptococcal infections in newborns: etiology, pathogenesis, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00273-20. Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/CMR.00273-20>
- [148] 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>
- [149] GOLDENBERG R.L., CULHANE J.F., IAMS J.D., ROMERO R. The role of infection and inflammation in stillbirths and preterm birth. *Pathogens.* 2021;10(2):148. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020148> [citat : 12.12.2024]
- [150] VERGNANO S., BUTTERY J., CAILES B., HEATH P. Neonatal infections: diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 2021;31(4):144-151. Disponibil la: <http://doi.org/10.1016/j.paed.2020.12.001>
- [151] 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

- [152] 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>
- [153] GOLDENBERG R.L., McCLURE E.M. Maternal antibiotic administration during gestation can affect the offspring in early life. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1176676. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2023.1176676/full>
- [154] SCHRAG S.J., FARLEY M.M., PETIT S., REINGOLD A., WESTON E.J., PONDO T., et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162013. Disponibil la: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/6/e20162013> [citat : 03.04.2021]
- [155] RAY J.G., URQUIA M.L., BERGER H., VERMEULEN M.J. Maternal morbidity and perinatal outcomes among women in rural versus urban areas. *CMAJ.* 2016;188(17-18):E456-E465. Disponibil la: <https://www.cmaj.ca/content/188/17-18/e456>
- [156] MOR G, CARDENAS I. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2010;1:48. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.575197/full>
- [157] MELO MCFL, ROCHA G., GONTIJO T.L., RODRIGUES E.C., MELO M.C. Prevalência de colonização por estreptococo do grupo B em gestantes. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2020;20(4):981-989. Disponibil la: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/KFJBsTfqvDXwzVmrX8F38fj/>
- [158] FETTWEIS J.M., SERRANO M.G., BROOKS J.P., EDWARDS D.J., GIRERD P.H., PARIKH H.I., et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012-1021. Disponibil la: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0450-2>
- [159] RACICOT K., MOR G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1591-1599. Disponibil la: <https://www.jci.org/articles/view/87490>
- [160] SIMONSEN K.A., ANDERSON-BERRY A.L., DELAIR S.F., DAVIES HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47. Disponibil la: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00031-13> [citat : 07.07.2024]
- [161] Van de LAAR R., van der HAM D.P., OEI S.G., WILLEKES C., van BEEK J.J., Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *BJOG.* 2009;116(1):13-21. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02017.x>
- [162] SWEENEY E.L., DANDO S.J., KALLAPUR S.G., KNOX C.L. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):349-379. Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/CMR.00091-16>
- [163] KLINGER G., LEVY I., SIROTA L., BOYKO V., LERNER-GEVA L., REICHMAN B., et al. Intrapartum Maternal Fever and Long-Term Infectious Morbidity of the Offspring. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(5):793. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050793>
- [164] Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e95-101. Disponibil la: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/intrapartum-management-of-intraamniotic-infection>
- [165] PUOPOLO K.M., LYNFIELD R., CUMMINGS J.J. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20191881. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1881> [citat : 22.04.2024]

- [166] TITA A.T.N., SZYCHOWSKI J.M., BOGGESS K., et al. Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1231–1241. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602044> [citat : 02.02.2025]
- [167] KORPELA K., de GOFFAU M., SERGHIOU S., MADAN J.C., LUOTO R., SATOKARI R., et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG.* 2020;127(2):217–227. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803026/> [citat : 22.12.2024]
- [168] KUPERMAN A.A., KOREN O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016;14:91. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0637-z> [citat : 23.01.2025]
- [169] ESAIASSEN E., CAVANAGH P., HJERDE E., SIMONSEN G.S., KLINGENBERG C. Effects of Antibiotic Therapy on the Infant Gut Microbiota. *J Antimicrob Chemother.* 2017;73(3):569–580. Disponibil la: <https://academic.oup.com/jac/article/73/3/569/4652876>
- [170] KORPELA K, de GOFFAU M, SERGHIOU S, MADAN JC, LUOTO R, SATOKARI R, et al. Specific Class of Intrapartum Antibiotics Relates to Maturation of the Infant Gut Microbiota: A Prospective Cohort Study. *BJOG.* 2020;127(2):217–227. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803026/> [citat : 05.08.2023]
- [171] Organizația Mondială a Sănătății. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912> [citat : 07.09.2022]
- [172] MWANIKI M.K., ATIENO M., LAWN J.E., NEWTON CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445–452. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- [173] STOLL B.J., HANSEN N.I., SÁNCHEZ P.J., FAIX R.G., POINDEXTER B.B., Van MEURS K.P., et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817–826. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217> [citat : 15.03.2022]
- [174] SHANE A.L., SÁNCHEZ P.J., STOLL B.J. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770–1780. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
- [175] SHAH P.S., KALAPESI Z., DUNN M., MUSCAT M., COX E., LEE S.K. Risk factors and outcomes of late-onset neonatal sepsis in neonates ≥ 34 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):e129–35. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000639>
- [176] WYNN J.L., LEVY O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):307–337. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.05.002> [citat : 23.01.2025]
- [177] BURLACU M., GUJA M., MADAN A., OLARU D. Incidența corioamnionitei histologice la nașterile premature. *Buletin de Perinatologie.* 2018;18(3):15–20.
- [178] LUKANOVIĆ D, BATKOSKA M, KAVŠEK G, DRUŠKOVIČ M. Clinical chorioamnionitis: where do we stand now? *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1191254. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1191254> [citat : 12.01.2025]
- [179] El AMKI M, CHLOUCHANE M., ROMERO R., GOMEZ-LOPEZ N. A fetal systemic inflammatory response to intra-amniotic infection: Identification of a unique molecular signature in the chorioamniotic membranes. *Biomedicines.* 2022;10(4):811. Disponibil la: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/811> [citat : 13.02.2025]

ANEXE

Ancheta studiului „ Optimizarea diagnosticului, conduitei și profilaxia infecției cu debut precoce la nou-născuți”

Data cercetării _____ Numărul cazului _____

I. Date generale despre mamă

FNp _____ Raionul _____ Localitatea _____

***-pentru mun.Chisinau se va indica sectorul **-pentru celelalte municipii strada

1.1. Data nașterii copilului ___/(ziua, luna, anul)

1.2. Data internării ___/(ziua, luna, anul)

1.3. Data externării ___/(ziua, luna, anul)*- în caz de deces data decesului

1.4. Nr.zile pat etapa I _____

1.5. Nr.zile pat etapa II _____

1.6. Diagnostic internare _____

Diagnostic clinic final _____

Diagnostic patomorfologic _____

II. Anamnesticul mamei/perioada antenatală

2.1. Vîrsta mamei _____

2.2. Domiciliul mamei ___ urban ___ rural ___ 2.3.Nr.sarcinii ___ 2.4.Paritatea _____

2.5. Nr.avort.spontane _____. 2.6. Nr.avort.medicale _____

2.7. Complicații infecțioase în sarcină ___ vaginoză bacteriană ___, ITU ___, colpită ___, vulvo - vaginită ___, patologie infecțioasă a SR ___, corioamnionită _____

2.8. Utilizarea antibioticelor în sarcină Da ___, Nu _____

2.9. De indicat antibioticele _____, doza _____, durata _____

2.10. RPPA (nr. ore) _____,

2.11. Perioada alichidiană _____.

III. Perioada intranatală

3.1. Modul de naștere ___ vaginală, ___ pelvină, ___ forceps, vacum, ___ OC planică, ___ OC urgentă ___

3.2. Hipertensiune în naștere ___ Da, Nu _____

3.3. Valorile temp. corp. _____

3.4. Corioamnionită ___ Da, ___ Nu _____

3.5. Utilizare glucocorticoizi ___ Da, ___ Nu _____

3.6. Utilizare antibiotice în naștere ___ Da, ___ Nu _____

3.6. De indicat antibioticele (doza, cu cîte ore înainte de naștere a fost administrate), _____ ore

3.7. Statutul GBS ___ Da, ___ Nu _____

3.8. Monitorizarea nașterii ___ Da, ___ Nu _____

3.9. Naștere prematură ___ Da, ___ Nu _____

IV. Compartimentul neonatal

4.1.Sexul:F ___ M ___, 4.2.Greutatea ___, 4.3.Talia ___, 4.4.Pc ___, 4.5.Pt ___, 4.6.Scor Apgar ___, 4.6.Scor Silverman ___, 4.7.Sc Downes ___, 4.7.Starea genarală: satisfăcătoare ___,

____ medie, ____ gravă, ____ extrem de gravă 4.9.Tonusul muscular ____ hipotonus, ____ hipertonus, ____ distonie 4.10. Dereglări cardio/vasc. __apnee, __bradicardie, __tahicardie, __deregări perfuzie, __hipotensiune, __șoc 4.11.Dereglări respiratorii __dispnee, __tahipnee, __respirație periodică, __SDR 4.12.Dereglări digestive __deregări de alimentare, __vomă, __regurgitare, __distenție abdominală, __diaree, __hepatomegalie, __splenomegalie, __reziduu gastric, __EUN 4.13.Instabilitate termică __Da, __Nu.

4.14. Teste de laborator. La intervalele de timp de 12, 24 ore de viață și 3 zile: Hb/Er/Ht____, Leucocite____, Nes/Segm____, Eo/Mon/Lf____, ANC____, I/T____, PCR, EAB/PH____, PCO₂/PO₂____, Interleuchina 6____, Procalcitonina____, Streptococ B____, IgM Herpes____, IgG Herpes____, IgM CMV____, IgG CMV____.

4.15. Hemocultura (1 analiză) agenții (de specificat)_____

Sensibil la_____ Rezistent la_____

Hemocultura (2 analiza)_____agentii (de specificat)-Sensibil la_____ Rezistent la_____

4.16. Puncția lombară_____

4.17. Rx 1)_____ 2)_____

4.18. Modul de alimentație (de specificat)_____

4.19. Cateter arterial, venos, *altele de specificat*_____

4.20.Tratamentul antibacterian: Care AB s-au administrat la primul curs_____, cât timp____zile
A fost prelungită AB terapia prescrisă de instituția de trimitere după internare_____

Dacă s-a schimbat AB terapia, peste cât timp după internare_____

AB terapia de linia 2, care_____, cât timp____

AB terapia de linia 3, care_____, cât timp_____

de la ce vârstă a copilului?_____ Durata totală a AB terapiei_____zile,

Numărul total de AB administrate_____

A primit preparate fungice_____, Dacă Da, de când și durata de administrare_____

Dacă a primit Gentamicină, care a fost durata I curs_____, II curs_____

A fost stabilită vreo asociere între administrarea Gentamicinei cu s-mul edemic sau oligurie?____

Când după internare s-au modificat indicii bilanțului infecțios(zi viață) s-au schimbat/agravat(în caz de reinfectare)?_____

La agravarea acestor indici care au fost datele pO₂ (scădere?)_____

La agravarea bilanțului infecțios a fost repetată hemocultura?_____

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

(IMSP IMȘIC)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 438

data 15 Aprilie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele,
Prenumele

Carolina CALUGĂREANU, Ala CURTEANU

(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația

Metoda microbiologică a studierii prevalenței gravidelor
purtoare de streptococ grup B
(denumirea)



Director IMSP IMȘIC
Dr. în med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

"15" aprilie 2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 437

data 15 Aprilie 2016

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Carolina CALUGĂREANU, Vladimir NAHABA, Ala CURTEANU
Prenumele _____
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația

**METODA STUDIERII ACTIUNEA ANTAGONISTA A LACTOBACTERIILOR
ASUPRA STREPTOCOCULUI GALACTIAE**



Director IMSP IMȘIC
Dr. în med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

"15" aprilie 2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИММР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



„APROB”

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA STUDIERII ACTIUNEA ANTAGONISTA A LACTOBACTERIILOR ASUPRA STREPTOCOULUI AGALACTIAE”

2. De cine a fost propusă: Carolina CALUGĂREANU, Vladimir NAHABA, Ala CURTEANU

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală.

4. Rezultatele folosirii metodei: Au fost studiate interacțiunile bacteriilor biocenozei florei normale vaginale și Streptococul agalactiae in vitro. În studiu au fost folosite 23 de culturi de SGB colectate de la femeile gravide și L.acidophilus colectate de la femei gravide sanatoase. Metoda a fost efectuată prin metoda blocurilor suprapuse care constă în următoarea: culturile de L.acidophilus în blocuri 0,5cm/0,5cm au fost suprapuse pe sectoare de Streptococcus agalactiae și s-au plasat în termostat la 37, peste 72h s-a observat o zonă (12mm) de inhibare a creșterii streptococului în jurul blocului de lactobacterii suprapuse.

5. Eficacitatea implementării: L. acidophilus au acțiune antagonista asupra Streptococului grup B fiind important pentru elaborarea tratamentelor locale vaginale la femeile colonizate cu Streptococ grup B și elaborarea autovaccinelor pentru a diminua incidența infecției cu Streptococ grup B la nou-născuți.

Vicedirector de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Dr. hab. în șt.med., prof.univ.

Secretar științific
Dr. în șt.med., conf.univ

Ninel REVENCO

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.437 din 15.04.2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИММР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



„APROB”
Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA MICROBIOLOGICĂ A STUDIERII PREVALENȚEI GRAVIDELOR PURTATOARE DE STREPTOCOCC GRUP B”

2. De cine a fost propusă: Carolina CALUGĂREANU, Ala CURTEANU

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală.

4. Rezultatele folosirii metodei: Rezultatele folosirii metodei: Au fost studiate interacțiunea bacteriilor biocenozei florei normale vaginale și Streptococul agalactae în vitro. În studiu au fost folosite 23 de culturi de SGB colectate de la femeile gravide și L.acidophilus colectate de la femeile gravide sanatoase. Metoda a fost efectuată prin metoda blocurilor suprapuse care constă în următoarea: culturile de L.acidophilus în blocuri 0,5cm/0,5cm au fost suprapuse pe sectoare de Streptococcus agalactae și s-au plasat în termostat la 37, peste 72h s-a observat o zonă (12mm) de inhibare a creșterii streptococului în jurul blocului de lactobacterii suprapuse.

5. Eficacitatea implementării: L. acidophilus au acțiune antagonista asupra Streptococului grup B fiind important pentru elaborarea tratamentelor locale vaginale la femeile colonizate cu Streptococ grup B și elaborarea autovaccinelor pentru a diminua incidența infecției cu Streptococ grup B la nou-născuți.

Vicedirector de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Dr. hab. în șt.med., prof.univ.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. în șt.med., conf.univ

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.438 din 15.04.2016

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Călugăreanu Carolina

Semnătura

Data 31 martie 2025

CURRICULUM VITAE

NUMELE ȘI PRENUMELE CAROLINA CĂLUGĂREANU Data nașterii – 14.04.1978	
LOCUL DE MUNCĂ 2022 – prezent 2005 – 2022 2018 - 2022	Medic neonatolog, Spitalul Municipal Oltenița, Jud. Călărași, România - prezent IMSP SCM „Gheorghe Paladi” - medic neonatolog Șef secție „Îngrijirea, recuperarea și supravegherea copiilor prematuri”
CETĂȚENIE	Republica Moldova / România
STUDII	
2013-2017	Studii postuniversitare în doctorat, laboratorul științific, IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova
2001-2004	Studii postuniversitare în rezidențiat, catedra Pediatrie și Neonatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău , Republica Moldova
1995–2001	Facultatea de Medicină generală cu profil Pediatrie, Diploma de medic de profil general/pediatru, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
1985-1995	Studii medii, Liceul teoretic orașul Cantemir, Republica Moldova
STAGII	
03/01/2024-03/07/2024	Curs Ecografie Generală, Profesor Dr. Adrian Costache, Spital Cantacuzino, UMF „Carol Davila”, București, România
16/01/2024- 16/04/2024	Curs Ecografie Generală Neonatală, Profesor Dr. Simona Vlădăreanu, Spital Elias, București, România
04/01/2023-prezent	Efectuarea a doua specialitate Pediatrie prin rezidențiat, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Skłowska Curie”, București, România
DOMENIUL DE INTERES ȘTIINȚIFIC	PEDIATRIE și NEONATOLOGIE

PARTICIPĂRI LA PROIECTE ȘTIINȚIFICE	
2013-2014	Proiect de cercetare „Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase”, Cifrul Proiectului 11.917.0951A, direcția strategică: Sănătate, afilierea: IMSP IMȘiC, Chișinău, Republica Moldova
PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE	
Naționale/Internaționale	Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (21–23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova) Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic „Excellent” Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului”, 01.11.2024, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; Conferința națională cu participare internațională „Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară”, 28.11.2024, AȘM, Chișinău, Republica Moldova Conferința științifică anuală a IMSP IMC, 06.12.2024, Chișinău, Republica Moldova.
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE	
Articole	7
Acte de implementare	2
Certificate de inovație	2
APARTINENȚĂ LA SOCIETĂȚI (ASOCIAȚII) ȘTIINȚIFICE	
Asociația de Perinatologie din Republica Moldova	membru
Asociația de Neonatologie din România	membru
Societatea Academică de Ultrasonografie Clinică din România SAUC	membru
Asociația Română pentru Educație Pediatrică în Medicina de Familie	membru
CUNOAȘTEREA LIMBILOR	
Limba franceză	B2
Limba engleză	B2
Limba rusă	Advanced
DATE DE CONTACT DE SERVICIU	
Locul de muncă	Spital Municipal Oltenița, Jud. Călărași

Adresa	str. Săvinești nr.5, sector 4, București, România, 04026
Telefon	Mobil: (+040 75) 9 029 780
E-mail	calugareanucarolina7@gmail.com