

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"  
TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**

**DISCIPLINA MEDICINA FAMILIEI**

**BRATOSIN FELIX**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPLICAREA INFECȚIILOR TRACTULUI UROGENITAL ÎN  
PREMATURITATE**

Coordonator

**PROF. UNIV. DR. HABIL. FOLESCU ROXANA**

**Timisoara**

**2024**

## CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE	V
LISTĂ DE ABREVIERI	V
ILISTA DE FIGURI	IX
INTRODUCERE	X
<b>PARTEA GENERALĂ</b>	
CAPITOLUL 1: RISCURILE ȘI MANAGEMENTUL PREMATURITĂȚII	1
CAPITOLUL 2: EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR TRACTULUI URO-GENITAL	7
CAPITOLUL 3: FIZIOPATOLOGIE ȘI CONSTATĂRI CLINICE ÎN INFECȚIILE UROGENITALE ÎN SARCINĂ	14
CAPITOLUL 4: ROLURILE MICROBIOTEI VAGINALE ÎN SARCINĂ	18
CAPITOLUL 5: IMPLICAȚIILE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE	25
CAPITOLUL 6: STRATEGII DE PREVENIRE A NAȘTERILOR PREMATURE LEGATE DE INFECȚII	28
<b>PARTEA SPECIALĂ</b>	
I. STUDIUL 1: ANALIZA COMPARATIVĂ A SPECIILOR MICROBIENE ȘI A MODELELOR DE REZISTENȚĂ LA MAI MULTE MEDICAMENTE ASOCIATE CU INFECȚIILE TRACTULUI URINAR INFERIOR LA NAȘTERILE PREMATURE ȘI LA NAȘTERILE LA TERMEN	34
I.1 INTRODUCERE	34
I.2 MATERIALE ȘI METODE	37
I.3 REZULTATE	39
I.4 DISCUȚII	46
I.5 CONCLUZII	52
II. STUDIUL 2: ANALIZA VARIAȚIILOR MICROBIOTEI VAGINALE ÎN AL TREILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ ȘI CORELAȚIA ACESTORA CU NAȘTEREA PREMATURĂ: UN STUDIU CAZ-CONTROL	54
II.1 INTRODUCERE	54
II.2 MATERIALE ȘI METODE	57
II.3 REZULTATE	60
II.4 DISCUȚII	68
II.5 CONCLUZII	73
III. STUDIUL 3: IMPACTUL INFECȚIILOR GENITALE ȘI AL UTILIZĂRII ANTIBIOTICELOR ASUPRA INCIDENȚEI NAȘTERILOR PREMATURE: UN STUDIU OBSERVAȚIONAL RETROSPECTIV	75
III.1 INTRODUCERE	75
III.2 MATERIALE ȘI METODE	77
III.3 REZULTATE	79
III.4 DISCUȚII	86
III.5 CONCLUZII	92
IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE	95
BIBLIOGRAFIE:	99
ANEXA	I

# STUDIUL 1: ANALIZA COMPARATIVĂ A SPECIILOR MICROBIENE ȘI REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE ASOCIATE INFECȚIILOR URINARE JOASE IN CONTEXTUL NAȘTERILOR PREMATURE.

## CONTEXT

Nașterea prematură, care are loc înainte de 37 de săptămâni de sarcină, este o cauză majoră a problemelor de sănătate ale nou-născuților și sugarilor, infecțiile tractului urinar (ITU) fiind un factor de risc semnificativ, în special atunci când sunt asociate cu streptococul de grup B. ITU, care afectează aproximativ 8% dintre sarcini, variază de la bacteriurie asimptomatică la infecții severe, cum ar fi pielonefrita, și sunt legate de un risc crescut de nașteri premature și premature. Acest lucru evidențiază importanța abordării infecțiilor urinare ca o complicație perinatală comună.

ITU reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, aproximativ 150 de milioane de persoane fiind afectate în fiecare an, în principal din cauza *Escherichia coli* uropatogenă. Complexitatea peisajului microbial al ITU este modelată de diverși factori, inclusiv fiziologia gazdei și rolul microbiomului în patogeneza ITU. Metodele tradiționale de diagnosticare, cum ar fi urocultura și microscopia, deși sunt standard, sunt contestate de ratele ridicate de rezultate fals negative și de evoluția criteriilor de diagnostic, subliniind necesitatea unor tehnici mai avansate, cum ar fi secvențierea PCR, pentru o acuratețe mai mare a identificării diversității microbiene în ITU.

Apariția organismelor multirezistente la antibiotice a făcut ca managementul ITU să fie mai complex, subliniind necesitatea unor tratamente antimicrobiene personalizate. Această situație necesită o examinare detaliată a speciilor microbiene și a pattern-urilor de rezistență în ITU, în special în contextul nașterilor premature, pentru a înțelege mai bine infecțiile cu risc ridicat de a determina nașterea prematură și modelele lor de rezistență la antibiotice, în scopul unor strategii de tratament mai eficiente.

## REZUMAT

Datele de laborator au relevat disparități semnificative în ceea ce privește markerii de infecție și inflamație. Grupul de sarcini premature a prezentat leucocitoza mai mare de  $12,3 \times 10^9/L$  față de  $9,1 \times 10^9/L$  în grupul de nașteri la termen, indicând o prezență mai pronunțată a infecției. Numărul de neutrofile a fost, de asemenea, considerabil mai mare în grupul prematurilor (7,8 față de 6,1), alături de o creștere semnificativă a nivelurilor PCR, care au avut o medie de 18mg/dL în grupul prematurilor față de 7mg/dL în grupul celor născuți la termen, subliniind răspunsul inflamator crescut asociat nașterilor premature. Mai mult, uroculturile din grupul prematurilor au relevat o proporție semnificativ mai mare de infecții multibacteriene, ceea ce indică un spectru mai larg de infecții.

Analiza microbială a detaliat și mai mult peisajul infecțiilor. *Escherichia coli* a fost cel mai frecvent identificat germen atât în rândul grupurilor de prematuri (65,9%), cât și în rândul celor de născuți la termen (58,8%), în timp ce *Klebsiella* spp. și *Enterobacter* spp. au prezentat variații semnificative în ceea ce privește prezența între nașterile prematură și cele la termen. Bacteriile Gram-pozitive, în special Streptococul de grup B, au fost semnificativ mai răspândite la nașterile premature (17,5%) în comparație cu nașterile la termen (1,6%), marcând o diferență clară în profilurile microbiene care ar putea influența rezultatele nașterii.

Studiul a descoperit, de asemenea, asocieri semnificative între modelele de rezistență microbială și nașterile premature. Organismele producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins au fost găsite în 19,8% din grupul de nașteri premature față de doar 4,4% din grupul de nașteri la termen, *Enterococci* rezistenți la vancomicină și *Enterobacteriaceae* rezistente la carbapenem fiind, de asemenea, mai răspândite în cazul nașterilor premature, indicând o legătură îngrijorătoare între rezistența la antibiotice și probabilitatea de naștere prematură.

Analiza factorilor de risc a oferit informații convingătoare fata de prezența infecției cu streptococ de grup B, care aparent a dublat șansele de naștere prematură, cu un odds ratio

(OR) de 2,5. Infecțiile cu *Enterobacter* spp. și prezența multirezistenței la antibiotice au fost, de asemenea, factori predictivi semnificativi ai nașterii premature, cu OR de 1,8 și, respectiv, 3,2. Aceste constatări evidențiază impactul critic al infecțiilor bacteriene specifice și al modelelor de rezistență ale acestora asupra riscului de naștere prematură, subliniind importanța intervențiilor și a strategiilor de tratament specifice pentru a atenua aceste riscuri.

Figure 1 –Organismele multirezistente izolate din uroculturi.

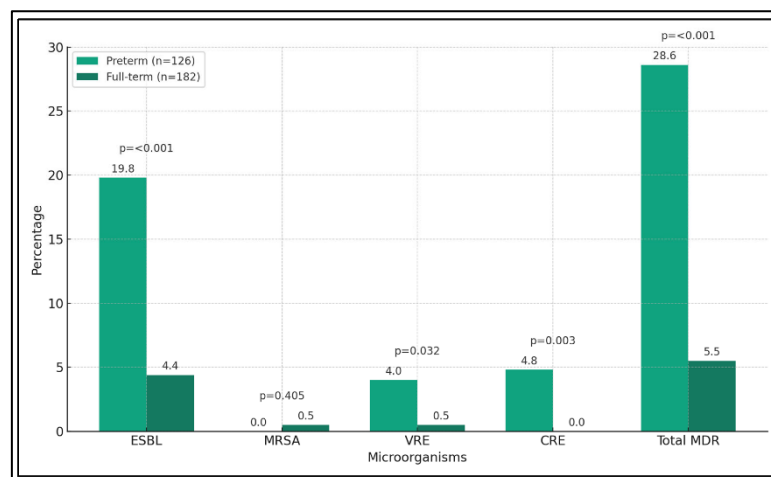
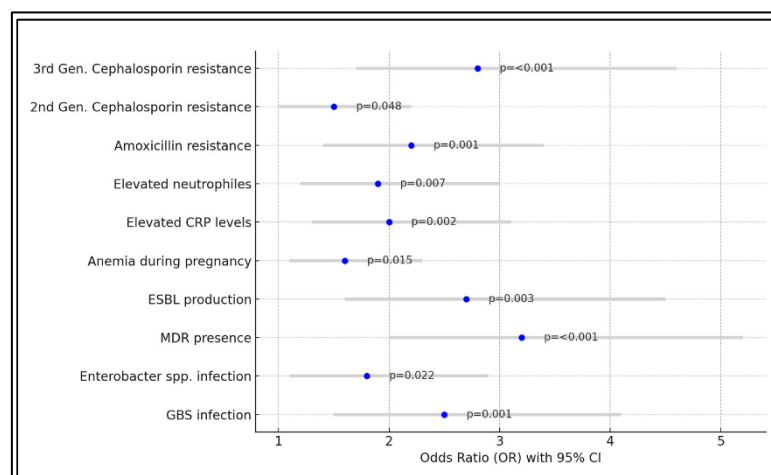


Figure 2 – Analiza riscului pentru nasterile premature.



## CONCLUZII

Acest studiu a identificat variații semnificative în flora microbiană și în modelele de rezistență la mai multe medicamente între infecțiile urinare la nașterile premature și cele la termen, subliniind interacțiunea complexă dintre rezistența microbiană și rezultatele sarcinii. Incidența crescută a organismelor multirezistente la antibiotice, în special a producătorilor de ESBL și a *Enterobacteriaceae* rezistente la carbapenem în cazul nașterilor premature, subliniază urgența dezvoltării unor strategii antimicrobiene specifice. Asocierea unor bacterii specifice, cum ar fi *Streptococul* de grup B și *Enterobacter* spp. cu nașterile premature subliniază și mai mult necesitatea unei identificări microbiene precise. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe explorarea unor noi agenți antimicrobieni și pe abordări personalizate de tratament.

## STUDIU 2: ANALIZA VARIAȚIILOR MICROBIOTEI VAGINALE ÎN AL TREILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ ȘI CORELAȚIA LOR CU NAȘTEREA PREMATURĂ.

### CONTEXT

Cercetările recente au oferit o imagine mai clară a microbiotei vaginale, identificând bacterii specifice care sunt predominante în sarcinile la termen în comparație cu sarcinile complicate. Prezența speciilor de *Lactobacillus* este adesea asociată cu un mediu vaginal sănătos, oferind protecție prin inhibarea agenților patogeni dăunători. În schimb, o diversitate microbiană crescută și anumite bacterii anaerobe, precum *Gardnerella* și *Ureaplasma*, sunt asociate cu inflamația și cu un risc mai mare de rezultate negative la naștere.

Interacțiunea dintre microbiota vaginală și sistemul imunitar al gazdei joacă un rol esențial în menținerea unei sarcini. Un microbiom echilibrat susține un mediu imunitar tolerant, esențial pentru sarcină, în timp ce disbioza poate perturba acest echilibru, ducând la răspunsuri proinflamatorii și la creșterea riscului de naștere prematură. În ciuda progreselor în domeniul metagenomicii care ne îmbunătățesc înțelegerea rolului microbiomului vaginal în sarcină, rămân necesare investigații suplimentare privind modul în care comunitățile microbiene influențează riscurile de naștere prematură și dezvoltarea de intervenții pentru a preveni astfel de rezultate.

### REZUMAT

Studiul a analizat 89 de femei cu nașteri premature și 106 cu nașteri la termen, nefiind constatată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește vârsta medie între grupurile de prematuri (28,6 ani) și cele cu nașteri la termen (29,1 ani). Factorii legați de stilul de viață au prezentat diferențe notabile; 13,5% dintre femeile din grupul prematurilor au fumat în timpul sarcinii, comparativ cu 7,5% în grupul celor care au născut la termen, iar consumul de alcool a fost raportat la 5,6% față de 0,9%, respectiv. Anamneza a arătat o incidență mai mare, dar nu semnificativă din punct de vedere statistic, a proporției infecțiilor tractului urinar în grupul prematurilor (24,7%) în comparație cu grupul nasterilor la termen (14,2%).

Rezultatele de laborator au evidențiat o creștere semnificativă a numărului de leucocite în grupul prematur, cu o medie de  $10,2 \times 10^9/L$  față de  $7,6 \times 10^9/L$  în grupul nasterilor la termen (valoarea  $p = 0,009$ ). Numărul de neutrofile a fost, de asemenea, semnificativ diferit, nașterile premature prezentând un număr median de  $7,2 \times 10^9/L$  față de  $5,1 \times 10^9/L$  la nașterile la termen ( $p < 0,001$ ). Cu toate acestea, alți parametri, cum ar fi numărul de limfocite, numărul de trombocite și nivelul hemoglobinei nu au prezentat diferențe semnificative între grupuri.

Statisticile privind greutatea gestațională și tipul de naștere au fost singurele care au fost semnificativ diferite; doar 52,8% dintre nou-născuții prematuri au cântărit peste 2500 g, comparativ cu 84,9% în grupul celor născuți la termen. Distribuția vârstei gestaționale la naștere a fost net diferită, 7,9% dintre nașterile prematurilor având loc înainte de 28 de săptămâni. Ratele de cezariană au fost semnificativ mai mari în grupul de prematuri (65,2%) comparativ cu grupul de născuți la termen (18,9%).

Analiza microbiotei a evidențiat un pH vaginal median mai ridicat în grupul prematurilor (5,6) față de grupul născuților la termen (4,4), iar prevalența vaginozei bacteriene a fost semnificativ mai mare în grupul prematurilor (29,2%) în comparație cu grupul născuților la termen (12,3%). În plus, prezența unor microorganisme specifice precum *Candida* spp. și *Gardnerella vaginalis* a fost asociată în mod semnificativ cu nașterea prematură, *Candida* spp. fiind prezentă la 24,7% din grupul de prematuri față de 9,4% în grupul de născuți la termen ( $p = 0,004$ ) și *Gardnerella vaginalis* la 25,8% față de 12,3%, respectiv ( $p = 0,015$ ). Raportul de șanse pentru nașterea prematură a fost semnificativ crescut de prezența *Candida* spp. (OR = 1,84,  $p = 0,018$ ) și *Gardnerella vaginalis* (OR = 2,29,  $p = 0,003$ ), subliniind rolul critic al microbiotei vaginale în rezultatele sarcinii.

Figure 3 – Rezultatele frotiului vaginal în funcție de nașterile premature și la termen.

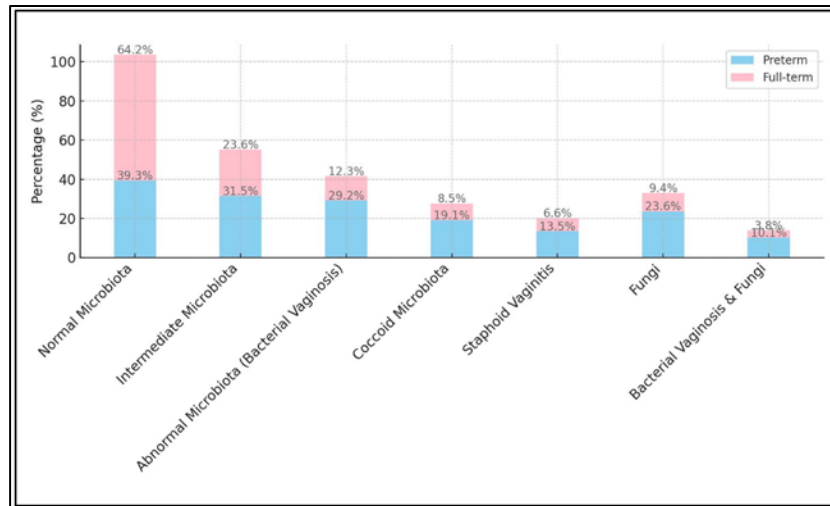
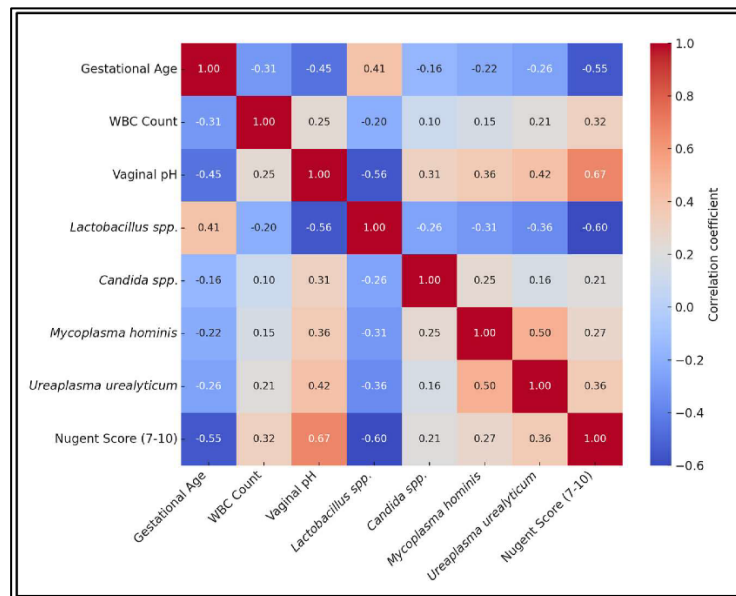


Figure 4 – Analiza corelației.



## CONCLUZII

Această cercetare concluzionează că există corelații semnificative între compoziția microbiotei vaginale și riscul de naștere prematură. Numărul ridicat de globule albe și neutrofile, creșterea pH-ului vaginal și prezența unor bacterii specifice, cum ar fi *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*, sunt puternic asociate cu rate mai mari de naștere prematură. În schimb, o proporție mai mare de *Lactobacillus* spp. pare să confere un efect protector împotriva nașterii premature. Aceste perspective subliniază potențialul intervențiilor axate pe microbiotă ca strategii de reducere a riscului de naștere prematură. Cu toate acestea, înțelegerea interacțiunii complexe dintre dinamica microbiană, răspunsul imunitar al gazdei și naștere prematură este esențială pentru dezvoltarea unor metode eficiente de prevenire și tratament. Acest studiu evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare cuprinzătoare pentru a înțelege pe deplin aceste relații și pentru a dezvolta intervenții specifice pentru a îmbunătăți rezultatele sarcinii.

# STUDIUL 3: IMPACTUL INFECȚIILOR GENITALE ȘI AL UTILIZĂRII ANTIBIOTICELOR ASUPRA INCIDENȚEI NAȘTERILOR PREMATURE.

## CONTEXT

Nașterea prematură, definită ca fiind o naștere înainte de 37 de săptămâni de gestație, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, aproximativ 15 milioane de copii născuți prematur în fiecare an, reprezentând în medie 10% din totalul nașterilor vii din întreaga lume. Această afecțiune este o cauză principală a mortalității neonatale și a morbidității pe termen lung, afectând în mod semnificativ familiile și sistemele de sănătate. Diferiți factori, inclusiv factori demografici, genetici, de mediu și, în special, agenți infecțioși, joacă roluri cheie în apariția travaliului prematur, infecțiile genitale fiind identificate ca factori importanți de perturbare a gestației normale.

Infecțiile genitale, cauzate de agenți patogeni bacterieni, virali și fungici, pot urca din tractul genital inferior, ducând la inflamarea uterului, a lichidului amniotic și afectând fătul. Această inflamație declanșează o cascadă de evenimente, inclusiv eliberarea de citokine proinflamatorii și prostaglandine, provocând maturarea colului uterin, contracții uterine și, eventual, ruperea prematură a membranelor. Organisme precum *Streptococul* de grup B și *Trichomonas vaginalis*, asociate cu vaginoza bacteriană, sunt frecvent implicate în aceste procese.

Managementul infecțiilor genitale în timpul sarcinii implică un echilibru delicat între eliminarea infecției și asigurarea siguranței mamei și a fătului. Alegerea, momentul și durata tratamentului antibiotic sunt esențiale, având în vedere potențialul de rezistență la antibiotice. În ciuda recunoașterii legăturii dintre infecțiile genitale și nașterea prematură, rămân lacune în înțelegerea mecanismelor implicate și a eficacității diferitelor tratamente cu antibiotice. Acest lucru evidențiază necesitatea unei cercetări continue pentru a dezvolta strategii precise de prevenire și gestionare a infecțiilor genitale la femeile gravide, ținând cont de administrarea antibioticelor pentru a combate rezistența.

## REZUMAT

Într-un grup de 165 de femei însărcinate studiate pentru impactul infecțiilor genitale asupra rezultatelor nașterii, 71 au avut nașteri premature, în timp ce 94 au născut la termen. Datele demografice nu au evidențiat nicio diferență semnificativă de vârstă între grupuri, mamele cu prematuri având în medie 27,3 ani, iar cele la termen 28,1 ani. Ratele de obezitate au fost comparabile între grupuri, dar fumatul a fost mai răspândit în grupul prematurilor (18,3%) față de grupul celor născute la termen (11,7%).

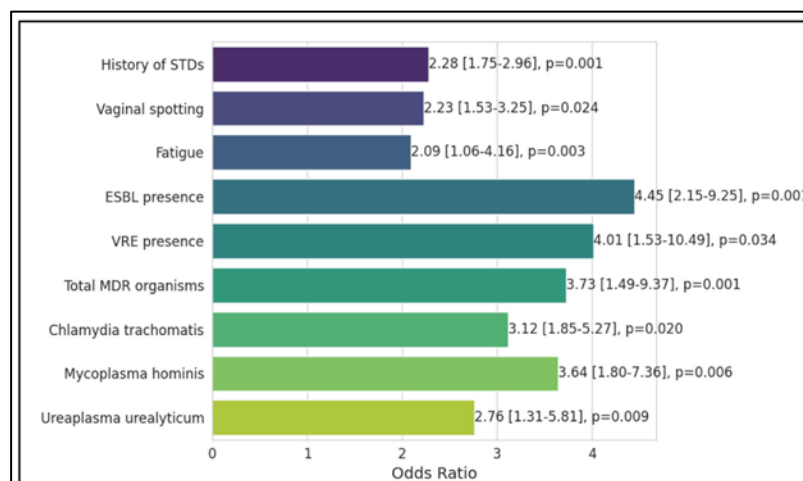
Anamneza medicală a evidențiat un contrast puternic în ceea ce privește prevalența bolilor cu transmitere sexuală (BTS) între grupuri, cu 25,4% în grupul prematurilor față de 3,2% în grupul celor născute la termen, marcând o diferență semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,001$ ). Herpesul genital a fost, de asemenea, semnificativ mai frecvent în rândul nașterilor prematuri (8,5% față de 1,1%,  $p = 0,019$ ).

Analiza simptomelor a arătat o apariție mai mare a febrei (81,7% vs. 25,5%,  $p < 0,001$ ) și a durerilor pelvine (50,7% vs. 21,3%,  $p < 0,001$ ) în grupul prematurilor. În plus, spottingul vaginal și oboseala au fost mai frecvente în grupul de prematuri, 40,8% dintre aceștia prezentând spotting (față de 24,5% în grupul de prematuri,  $p = 0,024$ ) și 59,2% raportând oboseală (față de 36,2% în grupul de prematuri,  $p = 0,003$ ).

Rezultatele neonatale au fost notabil diferite, în special în categoriile de greutate gestațională și vârstă. Nou-născuții prematuri au avut o probabilitate mai mare de a se afla în categorii de greutate mai mici, cu 2,8% cu greutatea de 500-999g și 8,5% cu greutatea de 1000-1499g, absente în grupul de nou-născuți la termen. Ratele de cezariană au fost mai mari în grupul prematurilor (56,3% față de 20,2% în grupul celor născuți la termen), iar pH-ul vaginal a fost semnificativ mai mare în grupul prematurilor, ceea ce indică o diferență în flora vaginală între grupuri.

Agenții patogeni precum *Chlamydia trachomatis* (12,7% vs. 3,2%,  $p = 0,020$ ) și *Mycoplasma hominis* (16,9% vs. 4,3%,  $p = 0,006$ ) au fost semnificativ mai frecvenți în grupul prematur. Acest lucru evidențiază impactul infecțiilor genitale specifice asupra riscului de naștere prematură, sugerând necesitatea unor intervenții specifice și a unui management îmbunătățit al infecțiilor genitale în timpul sarcinii pentru a atenua aceste riscuri.

Figure 5 – Factori de risc semnificativi asociați cu nașterea prematură.



## CONCLUZII

În concluzie, acest studiu elucidează relația complexă dintre infecțiile genitale, utilizarea antibioticelor și riscul de naștere prematură. Constatările noastre subliniază importanța mai multor factori-cheie în influențarea rezultatelor sarcinii. În special, prezența bolilor cu transmitere sexuală, în special *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma hominis*, au apărut ca factori de risc substanțial pentru nașterea prematură. Herpesul genital, febra în timpul sarcinii, sângerările vaginale și oboseala au fost, de asemenea, identificate ca factori care contribuie semnificativ la creșterea șanselor de naștere prematură. Mai mult, acest studiu a relevat o asocierie importantă între prezența organismelor MDR/ESBL/VRE și riscul de naștere prematură. Aceste constatări subliniază importanța critică a depistării precoce, a terapiei antibiotice adecvate și a gestionării vigilente a infecțiilor genitale în timpul sarcinii pentru a reduce riscul de naștere prematură și pentru a îmbunătăți rezultatele materne și neonatale. Se justifică cercetări suplimentare pentru a explora mecanismele care stau la baza acestor asocieri și pentru a dezvolta intervenții specifice pentru populațiile cu risc.