



Ala Curteanu, Tatiana Carauș
**ROLUL INFECȚIEI MATERNO-FETALE ÎN MORBIDITATEA, MORTALITATEA ȘI
 DIZABILITATEA COPIILOR PREMATUREI**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**ROLE OF MATERNAL-FETAL INFECTION (MFI) IN PREMATURE BABIES MORBIDITY,
 MORTALITY AND DISABILITY**

The purpose of the study was to determine the incidence, structure, risk factors for MFI developing in premature newborns, bacteriological profile, efficacy of diagnostic tests and treatment of this nosology, as well as to determine neurologic sequelae at 2 years age.

Material and methods. A prospective cohort study that included 200 premature babies born at MCI was conducted in 2011-2014. Division of babies per groups was performed according to their weight at birth: group I - 86 babies with birth weight ≤ 1499 g (VLBW) and group II - 114 children weighing intermediate (IW) ≥ 1500 g. Besides anamnestic and clinical parameters, laboratory indices were studied to confirm the MFI (blood formula and indices calculated on its basis, C-reactive protein, acid-base balance, procalcitonin and interleukin 6 (IL-6), instrumental investigations and blood culture). Neurological development was assessed in 109 (54,5%) babies.

Results. The overall MFI incidence was 68,0 ‰ and death rate – 170,0‰, with higher rates in VLBW babies – 89,5‰ and 209,3‰, respectively. Among the risk factors commonly associated with MFI are the following: maternal infectious pathology (52,0%), PRM (67,5%), chorioamnionitis (10,0%) and hyperthermia in birth (6,5%). Gram-positive flora prevails in microbiological profile (74,2%). The absolute number of neutrophils and the immature/total ratio showed positive values in 1/3 cases, and the most sensitive pro-inflammatory marker was shown to be IL-6. The first-line antibacterial therapy has corresponded to the standards of good practices.

Conclusions. VLBW newborns have higher risks of developing MFI, whose correct management is based on anamnestic, clinical and laboratory risk factors, determined in the study, as well as on severe neurologic sequelae.

РЕЗЮМЕ

**РОЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ (ВУИ) В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ,
 СМЕРТНОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Цель исследования заключалась в определении частоты, структуры, факторов риска развития ВУИ у преждевременно рожденного новорожденного, бактериологического профиля, эффективности диагностических тестов и лечения подобной нозологии, а также в определении неврологических осложнений в возрасте двух лет.

Материал и методы. Было проведено проспективное когортное исследование, которое включало 200 недоношенных детей, родившихся в ИМиР в 2011-2014 годах. Разделение детей по группам осуществлялось в соответствии с их весом при рождении: I группа - 86 детей с очень низким весом при рождении ≤ 1499 г (ОНВР) и II группа - 114 детей с промежуточным весом (ПВ) ≥ 1500 г. Помимо анамнестических и клинических параметров, были изучены лабораторные показатели для подтверждения ВУИ (формула крови и показатели рассчитанные на ее основе, С-реактивный белок, кислотно-щелочной баланс, прокальцитонин и интерлейкин 6 (IL-6), инструментальные исследования и посев крови). У 109 (54,5%) детей было оценено неврологическое развитие.

Результаты. В целом заболеваемость ИМП составила 68,0‰, а уровень смертности - 170,0‰, с более высокими показателями у детей с ОМВР - 89,5‰ и 209,3‰ соответственно. Среди факторов риска, обычно связанных с ВУИ, были определены: материнская инфекционная патология (52,0%), ПРОО (67,5%), хориоамнионит (10,0%) и гипертермия в родах (6,5%). В микробиологическом профиле преобладает грамположительная флора (74,2%). Абсолютное число нейтрофилов и соотношение незрелых/зре-

лым лейкоцитов показали наличие положительных величин в 1/3 случаев, а наиболее чувствительным провоспалительным маркером стал IL-6. Антибактериальная терапия первой линии соответствует стандартам надлежащих практик.

Выводы. Новорожденные с ОНВР больше подвержены риску развития ВУИ, надлежащее ведение которой основано на анамнестических, клинических и лабораторных факторах риска, определенных в ходе исследования, а также тяжелым неврологическим осложнениям.

Introducere. Începând cu anul 1990 mortalitatea infantilă, inclusiv mortalitatea neonatală precoce, în republică s-a redus considerabil, înregistrând o descrescere stabilă datorită implementării cu succes a reformelor în asistența medicală acordată mamei și nou-născutului. În pofida acestei dinamici încurajatoare, sănătatea, starea de bine și supraviețuirea fără dizabilitate a copilului nou-născut sunt supuse multor riscuri, inclusiv infecțioase, în primul an și, îndeosebi, în prima lună de viață. Astfel, problema patologiei infecțioase a copilului prematur capătă o importanță majoră în aceste condiții, deoarece consecințele acestei patologii includ decesul, numeroase complicații, afectarea dezvoltării somatice și neurologice.

Infecția materno-fetală (IMF) constituie o cauză primordială și severă în morbiditatea și mortalitatea fetoneonatală, la scară mondială plasându-se pe locul întâi (42%), fiind urmată de asfixia în naștere (21%). În Republica Moldova, infecția ocupă locul doi printre cauzele de bază ale deceselor perinatale, și celor neonatale precoce. În structura morbidității nou-născuților prematuri (1133,2/1000 în anul 2002 și 1836,3/1000 în anul 2014), se remarcă o creștere a ponderii infecției, constituind în perioada menționată 10,9% și 64,1% respectiv [1].

Cercetările bacteriologice și virusologice efectuate pe parcursul a zece ani în IMSP IMȘIC la nou-născuți au demonstrat că rolul dominant în structura infecțiilor perinatale aparține florei bacteriene condiționat patogene (42,46%), fiind urmată de infecția virală (28,76%) și cea mixtă (23,29%), ultima preponderent virus-bacteriană (10,96%), virus-micoplasma (6,85%), virus-micoplasma-bacterie (2,74%) și micoplasma-bacterie (2,74%) [1, 2].

Infecția materno-fetală (IMF) are o incidență mică (1-8%), dar riscul vital al ei este remarcabil (mortalitatea 25%) [3], motiv pentru care depistarea riscului de infecție și tratarea precoce a fătului prin tratarea mamei înainte de a naște și a nou-născutului în primele ore după naștere, sunt pe deplin justificate. Ponderele IMF, ca cauză de bază a mortalității, oscilează în limitele de la 11% la 20-36% [4]. Incidența sepsisului cu debut precoce (SDP) cu confirmare bacteriologică este de 2 la 1000 prematuri născuți vii. Din cei 7%-13% prematuri evaluați anual pentru SDP, doar la 3%-8% le-a fost confirmat diagnosticul. Aceste variații se explică prin diversitatea criteriilor de diagnostic și tratament ai SDP. [5,6] Mortalitatea prin SDP este de până la 50%, fapt care explică și argumentează pe-

ricolul unui sepsis netratat la timp și necesitatea inițierii terapiei antibacteriene empirice a prematurului suspect la sepsis precoce. [7]

Infecția este mai frecvent prezentă la gravidele provenite din mediul economic defavorizat, cu nivel de educație sanitară scăzut și îngrijire prenatală deficitară. Colonizarea și infecția cervicovaginală se produc, de obicei, cu germeni proveniți fie din filiera digestivă maternă (Streptococul grupei B (SGB), enterobacteriile, stafilococul, bacteriile anaerobe, mycoplasmele, *Haemophilus influenzae*), fie dobândiți pe cale sexuală.

Factorii de risc materni pentru SDP sunt: colonizare cu SGB (în special, dacă nu este tratat pe parcursul sarcinii), lipsa screeningului antenatal pentru SGB, infecțiile sexual transmissibile, ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA), prematuritatea, infecția tractului genitourinar, corioamnionita, febra în naștere $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [8,9]. Incidența SDP variază nu doar în dependență de regiune, dar și în funcție de criteriile de diagnostic clinic al acestei patologii în fiecare unitate de terapie intensivă neonatală. Incidența SDP este raportată de la 1,5% până la 5% în rândul prematurilor, cu nivelul cel mai înalt în grupul prematurilor cu greutate foarte mică, sub 1500 g, (GFMN) și extrem de mică la naștere, sub 1000 g, (GEMN). [10]

Studiile dedicate supravegherii copiilor prematuri au sugerat asocierea dintre sepsis și leziunea substanței albe și paralizie cerebrală (PC). [11, 12] Un raport din Marea Britanie a notificat o creștere de 4 ori a PC printre copiii cu GFMN cu anamneză de sepsis neonatal, comparativ cu copiii fără asemenea anamnestic [12].

În cadrul proiectului științific instituțional “**Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase**” (2011-2014) a fost realizat un studiu dedicat IMF la nou-născuții prematuri. În acest articol ne axăm preponderent pe infecțiile de origine bacteriană, infecțiile virale vor fi descrise în alt articol.

Scopul studiului: determinarea incidenței, structurii, a factorilor de risc pentru dezvoltarea IMF la nou-născutul prematur, stabilirea profilului bacteriologic, eficacității testelor diagnostice și a tratamentului acestei nosologii, precum și evaluarea sechelelor neurologice la vârsta de 2 ani.

Material și metode. A fost efectuat un studiu de cohortă prospectiv, care a inclus 200 de copii prematuri născuți în maternitatea IMSP IMȘIC în anii

2011-2014. Divizarea copiilor pe loturi s-a efectuat în funcție de greutatea lor la naștere: lotul I - 86 copii cu greutatea la naștere ≤ 1499 g (GFMN) și lotul II - 114 copii cu greutatea la naștere ≥ 1500 g.

Pentru evaluarea fiecărui caz a fost elaborată o anchetă electronică ce a inclus: caracteristici generale, date anamnestice materne, date despre patologia extragenitală și obstetricală, evoluția sarcinii și a nașterii, date despre nou-născut, investigații de laborator (*analiza generală a sângelui (AGS), indicele absolut al neutrofilelor (ANC), raportul leucocitelor imature la totale (indicele i/t), proteina C reactivă (PCR), echilibrul acido-bazic (EAB), procalcitonina și interleuchina 6 (IL-6)*), investigații instrumentale pentru confirmarea IMF (radiografia toracelui, abdomenului și USG creierului) și rezultatele profilului bacterian în hemoculturi.

109 (54,5%) din totalul copiilor investigați au fost supravegheați la vârsta de 2 ani, 86 (78,9%) copii din lotul I și 23 (21,15%) copii din lotul II. Pentru elucidarea sechelelor neurologice, pe contul IMF suferite în perioada neonatală, loturile I și II au fost subdivizate la rândul lor în: subplot IA – 64 copii diagnosticați cu IMF și subplot IB – 22 copii fără IMF, precum și subplot

IIA – 17 copii cu infecție și subplot IIB – 6 copii fără infecție.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a inclus calculul *mediei aritmetice (M), erorii medii aritmetice (m)*, compararea variabilelor în diferite grupuri independente prin criteriul *Student (t), chi² (χ^2)*. Toate calculele au fost interpretate cu ajutorul metodelor statistice din programul *Microsoft Excel*.

Rezultate. Conform datelor analizate și prezentate în *tabelul 1*, 28,5% din mamele copiilor provin din mediul urban și 71,5% din mediul rural. Vârsta medie a femeilor a constituit $26,5 \pm 6,33$ ani pe întreg eșantionul, fiind repartizată pe loturi: $25,8 \pm 5,21$ ani în lotul I și $27,2 \pm 6,44$ ani în lotul II. Numărul mediu de sarcini a fost $2,14 \pm 1,46$, iar numărul mediu de nașteri – $1,4 \pm 0,68$. În 53 (26,5%) cazuri mamele au avut o anamneză obstetricală agravată (avorturi spontane, medicale, decese perinatale și nașteri premature). Analiza statistică, prin compararea loturilor, nu a scos în evidență date cu semnificație statistică între loturi. Conform datelor literaturii de specialitate, nu există dovezi statistice convingătoare despre prevalența infecțiilor congenitale printre femei în raport de mediul de trai, sau în funcție de vârsta mamei [4].

Tabelul 1.

Repartizarea loturilor după datele anamnestice materne

Indicii studiați	Lotul I (≤ 1499 g) N=86 nr. (%)	Lotul II (≥ 1500 g) N=114 nr. (%)	Total N=200 nr. (%)
Localitatea: - urban	29 (33,7)	28 (24,5)	57 (28,5)
- rural	57 (66,2)	86 (75,4)	143 (71,5)
Vârsta medie a mamei (ani)	$25,8 \pm 5,21$	$27,2 \pm 6,44$	$26,5 \pm 6,33$
Numărul mediu de sarcini	$2,1 \pm 1,23$	$2,05 \pm 1,16$	$2,14 \pm 1,46$
Numărul mediu de nașteri	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,68$
Nr. avorturi spontane	19 (22,1)	25 (21,9)	44 (22,0)
Nr. avorturi medicale	14 (16,2)	12 (10,5)	26 (13,0)
Nașteri premature	4 (4,65)	5 (4,38)	9 (4,5)
Decese perinatale în anamnestic	3 (3,48)	6 (5,26)	9 (4,5)
Sarcini stagnante în evoluție	1 (1,16)	2 (1,75)	3 (1,5)

Complicațiile din perioada gravidității. Complicații infecțioase în timpul sarcinii, conform datelor prezentate pe *figura 1*, s-au depistat în 104 cazuri (52,0%), cu o rată mai înaltă în lotul II de copii (53,5%), ceea ce indică faptul că acești copii sunt din grupul de risc de a dezvolta patologie infecțioasă congenitală în primele zile de viață. Cele mai frecvente complicații materne înregistrate pe parcursul sarcinii au fost, cu repartizare pe loturi: *vulvovaginitele* – 8,5% (12,7% în lotul I față de 5,26% în lotul II), *infecțiile tractului urinar* – 10,5% (10,4% în lotul I și 10,52% în lotul II), *colpitele* – 7,03% (6,97% în lotul I și 7,01% în lotul II), *corioamnionita* – 10,0% (9,3% în lotul I față de 11,49% în lotul II), *infecțiile specifice* – 6,00% (5,86% în lotul I față de 6,14% în lotul

II) și *infecțiile tractului respirator* – 4,0% (4,65% în lotul I față de 3,51% în lotul II). Tratamentul antibacterian a fost utilizat de către 134 (67,0%) mame ale copiilor studiați, cu o frecvență mai înaltă în lotul I (63 (73,2%)), comparativ cu lotul II de studiu (71 (62,2%)) (*figura 1*).

Conform datelor autorilor *Kari A. et al.* [13], există o corelație strânsă între *infecția tractului urinar*, manifestată prin bacteriurie, și incidența crescută a sepsisului neonatal la copiii prematuri. *Hipertermia maternă* în naștere s-a depistat în 13 (6,5%) cazuri, cu o prevalență mai mare în lotul copiilor cu GFMN (≤ 1499 g). Corioamnionita și febra maternă sunt cei mai frecvenți factori de risc pentru dezvoltarea SDP. După datele autorilor *Nisvander NR et al.* [8,14], în

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 veridice

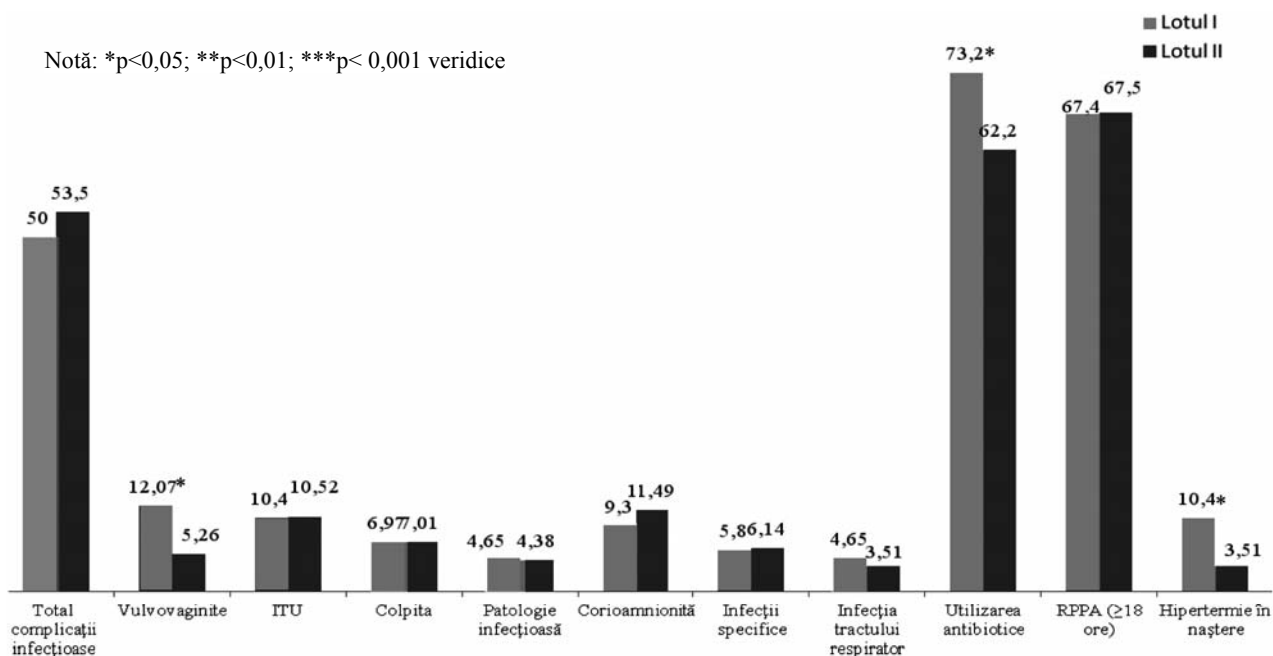


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de complicațiile infecțioase materne pe parcursul sarcinii și nașterii, pe loturile de studiu

caz de sepsis neonatal în 3-20% cazuri au fost prezente date pentru corioamnionită maternă în anamneză.

Complicațiile nașterii. RPPA s-a înregistrat la 135 (67,5%) femei, cu o frecvență similară în loturile I și II de studiu, cu durata medie totală a perioadei alichidiene de 69,9 ore pe loturi, fiind mai lungă (76,5 ore) în lotul I, comparativ cu lotul II de studiu (63,4 ore), ceea ce crește riscul de dezvoltare a complicațiilor infecțioase la copiii lotului I. O perioadă alichidiană ≥18 ore crește riscul pentru sepsisul neonatal cu 1-2% în populația generală de nou-născuți, iar printre copii prematuri atinge 4-6% [8,14].

Analiza statistică efectuată a scos în evidență o diferență statistic semnificativă între loturi pentru complicațiile infecțioase ale mamei, febra în naștere și

utilizarea antibioticelor pe parcursul sarcinii (p<0,05).

Conform datelor prezentate în tabelul 2, glucocorticoizii pentru profilaxia sindromului de detresă respiratorie (SDR) la nou-născut s-au administrat în 135 (67,5%) cazuri, cu o frecvență mai înaltă în lotul I (73 (84,8%) cazuri), comparativ cu lotul II (62 (54,3%) cazuri). Antibioprofilaxia intrapartum s-a înregistrat în 146 cazuri (73,0%), antibioticele fiind utilizate în 69 (80,2%) cazuri în lotul I și în 77 (67,5%) cazuri în lotul II, astfel putem spune că 2/3 din aceste femei au primit antibioprofilaxie intrapartum. În conformitate cu datele literaturii, efectuarea antibioprofilaxiei intrapartum la femeile SGB pozitive a redus incidența sepsisului cu 70% [8, 9,14,15].

Tabelul 2.

Distribuția cazurilor pe loturile de studiu în funcție de utilizarea glucocorticoizilor și profilaxia intrapartum

Indicatorii	Lotul I (≤ 1499g) N=86 nr. (%)	Lotul II (≥ 1500 g) N=114 nr. (%)	Total N=200 nr. (%)
Utilizarea glucocorticoizilor	73 (84,8)	62 (54,3)	135 (67,5)
Utilizarea antibioticelor intrapartum	69 (80,2)	77 (67,5)	146 (73,0)
Monitorizarea nașterii	86 (100)	114 (100)	200 (100)
Termenul de gestație, media (s.g.)	28,4 ±2,31	32,7±1,76	30,55±2.03

Evoluția perioadei neonatale. 33,5% din copii au fost extrași prin operație cezariană, mai mulți copii din lotul II de studiu, probabil, reieșind din considerentele șansei mai mari de supraviețuire a lor.

Analizând datele obținute în urma studiului, am constatat predominarea băieților în ambele loturi, cu o frecvență totală de 106 (53,0%) cazuri față de fete

cu 94 (47,0%) cazuri. Greutatea medie a copiilor a constituit: 1567,18±286,19 grame, talia - 41,77±3,65 cm, perimetrul cranian - 28,73±2,2 cm și perimetrul toracic - 26,19±2,14 cm.

Toți copiii incluși în studiu, fiind repartizați pe ambele loturi, au avut un scor Apgar jos și cu descreștere odată cu descreșterea greutății și termenului de ges-

tație, ceea ce indică o stare gravă la naștere. La fel a fost apreciat scorul Silverman, în medie – 3,45 și 1,87 puncte, respectiv, pentru loturile I și II, cu o incidență totală de 2,66 puncte. Acest indicator corelează direct cu greutatea mică și foarte mică la naștere și cu administrarea de glucocorticoizi prenatal. Conform datelor unor autori, există o corelație strânsă între scorul Apgar ≤ 6 puncte la minutul 5 de viață și incidența crescută a SDP cu 2-3% printre nou-născuți [14].

În 88,3% cazuri acești copii au avut o stare gravă și foarte gravă, cu o frecvență mult mai înaltă în lotul copiilor sub 1499 g, constituind 91,08%, ceea ce corelează direct cu GFMN și termenul de gestație.

Manifestările clinice, fiind repartizate pe organe și sisteme, am constatat că pe primul loc se plasează semnele respiratorii (51,5%), fiind urmate de cele cardiovasculare (21,0%), apoi digestive (16,0%) și de instabilitatea temperaturii (11%).

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ veridice

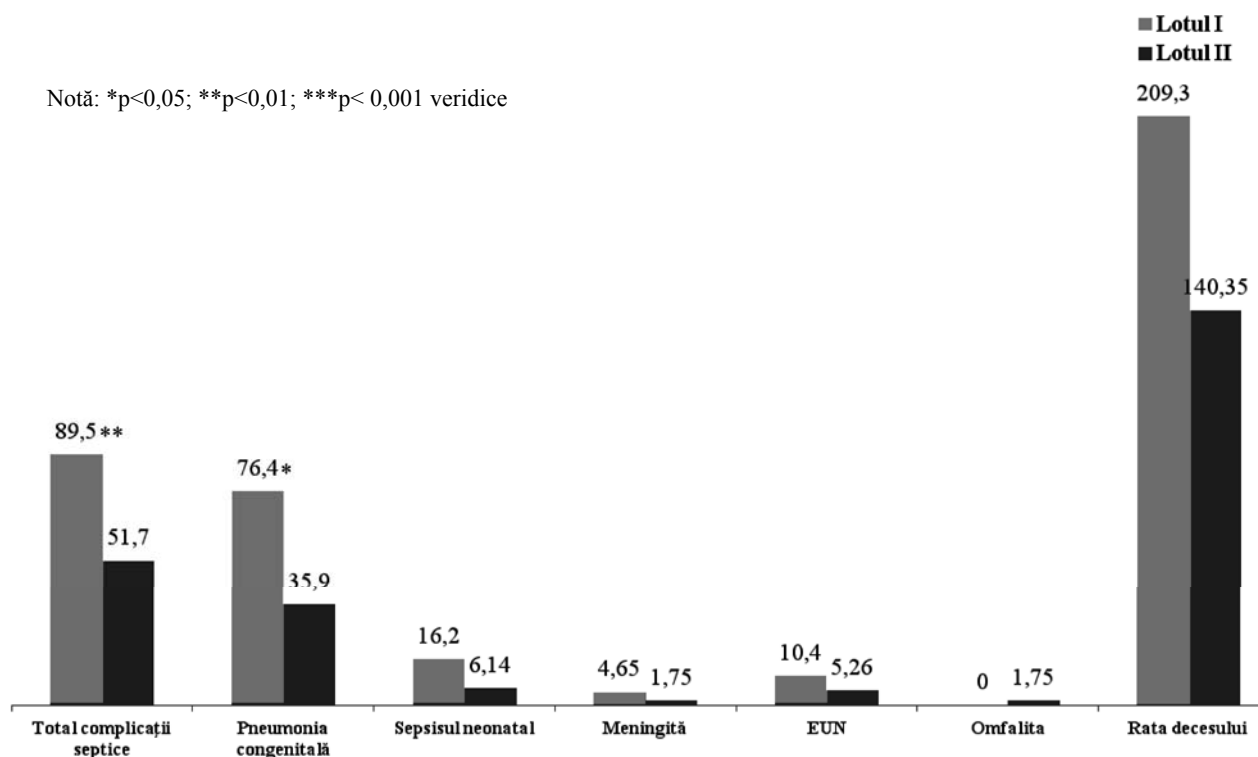


Fig. 2. Distribuția cazurilor în funcție de complicații infecțioase la nou-născuți în loturile de studiu

În cadrul studiului au fost înregistrate 136 (68,0%) cazuri de *complicații septice*, în lotul I – 77 (89,5%) cazuri față de 59 (51,7%) cazuri în lotul II. Fiind repartizate după nosologii, am obținut că pe primul loc se clasează *pneumoniile, depistate* în 107 (53,5%) cazuri, fiind urmate ca frecvență de *sepsisul neonatal* în 21 (10,5%) cazuri, *enterocolita ulcero-necrotică (EUN)* în 15 (7,5%) cazuri, *meningita* în 6 (3,0%) cazuri și *omfalita* în 2 (1,0%) cazuri (fig. 2). Am constatat o semnificație statistică pozitivă privind complicațiile septice și incidența pneumoniei congenitale în lotul I, comparativ cu lotul II. Din *complicațiile nonseptice* s-au înregistrat: hemoragia intraventriculară (HIV) nontraumatică în 33 (16,5%) cazuri, cu incidență mai înaltă în lotul I – 22 (25,5%) cazuri, comparativ cu 11 (9,6%) cazuri în lotul II de studiu; și doar într-un sigur caz s-a complicat cu sindromul Wilson-Michiti. Rata decesului a constituit 170,0% pe întreg eșantionul, fiind mai înaltă (209,3%) în lotul I față de lotul II (140,35%) de studiu.

Analizând datele despre tratamentul antibacterian empiric al IMF la nou-născuții din loturile de studiu,

am constatat că terapia antibacteriană a fost utilizată în 89,5% cazuri, mai frecvent în lotul I (95,3%) față de lotul II (84,2%). În medie, un copil a primit 2,3 preparate antibacteriene pe parcursul aflării în staționar, numărul variind de la 1 la 5 preparate, în funcție de gravitatea cazului. Terapia de start a inclus antibiotice din grupul penicinelor semisintetice (72,0%) și aminoglicozidelor (48%), cefalosporinelor (7,5%) și antibioticelor din alte grupe (4,5%). În cazurile de suspexie a meningitei, EUN terapia antibacteriană a fost prelungită în timp și completată și cu alte antibiotice (prepenem, vancomicină, metronidazol ș.a.)

Rezultatele investigațiilor biologice. În continuare vom descrie rezultatele investigațiilor biologice la copiii incluși în studiu. Analiza marcerilor infecțioși din AGS pe loturile de studiu (tab. 3) a constatat că cei mai sensibili marcheri s-au dovedit a fi: numărul total de leucocite, indexul ANC și indicele raport imature la totale (raport i/t), ultimii doi marcând o sensibilitate majoră, fiind analizați pe loturi și în evoluție de timp (primele 12 ore, 24 ore, 72 ore, 148 și 196 ore) cu

77 (38,5%) cazuri de valori pozitive ale ANC și 62 (31,0%) cazuri ale raportului i/t.

După datele literaturii, deși ANC și raportul i/t sunt markeri des utilizați pentru screeningul sepsisului, totuși ei au o sensibilitate redusă: ANC ≤ 1750 are o specificitate de 61-92% și sensibilitate de 38-96% cu valori pozitive predictive (VPP), respective de 20-77% [9]; iar pentru ANC ≤ 5580 aceste valori sunt și mai mici: specificitate de 73% și sensibilitate de 48% cu VPP respective de 4% [16]. La fel, valori crescute pot fi înregistrate și în alte situații, așa ca: hipertensiunea maternă și asfixia perinatală care este cauză frecventă pentru neutropenie. Raportul i/t, ca marker de prognostic pentru screeningul sepsisului neonatal, este predictiv după cum urmează la valori $>0,2$ acest marker are o specificitate de 30-78% și o sensibilitate de 90-100% cu VPP respective de 11-51% [2]; la valori i/t $>0,25$ - o specificitate de 84% și sensibilitate de 45% cu VPP de 6% și în caz de i/t $>0,3$ are o specificitate de 89% și sensibilitate de 35% cu VPP respective de 7%; însă, la fel, acest marker înregistrează valori crescute ca și ANC în caz de: asfixie și febră la mamă [14].

Un alt marker sensibil predictiv pentru infecție este PCR, care, în studiul nostru, a fost pozitivă în 32 (16,0%) cazuri (tab. 3), cea mai sensibilă perioadă fiind 24 ore de viață, ceea ce corespunde și datelor altor autori. Menționăm că nu am observat diferențe statistice semnificative între loturi pentru acest indice. PCR

este utilă în monitorizarea eficienței tratamentului: nou-născuții la care concentrația PCR nu scade progresiv după 48-72 de ore de terapie nu au un răspuns clinic adecvat. Sugarii care nu răspund bine la terapie prezintă probabil o infecție cu un agent patogen rezistent sau o infecție focală sau metastatică, o afecțiune virală sau un proces noninfecțios [14].

Datele lui Benitz *et al.* [17] care au efectuat un studiu pe un eșantion de 1186 nou-născuți au confirmat importanța PCR ca marker proinflamator pentru sepsisul neonatal. Această investigație înregistrează cea mai mare sensibilitate - de la 70% la 93% în primele 12-24 ore cu o specificitate de 41-98% [18], fiind însă un marker proinflamator, valori crescute pot fi înregistrate și în alte stări noninfecțioase, așa ca: febră maternă, perioadă alichidiană îndelungată, destresă fetală, asfixie, HIV și aspirație de meconiu [18,19]. Autorii au scos în evidență o corelație strânsă între valorile PCR mai mari de 5,0 mg/dl și incidența sepsisului de 10% [17].

În ceea ce privește indicele trombocitelor, în doar cinci cazuri a avut o valoare mai mică decât parametrii normali (tab. 3). În cadrul studiului am apreciat corelația dintre schimbările parametrilor EAB și IMF, însă aceștia mai sunt influențați și de imaturitatea pulmonilor copiilor, care se manifestă prin SDR. Drept urmare nu putem afirma că devierea de la normă a acestor parametri este o cauză directă a infecțiilor intrauterine.

Tabelul 3.

Distribuția cazurilor pe loturi după rezultatele investigațiilor biologice

Indicatorii	Lotul I (≤ 1499 g) N=86 nr. (%)			Lotul II (≥ 1500 g) N=114 nr. (%)			Total N=200 nr. (%)		
	12 ore	24 ore	72 ore	12 ore	24 ore	72 ore	12 ore	24 ore	72 ore
pH	7,21 \pm 0,16	7,34 \pm 0,07	7,33 \pm 0,13	7,24 \pm 0,11	7,35 \pm 0,23	7,32 \pm 0,20	7,22 \pm 0,13	7,34 \pm 0,15	7,32 \pm 0,16
PCO ₂	51,16 \pm 9,13	41,08 \pm 12,04	39,22 \pm 13,05	49,13 \pm 22,04	42,16 \pm 11,09	40,47 \pm 12,15	50,14 \pm 15,58	41,62 \pm 11,5	39,84 \pm 12,1
pO ₂	41,19 \pm 11,04	42,03 \pm 17,06	40,55 \pm 11,14	43,14 \pm 10,05	42,89 \pm 10,11	46,16 \pm 18,15	42,16 \pm 10,54	42,46 \pm 13,6	43,55 \pm 14,6
PCR*	1,5 \pm 2,3 (5*)	1,2 \pm 2,18 (9*)	0,7 \pm 1,12 (4*)	1,8 \pm 4,12 (6*)	1,4 \pm 2,2 (4*)	1,8 \pm 3,89 (4*)	1,7 \pm 3,2 (11*)	1,3 \pm 2,1 (13*)	1,28 \pm 2,2 (8*)
Trombocite	277,4	245,2	236,2	260,3	241,7	220,1	268,85	243,35	228,15

Notă: * - număr de rezultate pozitive

Rezultatele investigațiilor microbiologice. Microbiologia infecțiilor în cursul perioadei neonatale cuprinde un spectru unic de microorganisme apărut datorită expunerii fătului la flora maternă recto-vaginală în cursul travaliului și expulziei (infecție ascendentă), ocazional prin pasajul transplacentar al bacteriei în cazul unei bacteriemii materne și prin interacțiunea bacteriei cu sistemul imun imatur al lui. Septicemia achiziționată perinatal în primele 3-5 zile de viață este cel mai frecvent determinată de SGB (aproximativ 50%), urmată ca frecvență de *Escherichia coli* (20%), stafilococul coagulazopozitiv sau negativ (27%), alți

agenți bacterieni enterici gram negativi (7%), *St. aureus* (2-4%), alți streptococi (3%) și variați anaerobi (2,0%) [9].

Analizând rezultatele studiului, am constatat că în 11 (11,0%) cazuri hemocultura colectată la copii a fost pozitivă. Microorganismele izolate din culturile de sânge au fost: *Staphylococcus epidermidis* în 5 (45,5%) cazuri, *Acinetobacter baumani* în două (18,2%) cazuri; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter agglomerans*, *Staphylococcus hominis*, *Ent. Cloaca* și *S. Saprofiticus* în câte un caz. În general, bacterii Gram+ au fost izolate la 7 pacienți

(63,6%) cu sepsis confirmat, în comparație cu creșterea de Gram- la 4 (27,4%) pacienți. Prevalența culturilor pozitive în primul lot relevă o corelație directă între GEMN și incidența IMF.

Rezultatele investigațiilor imunologice. Tabelul 4 redă valorile procalcitoninei și IL-6 apreciate la 100 copii. Conform lor, media valorilor IL-6 în ambele loturi a constituit 164,2 pg/ml, dintre care 61 probe depășesc valoarea normală, cu o variație de la 205,9±235,6 pg/ml pentru lotul I la 132,6±192,8 pg/ml pentru lotul II. Valorile medii ale procalcitoninei au fost de 21,79 pg/ml pe întreg lotul de copii, inclusiv 34,88 pg/ml în lotul I și 7,01 pg/ml în lotul II, dintre care 4 probe au fost pozitive acest indicator fiind, probabil, mult mai sensibil în grupul copiilor cu greutatea sub 1500 g. Comparând aceste date, nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între loturi.

Rodwell et al., efectuând screeningul infecției neonatale cu ajutorul markerilor proinflamatori, așa ca: TNF, IL-1, IL-6, PCR și procalcitonina, pe eșantioane foarte mari, a constatat că procalcitonina este cel mai promițător marker pentru screeningul sepsisului [20]. Alți autori, Panero et al. care au studiat IL-6 au considerat că interleuchina 6 este un marker ideal pentru screeningul sepsisului la termenul ≥ 48 ore, având o specificitate de 100% [23]. În contrazicere cu acești autori, Ng et al. și Kuster et al. au măsurat utilizarea IL-6 ca marker infecțios pentru screeningul sepsisului în primele 48 și 72 ore de viață, dar nu au considerat acest marker ca fiind unul ideal [21,22]. În ceea ce privește procalcitonina, valorile înalte ale acestui marker sunt asociate cu un sepsis bacterian sever.

Tabelul 4.

Distribuția cazurilor după rezultatele investigațiilor imunologice

Indicatori	Lotul I ≤ 1499 g (44 copii)		Lotul II ≥ 1500 g (56 copii)		Total 100 copii	
	Valoare medie	Valori pozitive	Valoare medie	Valori pozitive	Valoare medie	Valori pozitive
IL 6	205,9±235,6	28	132,6±192,8	34	164,2±213,8	61
Procalcitonina	34,88±145,94	3	7,01±11,65	1	21,79±19,3	4

Rezultatele studiului sechelelor neurologice. Comparând datele patologiei neurologice agregate după gradul de severitate (tab. 5), constatăm o diferență statistic concludentă între dereglările neurologice severe între sublotul IA și IB: 12 (15,38%) cazuri, comparativ cu 1 (5,88%) caz, $p < 0,001$. Paralezia cerebrală (PC) a avut o pondere de 10 (15,62%) cazuri la nou-născuții din sublotul IA (GFMN + infecție), comparativ cu un caz (5,88%) la copiii născuții cu greuta-

tea ≥ 1500 g + infecție (sublot IIA). Nici un caz de PC nu s-a stabilit la copiii subloturilor IB și IIB.

Vom menționa că toți cei 6 nou-născuți din subloturile IIB și 21 (96,4%) copii din sublotul IB au fost apreciați la examenul neuropediatric ca sănătoși la 2 ani de viață. Nici un copil din subloturile copiilor fără infecții (IB și IIB) nu a avut dereglări neurologice minore la această vârstă. Dereglări moderate s-au înregistrat la numai 1 (3,57%) copil din lotul IB, nu au existat asemenea cazuri în lotul IIB.

Tabelul 5.

Distribuția cazurilor de patologie neurologică conform severității la copiii prematuri la vârsta de 2 ani

Patologia neurologică, grupată conform severității	Lotul I ≤ 1499 g, N=86		Lotul II ≥ 1500 g, N=23	
	IA n=64 abs, %	IB n=22 abs, %	IIA n=17 abs, %	IIB n=6 abs, %
Sănătoși	37 (57,82)	21 (96,42)	11× (64,7)	6 (100)
Dereglări minime	14* (17,94)	0	5 (29,4)	0
Dereglări moderate	1 (1,28)	1 (3,57)	0	0
Dereglări severe	12* (15,38)	0	1 (5,88)	0

Notă: semnificația statistică: * $p < 0,001$ între IA cu IB; × $p < 0,05$ între IIA cu IIB

Discuții. Infecția materno-fetală și, în particular, SDP rămâne o problemă comună și gravă pentru nou-născuți, îndeosebi cei prematuri și poate evolua nefavorabil spre deces sau sechele permanente. Sepsisul neonatal este rezultatul asocierii a mai multor factori de risc materni și neonatali. Datele noastre sunt în con-

cordanță cu cele din literatura științifică [8,9] și indică o incidență înaltă a complicațiilor infecțioase în sarcină (52%), a febrei materne (13,91%), perioadei lungi alichidiene (67,5%) pe fundalul prematurității și GMN se prezintă ca factori majori de risc pentru IMF. Eforturile actuale privind implementarea antibioprolaxiei

intrapartum au redus semnificativ ratele de infecții provocate de SGB, dar au fost asociate cu rate crescute de infecții gram-negative, în special printre nou-născuții cu GFMN. Utilizarea de antibiotice în sarcină de către mamele copiilor examinați, în 73,2% și 62,2% cazuri în loturile de studiu contribuie la schimbarea paternelor și ratelor de colonizare cu tulpini microbiene ale tractului vaginal și la reducerea mecanismelor antiinfecțioase protectoare la făt și, respectiv, la dezvoltarea IMF. O potențială problemă în republică este administrarea nerațională și necontrolată de antibiotice în perioada sarcinii, care sunt accesibile pentru femei, fapt care nu are loc în țările dezvoltate. Deși există protocoale naționale dedicate complicațiilor infecțioase, spre regret, nu sunt întotdeauna respectate.

În studiul nostru realizat în perioada 2006-2008, în structura bacteriană a conținutului vaginal, mai mult de ¾ au revenit cotei cocilor G+ (75,9%), fiind urmați de bacili G- (20,4%) și flora fungică cu 3,7%. Lideri în structura colonizatorilor căilor de naștere materne au fost *streptococul grupei D - Enterococcus faecalis* (~39%), fiind urmat de *E. coli* (12%), iar într-un număr mic de cazuri depistaându-se alți streptococi (din grupele F, B, A, C), stafilococi, *Proteus*, candida, date ce corespund unui studiu realizat în țările în curs de dezvoltare [4]. Lider în realizarea infecției neonatale a fost *E. coli* (12 (80%) cazuri din 15 hemoculturi pozitive), fiind manifestată clinic prin pneumonie (12 - 80% cazuri), septicemie (5 - 33% cazuri) și meningită (2 - 13,3% cazuri).

Incidența IMF, în actualul studiu, a fost de 68 la 1000 nou-născuți vii, fiind manifestată prin: pneumonie congenitală (53,5%), sepsis (10,5%), EUN (7,5%), meningită (3%) și omfalită (1%), ceea ce corespunde cu structura IMF din studiul precedent, necorespunderea valorilor numerice fiind explicată prin numărul mai mare de cazuri din ultimul studiu.

Hemocultura rămâne încă „standard de aur” pentru diagnosticul de septicemie la nou-născuți și ar trebui să fie prelevată în toate cazurile de suspiciune de sepsis. Bacteriemia, depistată în 11% cazuri din hemoculturi a fost prezentată preponderent de bacterii Gram+ în 63,6% cazuri de sepsis confirmat, cu prevalarea *Staphylococcus epidermidis* (45,5%), comparativ cu bacteriile Gram- în 27,4% cazuri, în care s-a depistat *Acinetobacter baumani* (18,2%), mai rar *E. coli*, *Kl. pneumonie*, *Enterobacter agglomerans*. Probabil că *Staphylococcus epidermidis* și *Ac. Baumani*, totuși, au o genезă legată de îngrijiri spitalicești, decât una congenitală. Astfel, putem concluziona despre schimbarea spectrului microbial al IMF în ultimii ani, cu prevalarea certă a Gram+. Dificultățile tehnice legate de depistarea SGB nu ne-au permis, în actualul studiu, să studiem incidența SGB, ca fiind colonizator al căilor de naștere și agent causal al IMF, care în țările dezvoltate este germele cel mai frecvent asociat cu SDP.

Diagnosticul de sepsis neonatal se bazează pe o

combinație de semne clinice, markeri biologici nespecifici, inclusiv PCR și procalcitonina, hemocultură, care ar trebui să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial. Conform datelor studiului nostru în pofida sensibilității și specificității insuficient de înalte, indicii ANC și raport i/t au avut cea mai mare aplicabilitate practică, înregistrând în 77 (38,5%) și 62 (31,0%) cazuri, respectiv, valori pozitive. Cel mai sensibil marker proinflamator în cadrul studiului s-a dovedit a fi IL-6, pe seama specificității înalte, fapt care vine în concordanță cu datele autorilor [20-22], cu toate că la ora actuală nu avem niciun test sensibil de 100%. Deși IL-6 s-a recomandat ca un marker ideal în diagnosticul sepsisului cu debut precoce, ca test diagnostic de rutină el nu se folosește din cauza costurilor înalte.

În cazul când nou-născutul, care este stabil dar este suspect de sepsis din cauza unor factori de risc materni, este de dorit să se aștepte rezultatele screeningului la sepsis, înainte de inițierea curei cu antibiotice. Deoarece simptomele sugestive pentru sepsis pot fi cauzate de o varietate de alte maladii, confirmarea sepsis prin testele screening pot ajuta la evitarea tratamentului inutil cu antibiotice. Tratamentul empiric trebuie să se bazeze pe datele locale ale rezistenței antimicrobiene dar, de obicei, constă în utilizarea de ampicilină și gentamicină, sau ampicilină și cefotaxim, dacă se suspectează meningita, până când agentul etiologic a fost identificat. Având în vedere spectrul modificator al agenților cauzali în caz de SDP și modelele lor de sensibilitate și rezistență la antibiotice de la o perioadă de timp la alta și de la un spital la altul, o cultură de sânge pozitivă și testarea sensibilității la antibiotice izolată sunt cele mai bune ghiduri în alegerea tratamentului antimicrobial adecvat în tratarea septicemiei neonatale. În studiul nostru îngrijorător este numărul de antibiotice administrat copiilor, care ajunge la 5 remedii la un copil.

IMF la făt este asociată cu leziunea substanței albe și dizabilitate neurologică [24]. Citochinele proinflamatoare în lichidul amniotic și sângele fătului și nou-născutului par a spori riscul pentru leziunea creierului și rezultate adverse pe termen mediu și lung [25]. Supravegherea la termen mediu a copiilor născuți prematur a stabilit că pe lângă vârsta de gestație, infecția reprezintă un factor important de cauză a patologiei neurologice, fiind cauza a unei frecvențe mai înalte a sechelelor neurologice severe în sublotul IA (15,38%), comparativ cu sublotul IB (5,88%), p<0,001 la 2 ani de viață. În marea majoritate a cazurilor aceste sechele au fost atribuite PC: 10 cazuri la nou-născuții din sublotul IA, comparativ cu un caz la copiii din sublotul IIA.

Concluzii:

1. Per total incidența IMF a constituit 68,0%, iar rata decesului - 170,0%, cu rate mai înalte la copiii cu GFMN - 89,5% și 209,3%, respectiv.
2. Printre factorii de risc frecvent asociați cu

IMF se prezintă: patologia infecțioasă maternă (52,0%), RPPA (67,5%), corioamnionita (10,0%) și hipertermia în naștere (6,5%), managementul adecvat al căroara ar putea avea un impact semnificativ în prevenirea IMF.

3. Compararea agenților patogeni asociați cu IMF în timp a scos în evidență schimbarea paternului microbiologic al IMF la nou-născuții prematuri, indiferent de greutate, de la prevalarea florei Gram- (80%) la cea Gram+ (74,2%), cunoașterea căruia este importantă în ghidarea terapiei empirice a IMF, identificarea noilor remedii, monitorizarea schimbării în timp.
4. Printre indicii biologici studiați, ANC și raportul i/t au prezentat valori pozitive într-o treime de cazuri, iar cel mai sensibil marker proinflamator s-a dovedit a fi IL-6 cu 61% valori pozitive înregistrate.
5. Terapia antibacteriană empirică de linia întâi, administrată în SDP, corespunde standardelor de bune practici (peniciline semisintetice (72,0%), aminoglicozide (48%), cefalosporine (7,5%) și antibiotice din alte grupe (4,5%), îngrijorător fiind numărul de antibiotice administrate pe parcursul spitalizării (de la 1 la 5).
6. Patologia neurologică severă și, în particular, paralizia cerebrală este cauzată de asocierea IMF la greutatea foarte mică la naștere.

Recomandări:

1. În scopul prevenirii IMF și a cazurilor severe se impune o administrare judicioasă a antibioterapiei în sarcină, conform protocoalelor naționale.
2. Implementarea în practica de rutină a IL-6 ca marker diagnostic al SDP în cadrul Institutului Mamei și Copilului, ca instituție de nivel III.
3. Pentru diagnosticul IMF se impune o utilizare mai largă a scorurilor anemnestico-clinico-paraclinice, iar pentru managementul terapeutic - o administrare restricționată de antibiotice (luarea hemoculturii până la administrarea antibioticelor, începerea cu antibiotice de linia întâi, trecerea la cele de linia doi după confirmarea bacteriologică).
4. Utilizarea screeningului sepsisului cu ajutorul PCR la copilul asimptomatic în perioada de timp 12 - 24 ore după naștere.
5. Nou-născuții prematuri care au suportat IMF, îndeosebi sepsis, în perioada neonatală prezintă risc foarte înalt pentru sechele neurologice severe, manifestate în majoritatea cazurilor prin PC, și trebuie supravegheați riguros de neuropediatru în primii ani de viață.

Bibliografie:

1. Stratulat P, Curteanu Ala, Carauș Tatiana. Incidența sepsisului neonatal tardiv în secțiile reanimare și terapie intensivă. Buletin de Perinatologie. Chișinău,

2010, no.3(47) p.7-12. ISSN 1810-5289.

2. Stratulat P, Curteanu Ala, Carauș Tatiana. Răspunsul inflamator al nou-născutului în cazul infecției și asfixiei. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2010, no.3(47) p.3-6. (ISSN 1810-5289).

3. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.

4. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001b;357(9261):979-988.

5. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.

6. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-28.

7. Polin RA, St Geme JW III. Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis*.1992;7:25-61

8. Escobar GJ, De-kun L, Armstrong MA, et al, for the Neonatal Infection Study Group. Neonatal sepsis workups in infants <2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000; 106(2):256- 63.

9. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Brenda B. Disease continues early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli*. *Pediatrics* 2011;127(5):817.

10. Richard A. Polin. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. Vol. 129, 2012, pag. 1006-1015

11. Faix RG, Donn SM. Association of septic shock caused by early-onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Pediatrics*. 1985;76:415-419

12. Wheeler M, Rennie JM. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:364-367

13. Kari A. Simonsen, Ann L. Anderson-Berry et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014 Volume 27 Number 1, p. 21- 47.

14. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szylk E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. Jan 2000;105(1 Pt 1):1-7.

15. St. Geme Jr JW, Murray DL, Carter J, et al. Perinatal infection after prolonged rupture of membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608- 13.

16. **Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE.** Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/ inflammation and long term outcome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;112(Suppl 1):4-9.
17. **Benitz WE, Gould JB, Druzin ML.** Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.
18. **Giacioia GP, Neter E, Ogra P.** Respiratory infections in infants on mechanical ventilation: the immune response as a diagnostic aid. *J Pediatr.* May 1981;98(5):691-5.
19. **Chaaban H, Singh K, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF.** The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr.* Apr 2009;154(4):620-622.e1.
20. **Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI.** Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988;112:761-7
21. **Ng P.** Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:229-235
22. **Kushner I, Samols D.** C-reactive protein. Mini-review. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-48490.
23. **Panero A, Chiesa C, Pellegrini G, et al:** Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Clin Invest* 33: 352-358, 2003
24. **Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE.** Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/ inflammation and long term outcome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;112(Suppl 1):4-9.
25. **Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA,** editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005

© G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco

G. Boian, Aliona Pisarenco, V. Boian, A. Litovcenco
**POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL
 AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE MAJORE LA NOU-NĂSCUȚI**
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

SUMMARY

**POSSIBILITIES AND LIMITS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT MEDICAL AND SURGICAL
 OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS.**

The study clinical and paraclinical evaluation multimodal results of 1306 newborns with major CM assisted in our institution during of a period of time 2006-2015 highlights the possibilities and limits in the diagnosis and medical-surgical treatment . Obtained information shows that positive prenatal diagnosis was established occasionally in a few cases of major CM . Their postnatal diagnosis in 56.2% of cases was established late . In 98.2% of the major CM were associated with complications of basic pathology. As a result lethality exceeded 50-60% of cases. The inoperable contingent of major CM depends of anatomical defect and consists between 7-10% of total cases. Medical and surgical treatment optimization in major CM provides pre- and recently postnatal diagnosis, combating complication and providing effective anesthetico-reanimatological support at all stages of care.

РЕЗЮМЕ

**ВОЗМОЖНОСТИ И ЛИМИТИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВРОЖДЕННЫХ
 ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.**

Анализ результатов клиничко-параклинического обследования 1306 новорожденных с различными тяжелыми пороками развития которые находились на лечении в нашей клинике с 2006 по 2015 гг. выявил возможности и лимитирование их хирургической коррекции. Согласно полученным данным внутриутробный диагноз тяжелых пороков развития, как правило, не устанавливался вовсе или выявлялся в поздние сроки беременности. В 56,2% случаев запаздывала постнатальная диагностика. Как следствие, летальность среди новорожденных с