

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

**INFECȚIA FACTOR DE RISC MAJOR
MATERN ȘI FETAL
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU MONICA MIHAELA

Student-doctorand:

CONSTANTIN ANDREEA ELENA

2022

CUPRINS

	Pag.
Introducere	1
I.Partea generală	2
1. Nașterea prematură	2
1.1. Epidemiologie	2
1.2. Etiopatogenia nașterii spontane premature	2
1.2.1. Mecanismele nașterii spontane premature	2
1.2.2. Factorii genetici în nașterea prematură	2
1.2.3. Inflamația, stresul și nașterea la termen/prematură	3
1.2.4. Rolul mediatorilor inflamației în ruperea prematură a membranelor fetale	3
1.3. Implicațiile infecțioase în nașterea prematură	3
1.3.1. Asocierea între infecțiile intrauterine și nașterea prematură	3
1.3.2. Fiziopatologie	4
1.3.3. Rolul agenților proinflamatori în nașterea prematură	4
1.3.4. Consecințe neonatale ale nașterii premature	4
1.3.5. Diagnosticul nașterii premature	5
2. Corioamniotita	6
2.1. Definiție	6
2.2. Prevalența corioamniotitei și impactul acesteia asupra sarcinii și nou- născutului	6
2.3. Etiologie	6
2.4. Fiziopatologie	6
2.5. Diagnosticul corioamniotitei	7
2.6. Declanșarea nașterii în sarcina normală versus corioamniotită	7
2.7. Mecanismele de apărare ale gazdei / Răspunsul inflamator la invazia microbiană a cavității amniotice	7
2.8. Corioamniotită acută - inflamație sterilă	8
2.9. Sindromul de răspuns inflamator fetal	8
3. Elemente de microbiologie implicate în nașterea prematură	9
3.1. Mycoplasma spp și Ureaplasma spp. - Generalități	9

3.2. Factori de patogenitate	9
3.3. Factorii de virulență	9
3.4. Răspunsul gazdei la infecția cu Ureaplasma spp.	9
3.5. Diagnostic de laborator	10
3.6. Opțiuni terapeutice în infecțiile declanșatoare de naștere prematură	10
II. Contribuții personale	11
4. Ipoteza de lucru și obiective specifice	11
5. Metodologia generală a cercetării	12
6. STUDIUL 1 - Infecția – factor de risc major matern și fetal	14
6.1. Rezultate	14
7. STUDIUL 2 - Factorii de risc materni care pot determina gradul de predictibilitate al impactului asupra fătului în cazurile de membrane rupte prematuro	21
7.1. Rezultate.....	21
8. Concluzii	24
9. Bibliografie selectivă.....	26
Listă cu lucrările științifice publicate	28

Introducere

Lucrarea de față aduce în prim plan relația naștere prematură - infecție. Nașterea prematură este frecvent asociată cu infecția intraamniotică, chiar dacă aceasta nu poate fi obiectivată de la început. Studiile microbiologice au evidențiat că infecția intraamniotică este responsabilă în proporție de 25% până la 40% din nașterile premature, cu toate că acest procent este subestimat din cauza metodelor convenționale de detecție bacteriană folosite.

Dificultatea acestui domeniu constă în faptul că sunt numeroase studii, statistici, raportări de cazuri cu rezultate contradictorii. Un procent semnificativ din nașterile premature se asociază cu prezența unui agent infecțios și al unui proces inflamator sever la nivelul placentei și lichidului amniotic.[1,2] Mecanismul prin care bacteriile pot fi puse în evidență și modul prin care acestea reușesc să provoace nașterea prematură, reprezintă un domeniu în plină explorare.[2]

Majoritatea studiilor au pus accent pe infecțiile determinate de Streptococ de grup B sau Chlamydia trachomatis, nu același lucru îl putem afirma și în ceea ce privește infecțiile sau mai bine spus colonizarea vaginală cu Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum și Ureaplasma parvum. Știm că aceștia sunt patogeni oportuniști și sunt frecvent identificați în frotiul vaginal al gravidelor sănătoase.

În urma acestor observații s-a creionat motivația efectuării unui studiu privind această temă.

Data fiind complexitatea temei investigate, am structurat lucrarea în următoarea succesiune:

- Sintetizarea opiniilor în privința stadiului actual al cunoașterii în domeniul nașterii premature, inserând observații, rectificări și completări, ori selectând și/sau reluând multe din afirmațiile analizate (partea generală).
- Identificarea factorilor demografico-clinici implicați în patogeniza nașterii premature și rolul infecției genitale cu Ureaplasma spp. asupra evoluției sarcinii și a prognosticului nou-născutului. (partea specială)

I. PARTEA GENERALĂ

1. Nașterea prematură

Conform Organizației Mondiale a Sănătății și Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), nașterea prematură se definește ca fiind nașterea produsă înainte de 37 săptămâni încheiate.[1] Așadar, nașterea spontană înainte de termen, prematuritatea, greutatea mică la naștere s-au asociat cu risc crescut de mortalitate și morbiditate neonatală (85%).

1.1. Epidemiologie

Conform datelor comunicate de Institutul Național de Statistică rata de prematuritate în România este cuprinsă între 8-10% (8,3% din 180735 de nașteri premature în 2021).

1.2. Etiopatogenia nașterii spontane premature

1.2.1. Mecanismele nasterii spontane premature

Travaliul prematur, cât și cel la termen prezintă căi comune, care includ: contractilitate uterină crescută, maturarea colului uterin, precum și ruperea prematură a membranelor.[3]

În studiile de specialitate se dezbate rolul și importanța factorilor declanșatori ai nașterii premature, precum și identificarea succesiunii mecanismelor implicate.

Prostaglandinele au un rol important în mecanismul de declanșare al travaliului prematur în asociere cu infecția, dar impactul pe care îl au acestea în declanșarea travaliului prematur în absența infecției rămâne încă un teren ce trebuie cercetat.[4]. Acestea pot induce: contractilitate miometrială, întreținerea proteolizei la nivel cervical și la nivelul matricei extracelulare a membranelor amniotice, determinând astfel maturarea cervicală, precum și ruperea membranelor fetale, stimulează activarea deciduală/membranară.[5]

1.2.2. Factorii genetici în nașterea prematură

Cercetările recente sugerează că factorii genetici contribuie la riscul de naștere prematură, în special prin variantele din genomul matern. Există dovezi pentru o interacțiune factori de mediu-genă în nașterea prematură asociată infecției.[6]

1.2.3. Inflamația, stressul și nașterea la termen/prematură

Atât travaliul la termen cât și cel prematur se asociază cu inflamația; acest mecanism presupune infiltrat leucocitar la nivelul miometrului, cervixului, deciduei și al membranelor fetale.[3]

În timpul travaliului leucocitele periferice invadează țesuturile uterine și secretă mediatori bactericizi cum ar fi citokinele proinflamatorii ce inițiază activitatea uterină și travaliul. Atunci când aceste mecanisme fiziopatologice apar prea devreme în timpul sarcinii ele sunt răspunzătoare de nașterea prematură.[4]

1.2.4. Rolul mediatorilor inflamației în ruperea prematură a membranelor fetale

Ruperea prematură a membranelor reprezintă unul dintre principalii factori de risc pentru nașterea prematură. Amniocorionul are o fiziologie unică caracterizată prin transformări moleculare, enzimatică și biomecanice distincte.[7] Un infiltrat decidual în care predomină neutrofilele, care sunt o sursă bogată de proteaze, elastaze ce degradează matricea extracelulară și MMP, este asociat cu ruperea prematură a membranelor indusă de decolarea acestora . [7] Acest fenomen apare în prezența sau în absența infecției. [7,8]

1.3. Implicațiile infecțioase în nașterea prematură

1.3.1. Asocierea între infecțiile intrauterine și nașterea prematură

Bazându-ne pe rezultatele culturilor prelevate de la gravidele cu infecții asociate nașterii premature, cele mai frecvente microorganisme identificate în membranele fetale și lichidul amniotic sunt reprezentate de *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococ de grup B*, *Bacteroides* și *Escherichia coli*. [4]

Cavitatea amniotică este considerată a fi în mod normal sterilă și astfel izolarea oricărui microorganism din lichidul amniotic reprezintă o dovadă clară a invaziei microbiene. Aceasta poate fi prezentă în absența semnelor clinice și simptomelor specifice infecției.

Culturile subestimează frecvența cu care patogenii microbieni sunt implicați în acest proces.[4]

Microbiomul placentar este diferit față de celelalte microbiote din organism, prezentând o mare similitudine filogenetică cu flora orală a femeii non-gravide, ridicând ipoteza că fătul nu se dezvoltă într-un mediu steril.[4] Implicația alterării microbiomului vaginal în nașterea prematură, rămâne un subiect controversat.

1.3.2 Fiziopatologie

Mecanismul prin care microorganismele pătrund în cavitatea amniotică nu este deslușit în totalitate. În literatură sunt descrise patru căi de invazie a cavității amniotice de către microorganismul patogen. Cea mai comună modalitate prin care bacteriile ajung la nivelul deciduei, placentei și membranelor fetale este calea ascendentă de la nivelul tractului genital inferior (vagin, col). [4,9]

Mecanismul de rupere prematură a membranelor poate fi asociat cu invazia bacteriilor pe cale ascendentă de la nivelul tractului genital inferior. Localizarea infecției la nivelul joncțiunii coriodeciduale poate fi responsabilă, de asemenea de ruperea prematură a membranelor.[5]

Invazia microbiană a cavității amniotice poate să apară ca urmare a diseminării microorganismelor de la nivelul coriodecidual sau direct de la nivelul vaginului prin soluția de continuitate de la nivelul membranelor. Într-un final, aceste microorganismele afectează fătul, reușind infectarea produsului de concepție. [5]

Teoriile în curs de dezvoltare sugerează faptul că microorganismele sunt identificate de către componentele sistemului imun, ceea ce declanșează o cascadă de evenimente care se va finaliza cu nașterea prematură. [10]

1.3.3. Rolul agenților proinflamatori în nașterea prematură

Infecția este responsabilă de inițierea travaliului prin diferite mecanisme celulare; principalele căi intricate în acest proces sunt proteinele asociate contracției (CAP), prostaglandina E2 (PGE2), proteinkinaza asociată factorului Rho și metaloproteinazele matriceale (MMPs).[12,16] Acidul arahidonic (AA), toxinele, 15-hidroxi prostaglandin dehidrogenaza (15-PGDH), factorul nuclear amplificator al lanțului κ -lumină al celulelor B activate (NF- κ B) induse de infecții mediază apariția contracției miometrice determinate de PGE2. CAP-urile PGE2, Rho/ROCK, NF- κ B și MMP-urile induse de infecție acționează direct la nivelul fibrei miometrice inițiind travaliul. [5] Biosinteza de prostaglandine (IL-1, IL-6, IL-8 și IL-10) poate fi stimulată fie de către invazia bacteriană sau de organismul gazdă prin mediatorii pe care îi sintetizează ca răspuns la prezența bacteriană.

1.3.4. Consecințe neonatale ale nașterii premature

Factorul declanșator al complicațiilor neonatale este reprezentat de inflamație, care poate duce la apariția displaziei bronho-pulmonare, enterocolitei necrotizante, retinopatiei, hemoragiei intracerebrale. [4] Conceptul de inflamație susținută care contribuie la complicații atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, devine din ce în ce mai important și mai studiat. Au

existat numeroase studii observaționale care au demonstrat asocierea între adaptarea imunitară dificilă și vulnerabilitatea pe termen lung pentru infecții, astm bronșic, tulburări de dezvoltare neurologică. [11,12]

1.3.5. Diagnosticul nașterii premature

Diagnosticul travaliului prematur reprezintă o adevărată provocare, deoarece secvența de evenimente ce precedă travaliul prematur, precum și momentul apariției lor sunt incomplet înțelese. Deoarece progresia de la un travaliu subclinic până la nașterea prematură este graduală, de obicei, criteriile tradiționale pentru diagnosticarea unui travaliu prematur (contractii uterine dureroase, modificări cervicale) sunt imprecise. Astfel, apare supradiagnosticarea unui travaliu prematur, ceea ce duce la tratarea gravidelor cu tocolitice, în scopul de a opri o naștere prematură, în absența unui travaliu prematur adevărat. [4]

Markerii clinici cu risc crescut de naștere prematură includ: ruperea membranelor, sângerarea pe cale vaginală, dilatarea cervicală peste 2 cm. De asemenea, prezența sludge-ului în lichidul amniotic în proximitatea orificiului cervical intern, la examinarea ecografică transvaginală, a fost asociată cu un risc crescut de naștere prematură în 48h și cu infecția intraamniotică, la gravidele cu simptome de travaliu prematur. [3]

2. Corioamniotita

2.1. Definiție

Corioamniotita este definită ca inflamația membranelor fetale, corionul și amniosul și reprezintă consecința răspunsului inflamator al organismului matern la o agresiune care poate fi infecțioasă sau non-infecțioasă (inflamație intraamniotică sterilă, care apare în absența microorganismelor demonstrabile, ea poate fi indusă de "semnale pericol" eliberate în condiții de stres celular, apoptoză celulară). [3] Un număr mare de cazuri de corioamniotită sunt subclinice și sunt diagnosticate retrospectiv prin examenul histopatologic al placentei.[13,14]

2.2. Prevalența corioamniotitei și impactul asupra sarcinii și nou-născutului

Corioamniotita clinică și corioamniotita histologică afectează 1-4% și, respectiv 23,6% din nașterile la termen, în timp ce un procent de 94,4% este întâlnit în rândul nașterilor premature.[13]

2.3. Etiologie

O multitudine de microorganisme, de la bacterii, virusuri și (mai rar) drojdii și ciuperci, au fost implicate în corioamniotită, astfel putem concluziona că este rezultatul unei infecții polimicrobiene. Agenții patogeni bacterieni care sunt cel mai frecvent izolați în cazurile de corioamniotită includ speciile umane *Ureaplasma* (*Ureaplasma parvum* și *Ureaplasma urealyticum*), *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp. și, mai rar, *Gardnerella* spp., *Mycoplasma* spp. și *Bacteroides* spp. [14]

2.4. Fiziopatologie

Decidua este de origine maternă, în timp ce membranele corioamniotice și arborele vilozitar sunt de origine fetală. Originea precisă a procesului inflamator (maternă versus fetală) poate fi stabilită în funcție de originea infiltratului neutrofilic matern sau fetal.[14] În mod normal, neutrofilele din circulația maternă sunt prezente în spațiul intervilos și absente la nivelul membranelor corioamniotice și se presupune că ele migreză de la nivelul deciduei în membrane în cazurile de corioamniotită acută.[14] Migrația neutrofilelor din spațiul intervilos la nivelul plăcii corionice a placentei se face doar în anumite condiții, atunci când există un gradient chemotactic care atrage neutrofilele spre cavitatea amniotică. Astfel, inflamația plăcii corionice este considerată un răspuns inflamator matern.[14] Inflamația vaselor ombilicale

începe la nivelul venei ombilicale (flebită) și este urmată de implicarea arterelor (arterită), apoi de infiltrarea neutrofilelor la nivelul gelatinei Wharton.[15]

2.5. Diagnosticul corioamniotitei

Diagnosticul corioamniotitei este suma semnelor clinice, simptomelor și examenelor histopatologic și microbiologic al placentei după naștere. Semnele clinice ale corioamniotitei sunt reprezentate de: pirexia maternă (febra > 37,5-38°C), contractilitate uterină, tahicardie maternă (> 100 bătăi/minut), tahicardie fetală (> 160 bătăi/minut), secreție vaginală modificată, leucocitoză (> 15000 celule/mm³ și membrane rupte prematur. Cu toate acestea, diagnosticul clinic de corioamniotită nu este întotdeauna confirmat de examinările histopatologice sau microbiologice. Clasificarea histologică a placentei este considerată standardul de aur pentru diagnosticul corioamniotitei; astfel, vorbim despre un diagnostic retrospectiv care nu este util în elaborarea conduitei terapeutice pe parcursul sarcinii, în special în absența semnelor clinice.

2.6. Declanșarea nașterii în sarcina normală versus corioamniotită

În cazul pacientelor cu corioamniotită, nașterea poate fi accelerată de un răspuns inflamator matern și/sau fetal, care se presupune că este mediat de Toll-like receptor (TLR). S-a demonstrat că endotoxinele bacteriene, cum ar fi lipopolizaharidele (LPS) și microorganismele vii, au determinat creșterea TLR placentare/corioamnios, care sunt exprimate de celulele epiteliale ale amniosului, de celulele deciduale, de trofoblastele intermediare din corion, de macrofage și de neutrofile.[14]

2.7. Mecanismele de apărare ale gazdei/ Răspunsul inflamator la invazia microbiană a cavității amniotice

Corioamniosul, principala barieră fizică și imunologică pentru fătul în curs de dezvoltare, exprimă TLR-uri, care detectează modelele moleculare asociate agenților patogeni și intervine în modularea răspunsurilor imune celulare. [14] De asemenea, acesta secretă numeroase peptide antimicrobiene naturale și defensine cu rol de protecție împotriva invaziei microbiene. [16] Cunoscând faptul că corioamniotita histologică este asociată cu microorganisme considerate a avea virulență scăzută, putem să presupunem că microorganismele comensale de la nivelul placentei și membranelor fetale reprezintă o sursă de bacterii necunoscute până acum, care în anumite condiții pot iniția un răspuns inflamator.[14]

2.8. Corioamnitota acută - inflamație sterilă

Romero și colaboratorii, în studiile recente, au pus în evidență un nou tip de inflamație intraamniotică denumită "inflamație sterilă", și care se dovedește a fi mult mai frecventă decât infecția intraamniotică la pacientele cu travaliu prematur cu membrane intacte, MRS prematur și un col uterin scurt asimptomatic.[12]

2.9. Sindromul de răspuns inflamator fetal

Sindromul de răspuns inflamator fetal (FIRS) este definit ca o afecțiune inflamatorie severă ce se asociază cu creșterea semnificativă a concentrației de citokine inflamatorii în plasma fetală, în special IL-6 (marker important al răspunsului de fază acută) și creșterea numărului de leucocite în plasma fetală.[14] FIRS se asociază cu leziuni multiorganice și cu morbiditate și mortalitate neonatală severă.[14]

3. Elemente de microbiologie implicate în nașterea prematură

3.1. MYCOPLASMA SPP ȘI UREAPLASMA SPP. - Generalități

Micoplasmele constituie un grup mare de organisme, dar nu toate sunt patogene pentru om, cele care sunt considerate a avea un impact negativ asupra omului sunt speciile Mycoplasma și Ureaplasma. [14] Speciile izolate de pe suprafața mucoasei tractului genito-urinar sunt: Mycoplasma hominis , Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum și cea mai recentă descoperită, cu cel mai mic genom Mycoplasma genitalium.[14]

Ureaplasma este considerată ca parte a florei genitale normale pentru că ea este izolată de pe suprafețele mucoasei vaginale sau ale colului uterin într-un procent de 40 până la 80 % dintre femeile active sexual.[14] În prezent există tot mai multe argumente științifice că aceste microorganisme cu o virulență scăzută nu sunt chiar atât de inofensive.

3.2. Factori de patogenitate

Ureaplasma spp. manipulează celulele gazdei prin suprimarea mecanismelor de apărare înăscută, reduce reglarea genelor antimicrobine prin modificări epigenetice, stabilind astfel o infecție cronică persistentă.[14]

3.3. Factorii de virulență

Factorii de virulență sunt: antigenul cu benzi multiple (MBA), fosfolipazei A și C, proteaza IgA și gena ureazei.[14] Virulența și persistența infecției sunt influențate de capacitatea microorganismelor de a forma biofilme. Majoritatea probelor clinice izolate de Ureaplasma spp. formează biofilme. [18] Ureaplasma parvum poate fi internalizat în celulele HeLa și poate evita degradarea autofagosomală celulară a gazdei prin perturbarea organismelor intracelulare printr-un mecanism necunoscut.[19]

3.4. Răspunsul gazdei la infecția cu Ureaplasma spp.

Majoritatea studiilor s-au concentrat pe asocierea dintre Ureaplasma spp. în timpul sarcinii și morbiditatea nou-născutului prematur pornind de la prezența acestor bacterii în lichidul amniotic sau în tractul respirator al nou-născutului. [20] Studiile au demonstrat că răspunsul imunitar al gazdei poate fi un factor cheie care modulează patogeneza infecției cu Ureaplasma spp..

3.5. Diagnostic de laborator

Pentru indentificarea acestor microorganisme au fost folosite în mod tradițional tehnici de cultură, dar diagnosticul molecular care utilizează PCR este mult mai sensibil.

3.6. Opțiuni terapeutice în infecțiile declanșatoare de naștere prematură

Agenții antimicrobieni sunt indicați pentru a eradica infecțiile intraamniotice subclinice și pentru a preveni ascensiunea patogenilor de la nivel vaginal sau cervical la nivelul cavității amniotice.[21]

Tratarea este deosebit de problematic în cazul *Ureaplasma* spp. umane, acestea pot provoca infecții intrauterine cronice, asimptomatice, care modulează răspunsul imunitar al gazdei pentru a preveni evenimente patologice semnificative, dar care sunt totuși asociate cu rezultate adverse.[14] Macrolidele sunt agenți bacteriostatici recomandați recomandați de ISIDOG (The International Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology) pentru tratamentul infecțiilor genitale cu micoplasme. Acestea pot fi administrate pe parcursul sarcinii întrucât nu au efecte teratogene dovedite.[19]

Rezistența la antibiotice

Nu putem neglija trend-ul actual, în ceea ce privește creșterea rezistenței la antibiotice, deoarece reprezintă o mare provocare în eradicarea infecției bacteriene atât în perioada sarcinii și mai ales la femeile cu avorturi recurente infecțioase

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiective specifice

Ipoteza de lucru a cercetării noastre este secundară unei analize atente a numeroaselor studii care vizează problematica nașterii premature și se încadrează în trend-ul preocupărilor internaționale recente. Am constatat că nu există încă o conduită comună, bine stabilită, în ciuda creșterii incidenței nașterii premature. De asemenea, am observat un număr restrâns de studii referitoare la rolul infecțiilor cu *Ureaplasma* spp. la noi în țară. Nu există un ghid de screening și tratament al acestor infecții în sarcină, tratamentul antibiotic recomandat în prezent adresându-se cazurilor cu membrane rupte prematur și infecție genitală confirmată, nu gravidelor cu simptomatologie de naștere prematură și cu infecție neconfirmată (cum se întâmplă cel mai frecvent în cazul infecțiilor cu *Ureaplasma* spp.) Stabilirea unui management corect și complet ar duce la creșterea perioadei de temporizare și ameliorarea prognosticului mamei și nou-născutului.

Obiective generale

Având în vedere cele expuse anterior, cercetarea noastră are următoarele obiective generale:

1. Identificarea factorilor demografico-clinici implicați în patogeniza nașterii premature și impactul acestora asupra perioadei de temporizare a nașterii;
2. Rolul infecției genitale cu *Ureaplasma* spp. asupra evoluției sarcinii și a prognosticului nou-născutului;
3. Rolul infecției genitale cu *Ureaplasma* spp. asupra evoluției sarcinii și a prognosticului nou-născutului, la gravidele cu membrane rupte spontan, cu vârsta de gestație între 24 - 34 de săptămâni.

5. Metodologia generală a cercetării

Teza de doctorat este compusă din două studii cu loturi de pacienți diferite, care urmăresc același protocol de diagnostic, dar cu obiective diferite, evidențiate în urma analizei statistice.

Studiul I - Factori demografico-clinici implicați în patogeneza nașterii premature

În perioada ianuarie 2018 - octombrie 2021, am realizat un studiu prospectiv pe un eșantion de 157 de gravide selectate din cadrul Clinicii de Obstetrică și Ginecologie dar și din cadrul Ambulatoriului de specialitate, ambele aparținând Spitalului Universitar de Urgență București.

Eșantionul format din 157 de gravide a fost structurat astfel:

- *lotul A* (cazuri) - format din 115 gravide care au fost internate pentru amenințare de naștere prematură;
- *lotul B* (control) - format din 42 de gravide care nu au prezentat semne de naștere prematură și au născut la vârste gestaționale mai mari de 34 de săptămâni de sarcină. Acestea au fost selectate dintre gravidele care se prezentau la controlul periodic de monitorizare al sarcinii în Ambulatoriul de specialitate.

Studiul II Factorii materni care pot influența evoluția sarcinii și impactul acestora asupra nou-născutului

În perioada ianuarie 2021- octombrie 2021 am realizat un studiu prospectiv, non-randomizat pe un eșantion format din 30 de gravide cu membrane rupte spontan, diagnosticate și tratate în cadrul Secției de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență, București, România. Comitetul local de etică a aprobat designul și protocolul studiului.

La înrolarea în cele două studii, respectând criteriile de includere și excludere, gravidele au completat un formular de consimțământ prin care au acceptat participarea la studiu. De asemenea, pacientelor li s-a efectuat o anamneză minuțioasă, examen clinic și paraclinic în vederea stabilirii diagnosticului conform criteriilor din ghidul de specialitate al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România.

De menționat, că tuturor gravidelor selectate li s-au recoltat culturi de la nivelul colului uterin pentru a obiectiva prezența infecțiilor cu *Ureaplasma* spp. folosind kitul "Urinogenital and resistance" ver.06, producător Aus Diagnostics, Australia. Kitul (IVD, CE) folosește

metoda patentată de producător Multiplex Tandem Polymerase Chain Reaction (MT-PCR), testele fiind efectuate pe platforma High-Plex 24 System (Aus Diagnostics).

Managementul pacienților internate, atât a celor incluse în studiul I (lot A), cât și a celor din studiul II, pentru amenințare de naștere prematură, respectiv membrane rupte prematur a presupus urmărirea a unei serii de parametrii în vederea realizării obiectivelor propuse, dintre care îi enumerăm pe următorii: prezența infecțiilor genitale cu *Ureaplasma spp.*, evaluarea prezenței unei inflamații sau infecții sistemice materne la internare prin recoltarea următoarele analize: hemoleucogramă completă (am urmărit numărul de leucocite), proteină C reactivă (în cadrul studiului I acestea au fost evaluate doar la internare, iar în studiul II au fost urmărite în dinamică, recoltate după terminarea tratamentului antibiotic în ziua a 10-a), prezența corioamniotitei clinice/histologice, instituirea tratamentului antibiotic conform indicațiilor din ghiduri și studiilor precedente care au urmărit această problemă, vârsta de sarcină la care s-a produs nașterea, perioada de temporizare a nașterii.

De asemenea, am evaluat statusul nou-născutului în ambele studii, greutatea și sexul nou-născutului, scorul Apgar la 1 minut și la 5 minute, necesitatea suportului respirator, valoarea proteinei C a nou-născutului, administrarea antibioterapiei, perioada de internare în vederea îndeplinirii obiectivelor propuse.

Rezultatele studiului

6. Studiul 1: Infecția – factor de risc major matern și fetal

6.1 Rezultate

Studiul a fost structurat în două părți: prima parte cuprinde analiza comparativă între cele două loturi, iar în partea a doua a fost analizat doar lotul A unde am urmărit o serie de variabile cu posibil impact asupra perioadei de temporizare a nașterii.

Factorii demografico-clinici implicați în patogeneza nașterii premature

Gravidele admise în studiu au avut vârste cuprinse între 18-24 ani, cu o vârstă medie de 29 ani, neobservând diferențe cu semnificație clinică din punct de vedere al vârstei între cele două loturi de gravide. Vârsta gestațională medie la includerea în studiu a fost de 30 de săptămâni (lot A), respectiv 28 de săptămâni (lot B). Majoritatea pacientelor au provenit din mediul urban, având în vedere că acestea au fost selectate dintre gravidele care s-au prezentat la camera de gardă și în ambulatoriul Spitalului Universitar de Urgență București.

Infecțiile diagnosticate în primul trimestru de sarcină: Referitor la infecțiile diagnosticate în primul trimestru de sarcină, remarcăm o incidență crescută a acestora în lotul A (cu aproximativ 7% mai mare). De asemenea, infecția cu *Ureaplasma urealyticum* în primul trimestru de sarcină a fost mai frecvent diagnosticată la gravidele cu risc de naștere prematură. În lotul B, au fost 9 cazuri de infecții cu *Ureaplasma spp.* în primul trimestru de sarcină.

Referindu-ne la lotul A (gravide cu simptomatologie de naștere prematură) observăm că un procent de aproximativ 24% au fost diagnosticate cu infecții genitale în primul trimestru de sarcină. Dintre acestea, aproape 1/3 au născut prematur, agenții implicați cel mai frecvent în cadrul lotului nostru au fost *Ureaplasma urealyticum* și *Chlamydia trachomatis*.

Observăm că, infecția cu *Ureaplasma urealyticum* în primul trimestru de sarcină s-a asociat în studiul nostru cu vârste de gestație la naștere cuprinse între 28-29 de săptămâni.

De asemenea, putem observa că infecțiile genitale din primul trimestru de sarcină cu *Klebsiella pneumoniae*, *E. Colli* și *Enterococcus faecalis* s-au asociat cu vârste de gestație la naștere cuprinse între 27-34 de săptămâni.

Numărul de nașteri la termen în istoricul pacientelor: Nu au fost observate diferențe cu semnificație clinică.

Numărul de avorturi precoce și tardive în antecedentele personale patologice ale pacientelor

Referitor la antecedentele obstetricale, avorturi precoce (<16 săptămâni) și avorturi tardive (>16 săptămâni) nu am constatat diferențe cu semnificație clinică între cele două loturi. În ceea ce privește asocierea între istoricul de avort precoce (< 16 săptămâni) și nașterea prematură în cadrul lotului A, un număr de 3 sau mai multe avorturi se asociază în peste 50% din cazuri cu naștere prematură.

Referitor la impactul istoricului de avorturi tardive (> 16 săptămâni) asupra nașterii premature, observăm că gravidele din lotul caz cu acest tip de antecedente obstetricale au născut prematur, la vârste sub 34 de săptămâni.

În lotul B (control) au fost 3 gravide cu istoric de avort tardiv, dintre care o gravidă a prezentat la înrolarea în studiu infecție cu *Ureaplasma urealyticum*, iar o gravidă a prezentat coinfectie cu *Ureaplasma parvum* și *Ureaplasma urealyticum*, menționăm ca ambele gravide au născut la 34 de săptămâni de sarcină.

În lotul A au fost 6 gravide cu istoric de avort tardiv, dintre care: 3 gravide au fost diagnosticate la internare cu infecție cu *Ureaplasma parvum*, o gravidă cu *Ureaplasma urealyticum* și o gravidă cu coinfectie *Ureaplasma parvum* și *Ureaplasma urealyticum*.

Numărul de nașteri premature în antecedentele personale patologice obstetricale ale pacientelor

Nu se observă diferențe cu semnificație clinică statistică între cele două loturi, totuși, incidența numărului de nașteri premature este mai mare în lotul A.

În lotul caz au fost 11 gravide cu istoric de nașteri premature, dintre care 5 gravide au născut în sarcina actuală la vârste gestaționale cuprinse între 25-32 de săptămâni de gestație. În lotul A au fost 16 paciente cu istoric de naștere prematură, dintre care aproape 1/3 au născut la vârste gestaționale mai mici de 36 de săptămâni la actuala sarcină.

Modalitatea de apariție a sarcinii:

Rezultatul testului Fisher's exact test, $p > 0.05$ arată diferențe fără semnificație statistică. Sarcinile obținute prin metode de reproducere asistată au fost mai frecvent întâlnite în lotul A. Am observat că pacientele care au obținut sarcina prin metode de reproducere asistată în *lotul A* au fost diagnosticate în primul trimestru de sarcină cu infecții genitale: *Ureaplasma urealyticum* (2 cazuri), *Chlamydia trachomatis* (2 cazuri) și în sarcina actuală cu coinfectie între *Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma parvum* + *Mycoplasma hominis*;

iar în *lotul B* gravidele au prezentat în primul trimestru de sarcină infecții genitale cu *Ureaplasma urealyticum*, coinfecție cu *Ureaplasma urealyticum* + *Mycoplasma hominis* și în sarcina actuală au fost diagnosticate cu *Ureaplasma parvum*.

Vârsta gestațională la includerea în studiu (lotul B) sau la internare (lotul A)

Rezultatul testului Welch t test bidirecțional pentru două medii independente, T (2.86, 81.32), $p < 0.01$ ne indică faptul că între cele două loturi există diferențe cu semnificație statistică, graficul următor relevând distribuția variabilei pe cele două loturi.

Diagnostic pozitiv de Vaginoză bacteriană

Rezultatul testului Fisher' exact test, $p > 0.05$ arată că diferențele observate între cele două loturi nu au semnificație statistică. În *lotul A* au fost raportate 19 cazuri de vaginoză bacteriană, dintre care 10 cazuri au asociat infecții cu *Ureaplasma* spp. și un caz ce a asociat infecție cu *Mycoplasma hominis*. În *lotul B (control)* au fost 4 cazuri de Vaginoză bacteriană, dintre care doar 2 gravide au asociat infecție cu *Ureaplasma parvum*.

Un număr de 3 paciente diagnosticate cu *Ureaplasma urealyticum* la internare au avut Vaginoză bacteriană, menționăm că un caz dintre cele 3 a prezentat simultan și infecție cu *Ureaplasma parvum*.

7 paciente din lotul A prezintă infecție cu *Ureaplasma parvum* au fost diagnosticate și cu Vaginoză bacteriană, obținând astfel și cea mai frecventă asociere a vaginozei cu un agent infecțios din familia *Ureaplasma* spp..

Diagnostic pozitiv de infecții genitale la internare:

Incidența infecțiilor în cadrul studiului este:

- *Mycoplasma genitalium* 1,3%
- *Ureaplasma urealyticum* 6,4%
- *Mycoplasma hominis* 3,8%
- *Ureaplasma parvum* 34,4 %

Prevalența infecțiilor în lotul gravidelor cu simptomatologie de naștere prematură este:

- *Mycoplasma genitalium* 0,9%
- *Ureaplasma urealyticum* 7,8%

- Mycoplasma hominis 3,5%
- Ureaplasma parvum 39,1 %

Infecție genitală cu Mycoplasma Genitalium: Nu se decelează diferențe cu semnificație clinică statistică.

Infecție genitală cu Ureaplasma Urealyticum: Rezultatul testului Fisher's exact, $p > 0.05$, ne relevă că diferențele au fost fără semnificație statistică. Referitor la vârsta de gestație la internare a pacientelor cu simptomatologie de naștere prematură (lot A) și diagnosticate cu Ureaplasma urealyticum, s-a observat că într-un procent de 63% dintre acestea s-au internat la cel mult 31 de săptămâni

Infecție genitală cu Mycoplasma Hominis: nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Infecție genitală cu Ureaplasma Parvum: Rezultatul la testul χ^2 pentru două proporții independente, $\chi^2 (4.27, 1)$, $p < 0.05$, evidențiază diferențe cu semnificație statistică între cele două loturi. Ureaplasma parvum a fost cel mai frecvent diagnosticată la gravidele din lotul A. 3% dintre gravidele cu infecție cu Ureaplasma parvum s-au internat pentru simptomatologie de naștere prematură la o vârstă de gestație mai mică/egală cu 31 de săptămâni.

Diagnosticul pozitiv de Corioamniotită histologică

În urma calculului testului Fisher's exact, $p < 0.001$, observăm diferențe semnificative din punct de vedere statistic. S-a observat o asociere puternică între infecția cu Ureaplasma urealyticum și Ureaplasma parvum și prezența corioamniotitei, respective, un procent de 57% din cazurile de Corioamniotită au fost asociate cu prezența Ureaplasmei spp..

În ceea ce privește gravidele din lotul A (cazuri) diagnosticate cu infecție cu Ureaplasma parvum la internare, 14 din cele 45 de gravide au asociat Corioamniotită

Diagnosticul pozitiv de Funisită:

Rezultatul testului, $p = 0.063,1$, este la limita semnificației statistice, există dovezi, dar nu suficient de puternice pentru a putea afirma că diferența este semnificativ statistic. Raportându-ne la întregul eșantion studiat incidența a fost de 6,4%, iar comparativ între cele două loturi am obținut diferențe la limita semnificației statistice ($p = 0.063,1$), dar totuși importante: 0% în lotul control și 8,7% în lotul caz.

Vârsta gestațională la naștere

Rezultatul testului Welch t bidirecțional pentru două eșantioane independente T (-7.27, 141.19), $p < 0.001$, arată că diferențele sunt cu semnificație statistică, media vârstei gestaționale la naștere fiind cu aproape 3 săptămâni mai mică la pacientele din lotul A.

Greutate nou-născut

Testul Welch t bidirecțional pentru două eșantioane independente, T(-4.366, 129.53), $p < 0.001$, ne indică diferențe semnificative statistic, feții gravidelor din lotul A având o greutate cu aproape 500g mai mică decât feții pacientelor din lotul B.

Scorul APGAR al nou-născutului la 1 minut

Rezultatul testului Welch t bidirecțional pentru două eșantioane independente, T(-6.22, 143.21), $p < 0.001$, ne relevă faptul că diferențele sunt semnificative statistic, scorul APGAR imediat după naștere fiind mai mic cu aproximativ 1 punct pentru nou-născuții gravidelor din lotul A.

Scorul APGAR al nou-născutului la 5 minute

Rezultatul testului Welch t bidirecțional pentru două eșantioane independente, T(-5.75, 132.67), $p < 0.001$, arată că diferențele sunt semnificative statistic, scorul APGAR la 5 minute după naștere fiind mai mic cu 0.65 puncte pentru nou-născuții pacientelor din lotul A

Predictori cu impact asupra perioadei de temporizare a nașterii

Obiectivul celei de a doua părți a fost acela de a identifica factorii cu impact asupra perioadei de temporizare a nașterii la pacientele din lotul A (lot caz - gravidele care prezintă simptome de naștere prematură).

În această parte a studiului au fost urmărite o serie de variabile demografico-clinice la pacientele din lotul A (lot caz).

Analiza de statistică descriptivă:

- 74% dintre gravide au prezentat la internare contracții uterine dureroase,
- 21% s-au internat cu membrane rupte spontan
- 39% au avut lungimea colului uterin $< 25\text{mm}$.
- 5% (6 cazuri) dintre gravidele din lotul A au prezent la internare fir de cerclaj la nivelul colului uterin.

- vârsta gestațională la internare a gravidelor care au prezentat membrane rupte spontan la internare a fost cuprinsă între 24 - 34 de săptămâni de sarcină.

- 86% dintre gravide au avut o perioadă de temporizare a nașterii mai mare de 7 zile. 11 din 16 cazuri în care temporizarea a fost sub 7 zile au asociat infecții genitale din spectrul bacterian studiat.

- asocierea *Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma parvum* + *Mycoplasma hominis* se corelează cu o perioadă de temporizare mai mică de 7 zile.

Se remarcă faptul că infecția cu *Ureaplasma urealyticum* în primul trimestru de sarcină se asociază cu o scădere a perioadei de temporizare cu 2 săptămâni și antecedente personale obstetricale de nașteri premature se corelează cu o scădere de 1.6 săptămâni a perioadei de temporizare. Ambele sunt fără semnificație statistică,

Pacientele la care sarcina a fost obținută spontan, perioada de temporizare este cu 3.6 săptămâni mai mare, efect semnificativ statistic. Perioada de temporizare mai mică în cazul pacientelor cu sarcina obținută prin fertilizare in vitro poate fi consecința infecțiilor genitale, după cum am prezentat mai sus.

Gravidele internate cu membrane rupte spontan au o perioadă de temporizare cu 5.4 săptămâni mai mică. Efectul fiind semnificativ statistic.

Asociere cu membranele rupte spontan și Corioamniotita/Funisită

Dintre cele 24 de paciente cu membrane rupte spontan, 16 dintre acestea au fost diagnosticate cu infecții genitale cu *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis* (2 cazuri), iar 13 au asociat Corioamniotită și 8 Funisită.

Factori predictori:

- O valoare mai mare cu o unitate a PCR este asociată cu o scădere cu 0.09 săptămâni a perioadei de temporizare. Efectul este cu semnificație statistică

- O creștere cu 1000 a numărului de leucocite este asociată cu o scădere cu 0.15 săptămâni a perioadei de temporizare.

- Prezența Corioamniotitei se asociază cu o reducere a perioadei de temporizare cu 1.5 săptămâni. Efectul este marginal ne semnificativ.

- Prezența Funisitei este asociată cu o scădere cu 4 săptămâni a perioadei de temporizare, efectul fiind cu semnificație statistică.

- Gravidele care nu au fost diagnosticate cu infecție cu *Ureaplasma urealyticum* au avut o perioadă mai mare de temporizare, dar efectul este ne semnificativ statistic, probabil din cauza eșantionului redus.

Influența temporizării nașterii cu mai mult de o săptămână asupra stasului nou-născutului la naștere

Comparațiile între cele două loturi, au fost realizate cu ajutorul unor teste de comparație bidirecționale, pentru două eșantioane independente

Rezultatul testului Welch T bidirecțional pentru două eșantioane independente, T (6.57, 17.81), $p < 0.01$, ne arată că diferențele au fost cu semnificație statistică. *Scorul Apagar la 1 minut* fiind cu peste 2 puncte mai mare la pacientele la care temporizarea a fost peste o săptămână

Comparație Scorul APGAR la 5 minute: Rezultatul testului T(6.24, 17.60), $p < 0.001$, indică faptul că diferențele sunt cu semnificație statistică. Scorul APGAR la 5 minute este cu 1.5 puncte mai mare la pacientele la care temporizarea a fost de peste o săptămână.

Comparația pentru proporțiile de pozitivare a proteinei C a nou-născutului: Testul χ^2 (chi-square) pentru două proporții independente $\chi^2(15.06, 1)$, $p < 0.001$, ne arată că diferențele sunt cu semnificație statistică, proporția de nou-născuți cu CRP pozitiv fiind de peste 3 ori mai mare la nou-născuții gravidelor din lotul în care temporizarea a fost mai mică de o săptămână.

Comparație proporție de nou-născuți cu perioada de internare mai mare de 7 zile

Rezultatul testului Fisher's exact, $p < 0.001$ ne relevă că diferențele au fost cu semnificație statistică. Proporția de nou-născuți ce au necesitat peste 7 zile de internare fiind de peste 3 ori mai mare la gravidele cu temporizare sub o săptămână.

Comparație proporție de nou-născuți care au necesitat antibioterapie:

Rezultatul testului Fisher's exact, $p < 0.001$ ne arată că diferențele au fost cu semnificație statistică. Procentul de nou-născuți ce au necesitat tratament antibiotic este de peste 4 ori mai mare la gravidele cu temporizare sub o săptămână.

Comparație proporție de nou-născuți care au necesitat CPAP:

Rezultatul testului Fisher's exact, $p > 0.05$ ne arată că diferențele au fost nesemnificative statistic.

Comparație proporție de nou-născuți care au necesitat IOT:

Testul χ^2 (chi-square) pentru două proporții independente $\chi^2(15.06, 1)$, $p < 0.001$, ne indică că diferențele sunt cu semnificație statistică. Proporția de nou-născuți care au necesitat IOT este de 10 ori mai mare la nou-născuții gravidelor din lotul în care temporizarea a fost de sub o săptămână.

7. STUDIUL 2 Infecția – factor de risc major matern și fetal

Factorii de risc materni care pot determina gradul de predictibilitate al impactului asupra fătului în cazurile de membrane rupte prematur

7.1. Rezultate

Pentru realizarea obiectivului principal au fost folosite două regresii liniare univariate simple sau multiple, cu variabila dependentă de Scorul Apgar la 1 minut, respectiv Scorul Apgar la 5 minute și variabilele independente (factorii predictorii) - o serie de parametri demografico-clinici urmăriți în studiu.

Analiza descriptivă (parametri demografico-clinici materni și fetalii):

- vârsta medie a pacientelor admise în studiu a fost de 28,3 ani, 2/3 dintre acestea având vârste cuprinse între 26-35 ani.
- BMI-ul pacientelor, 22 de paciente, reprezentând un procent de 73,3% dintre acestea, au avut indicele de masa corporală între 35-39,99 (obezitate grad II).
- Majoritatea pacientelor au provenit din mediul urban (70%).
- 23,3 % dintre gravide au avut istoric de infecții genitale în primul trimestru de sarcină. Dintre acestea un procent de 85,7 % (6 paciente) au fost diagnosticate cu infecție cu Ureaplasma urealyticum și un procent de 14,3% (o pacientă) cu Vaginoză bacteriană.
- istoricul de avorturi precoce (< 16 săptămâni) al gravidelor cu MRS din cadrul studiului, 8 dintre acestea au un avort în antecedente și alte 2 paciente cu 2 episoade de avort. În ceea ce privește numărul de paciente cu avorturi tardive, 4 gravide cu un avort și 3 gravide cu 2 avorturi >16 săptămâni.

Spectrul bacterian în eșantionul studiat. Infecția cu Ureaplasma spp. a fost diagnosticată la 63,6% dintre gravide (Ureaplasma parvum 40%, Ureaplasma urealyticum 13,3%, Mycoplasma hominis 13,3%). Examenul microbiologic (Colorația Gram) a evidențiat două cazuri de Escherichia și două cazuri de SGB. Au existat șase cazuri de Vaginoză bacteriană.

Distribuția vârstei gestaționale la naștere cu medie (SD) de 32 de săptămâni și 4 zile.

Numărul de zile de temporizare până la naștere a fost în medie (SD) de 13,1. 11 gravide au avut o perioadă de temporizare a nașterii mai mică de 7 zile, în ce 19 gravide (63%) au fost temporizate mai mult de o săptămână

Complicațiilor materne și fetale urmărite în cadrul studiului am observat că un număr de 13 gravide au fost diagnosticate cu Corioamniotita histologică , în 6 cazuri s-a decelat Funisită și 4 gravide au dezvoltat Endometrită postpartum.

Scor Apgar al nou-născutului la 1 minut și la 5 minute: Mediana scorului Apgar al nou-născuților la 1 minut a fost 7, respectiv 8 la 5 minute. Se observă că Scorul Apgar la 1 minut în cazul a 9 nou-născuți a fost 5, ceea ce reprezintă un procent important, aproape 30 % din cadrul eșantionului studiat. La 5 minute un singur nou-născut a obținut un Scor Apgar 6, în timp ce restul au obținut Scor Apgar între 7-9.

După culegerea datelor și caracterizarea eșantionului de gravide am continuat studiul cu analiza statistică în vederea realizării obiectivului principal propus, acela de a examina corelația dintre mortalitatea sau morbiditatea neonatală și factorii de risc potențiali materni.

Modelul regresiv liniar univariat simplu, cu variabila dependentă Scorul APGAR la 1 minut:

- independent de ceilalți predictorii, o creștere cu o unitate a valorii CRP materne la internare este asociată cu o scădere cu 0.07 a scorului APGAR la 1 minut;
- independent de ceilalți predictorii un făt născut prin operație cezariană are un scor APGAR la 1 minut mai mare în medie cu 0.81;
- independent de ceilalți predictorii prezența corioamniotitei este asociată cu o scădere medie de 1.2 puncte a scorului APGAR la 1 minut.

Toți predictorii sunt cu semnificație statistică, efectele simultane fiind redată în graficul alăturat:

Modelul regresiv liniar univariat simplu, cu variabila dependentă Scorul APGAR la 5 minut:

- independent de ceilalți predictorii, o creștere cu o unitate a valorii CRP este asociată cu o scădere cu 0.04 a scorului APGAR la 5 minute;
- independent de ceilalți predictorii o creștere cu 1000 a numărului de leucocite la internare este asociată cu o scădere cu 0.05 a scorului APGAR la 5 minute;
- independent de ceilalți predictorii nou-născuții prin operație cezariană au un scor APGAR la 5 minute cu 0.45 mai mare față de cei născuți natural;

○ independent de ceilalți predictori, nou-născuții gravidelor diagnosticate cu Corioamniotită au un scor cu 0.43 mai mic comparativ cu cei ai gravidelor fără această afecțiune.

Toate efectele au semnificație statistică.

8.Concluzii

Identificarea factorilor demografico-clinici implicați în patogeneza nașterii premature

- Unul dintre factorii implicați în patogeneza nașterii premature este reprezentat de *istoricul de infecții diagnosticate în primul trimestru de sarcină*.
- Aproximativ 1/4 dintre gravidele cu istoric de infecție genitală în primul trimestru de sarcină au născut prematur.
- Agentul infecțios cel mai frecvent diagnosticat a fost *Ureaplasma urealyticum*.
- Asocierea unui istoric de naștere prematură în antecedente cu prezența infecției genitale cu *Ureaplasma spp.* crește riscul de naștere prematură.
- Infecția genitală reprezintă o cauză majoră a nașterii premature, iar frecvența cu care bacteriile studiate au fost identificate a fost următoarea: *Mycoplasma genitalium* 1,3%, *Ureaplasma urealyticum* 6,4%, *Mycoplasma hominis* 3,8%, *Ureaplasma parvum* 34,4%.
- Impactul infecțiilor asupra vârstei gestaționale la naștere a fost important, 66% dintre gravidele diagnosticate cu infecție cu *Ureaplasma urealyticum* și 45 % dintre cele diagnosticate cu *Ureaplasma parvum* au născut înainte de 36 de săptămâni.

Evaluarea impactului factorilor predictorii asupra perioadei de temporizare a nașterii

- În ceea ce privește impactul infecției diagnosticate în primul trimestru de sarcină am constatat o scădere a perioadei de temporizare cu aproximativ două săptămâni în cazul gravidelor cu *Ureaplasma urealyticum* pozitivă în primul trimestru de sarcină.
- Gravidele care nu au fost diagnosticate cu infecție cu *Ureaplasma urealyticum* la internare au avut o perioadă mai mare de temporizare.
- Antecedentele obstetricale de nașteri premature se asociază în cadrul lotului nostru cu o scădere a perioadei de temporizare a nașterii cu aproximativ 1,6 săptămâni.
- Sângerarea vaginală la internare crește riscul de naștere prematură și scade perioada de temporizare cu aproximativ 1,4 săptămâni.
- Prezența membranelor rupte la internare implică o scădere a perioadei de temporizare a nașterii cu 5,4 săptămâni.

Stabilirea importanței temporizării nașterii cu mai mult de o săptămână asupra statusului nou-născutului la naștere

Nou-născuții gravidelor cu temporizare sub o săptămână au avut scoruri Apgar mai mici, au necesitat perioade de internare mai lungi, au primit tratament antibiotic într-un procent mult mai mare și au avut nevoie de suport respirator.

Factorii materni care pot influența evoluția sarcinii și impactul acestora asupra nou-născutului:

- prezența infecției genitale la gravidă (diagnosticată în primul trimestru de sarcină și la internare);
- vârsta gestațională în momentul diagnosticării membranelor rupte spontan;
- statusul markerilor inflamatorie materni la internare (valorile peste limita superioară se asociază cu prognostic fetal nefavorabil);
- apariția complicațiilor (Corioamniotită, Funisită) se asociază cu scăderea scorului Apgar și o evoluție clinico-paraclinică nefavorabilă a nou-născutului;

Bibliografie

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ: *Births in the United States, 2015*, NCHS Data Brief. 2016 1-8
2. Schoen CN, Tabbah S, Iams JD, Caughey AB, Berghella V. *Why the United States preterm birth rate is declining*. Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):175-180.
3. T, Yeo L, Kim YM. Clinical chorioamnionitis at term VI: acute chorioamnionitis and funisitis according to the presence or absence of microorganisms and inflammation in the amniotic cavity. J Perinat Med. 2016 Jan;44(1):33-51.
4. Creasy, Robert K., Robert Resnik, and Jay D. Iams. *Creasy and Resnik's Maternal-fetal Medicine: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 20219: 96-125,679-711, 712-722, 862-919
5. Romero, Chwalisz et al: Basic mechanism controlling term and preterm birth. The role of the infection and cytokines in preterm parturition. Springer –Verlag Berlin Heihelberg. 1994;197-240
6. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1504-8
7. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F, Yoon BH. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):914-20
8. Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L; New Jersey-Placental Abrupton Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abrupton. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):319.e1-6
9. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. Placenta. 2017 Jun;54:30-37
10. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. BJOG. 2003 Apr;110(4):392-9
11. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. Immunity. 2017 Mar 21;46(3):350-363

12. Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemlin M. Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol.* 2017 Oct 9;8:1266
13. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 71(4):330–58.
14. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The Human *Ureaplasma* Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Dec 14;30(1):349-379
15. Kim CJ, Yoon BH, Kim M, Park JO, Cho SY, Chi JG. Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord. *Pathol Int.* 2001; 51(11):861–5.
16. Park JY, Romero R, Lee J, Chaemsaihong P, Chaiyasit N, Yoon BH. An elevated amniotic fluid prostaglandin F_{2α} concentration is associated with intra-amniotic inflammation/infection, and clinical and histologic chorioamnionitis, as well as impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(16):2563-72
17. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S29-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501;
18. Suhas G. Kallapur¹, Boris W. Kramer, Alan H. Jobe, MD PhD *Ureaplasma* and BPD *Semin Perinatol.* 2013 April ; 37(2): 94–101.
19. Tantengco OAG, Yanagihara I. Current understanding and treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma* spp. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Sep;45(9):1796-1808
20. Rittenschober-Böhm,J.; Habermüller, T.; Waldhoer, T.; Fuiko, R.; Schulz, S.M.; Pimpel, B.; Goeral, K.; Witt, A.; Berger, A.; Pichler, K. Maternal Vaginal *Ureaplasma* spp. Colonization in Early Pregnancy Is Associated with Adverse Short- and Long-Term Outcome of Very Preterm Infants. *Children* 2021, 8, 276.
21. Moscuizza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, Ghirri P, Boldrini A. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27:5,319 –323.

Listă cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate

Andreea Elena Constantin, Oana Patrascu, Claudia Mehedintu, Andreea Carp-Veliscu, Antoine Edu, Francesca Frincu, Florica Sandru, Aida Petca, Mihai Dumitrascu, Monica Mihaela Cirstoiu. Amniotic fluid sludge – a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency, Ro J Med Pract. 2021;16(Suppl6) DOI: 10.37897/RJMP.2021.S6.7

Andreea Elena Constantin, Monica Mihaela Cirstoiu. Maternal risk factors that could determine the predictability of fetal outcome in cases of premature rupture of membranes. Obstetrică și Ginecologia, Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, volum XX, Nr.1, ianuarie-martie 2022 DOI: 10.26416/ObsGin.70.1.2022.6512

Andreea Elena Mihart, Ana Veronica Uzunov, Monica Mihaela Cirstoiu. Fetal annexes' changes in chorioamnionitis and premature rupture of membranes. Medical Image Database, 2022;5(1), 3-4. <https://doi.org/10.33695/mid.v5i1.131>

Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale

Andreea Elena Mihart, Monica Cîrstoiu. Mecanismul apariției contracțiilor uterine dureroase în infecția cu chlamydia trachomatis, Conferința Națională organizată de Asociația Română pentru Studiul Durerii, Durerea postoperatorie și posttraumatică, 26- 27 octombrie 2017, ISSN 978-973-0-25655-0

Andreea Elena Constantin, Monica Mihaela Cirstoiu Association between preterm birth and Ureaplasma spp/Myoplasma spp infection, Congress of the Carol Davila University of medicine and Pharmacy, Bucharest, Noiembrie 2021