

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U:616.94-022.369:616-001(044)

SPĂTARU DIANA

**PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE ALE INFECȚIILOR
SEPTICO-PURULENTE NOSOCOMIALE ÎN STAȚIONARELE
DE PROFIL ORTOPEDO-TRAUMATOLOGIC**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

PRISACARI Viorel

Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar,
Membru corespondent al AȘM,
Om Emerit

Autor:

SPĂTARU Diana

CHIȘINĂU, 2018

© Spătaru Diana, 2018

CUPRINS

ADNOTARE	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE ȘI REZISTENȚA MICROBIANĂ ÎN INFECȚIILE NOSOCOMIALE	13
1.1. Situația prin infecții septico-purulente nosocomiale la zi	13
1.2. Caracteristica structurii etiologice	18
1.3. Problema antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente nosocomiale la zi	27
1.4. Problema rezistenței microbiene față de dezinfectante.....	37
1.5. Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	44
2.1. Caracteristica generală a lotului de investigație	44
2.2. Metodele de cercetare aplicate în studiu	45
2.3. Concluzii la capitolul 2	51
3. STRUCTURA ȘI UNELE PARTICULARITĂȚI ETIOLOGICE A AGENȚILOR CAUZALI AI ISPN ÎN STAȚIONARELE DE PROFIL ORTOPEDIE ȘI TRAUMATOLOGIE	52
3.1. Structura agenților cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie	52
3.2. Particularități în structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil ortopedie și traumatologie în funcție de categoria de vârstă a pacienților	60
3.3. Modificări evolutive în structura etiologică a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil traumatologie și ortopedie	66
3.4. Concluzii la capitolul 3	73
4. REZISTENȚA/SENSIBILITATEA MICROORGANISMELOR IZOLATE DE LA PACIENȚII CU ISP ÎN STAȚIONARELE DE PROFIL ORTOPEDIE ȘI TRAUMATOLOGIE FAȚĂ DE ANTIBIOTICE ȘI DEZINFECTANTE	74
4.1. Sensibilitatea/rezistența generală a agenților cauzali în ISPN de profil ortopedie și traumatologie la antibiotice	74
4.2. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții din staționarul ortopedie și traumatologie în funcție de tipul antibioticului	80
4.3. Antibioticosensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții din staționarul de profil ortopedie și traumatologie, în funcție de specia microorganismului	88

4.4.	Antibioticosensibilitatea/polirezistența microorganismelor în monoculturi și asocieri de culturi	94
4.5.	Evoluția antibioticorezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP de profil ortopedie și traumatologie	102
4.6.	Sensibilitatea/rezistența agenților cauzali ai ISPN la dezinfectante	109
4.7.	Concluzii la capitolul 4	118
	CONCLUZII GENERALE	120
	RECOMANDĂRI PRACTICE	121
	BIBLIOGRAFIE	122
	ANEXA 1 CERTIFICAT DE INOVATOR	138
	ANEXA 2 ACT DE IMPLEMENTARE	139
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	142
	CV AUTORULUI	143

ADNOTARE

Spătaru Diana „Particularitățile etiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018

Structura tezei: Lucrarea este expusă pe 121 pagini, include 41 figuri, 30 tabele, 2 anexe; constă din următoarea structură: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, rezumatul în limbile română, rusă, engleză, 345 referințe bibliografice, rezultatele fiind reflectate în 12 publicații.

Cuvinte cheie: infecții septico-purulente nosocomiale, structura etiologică, asocieri de culturi, antibioticorezistența microbiană, rezistența la dezinfectante.

Domeniu de studiu: 331.01. Epidemiologie.

Scopul lucrării: Optimizarea monitoringului microbiologic și utilizării raționale a antibioticelor și dezinfectantelor în prevenirea și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic.

Obiectivele studiului. Studiarea structurii etiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale; determinarea spectrului de rezistență/sensibilitate a agenților cauzali la antibiotice și dezinfectante; optimizarea monitoringului microbiologic, elaborarea măsurilor întru eficientizarea prevenirii și tratamentului infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost determinată structura și particularitățile etiologice a ISPN în funcție de profilul staționarului, categoria de vârstă, mono- și asocieri de culturi, gradul de sensibilitate/rezistență a agenților cauzali la antibiotice în funcție de specia microorganismului, tipul și grupul antibioticelor, asocierile izolate din focarul patologic, cât și în funcție de achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antibacteriene. A fost implementată metoda nouă de testare a sensibilității/rezistenței tulpinilor de microorganisme la dezinfectante, cu determinarea spectrului de rezistență a tulpinilor circulante în staționările de profil ortopedo-traumatologic.

Problema științifică soluționată. A fost determinată structura etiologică, descrise particularitățile etiologice agenților cauzali ai ISPN în staționările de profil ortopedo-traumatologic, în funcție de categoria de vârstă, monoculturi și asocieri de culturi, rezistența la antibiotice și dezinfectante, care prezintă elemente esențiale ale sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecțiile septico-purulente nosocomiale reieșind din profilul staționarului.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele cercetării completează studiile privitor la agenții cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale, sensibilitatea/rezistența lor la antibiotice și dezinfectante în funcție de profilul staționarului. Rezultatele studiului aduc informații suplimentare întru optimizarea monitoringului tulpinilor circulante spitalicești, rezistenței agenților cauzali la antibiotice și dezinfectante în staționările de profil Traumatologie și Ortopedie.

Implementarea practică a rezultatelor:

Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, în laboratorul „Infecții intraspitalicești” precum și la Catedra de epidemiologie în calitate de material didactic pentru instruirea universitară, cât și postuniversitară a medicilor, și vor constitui parte componentă a ghidului național de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale.

АННОТАЦИЯ

Спэтару Диана «Этиологические особенности возбудителей нозокомиальных гнойно-септических инфекций в стационарах ортопедо-травматологического профиля»

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, г. Кишинев, 2018

Структура диссертации: Работа изложена на 121 страницах, включает 41 графиков, 30 таблицы, 2 приложения и содержит следующие разделы: введение, 4 глав, выводы, практические рекомендации, резюме на румынском, русском, английских языках, 345 библиографических источника. Результаты исследований представлены в 12 публикациях.

Ключевые слова: внутрибольничные гнойно-септические инфекции, этиологическая структура, микробные ассоциации, микробная антибиотикорезистентность, устойчивость к дезинфектантам.

Область исследования: 333.01. Эпидемиология

Цель работы: Оптимизация микробиологического мониторинга и рационального использования антибиотиков и дезинфицирующих средств в профилактике и лечении гнойно-септических инфекций в стационарах ортопедо-травматологического профиля.

Объект исследования: Изучение этиологической структуры гнойно-септических инфекций в стационарах ортопедо-травматологического профиля. Определение спектра устойчивости/чувствительности возбудителей гнойно-септических инфекций к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, оптимизация микробиологического мониторинга, разработка мер для эффективной профилактики и лечения нозокомиальных гнойно-септических инфекций в стационарах ортопедо-травматологического профиля.

Научная новизна и оригинальность. Определена этиологическая структура и особенности возбудителей ГСИ в стационарах ортопедо-травматологического профиля, в зависимости от возрастной категории, моно- и ассоциации культур, степень чувствительности/резистентности возбудителей к антибиотикам в зависимости от вида микроорганизма, типа и группы антибиотиков, ассоции изолированных из патологического очага, как и в зависимости от закупок и рационального использования антибактериальных препаратов. Была внедрена новая методика тестирования чувствительности/резистентности штаммов в стационарах ортопедо-травматологического профиля к дезинфицирующим средствам, с определением спектра устойчивости циркулирующих штаммов в стационарах ортопедо-травматологического профиля.

Решенная научная проблема. Была определена этиологическая структура, описанные этиологические особенности в зависимости от возраста, а также монокультур и ассоциации культур, устойчивость к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, которые являются основными элементами эпидемиологического надзора и контроля за гнойно-септическими инфекциями учитывая профиль стационаров.

Теоретическое значение и прикладная ценность работы. Результаты исследования дополняют исследования возбудителей гнойно-септических инфекций, к антибиотикам и дезинфицирующим средствам в соответствии с профилем стационара. Результаты исследования предоставляют дополнительную информацию чтобы оптимизировать мониторинг циркулирующих внутрибольничных штаммов, устойчивость возбудителей гнойно-септических инфекций к антибиотикам и дезинфицирующим средствам в стационарах ортопедо-травматологического профиля.

Практическое применение результатов. Результаты исследования были внедрены в рамках медико-санитарного учреждения – Клинической больницы Травматологии и Ортопедии, в лаборатории “Внутрибольничные инфекции”, а также на кафедре Эпидемиологии в качестве учебного материала для университетского и постуниверситетского обучения врачей, и являясь составной частью национального руководства по надзору и контролю за внутрибольничными инфекциями.

ANNOTATION

Spataru Diana "Etiological peculiarities of nosocomial septic-purulent infections in orthopedic-traumatological inpatients departments"

PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2018

Thesis structure: Paper is exposed on 121 pages, it includes 41 figures, 30 tables, 2 annexes; consists of the following structure: introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, summary in Romanian, Russian, English, 345 bibliographical references, the results being reflected in 12 publications.

Key words: nosocomial septic-purulent infections, etiological structure, associations of cultures, microbial antibiotic resistance, resistance to disinfectants.

Study domain: 331.01. Epidemiology.

Paper aim: Optimization of microbiological monitoring and rational use of antibiotics and disinfectants in the prevention and treatment of nosocomial septic-purulent infections in orthopedic-traumatological inpatient departments.

Study objectives. Study of etiological structure in septic-purulent infections (SPI) in orthopedic and traumatology inpatient departments. Determination of resistance/susceptibility spectrum of causative agents in SPI to antibiotics and disinfectants in orthopedic and traumatology inpatient departments; elaboration of measures for optimization of microbiological monitoring, elaboration of measures for effective prevention and treatment of nosocomial septic-purulent infections in orthopedic-traumatological profile inpatient departments.

Novelty and scientific originality. Etiological structure and its peculiarities were determined according to inpatient department profile, age category, mono- and associations of cultures, degree of sensitivity/resistance of causative agents to antibiotics according to microorganism species, antibiotic type and group, isolated associations in pathologic focus, as well as depending on rational acquisition and use of antibacterial preparations. A new method of testing sensitivity/resistance of circulating strains in orthopedic and traumatology inpatient departments to disinfectants with resistance spectrum determination of circulating strains in orthopedic and traumatology inpatient departments was implemented.

Solved scientific problem. Etiological structure was determined, describing etiological peculiarities of causative agents of SPNI in orthopedic-traumatological profile inpatient departments, according to age category, monocultures and associations of cultures, resistance to antibiotics and disinfectants, which present essential elements of epidemiological surveillance and control in septic-purulent nosocomial infections emerging from the stationary profile.

Paper theoretical significance and applicative value:

Results of the research complement studies on causative agents in nosocomial septic-purulent infections, to antibiotics and disinfectants according to inpatient department profile. Results of the study provide additional information for optimization of circulating hospital strains, resistance of causative agents of SPI to antibiotics and disinfectants in Traumatology and Orthopedics inpatient departments.

Results Practical implementation:

Research results were implemented within Public Medico-Sanitary Institution Traumatology and Orthopedic Clinical Hospital, in "Inpatient department infections" laboratory as well as at Epidemiology Department as teaching material for university and postgraduate training of doctors, and will be a component part of national guidelines for surveillance and control in nosocomial infections.

LISTA ABREVIERILOR

IN – infecții nosocomiale

ISP – infecții septico-purulente

ISPN – infecții septico-purulente nosocomiale

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

RM – Republica Moldova

NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance

SUA – Statele Unite ale Americii

IMSP IMU – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă

IMSP SCTO - Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie

MDR – Multidrug resistance

MRSA – Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*

NDM1- New Delhi metallo- β -lactamaza 1

ESBL – Extended-spectrum beta-lactamases (beta-lactamaze cu spectru extins)

KPC- *Klebsiella pneumoniae* carbapenemază-producătoare

CA-MRSA - community-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

CDC- Center of Disease Control

CDI - infecție cauzată de *C. difficile*

CPE - carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

CRE - Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme)

EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EC - European Community

ECDC – European Center of Disease Control

ESBL - Extended-spectrum beta-lactamases (beta-lactamaze cu spectru extins)

DS – dezinfectant

CCA - compuși cuaternari de amoniu

INTRODUCERE

Actualitatea temei. În ciuda progreselor înregistrate în prevenirea și tratamentul infecțiilor nosocomiale (IN), acestea continuă a fi o problemă importantă în toate domeniile medicale, tratamentul lor fiind foarte dificil și costisitor, acestea sunt considerate ca principala problemă de sănătate și mortalitate a pacienților spitalizați [1,2]. S-a constatat faptul că aderarea infecției nosocomiale la afecțiunea de bază crește considerabil durata de spitalizare a pacienților, sinecostul tratamentului infecțiilor septico-purulente nosocomiale (ISPN), cât și a impactului socio-economic [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Dezvoltarea tehnologiilor medicale, condițiile actuale de acordare a asistenței medicale pacienților, implementarea unor noi preparate antibacteriene au condiționat transformări evolutive imense a microorganismelor, responsabile de îmbolnăvirile septico-purulente nespecifice [8, 9, 10]. O particularitate etiologică exprimată în infecțiile septico-purulente (ISP) este că, în topul agenților cauzali, un rol dominant îl au microorganismele așa-zise oportuniste, condiționat patogene, cum ar fi *S. epidermidis*, *S. saprofiticus*, *E. coli*, microorganismele din genul *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Edwardsiella*, *Morganella spp.* [8, 11]. Rezultatele investigațiilor efectuate în laboratorul „Infecții intraspitalicești” a USMF „Nicolae Testemițanu” [8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18] demonstrează elocvent acest fenomen. Numai pe parcursul unui an, într-un singur spital, infecțiile septico-purulente au fost cauzate de 51 specii de microorganisme, din care grampozitive – 56,78%, gramnegative – 41,28% și fungi – 1,60%. Inclusiv, coci: *S. aureus* – 17,03%, *S. epidermidis* – 21,45%, *E. faecalis* – 10,38%, *S. pyogenes* – 3,07%, *S. mutans* – 2,18%, *S. viridans* – 1,40%; enterobacterii: *E. coli* – 11,14%, *P. aeruginosa* – 6,47%, *Acinetobacter* – 3,07%, *P. mirabilis* – 2,26%, *P. vulgaris* – 1,12%, *K. pneumoniae* – 5,36%, *S. marcescens* – 0,86%, *E. cloacae* – 2,66%; alte microorganisme: 11,55% [18].

Structura etiologică în infecțiile nosocomiale în mare măsură depinde de profilul instituției medico-sanitare publice dar și de vârsta pacienților [8, 13, 19]. S-a observat deasemenea creșterea frecvenței de asocieri a doi și mai mulți agenți cauzali în dezvoltarea ISPN [19 - 22].

Utilizarea antibioticelor cu spectru larg, fiind frecvent necesară, expune pacientul riscului de selecție a bacteriilor polirezistente [23, 24]. Lipsa de antibiotice eficiente deja are ca rezultat creșterea letalității pacienților, iar problema va continua să se agraveze [25].

În ultimii ani, un număr tot mai mare de studii realizate au semnalat determinarea rezistenței agenților cauzali ai ISPN față de majoritatea grupurilor de preparate dezinfectante [27-31]. Alarmant este faptul că în Republica Moldova lipsește un monitoring al rezistenței la preparatele dezinfectante [23].

În calitate de argument suplimentar al actualității problemei date sunt și numeroasele întrebări discutate în cadrul congreselor specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar din Republica Moldova [13]. În cadrul acestor reuniuni s-a pus accent pe rezolvarea de perspectivă a problemei, în special, în elaborarea unei strategii și tacticilor de utilizare rațională a antibioticelor și dezinfectantelor în baza studiilor sensibilității/rezistenței microbiene la aceste preparate [13, 32].

Supravegherea infecțiilor asociate asistenței medicale inclusiv realizarea monitoringului microbiologic și antibioticorezistenței microbiene, este o piatră de temelie a programelor de prevenire a acestei mari patologii umane [33].

Scopul lucrării

Optimizarea monitoringului microbiologic și utilizării raționale a antibioticelor și dezinfectantelor în prevenirea și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.

Obiectivele studiului

1. Studierea structurii etiologice în infecțiile septico-purulente (ISP) în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.
2. Determinarea spectrului de rezistență/sensibilitate a agenților cauzali în ISP la antibiotice în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.
3. Determinarea spectrului de rezistență a tulpinilor de microorganisme circulante în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie la dezinfectante.
4. Elaborarea măsurilor de optimizare a monitoringului microbiologic și utilizare rațională a antibioticelor și dezinfectantelor în prevenirea și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.

Noutatea științifică a lucrării

1. În premieră au fost determinate particularitățile structurii etiologice caracteristice ISP în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.
2. A fost determinat spectrul de antibioticorezistență/sensibilitate a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.
3. A fost implementată metoda nouă de testare a sensibilității/rezistenței tulpinilor circulante în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie la dezinfectante.

4. Au fost elaborate propuneri de perfecționare a principiilor de achiziționare și utilizare rațională a antibioticelor în prevenirea și tratamentul ISP în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.

Problema științifică soluționată. A fost determinată structura etiologică, descrise particularitățile etiologice în funcție de categoria de vârstă, monoculturi și asocieri de culturi, rezistența la antibiotice și dezinfectante, care prezintă elemente esențiale în supravegherea epidemiologică, și controlul infecțiilor septico-purulente nosocomiale de profil Ortopedie și Traumatologie.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

1. În plan internațional sunt completate studiile privitor la agenții cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale, la antibiotice și dezinfectante în funcție de profilul staționarului. Rezultatele studiului aduc informații suplimentare întru optimizarea monitoringului tulpinilor circulante spitalicești, rezistenței agenților cauzali ai ISP la antibiotice și dezinfectante pe modelul Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie.

2. În plan local a fost perfecționat (desăvârșit) sistemul de monitoring microbiologic, antibioticorezistenței microbiene cu implementarea sistemului informațional, achiziționare și utilizare rațională a antibioticelor.

3. Rezultatele obținute sunt utilizate în procesul de instruire a rezidenților și studenților la compartimentul “Epidemiologia și profilaxia infecțiilor asociate asistenței medicale (nosocomiale)”, cât și a lucrătorilor medicali, în special a epidemiologilor de spital, și vor servi drept bază pentru perfecționarea “Ghidului de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale”.

4. În rezultatul desfășurării seminarului științifico-practic în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie cu implicarea colaboratorilor secțiilor profilizate cu expunerea rezultatelor studiului, a sporit interesul administrației și medicilor cu privire la problema infecțiilor nosocomiale, impactul socioeconomic, factorii de risc, și utilizarea rațională a antibioticelor în tratamentul și profilaxia ISPN.

Implementarea practică a rezultatelor

1. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, precum și la catedra Epidemiologie în calitate de material didactic pentru instruirea universitară, cât și postuniversitară a medicilor.

2. A fost implementat în practică metodologia de determinare a sensibilității microorganismelor față de preparatele dezinfectante.

3. Rezultatele studiului vor completa ediția următoare a “Ghidului de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale”.

4. Rezultatele obținute au fost prezentate sub formă de comunicări la 12 foruri științifice, cât și în 12 publicații științifice.

Aprobarea lucrării

- Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților USMF “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2012; 2013; 2014; 2016; 2017);
- Conferința științifică națională cu Participare Internațională „Optimizarea Supravegherii Epidemiologice în infecțiile Nosocomiale” (Chișinău, 2012);
- Congresul specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar din Republica Moldova (Chișinău, 2013);
- Al III-lea Congres internațional de prevenire a infecțiilor asociate cu acordarea asistenței medicale (Moscova, 2013);
- A 7-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie – Provocări în diagnosticul și supravegherea bolilor transmisibile cu impact asupra sănătății publice (București, 2014);
- Conferința științifico-practică a specialiștilor în controlul infecțiilor asociate asistenței medicale, cu participare internațională (Moscova, 2014);
- Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici Cercetători ”MedEspera-2014”, ediția V-a, (Chișinău, 2014);
- Conferința științifico-practică anuală a specialiștilor în domeniul controlului infecțiilor asociate asistenței medicale (Moscova, 2015);
- Conferința științifico-practică ”Asigurarea siguranței epidemiologice și prevenirea infecțiilor în chirurgie” (Kazan, 2016);
- Conferința științifico-practică anuală cu participare internațională a specialiștilor în controlul infecțiilor asociate cu acordarea asistenței medicale ”Tehnologii risc-orientate pentru asigurarea siguranței epidemiologice a activității medicale” (Perm, 2017);
- Conferința științifico-practică anuală cu participare internațională a specialiștilor în controlul infecțiilor asociate asistenței medicale ”Tehnologii noi în diagnosticare, tratament și prevenire: IAAM, infecții, parazitoze” (Tyumen, 2018);

Publicații

În baza materialelor tezei au fost publicate 12 lucrări științifice, dintre care 3 articole în reviste din străinătate recunoscute, 5 articole în reviste naționale recenzate, inclusiv 4 publicații cu un singur autor.

1. PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE ȘI REZISTENȚA MICROBIANĂ ÎN INFECȚIILE NOSOCOMIALE (REVISTA LITERATURII)

1.1. Situația prin infecții septico-purulente nosocomiale la zi

Infecțiile nosocomiale (IN) intraspitalicești sunt cele mai frecvente consecințe adverse ale asistenței medicale la nivel mondial, care amenință sănătatea pacienților și a personalului medical [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 34]. Impactul IN se resimte în special în țările cu resurse sărace, cu o forță de muncă în sănătate suprasolicitată [34].

Infecție nosocomială este orice boală infecțioasă, care afectează pacientul ca urmare a spitalizării sau beneficierii de asistență medicală, sau maladie infecțioasă care afectează lucrătorul medical al instituției sanitare ca urmare a îndeplinirii obligațiunilor funcționale, indiferent de momentul apariției simptomelor în timpul sau după aflare în instituția medicală [7, 11, 35, 36, 37, 38].

Infecțiile nosocomiale apar de la 48 până la 72 de ore de la internare, ca urmare a aflării unei persoane în spital. Infecțiile nosocomiale cresc mortalitatea [39], invaliditatea, timpul și costurile de spitalizare și incidența problemelor de sănătate [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14]. De aceea, prevenirea infecției spitalicești prin identificarea și eliminarea cazurilor poate fi foarte eficientă [40]. Mai frecvent IN afectează sistemul respirator, urinar, învelișurile cutanate și țesuturile moi, precum și sistemul digestiv [41].

În SUA infecțiile nosocomiale impun cheltuieli suplimentare până la 4,5 miliarde de dolari anual pentru asistența medicală și afectează aproximativ două milioane de persoane în fiecare an, iar circa 90000 de persoane mor din cauza acestor infecții [42].

Raportul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind povara globală a infecțiilor nosocomiale intraspitalicești în 2011, a declarat că „există o nevoie urgentă de a stabili sisteme fiabile de supraveghere a IN și pentru a acumula date cu privire la incidența reală în mod regulat”. Informațiile statistice parvenite din țările cu venituri mari au sugerat o prevalență totală de 7,6 IN per 100 de internări și o incidență de 17,0 la 1000 de pacienți-zile [43]. Țările cu venituri mai mici – sunt mai puțin implicate în supravegherea IN, însă unele studii efectuate în aceste țări arată o prevalență semnificativ mai mare prin aceste infecții, care constituie 15,5 la 100 de internări și incidența 47,9 per 1000 de pacienți-zile [44]. Se estimează că 4,5 milioane de episoade ale IN apar în fiecare an în Europa, care costă în jur de 7 miliarde € [45]. Estimarea costurilor în țările cu venituri mici este foarte dificilă datorită varietății de staționare, standarde joase de îngrijire medicală și lipsă de raportare. Cu toate acestea, durata extinsă de spitalizare de 5-29,5 zile pentru

o IN, și un exces de mortalitate de 18-29,5%, [43] reprezintă o povară semnificativă pentru aceste țări.

Infecțiile nosocomiale sunt asociate de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) cu dificultăți în calitatea asistenței medicale și a siguranței pacienților asistați medical [46]. Conform evaluărilor OMS, spre deosebire de țările dezvoltate economic, în țările în curs de dezvoltare, dificultățile în managementul calității asistenței medicale sunt create de deficiențele în infrastructura și echipamentele medicale existente, de calitatea materialelor și medicamentelor, de cantitatea de deșeuri medicale periculoase cât și de lipsa controlului infecțiilor nosocomiale. Datele la nivel global, elucidează că durata de spitalizare a pacienților pentru îngrijirea infecțiilor nosocomiale se prelungește în mediu cu 5-10 zile. În Franța, de exemplu, de la 2% până la 5%, din totalul de zile de spital se datorează infecțiilor nosocomiale, iar din bugetul pentru antibiotice mai bine de o treime este folosit pentru tratamentul acestora [47].

Infecțiile nosocomiale (IN) intraspitalicești reprezintă o povară considerabilă pentru îngrijirea medicală din întreaga lume [33]. În spitalele din SUA, aproximativ 1,7 milioane de persoane dezvoltă o IN în fiecare an, iar 7% dintre pacienții internați în spitalele din Europa sunt afectați de o IN în fiecare zi [48, 49]. De-a lungul ultimelor decenii, infecțiile nosocomiale intraspitalicești au fost mai des considerate complicații care pot fi prevenite prin îngrijirea medicală, iar raportarea ratelor de infectare a devenit din ce în ce mai importantă nu numai pentru furnizorii de asistență medicală, ci și pentru plătitorii serviciilor medicale și public. Extinderea continuă a programelor de remunerare pentru performanță și a rapoartelor (obligatorii) publice a sporit impactul potențial al ratelor IN [50].

Îngrijirea medicală modernă a devenit mai invazivă și, prin urmare, se asociază cu un risc mai mare de complicații infecțioase. Îmbătrânirea populației, epidemia de SIDA, creșterea opțiunilor chimioterapeutice pentru tratamentul cancerului, numărul în creștere al beneficiarilor de transplant, deasemenea crește riscul de infecție nosocomială [51].

În Republica Moldova pentru anul 2015, au fost notificate oficial 1118 cazuri de infecții nosocomiale, ce constituie 1,97 cazuri la 1000 pacienți spitalizați. Incidența prin IN la lăuze a constituit 10,4 cazuri la 1000 nașteri, iar prin infecții de plagă operatorie la nivel național a constituit 1,4 cazuri la 1000 intervenții chirurgicale [52].

Datele declarate oficial în Republica Moldova, atestă o subraportare, ceea ce nu reflectă morbiditatea reală prin infecții nosocomiale. Un studiu a arătat că în staționarele chirurgicale morbiditatea reală este 83,16 la 1000 operați [53], iar în cele neurochirurgicale 44,6 la 1000 operați cu o letalitate de 30,17% din numărul pacienților cu ISPN [54]. Alt studiu, efectuat recent a

demonstrat că morbiditatea reală în staționarele de profil traumatologie și ortopedie constituie 156,42 de cazuri la 1000 de pacienți internați [55]. Infecțiile asociate asistenței medicale continuă să fie o problemă epidemiologică, care împovărează sistemele de sănătate publică la nivel mondial [56].

Infecțiile septico-purulente postchirurgicale conduc la prelungirea considerabilă a perioadei de internare a pacienților, de la 5,6 până la 35,4 zile, indice ce variază în funcție de profilul staționarului [8, 53] și, bineînțeles contribuind la pagube economice enorme.

La etapa contemporană, infecția nosocomială a devenit una din problemele majore ale asistenței medicale prin implicarea costurilor suplimentare necesare investigațiilor diagnostice, intervențiilor terapeutice, duratei de spitalizare prelungite, măsurilor de izolare și diferite alte costuri indirecte (concediu medical, sechele, decesul pacientului etc.) [12, 54, 57, 58, 59].

Infecțiile asociate cu acordarea asistenței medicale sunt printre cele mai frecvente complicații ale livrării de servicii medicale. Fiecare unitate de îngrijire a sănătății trebuie să aibă un program de prevenire a infecțiilor, însărcinat cu monitorizarea și prevenirea infecțiilor din mediul medical. Un element esențial al oricărui program eficient de prevenire a infecțiilor, inclusiv nosocomiale este laboratorul clinic de microbiologie, care este indisolubil legat de orice program de prevenire, deoarece prevenirea infecțiilor necesită capacitatea de a diagnostica aceste infecții atunci când ele apar [11,60, 61].

Infecțiile asociate îngrijirii medicale pot fi în general clasificate în infecții asociate cu dispozitivele, procedurile și antibioticele. În plus, față de impactul direct asupra rezultatelor pacientului, aceste infecții măresc durata aflării în spital și costurile de îngrijire a sănătății [62, 63].

Un studiu efectuat într-un staționar de profil pediatric a arătat că incidența infecțiilor nosocomiale intraspitalicești a fost de 4,6 la 1000 pacienți-zile, iar rate mai mari au fost raportate la nou-născuți. Durata medie de aflare în instituția medicală a fost semnificativ mai mare în cazul IN: 25 zile comparativ cu 5 zile, pentru cazurile fără IN. Costul total al tratamentului pentru cele 102 de cazuri de IN combinate, pe baza de zile de spitalizare suplimentare, a fost estimat la \$ 299.608 [64].

Rapoartele Centrelor pentru Controlul și supravegherea infecțiilor nosocomiale arată că printre infecțiile chirurgicale, cele mai comune sunt infecțiile nosocomiale, reprezentand 38% din toate infecțiile dobândite în spital [35].

Infecții chirurgicale postoperatorii cardiace sau artroplastice comune sunt asociate cu rezultate severe, inclusiv creșteri importante în durata de spitalizare, ratele de readmisie, costurile de asistență medicală, precum și ratele de mortalitate [65]. Furnizorii de servicii medicale sînt

capabili să contribuie la scăderea incidenței complicațiilor septico-purulente, care pot fi prevenite [66].

Pentru tratamentul bolnavilor cu osteită posttraumatică se cheltuie miliarde de dolari [67, 68]. Pentru Republica Moldova infecțiile asociate cu acordarea asistenței medicale continuă să fie o problemă majoră pentru toate serviciile de sănătate publică, inclusiv cel de ortopedie și traumatologie [8, 14].

Conform studiului realizat de I. Baranețchi, în Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie numărul mediu de zile pat folosite suplimentar pentru tratamentul bolnavilor cu ISPN constituie 7,86, iar cheltuielile pentru îngrijirea și tratamentul acestor pacienți atinge suma de 2.221.236 lei anual [14].

În ciuda scăderii constante a infecțiilor chirurgicale în ultimele două decenii, incidența ISP după artroplastia șoldului și a genunchiului au crescut recent. Acest lucru poate fi explicat prin modificări tehnice care ar putea conduce la un risc crescut de ISP [69].

La nivel mondial, 10% din mortalitatea generală îi revine patologiei traumatice [70], iar pentru țările europene acest indice variază între 15% și 17% [71].

Infecțiile chirurgicale sunt printre cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale, iar *Staphylococcus aureus* fiind cea mai frecventă cauză microbiană [72]. Infecțiile chirurgicale reprezintă 24% din infecțiile asociate asistenței medicale, ceea ce le face unul dintre tipurile cele mai răspândite [73]. Riscul de a dezvolta o infecție septico-pulentă chirurgicală variază în funcție de tipul intervenției chirurgicale, vârsta pacientului și comorbidități [14], calendarul de antibiotice profilactice, și tehnica chirurgicală. Cele mai recente orientări de la Centers for Disease Control (CDC) arată că clorhexidina și povidonă-iod sunt adecvate pentru tratarea pielii pacientului; cu toate acestea, un studiu randomizat de 849 de pacienți a constatat că clorhexidina a dus la o scădere a ratei de infecție cu 40% la locul intervenției chirurgicale comparativ cu povidonă-iod [74].

Prevenirea infecțiilor septico-purulente în domeniile chirurgia ortopedică și traumatisme osoase are unele semne distinctive, care se deosebesc de alte discipline chirurgicale: inocul scăzut pentru infecțiile asociate implantului, patogenitatea stafilococilor coagulazo-negativi și ai altor comensuali ale pielii, posibila origine hematogenă, și perioada lungă de supraveghere. Acestea sunt doar câteva dintre numeroasele măsuri de prevenire a infecției chirurgicale ortopedice, care se bazează pe dovezi solide. Acest lucru subliniază necesitatea unor abordări multimodale care variază de la îngrijirea pre- și postoperatorie la nivelul individual al pacientului, inclusiv intervenții la nivel de departamente ce vizează infecțiile asociate asistenței medicale și îmbunătățirea administrării de antibiotice [75]. Infecțiile osteoarticulare sunt dificil de tratat și sunt asociate cu riscuri de recurență pe tot parcursul vieții, de aproximativ 10-20%, în special în cazul agenților

patogeni multi-rezistenți, cum ar fi *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (MRSA). Din acest motiv, IN trebuie să fie dirijate pentru a reduce incidența lor. Acest lucru necesită un angajament multidisciplinar, echipe dedicate, rețele de supraveghere, precum și o politică optimă în ceea ce privește reducerea consumului de antimicrobiene la niveluri reale, bazate pe dovezi [76, 77].

Prezența biomaterialelor în chirurgia ortopedică implică un risc ridicat de apariție a infecțiilor profunde [78]. Unul dintre principalii factori este fenomenul de adeziune a bacteriilor la biomateriale și producția unui biofilm din tulpini bacteriene [79, 80].

Riscurile concurente joacă un rol esențial în înțelegerea apariției IN, iar analiza trebuie să țină cont de aceasta [39].

În specializarea ortopedie, infecțiile septico-purulente pot compromite tratamentul propus inițial [81, 82] având în vedere debridarea agresivă, infecțiile tardive și polimicrobiene, îndepărtarea implanturilor, replantarea și artrodeza, în încercarea de a evita eșecul tratamentului [83]. S-a constatat că ponderea medie a tipurilor de operații cu incidență înaltă prin complicații septico-purulente (artroplastie, osteotomie, rahisinteză) în grupul de pacienți cu infecții septico-purulente constituie 52,29% din toate intervențiile chirurgicale pe când în lotul de pacienți fără infecții septico-purulente nosocomiale ponderea acestor tipuri de operații constituie doar 5,06% [14].

Infecțiile post-operatorii în ortopedie sunt considerate complicații grave și devastatoare care generează un semnificativ impact economic, clinic și social [84], ceea ce duce la spitalizări ulterioare și noi intervenții chirurgicale. Echipa multidisciplinară per ansamblu ar trebui să fie implicată în realizarea scopului de a recunoaște condițiile și factorii de risc, în prealabil identificați în literatura de specialitate. Toate categoriile de specialiști cu studii medicale, inclusiv asisteții medicali, își asumă rolul strategic pentru monitorizarea îndeaproape a infecțiilor legate de îngrijirea sănătății și participă la efectuarea unor măsuri preventive destinate siguranței pacienților [85]. Infecțiile asociate cu artroplastia totală a genunchiului necesită, de obicei, o intervenție chirurgicală de revizuire, determină limitarea semnificativă și mai puțin satisfacție pentru pacient [86], spitalizarea îndelungată și proceduri foarte costisitoare pentru tratament [14, 87]. Rata obișnuită de infectare după artroplastia totală a genunchiului este de 1% - 2% [87, 88, 89], dar ratele au avut tendința să scadă în ultimul deceniu, probabil din cauza unei selecții îmbunătățite a pacienților și creșterea gradului de conștientizare a antibioticelor sistemice corecte și clorhexidină, protocoalele de decolonizare [90].

Un studiu autohton, recent realizat, a constatat că incidența reală a infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedie și traumatologie a variat în funcție de

profilul secțiilor între 33,62 și 259,52 cazuri la 1000 pacienți internați. Morbiditatea INSP de profil ortopedie și traumatologie este asociată riscului în funcție de vârsta pacientului, modul de internare, diagnosticul de bază, prezența patologiilor concomitente, durata de aflare a pacienților în unitatea de terapie intensivă, de durata și tipul intervențiilor chirurgicale, de frecvența pansamentelor [91].

Datorită eterogenității geografice, complexitatea și evoluția continuă a dinamicii organismelor rezistente, supravegherea este un instrument - cheie pentru înțelegerea, măsurarea și informarea acțiunilor în lupta împotriva acestei probleme. Întrădevăr, sisteme de supraveghere pentru antibioticorezistența microbiană au fost dezvoltate de către majoritatea sistemelor naționale de sănătate și a organizațiilor transnaționale [49].

Participarea la un sistem național de supraveghere și utilizarea datelor de supraveghere pentru managementul intern al calității conduce la reducerea substanțială a infecțiilor nosocomiale. În plus, un sistem de supraveghere poate identifica factorii de risc [92].

Problema infecțiilor nosocomiale nu este pe deplin valorificată, din cauza înregistrării neobiective a datelor, adică subraportarea incidenței reale [14, 52]. Prin metoda de analiză retrospectivă s-a demonstrat, că oficial se înregistrează doar 9-10% din morbiditatea reală prin ISPN. Anual în mun. Chișinău se înregistrează circa 1000-1500 cazuri de infecții septico-purulente nosocomiale [11]. Prin urmare, în realitate morbiditatea prin infecții septico-purulente constituie 11000-16000 cazuri anual. Iar un calcul orientativ a demonstrat că, paguba economică anuală în urma infecțiilor septico-purulente nosocomiale numai în mun. Chișinău este mai mult de 16-23 mln lei, fără a lua în calcul cazurile letale, remunerarea suplimentară a muncii personalului, ș.a.[53].

Recomandări puternice pentru prevenirea infecțiilor nosocomiale includ educarea profesioniștilor din domeniul sănătății, respectarea igienei mâinilor, precum și măsurile de precauție de contact pentru pacienții colonizați sau infectați [66].

Acum, mai mult ca oricând, este nevoie de supravegherea infecțiilor septico-purulente nosocomiale [8, 11, 14], în anumite profiluri de instituții medicale, care trebuie să fie conduse de epidemiologi de spital, în scopul de a adopta strategii de detectare și prevenire timpurie a ISPN [1, 57, 66].

1.2. Caracteristica structurii etiologice

Un element important în supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale constituie monitoringul microbiologic și antibioticorezistența microbiană [10, 11]. Structura etiologică a

infecțiilor nosocomiale este destul de variată, care include o diversitate mare de specii bacteriene grampozitive și gramnegative, sporulate și asporulate, aerobe și anaerobe care aparțin la diferite familii și genuri [9, 93].

Atât structura etiologică cât și particularitățile agenților cauzali în infecțiile nosocomiale depind de profilul instituției medico-sanitare publice, de vârsta pacienților, de metodele instrumentale contemporane de diagnostic și tratament utilizate, precum și de alți factori [8, 93].

Tulpinile intraspitalicești se formează din cele extraspitalicești sub influența mai multor factori din instituția medicală: utilizarea masivă a antibioticelor, diminuarea sistemului imun al pacienților, majorarea canalelor de circulație a microorganismelor în mediul spitalicesc, contactul bolnavilor cu personalul spitalicesc ș.a. [93]

Populațiile de microorganisme condiționat patogene își manifestă heterogenitatea prin caracterele biologice specifice, și anume: rezistența la antibiotice, antiseptice, dezinfectante, față de unii factori fizici, bacteriofagi și bacteriocine [93].

Agenții etiologici ai infecțiilor nosocomiale pot fi microorganisme strict patogene care determină boli infecțioase specifice, cât și microorganisme condiționat patogene care pot cauza infecții nespecifice la persoanele cu imunitatea compromisă, cu o rezistență naturală scăzută [93].

Infecțiile septico-purulente nosocomiale, prezintă o patologie nespecifică atât din punct de vedere al manifestărilor clinice, dar și etiologic [15, 16, 17, 21, 22, 93]. Diferite forme nosologice separate, pot fi cauzate de o gamă largă de microorganisme, ceea ce demonstrează natura nespecifică și polietiolologică a ISPN [14,17, 94].

Infecțiile nosocomiale sunt asociate cu agenți infecțioși, inclusiv ciuperci, bacterii sau viruși [95]. În timpul livrării serviciilor de îngrijire a sănătății, pacienții pot fi expuși la o varietate de microorganisme exogene (bacterii, virusuri, fungi și protozoare) de la alți pacienți, personal medical, sau vizitatori [96]. Alte rezervoare includ flora endogenă a pacientului (de exemplu, bacteriile reziduale aflate pe pielea pacientului, membranele mucoase, tractul gastrointestinal, sau tractul respirator), care poate fi dificil de suprimat și suprafețe de mediu sau obiecte care au fost contaminate (de exemplu, la atingerea suprafețelor, echipamente, medicamente) [96]. Cele mai frecvente surse de agenți infecțioși care provoacă IN, descrise într-o examinare științifică a 1022 focare de infecție [97], au fost: pacienții, echipamentele sau dispozitivele medicale, mediul spitalicesc, personalul medical, medicamentele contaminate, produsele alimentare contaminate, precum și echipamentele de îngrijire a pacientului contaminate.

Un studiu realizat în Italia de către Crivaro V. și al. (2015) a arătat că din totalul infecțiilor septico-purulente nosocomiale cei mai frecvenți agenți patogeni responsabili pentru toate tipurile de infecții au fost: *P. aeruginosa* (17,0 %), *C. parapsilosis* (16,3%), *E. coli* (13,1%), *C. albicans*

(10,5%), *K. pneumoniae* cu spectru extins beta-lactamaza (7,8%) și stafilococi coagulazo-negativi (5,2%) [98].

Un studiu realizat în India a identificat că din structura nosologică a infecțiilor septico-purulente nosocomiale au făcut parte: infecțiile respiratorii (65,8%), infecțiile urinare (17,1%) și infecțiile asociate (urinare, plus respiratorii) (17,1%), iar microorganismul cel mai frecvent izolat pentru infecțiile respiratorii a fost *Acinetobacter* (40,4%). Iar în cazul infecțiilor tractului urinar, bacteria cea mai frecvent izolată a fost *P. aeruginosa* (38,4%) [99].

Alt studiu realizat într-un spital multiprofil, arată că etiologia infecțiilor nosocomiale este compusă din următoarele tulpini: *E. coli* 43,10%, *Staphylococcus coagulazo-pozitiv* 17,24%, *Staphylococcus coagulazo-negativ* în 14,95% și *Klebsiella spp.* în 10,34% din cazuri [37].

Un studiu efectuat în România (Bîrluțiu, 2014) a identificat un număr total de tulpini izolate de 413 [100]. În unitățile de terapie intensivă au fost identificate 151 de infecții nosocomiale; 88 tulpini – în departamentul chirurgical, 27 de tulpini - departamentul de Obstetrică și Ginecologie, 24 de tulpini - departamentul de Neurochirurgie și 23 în cadrul departamentului Ortopedie. În ceea ce privește etiologia, cel mai frecvent izolate au fost: *Enterobacter spp.* (111), urmat de *Acinetobacter spp.* (71), *Escherichia coli* (59), *Staphylococcus aureus* (46), *Klebsiella spp.* (30), *Enterococcus spp.* (20), *Pseudomonas spp.* (19), *Proteus spp.* (19), fungi (17), *Staphylococcus coagulazo-negativ* (11), *Burkholderia cepacia* (8), *Serratia marcescens* (5).

Un alt studiu a arătat că infecțiile nosocomiale din staționările de terapie intensivă au fost cel mai frecvent cauzate de *Acinetobacter* (34,5%), urmate de *Pseudomonas* (32,8%), *Klebsiella* (13,9%), *E. coli* (12,1%), *Citrobacter* (5%) și *Candida* [99].

Microorganismele cel mai frecvent izolate în infecțiile nosocomiale din Europa au fost: *E. coli* (15,9%), *S. aureus* (12,3%), *Enterococcus spp.* (9,6%), *P. aeruginosa* (8,9%), *Klebsiella spp.* (8,7%), *Staphylococcus coagulazo-negativi* (7,5%), *Candida spp.* (6,1%), *C. difficile* (5,4%), *Enterobacter spp.* (4,2%), *Proteus spp.* (3,8%) și *Acinetobacter spp.* (3,6%) [101].

Din rezultatele raporate de NHSN (National Healthcare Safety Network), din 33848 patogeni identificați, 87% au fost bacterii și 13% fungi. Peste 15% dintre infecții au fost polimicrobiene. Agenții patogeni cel mai frecvent izolați au fost *Staphylococcus coagulazo-negativ*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *E. coli* și *P. aeruginosa* [102].

Un studiu efectuat într-un spital din Italia [103] cu ajutorul soft-ului WHONET, a constatat că la general, izolatele au inclus 139 de specii, cele mai frecvente fiind *E. coli* (26,2%), *S. aureus* (9,3%), *E. faecalis* (8,2%), *K. pneumoniae* (6,9%) și *P. aeruginosa* (6,3%) [103].

În Republica Moldova, un studiu recent efectuat de către Prisacari V. și Berdeu I., (2015) pe modelul unui spital multiprofil (IMSP IMU), infecțiile septico-purulente au fost cauzate de 51

specii de microorganisme. În structura etiologică generală a ISP predomină microorganismele grampozitive (56,78%), în comparație cu microorganismele gramnegative (41,22%), fungii constituind (2,01%). Structura etiologică a ISP a variat în funcție de profilul staționarului. În secțiile de profil traumatologic, chirurgie maxilo-facială, neurologie și boli cardiovasculare predomină microorganismele grampozitive (52,58% - 94,57%). În secțiile de chirurgie generală, anesteziologie, reanimare și terapie intensivă, urologie, microchirurgie și neurochirurgie predomină microorganismele gramnegative (53,92% - 65,08%) [94].

În supravegherea epidemiologică a ISPN, de obicei nu se ia în cont faptul că caracterul acestora nu poate fi numai mono-, ci, de asemenea, poli-etilogic, și anume în procesul infecțios pot fi implicați mai mulți agenți patogeni, așa-numitele asociații microbiene [104, 105], care se caracterizează printr-un spectru larg de microorganisme, inclusiv *S. aureus*, *S. epidermidis* și *A. baumannii* [106, 107]. Astfel, determinarea formulelor depline și analiza fenotipului rezistenței dobândite la microorganisme, a identificat la culturile din asocieri: o proporție mai mare de agenți patogeni actuali în ISPN, mecanisme ale rezistenței dobândite mai tardive și mai complexe, o cotă înaltă a rezistenței la preparatele antibacteriene de rezervă, probabilitate înaltă a asocierii agenților cauzali ai infecțiilor septico-purulente cu agenți microbieni polirezistenți în asocieri de culturi [21].

Staphylococcus aureus este agentul patogen cel mai frecvent identificat în toate ISP cu o rată de 25%. Rezistența la methicilină a *Staphylococcus aureus* (MRSA) reprezintă o problemă crescândă a sănătății din întreaga lume [108, 109]. Conform unui studiu, 57% din infecțiile nosocomiale cu *S. aureus* sunt rezistente la meticilină [110, 111].

S. aureus produce o varietate de infecții, de la infecții ale pielii și ale țesuturilor moi la septicemii, pneumonii, meningite, endocardite, și sindromul de șoc toxic [112, 113].

Staphylococcus aureus este cel mai frecvent agent patogen izolat în osteomielită atunci când osul deteriorat sau mort acționează ca un substrat favorabil pentru multiplicarea lui. Infecțiile stafilococice în implanturile ortopedice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, deoarece acestea sunt cronice, dificil de tratat prin metode chirurgicale și non-chirurgicale și au un sinecost atât medical, cât și social foarte ridicat [15, 114, 115]. Cea mai frecventă cauză a infecțiilor stafilococice este contaminarea perioperatorie, iar germenii provin de la pacient sau din camera de operație [141].

MRSA a apărut ca o problemă semnificativă în anii 1980. În cei 10 ani care au urmat, ratele de infectare MRSA au crescut dramatic [116]. În spitalele din SUA datele au arătat o scădere a ratelor de infecție nosocomială cu MRSA între 2005 și 2008, datorită extinderii programelor de prevenire a MRSA [117]. Mai multe studii au demonstrat o mortalitate mai înaltă datorată

infecțiilor cauzate de MRSA, comparativ cu cea cauzată de infecții *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA) [118, 119]. Infecțiile cauzate de MRSA sunt în creștere, ceea ce contribuie la prelungirea duratei de spitalizare și majorarea costurilor de spitalizare [120, 121].

Staphylococcus aureus coagulazo-negativ (SACN) este capabil să formeze biofilme, și din acest motiv, acestea provoacă cel mai frecvent infecții asociate cu dispozitive externe, cum ar fi aplicarea de catetere intravenoase, șunturi, articulații protetice și pacemaker [122].

Enterococi, clasificați anterior ca *Streptococcus* din grupul D, au o rezistență înăscută și emergentă la antibiotice. *Enterococii* sunt microorganisme Grampozitive, sunt facultativ anaerobe și cresc în mod optim la 35°C, dar pot tolera temperaturi cuprinse între 10°C până la 45°C [123]. Genul cuprinde 54 de specii [124], care sunt ubicuitar prezente în natură [125].

Enterococii au devenit una dintre cele mai comune cauze ale infecțiilor asociate cu îngrijirea sănătății, încă din anii 1970 [126]. Două specii, *E. faecalis* și *E. faecium*, cauzează marea majoritate a infecțiilor enterococice dobândite în spital [127]. *E. faecalis* provoacă aproximativ 60% din infecții iar restul sunt cauzate de *E. faecium* [62, 128]. *E. faecalis* și *E. faecium* sunt specii care reprezintă agenți patogeni nosocomiali importanți de-a lungul ultimilor 30 de ani și reprezintă un centru major pentru difuzarea de gene de rezistență la antibiotice [129].

E. faecium a dobândit rapid rezistență la mai multe clase de antibiotice. În primul rând, în anii 1970 și 1980, *E. faecium* a dobândit rezistență la nivel înalt la ampicilină [130], iar din 1980 la aminoglicozide, fluorochinolone și glicopeptide, în particular vancomicină [129, 131]. *E. faecalis* a dobândit, de asemenea, rezistență la aminoglicozide, dar rezistența la ampicilină și vancomicină este mult mai rară decât în cazul *E. faecium* [132]. Ingrijorător este faptul că a fost deja raportată rezistența la antibiotice, care sunt utilizate pentru tratamentul enterococilor rezistenți la vancomicină (VRE), cum ar fi linezolid, tigeciclină și daptomicin [133, 134].

Rezistența intrinsecă a enterococilor la unele antibiotice, inclusiv aminoglicozide, și capacitatea de a dobândi și disemina determinanții de rezistență la antibiotice, cum ar fi cei implicați în rezistența la vancomicină, doar parțial explică apariția recentă a acestor organisme ca patogeni ai infecțiilor nosocomiale. În plus, plasticitatea genomului enterococilor permite să se adapteze la constrângerile selective prin dobândirea determinanților genetici care cresc capacitatea lor de a coloniza sau infecta gazda [135, 136, 137].

Multe din speciile de bacterii Gram-negative sunt implicate în cele mai comune IN. Datele studiilor au demonstrat că *E. coli* și *P. aeruginosa* au fost organismele Gram negative cel mai frecvent izolate în infecțiile septico-purulente nosocomiale, cât și *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *A. baumannii* și *K. oxytoca* [102]. Aceste date și altele sugerează că proporția IN cauzate de bacteriile Gram-negative a crescut [94, 138]. Proporția de bacterii Gram-negative rezistente la

antibioticele disponibile este în creștere [139]. Datele internaționale demonstrează o creștere semnificativă a rezistenței multidrog (definită ca rezistența la trei sau mai mulți agenți antimicrobieni din trei clase de antibiotice diferite) între mai multe specii, inclusiv *Klebsiella*, *Acinetobacter*, și *Pseudomonas spp.* [140]. O cercetare a tulpinilor de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, și *A. baumannii*, au identificat până la 60% dintre izolate MDR [141].

Infecția nosocomială cu *E. coli* în chirurgia ortopedică și traumatologie este rară și depinde în cea mai mare parte de disciplina chirurgicală și de asistență medicală în perioada postoperatorie, cel mai expus loc fiind inelul operat de șold și pelvian [115].

Microorganisme Gram-negative din familia *Enterobacteriaceae* sunt producătoare de enzime BLSL, care hidrolizează inelul beta-lactamic din antibioticele beta-lactamice, făcându-le inactive. BLSL au devenit o problemă la nivel mondial, iar studiile au arătat că aceste organisme sunt asociate cu rate crescute de mortalitate și o durată mai îndelungată de spitalizare [142, 143]. BLSL, descrisă pentru prima dată în 1983, sunt de obicei detectate la speciile *E. coli* și *Klebsiella*. BLSL inactivează cefalosporinele cu spectru larg și beta-lactamazele, și ele sunt asociate cu rezistența la beta-lactame și rezistență frecventă la fluorochinolone, aminoglicozide și trimetoprim-sulfametoxazol [144]. Pe baza unui studiu de caz-control bine conceput [145], expunerea totală la antibiotice a fost singurul predictor independent pentru producția de ESBL la *E. coli* și *K. pneumoniae*. De asemenea, acest studiu a demonstrat că infecțiile cauzate de microorganisme producătoare de ESBL a contribuit la majorarea mortalității, aceasta fiind de 1,9 ori mai mare, prelungirea duratei aflării în spital de 1,2 ori, iar valoarea medie a cheltuielilor spitalicești s-a majorat de 1,7 ori [145].

Klebsiella pneumoniae a fost recunoscută ca o amenințare urgentă pentru sănătatea umană din cauza acumulării sale pe scară largă a rezistenței antimicrobiene multclasă în setările nosocomiale [146], precum și capacitatea sa de a provoca infecții severe comunitare [147]. În timp ce omniprezent în mediu și la om, *K. pneumoniae* cauzează infecții ale tractului respirator, ale tractului urinar și altete, în special în perioadele de imunosupresie și debilitate [148, 149].

Alt patotip clinic, este *K. pneumoniae* hipervirulentă, cunoscută pentru capacitatea de a cauza abcese hepatice și infecții metastatice la persoanele sănătoase din comunitate, care a apărut pe parcursul ultimelor 2 decenii [150, 151].

K. pneumoniae a fost primul organism identificat, de semnificație clinică importantă, care produce carbapenemază [149, 152]. Aceste organisme au fost inițial numit *K. pneumoniae* carbapenemază-producătoare (KPC). Aceste enzime, care se află pe plasmide transmisibile și carbapenemaze au fost identificate în mai multe specii din familia *Enterobacteriaceae*. Aceste organisme sunt acum denumite *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemază [153, 154,

155]. Carbapenemaze au fost identificate și la specii non-enterobacteriene, cum ar fi *P. aeruginosa* [156]. *Klebsiella spp.* este un grup de microorganisme responsabile pentru diverse infecții (pulmonare, urinare, digestive etc.). O imunitate deprimată (vârstele extreme, diferite boli sau starea nutrițională) joacă un rol foarte important în receptivitatea infecției. Există o rezistență mediată de plasmida cefalosporină raportată în mare măsură datorită utilizării necorespunzătoare a acestor antibiotice, care poate duce la epidemii reale ale infecțiilor cu *Klebsiella*. Osteomielita de etiologie *Klebsiella*, este o infecție nosocomială frecventă, cu un prognostic foarte rezervat [115].

Un agent cauzal nosocomial semnificativ este și *P. aeruginosa*. Apa este unul dintre principalele rezervoare de mediu ale *P. aeruginosa*. Focare de *P. aeruginosa* în secțiile de terapie intensivă au fost asociate cu robinetele de apă colonizate cu *P. aeruginosa*, cât și apa de la robinet utilizată pentru curățarea bronhoscoapelor [157].

P. aeruginosa este omniprezentă în instituțiile medico-sanitare publice și este un agent patogen important pentru pacienții imunocompromiși și cei în stare critică. *P. aeruginosa* devine rezistent la antimicrobiene printr-o varietate de mecanisme care duc la polirezistența speciei de *Pseudomonas*, definit ca rezistent la trei sau mai multe clase de antibiotice antipseudomona [158]. Utilizarea crescândă a fluorochinolonei a dus la o creștere a rezistenței, până la 97,1% [142]. Unitatea de terapie intensivă este cea mai afectată (pacienți distrofici, imunodeprimați, politraumatismul) cu un procent de izolare al *Pseudomonas* până la 30%. Rezistența multiplă la antibiotice (chiar și pentru imipenem) prezintă o provocare foarte importantă pentru terapeut în prezența infecției cu *Pseudomonas* la pacienții spitalizați [115].

O cauza tot mai frecventă de ISPN au devenit speciile de *Acinetobacter*, cât și creșterea rezistenței lor la antibiotice [159, 160]. *Acinetobacter spp.* nu sunt numai omniprezente în mediul înconjurător, ele pot supraviețui, de asemenea, pentru perioade lungi pe echipamente medicale și suprafețe, astfel frecvent colonizează pacienții. Datorită acestor caracteristici, *A. baumannii* cauzează frecvent focare în mediul spitalicesc. În mod tradițional, aceste focare sunt asociate cu secțiile de terapie intensivă, echipament respirator sau surse de apă [161, 162]. Profilurile rezistenței la antibiotice prezintă rate ridicate, iar în 2003, aproape 70% din tulpini au fost rezistente la amikacină [160]. Tot mai multe tulpini de *A. baumannii* sunt MDR, limitând astfel opțiunile terapeutice. Infecțiile nosocomiale cu *A. baumannii* rareori sunt raportate în unitățile ortopedice, dar sunt destul de frecvente ca infecții respiratorii, meningeale sau bacteremie la pacienții spitalizați în unitățile de terapie intensivă, indiferent de boala primară [115].

C. difficile este omniprezent în natură și este o parte din flora intestinală normală de la 1 la 3% din populația umană sănătoasă [162]. *C. difficile* are un spectru larg de prezentări clinice, variând de la portaj asimptomatic până la diaree ușoară, colită severă, megacolon toxic, și moarte.

Incidența infecțiilor cauzate de *C. difficile* (CDI) este în creștere la nivel mondial [162, 164]. Studiile au estimat că durata aflării în spital legată de CDI este cu aproximativ 3 zile mai lungă decât durata de ședere pentru pacienții fără CDI, cu un cost incremental mediu per sejur de 14.507 \$ [165].

C. difficile este patogen nosocomial desăvârșit. Acest organism contaminează rapid mediul înconjurător. Într-un studiu recent, cercetătorii au prelevat aerul și suprafețele de mediu adiacente pacienților cu simptome CDI, și a constatat *C. difficile* izolate din sursele de aer și de mediu în apropierea majorității pacienților [166].

Incidența ISPN fungice a crescut în ultimii 10 ani [167]. Această creștere se datorează probabil unei populații în curs de îmbătrânire, creșterea incidenței cancerului, utilizarea mai largă de terapii mieloablative, și un număr tot mai mare de transplanturi de organe și de celule stem hematopoietice. Candida spp. sunt cele mai frecvente cauze ale acestor infecții nosocomiale [168], ele sunt o cauză importantă a infecțiilor sistemului sanguin legate de cateter la pacienții cu afecțiuni critice [169]. *Aspergillus spp.* sunt a doua cauza cea mai frecventă a infecțiilor fungice invazive asociate cu îngrijirea sănătății, deoarece acestea tind să apară la pacienții cu imunosupresie și neutropenie prelungită [170, 171].

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* cuprind panoul ESKAPE de bacterii, care pot cauza majoritatea infecțiilor intraspitalicești din Statele Unite ale Americii [172]. Aceste microorganisme în mod constant „scăpă” (escape) de efectele multor antibiotice și sunt o amenințare tot mai mare pentru sănătatea publică [175].

Pentru o infecție bacteriană, identificarea la timp și corectă a agentului causal responsabil este primul pas critic în îngrijirea eficientă a pacientului [51, 174]. Această primă etapă ghidează strategiile de tratament ale pacienților și utilizarea eficientă a antibioticelor. Utilizarea corespunzătoare a medicamentelor este necesară pentru a reduce apariția tot mai mare a rezistenței la antibiotice [175].

Spectrul microbiologic depinde de tipul de osteomielită. Într-un studiu din Malawi, la 167 de copii cu osteomielită cronică, 61% dintre episoade au fost cauzate de *S. aureus*, 4% de *E. coli*, 2% de *Streptococcus spp.*, 2% de *Pseudomonas spp.*, 1% de *B. subtilis*, 1% de *Proteus* și în 29% nu a putut fi detectat niciun microorganism. Cazurile rare de osteomielită hematogenă cronică la

adulți sunt, de asemenea, cauzate, în principal, de *S. aureus* [176]. În plus, *Brucella spp.* și *Mycobacterium tuberculosis*, produc osteomielită hematogenă subacută sau cronică [177].

Într-un studiu efectuat pe 67 de pacienți cu osteomielită posttraumatică și postoperatorie (exogenă), 33% au fost cauzate de stafilococi coagulazo-negativi, 30% de *S. aureus*, 21% de bacili gram-negativi și 19% de *Enterococcus spp.* În 9% din cazuri, nu s-au detectat microorganisme [178].

Dispozitivele și tehnicile avansate utilizate ultimii ani în ortopedie sunt afectate de infecții asociate implantului, estimate să apară în până la 2% din astfel de proceduri [179].

Marea majoritate a infecțiilor asociate implantului au fost cauzate de bacterii gram-pozitive, inclusiv infecții mixte [176]. Preponderența stafilococilor coagulazo-negativi este cauzată de prezența materialului de implant, care crește patogenitatea microorganismelor cu virulență scăzută. La pacienții cu osteomielită piciorului diabetic, spectrul de microorganisme este similar, 26% *S. aureus*, 26% stafilococi coagulazo-negativi, 18% bacili Gram-negativ, 12% *Streptococcus spp.* și 8% *Enterococcus spp.* [180]. La pacienții cu osteomielită legate de ulcer, aproape o treime din cazuri sunt polimicrobiene [181]. Distribuția microorganismelor izolate în osteomielita asociată implantului este: *Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi - microorganisme cele mai frecvent izolate, urmate de bacili gram-negativi și *Streptococcus spp.* În comparație cu infecția articulară periprotetică, infecțiile polimicrobiene sunt mai frecvente în osteomielita asociată implantului [25, 182,183].

S-a emis ipoteza că creșterea bacteriană este privilegiată pe anumite biomateriale: de exemplu, stafilococi coagulazo-negativi ar prefera să se alăture cimentul osos, în timp ce *S. aureus* ar arăta adeziune preferențial față de biomaterialele metalice [184].

Un studiu recent realizat, a constatat că microorganisme izolate din infecția articulară periprotetică au fost: *Staphylococcus aureus* 32,8%, *Staphylococcus coagulazo-negativi* 26,5%, *Streptococcus spp.* 8,7%, *Enterococcus spp.* 6,6%, *Propionibacterium spp.* 1,9%, bacili Gram-negativi - 6,5%, alte specii - 1,8%, polimicrobiene 6,1%, iar în 8,9% agenții cauzali nu au fost identificați [185].

Colonizarea pacienților cu germeni ai ISPN, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus Spp.*, microorganisme Gram-negative și *Clostridium difficile* este asociat cu un risc crescut de infecție. Cele mai puternice dovezi pentru utilizarea decolonizării sunt pentru pacienții chirurgicali, aceasta fiind o strategie pentru prevenirea infecțiilor septico-purulente [186]. Din totalul infecțiilor chirurgicale 85% au fost de origine ortopedică [187].

Cercetările efectuate au evidențiat că patologia septico-purulentă în staționările de profil ortopedie și traumatologie poartă un caracter polietologic, atât la general, cât și în focarele de infecție la pacienți [17] .

Conform unui studiu recent efectuat, actualmente se pune accent pe 3 importanți agenți patogeni multirezistenți, care sunt de notorietate problematică în spitale: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, și *Staphylococcus aureus* [188].

Obiectivul Sistemului de Supraveghere a infecțiilor nosocomiale intraspitalicești este de a colecta date privind frecvența și tipurile de infecții nosocomiale, inclusiv microorganismele cu relevanță epidemiologică specială [169].

Implementarea monitoringului microbiologic în sistemul de supraveghere epidemiologică a infecțiilor intraspitalicești permite incontestabil extinderea cunoștințelor privind peisajul microbial și a circulației tulpinelor microbiene în IMSP de diferit profil. Acesta este necesar pentru diagnosticarea corectă, calitativă, tratamentul adecvat și efectuarea măsurilor antiepidemice eficiente [189].

1.3. Problema antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente nosocomiale la zi

Răspândirea rezistenței antimicrobiene (AMR) la antibiotice rămâne a fi o problemă de nivel mondial pentru sănătatea publică [18, 23, 24, 94, 190, 191], fiind o amenințare pentru viitorul asistenței medicale [205]. Noile forme de rezistență la antibiotice pot traversa granițele internaționale și repartizate între continente cu ușurință. Multe forme de rezistență s-au răspândit cu o viteză remarcabilă. Liderii mondiali de sanatare au descris microorganismele antibioticorezistente ca "bacterii de coșmar" care "reprezintă o amenințare catastrofală" pentru oamenii din orice țară a lumii [12, 18, 94, 146].

Ultimul deceniu a cunoscut o tranziție semnificativă în managementul infecțiilor nosocomiale și rezistenței la antimicrobiene. La începutul deceniului, în marea majoritate a spitalelor din Anglia, prevenirea și Controlul infecțiilor și administrarea de antibiotice au fost, de obicei, sarcinile unui grup mic, focusat tehnic, de microbiologi și personal din controlul infecțiilor [238]. La sfârșitul deceniului, prevenirea IN a fost „responsabilitatea tuturor“, construit în legislativ, cadrele de reglementare și organizatorice, precum și conceptul de administrare a antimicrobienelelor, cu măsuri organizatorice pentru combaterea abuzului antimicrobial [26, 193].

Rezistența antimicrobială este o amenințare deosebită pentru copii, persoanele în vârstă, cele cu un sistem imunitar slăbit și pacienții supuși unei proceduri invazive, deoarece acești pacienți au un risc crescut de infecție și, prin urmare, pot necesita un tratament cu antibiotice.

Astfel, rezistența bacteriană complică potențial managementul pacienților în mai multe specialități medicale [195]

Administrarea preparatelor antimicrobiene în cadrul IMSP este o parte esențială a îngrijirii de calitate, a siguranței pacienților și a sănătății publice, și trebuie să fie legată de prevenirea și controlul infecțiilor [196].

Infecțiile asociate asistenței medicale cauzate de bacterii rezistente la antibiotice, sunt asociate cu morbiditate ridicată, mortalitate și costuri economice, care pot fi prevenite, iar impactul măsurilor profilactice asupra antibioticorezistenței microbiene este semnificativ [197, 198, 199].

În 2011 OMS a declarat că AMR este cea mai gravă amenințare pentru sănătatea publică la nivel mondial, deoarece pierderea medicamentelor eficiente anterior, în combinație cu descoperirea lentă de noi antibiotice amenință o era post-antibiotice de boli infecțioase incurabile [200, 201, 202, 203].

Într-un raport publicat în 2014, OMS a estimat că în anul 2050 datorită infecțiilor cauzate de germeni rezistenți la antimicrobiene, vom avea 10 milioane de decese și 100 de miliarde de \$ de pierderi economice. În planul de acțiune emis de Comisia de supraveghere a rezistenței antimicrobiene în 2011, sunt incluse măsuri necesare asociate utilizării corecte a antibioticelor, împreună cu prevenirea și controlul infecțiilor și, în ultimul timp, la dezvoltarea de noi antimicrobiene [48, 204].

Supravegherea administrării antimicrobiene este esențială în încercarea de a controla conținutul și rezistența acestora, așa cum există dovezi care arată că rezistența este legată de utilizarea antibioticelor [205, 206]. Mai mult decât atât, antimicrobienele sunt unice prin aceea că utilizarea lor nu afectează numai destinatarul, dar poate avea, de asemenea, consecințe pentru alții, care pot deveni ulterior colonizați sau infectați cu bacterii rezistente, ca rezultat al răspândirii între persoane. Se estimează că în Europa 25000 de persoane mor anual de infecții cauzate de bacterii multirezistente, ceea ce duce la costuri suplimentare de asistență medicală și pierderi de productivitate de cel puțin 1,5 miliarde € în fiecare an [207].

În baza studiilor, costurile infecțiilor cauzate de germeni patogeni rezistenți la antibiotice [208, 209], pentru sistemul de sănătate american este de la 21 de miliarde \$ la 34 de miliarde de \$ anual și mai mult de 8 milioane zile suplimentare de spitalizare.

Antibioticele interferă cu funcțiile esențiale ale celulelor bacteriene [210, 211]. Principalele mecanisme prin care microorganismele dezvoltă rezistență la ele sunt bine cunoscute și includ: distrugerea de antibiotice (de exemplu, prin beta-lactamază), modificarea țintei (de exemplu, mutația rpsL proteină din subunitatea ribozomală 30S, care conferă rezistență la streptomicină),

extrudarea folosind pompe de eflux (cu ajutorul pompelor AcrAB-TolC care conferă rezistență multidrog) [212, 213].

Mecanismele de toleranță sunt încă obiectul unor studii și a fost dovedit că bacteriile persistente sunt, în principal responsabile pentru toleranța la antibiotice, deoarece acestea pot supraviețui. Celulele persistente, de fapt, sunt distruse mai lent de antibiotice, iar rezistența apare atunci când concentrația medicamentului scade [214, 215].

Un nou mecanism de rezistență la antibiotice (New Delhi metalo- β -lactamaza 1 sau NDM1) a apărut în India și sa răspândit în comunitățile din Regatul Unit [216] și SUA [217]. NDM1 *E. coli* și *Klebsiella* sunt tulpini rezistente la toate antibioticele, cu excepția tigeciclinei sau colistinei, iar în unele cazuri și la aceste medicamente.

Fenomenul de rezistență multiplă la antibiotice este de interes special din cauza riscului de infecție intraspitalicească, mai cu seamă atunci când rata de infecție este foarte mare. Din păcate, din cauza utilizării excesive a antibioticelor, microorganismele care cel mai des devin rezistente sunt *E. coli* (15,9%) și *K. pneumoniae* (8,7%), acesta din urmă cu o rezistență ridicată la majoritatea sau toate antibioticele [1, 207].

În prezent, aproximativ 90% din tulpinile din Regatul Unit [218] și aproape toate cele din SUA sunt rezistente la penicilină, în timp ce în unele comunități mai mult de 50% dintre tulpini sunt rezistente la meticilină [219].

Antibioticele adresate împotriva bacteriilor Gram-negative trebuie dezvoltate ținând cont de faptul că acești agenți patogeni sunt echipați cu o membrană greu accesibilă și de pompe capabile să scoată un număr mare de medicamente prin eflux. Pentru a depăși acest lucru, noile antibiotice ar trebui să conțină compuși relativ hidrofilii, cu o masă mai mică decât 600 Da [220, 221].

Prin intermediul rețelei europene de supraveghere a rezistenței antimicrobiene, ECDC a alarmat recent cu privire la rezistența multidrog a agenților patogeni ESKAPE, un acronim care include inclusiv *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* și *Enterobacteriaceae* rezistente la cefalosporine, chinolone și carbapeneme [222]. Agenții patogeni ESKAPE sunt în prezent cele mai importante cauze ale crizei rezistenței la antibiotice în Statele Unite, cât și în alte țări dezvoltate [172, 223].

Dintre agenții patogeni Gram-negativi, tulpinile de *E. coli* și *K. pneumoniae* rezistente la fluorochinolone și la cefalosporine de generația a treia au trecut printr-o răspândire rapidă și masivă în Austria, Cipru, Ungaria și Italia, unde ratele de rezistență la fluorochinolone sunt, respectiv de 41% și 46%, în timp ce la cefalosporine de generația a treia sunt de 20% și 46%. Acest fenomen a determinat o creștere considerabilă a consumului de carbapeneme, care promovează

răspândirea tulpinilor rezistente de genul *Acinetobacter* și *Enterobacteriaceae*. [224]. Unele tulpini de *K. pneumoniae* rezistente la carbapeneme produc enzimele responsabile pentru distrugerea antibioticului; Alte tulpini de *K. pneumoniae* au dobândit rezistență la carbapeneme producătoare de enzime de diferite tipuri, cum ar fi cele metalo-beta-lactamaza [225]. Unele țări precum Israel, Franța și Marea Britanie au început programe de supraveghere activă, verificarea rezultatelor pozitive pentru enterobacterii rezistente la carbapeneme (CRE) la pacienții spitalizați sau care au fost spitalizați în ultimele șase luni. În prezent, opțiunile pentru tratamentul infecțiilor CRE este limitat la două medicamente disponibile: tigeciclină și colistin [226]. *K. pneumoniae* este bacteria care a dobândit rezistență multiplă la medicamente și o bogată varietate de plasmide care pot adăposti factori de virulență și gene de rezistență [227]. Rezistența antimicrobiană a tulpinilor de *Klebsiella spp.* impune o atenție deosebită, deoarece procentele tulpinilor rezistente sunt extrem de mari. În România, tendința de apariție a tulpinilor cu rezistență multiplă este în continuă creștere, depășind 40% în 2012 [228]. Iar în Republica Moldova cota rezistenței este și mai înaltă, circa 73% [94, 232]

Rezistența la carbapeneme a speciilor de *Acinetobacter* este de preocupare substanțială. Datele supravegherii în spitalele din Statele Unite, au relevat faptul că mai mult de 50% din *A. baumannii* izolate din unitățile de terapie intensivă sunt acum carbapenem-rezistente [229]. Infecțiile cauzate de *Acinetobacter* rezistente la carbapenem au indus o rată ridicată a mortalității de 70%, comparativ cu cea de 25% cauzată de bacteriile sensibile [230]. Rezistența antimicrobiană, printre speciile de *Acinetobacter* a crescut substanțial în ultimul deceniu [231], inclusiv și la noi în țară, în 2008 fiind rezistent în 61,20% [232], iar în 2013 rezistența fiind majorată până la 86,87% [18]. Aceste bacterii sunt responsabile pentru creșterea numărului de infecții dobândite în spitale, în special în rândul pacienților imunocompromiși [233], dar și o prevalență în creștere - ca infecții dobândite în comunitate [234].

Organismele multidrogrezistente sunt rezistente la una sau mai multe clase de antibiotice [232], cele care sunt utilizate cel mai frecvent în practica medicală. Până la 16% din infecțiile nosocomiale sunt cauzate de microorganisme multirezistente, în primul rând *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). În 2010, șapte țări europene, cum ar fi Austria, Cipru, Estonia, Franța, Grecia, Irlanda și Regatul Unit (UK), au raportat o tendință de scădere semnificativă pentru răspândirea MRSA, ca urmare a intervențiilor masive de control. Situație similară se atestă și în SUA [235]. În țările precum Italia, Ungaria, Germania și Slovenia, răspândirea tulpinilor de MRSA a fost în creștere, iar procentul a crescut până la 25%, într-un sfert din țările europene; în Italia procentul este de până la 38%, una dintre cele mai mari valori din

Europa, cu o tendință constantă în ultimii ani. O astfel de condiție epidemiologică impune folosirea anti-MRSA ori de câte ori este suspectat o posibilă etiologie stafilococică [236, 237].

Pe o perioadă de 10 ani, enterobacteriaceele carbapenem-rezistente au crescut de 3,5 ori [238]. Puține antibiotice sunt disponibile care ar trata aceste infecții cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. De exemplu, pacienții infectați cu *K. pneumoniae* carbapenem-rezistentă, au fost de 4,5 ori mai susceptibili de a muri [239].

Unele tulpini sunt sensibile numai la antibioticele din grupul polimixine care nu sunt în mod obișnuit utilizate din cauza rapoartelor anterioare cu privire la toxicitate. Agenții cauzali ai ISPN demonstrează rezistență la toți agenții antimicrobieni, inclusiv polimixine, ceea ce face tratamentul acestor infecții extrem de dificil, iar în unele cazuri chiar imposibil [240].

Multiple studii autohtone au fost efectuate în domeniul antibioticorezistenței, unul din ele a fost realizat de către A. Paraschiv, pe modelul secțiilor de chirurgie abdominală și traumatologie, microorganismele izolate au manifestat rezistență înaltă față de peniciline (92,30%), tetraciclone (72,41%), macrolide (70,97%), polipeptide (68,18%) și sensibilitate la cefalosporine (50,80%), fluorochinolone (70,0%) și aminoglicozide (58,34%) [12].

Conform studiului efectuat de către V. Prisacari și E. Leu, în rezultatul analizei antibioticogramelor a 284 tulpini de microorganisme, s-a constatat că 50,10% din ele au fost sensibile, iar 49,90% din ele au fost rezistente. O rezistență mai înaltă la antibiotice au manifestat microorganismele gramnegative (62,50%), inclusiv *K. pneumoniae* (72,30%), *P. aeruginosa* (66,50%), *E. coli* (63,2%), *Acinetobacter spp.* (61,20%), *Proteus spp.* (60,0%). Microorganismele grampozitive au fost rezistente în 42,50% din probele de testare la antibiotice. Din acest grup, cele mai rezistente au fost tulpinile de *E. faecalis* (68,0%) și *Corynebacterium spp.* (65,90%). Cele mai sensibile au fost tulpinile de *S. aureus* (79,80%), *S. epidermidis* (65,70%) și *S. saprophyticus* (59,60%) [232]. Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor de microorganisme izolate în funcție de grupul de antibiotice, a constatat că aceste microorganisme au manifestat o rezistență mai înaltă la peniciline (62,85%), cefalosporine de generația a doua (73,0%) și a treia (65,30%), tetraciclone (52,30%) și aminoglicozide (49,90%). Sensibilitate mai înaltă, aceste tulpini au manifestat față de cefalosporine I generație (51,90%), carbapeniciline (70,0%), glicopeptide (54,80%), macrolide (68,20%) și chinolone (56,80%) [232].

Un studiu recent, realizat de V. Prisacari și I. Berdeu efectuat pe baza unui spital polipofil a constatat că tulpinile izolate de la pacienții cu ISP au manifestat rezistență față de antibiotice în 51,44%. Mai frecvent tulpinile izolate au manifestat rezistență față de peniciline (65,40%), cefalosporine (79,40%), inclusiv față de cefalosporinele din prima generație (74,76%), de generația a doua (93,30%), generația a treia (73,80%) și de generația a patra (85,50%), iar

sensibilitatea microorganismelor față de aceste grupe de antibiotice a fost respectiv: 34,60%, 20,60%, 22,50%, 7,90%, 26,20% și 14,50%. O sensibilitate mai înaltă tulpinile izolate au prezentat față de: peneme (78,90%), aminoglicozide (63,30%), lincomicine (60,00%) [18].

După utilizarea excesivă de antibiotice în sănătatea umană, pe perioada anului 2014, consumul mediu european de antibiotice din spitale a fost de 21,6 doze zilnice la 1.000 de locuitori și a variat de la 10,6 în Olanda până la 34,6 în Grecia. Italia, cu 27,8 doze, s-a plasat pe locul 5, urmată de Franța, România și Belgia. Mai puțin utilizatori de antibiotice sunt olandezii, cu o singură doză pe zi, iar cel mai mult sunt utilizate la finlandezi - 2,6 doze pe zi [241].

De-a lungul ultimilor 50 de ani au fost dezvoltate două clase de antibiotice sintetice: fluorochinolone și oxazolidinone, în timp ce în ultimii 40 de ani au fost introduși trei compuși de origine naturală: daptomycins, quinupristin-dalfopristin și fidaxomicin. Fără îndoială că dezvoltarea de antibiotice a scăzut dramatic în ultimii 25 de ani [203]; De fapt, începând cu anul 2004 au fost descoperite cinci noi entități moleculare antibacteriene [242].

În martie 2015, Congresului SUA a alocat fonduri duble pentru lupta împotriva rezistenței la antibiotice, de la 600 milioane la 1,2 miliarde \$, pentru consolidarea cercetării publice de noi molecule și noi teste diagnostice, împreună cu promovarea utilizării responsabile a acestora în ambele zone umană și veterinară [243]. În 2013, UE a anunțat că a finanțat o cercetare de 800 de milioane de €, atât împotriva bacteriilor rezistente la medicamente, cât și utilizarea antibioticelor de ultima generație [244].

Studiile privind asocierea între utilizarea antibioticelor și rezistența sunt aproape la fel de vechi ca și antibioticele. Deși nu există nici o îndoială cu privire la relația cauzală între utilizarea antibioticelor și rezistență, definirea și cuantificarea acestora pentru un anumit antibiotic și o anumită rezistență sunt extrem de dificile. De asemenea, transmiterea de la pacient la pacient a bacteriilor rezistente poate fi prevenită prin măsuri de control a infecției și poate să nu aibă legătură cu antibioticele prescrise [245].

Au fost efectuate cercetări, potrivit cărora s-a demonstrat existența legăturii între apariția rezistenței și utilizarea anumitor preparate antimicrobiene. Astfel, a fost stabilită corelație pozitivă între utilizarea antibioticelor și rata rezistenței microorganismelor gramnegative. Studiile au constatat o corelație pozitivă între utilizarea fluorochinolonei, cefalosporinelor și *Klebsiella* ceftazidim-rezistente, între utilizarea cefalosporinelor și *Pseudomonas* ceftazidim-rezistente [246], între utilizarea levofloxacinului și tulpinile de *P. aeruginosa* ciprofloxacin-rezistente [247], între folosirea fluorochinolonei și tulpinile de *E. coli* ciprofloxacin-rezistente, și *E. coli* ceftriaxon-rezistente, între utilizarea carbapenemelor și tulpinile de *Acinetobacter* imipinem-rezistent [248], între utilizarea cefotaximului și tulpinile de *S. marcescens* cefotaxim-rezistente,

între piperacilin/tazobactam și tulpinile de *E. coli* și *S. maltophilia* piperacilin/tazobactam-rezistente, între gentamicin și tulpini *E. coli*, *S. marcescens*, *E. cloacae* și *P. aeruginosa* gentamicin-rezistente, între utilizarea ciprofloxacin și tulpinilor *A. baumannii* gentamicin-rezistente, între levofloxacin și tulpini de *E. coli*, *A. baumannii* și *S. maltophilia* piperacilin/tazobactam-rezistente, între fluorochinolone și tulpinile de *E. coli* ciprofloxacin-rezistente, tulpinile de *P. aeruginosa* piperacilin/tazobactam-rezistente; *S. maltophilia* ceftazidim-rezistente [249].

Utilizarea descrescătoare a gentamicinei și amikacinei, în ultimii ani a condus la creșterea sensibilității asociate cu *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens* și *P. aeruginosa* la gentamicina, și *E. cloacae* și *P. aeruginosa* la amikacină [249].

Relația dintre prescripția antibioticelor și ratele de rezistență pentru bacteriile Gram-negative este complicată; fiecare tip de agent antimicrobian poate avea asociații distincte, cu diferiți agenți patogeni [249].

Bergstrom C.T. și coautorii au dezvoltat un model matematic al ciclismului antimicrobian într-un spital pentru a studia asocierea dintre ciclitate și rezistență [250]. Conform modelului lor, ciclitatea a fost mai puțin eficace decât amestecarea antibioticelor în reducerea evoluției și răspândirea rezistenței la antibiotice. Un alt exemplu de utilizare a modelării pentru a ghida practica clinică este un studiu realizat de D'Agata și colab. care vizează definirea strategiei optime de tratament cu antibiotice pentru a preveni apariția rezistenței [251]. Ei au descoperit că inițierea precoce a tratamentului și a terapiei combinate cu două antibiotice împiedică cel mai eficient apariția rezistenței.

Charbonneau și colab. au efectuat un studiu de intervenție nonrandomizat pentru a investiga asocierea dintre utilizarea fluorochinolonei și MRSA în randul pacienților spitalizați [252].

Alt studiu a fost realizat în 4 spitale, cu o pondere similară a tulpinilor de *S. aureus* meticilin-rezistente. În unul din spitale a fost aplicată măsura de limitare a utilizării fluorochinolonei. La sfârșitul perioadei de studiu, s-a constatat o reducere semnificativă a proporției de MRSA, anume în spitalul de intervenție și nu în spitalele de control [253].

Într-un studiu de 20 de țări industrializate, Albrich și al. au găsit o corelație pozitivă la nivel național între consumul total de antibiotice în ambulator și rezistența la penicilină a tulpinilor de *S. pneumoniae*, precum și între consumul macrolidelor și rezistența la macrolide a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *S. pyogenes* [254]. La nivel regional, Bergman și colab. au examinat 18 districte în Finlanda și au găsit o asociere între cantitatea de utilizare a macrolidelor (pe baza vânzărilor farmaciilor) și proporția de *S. pyogenes* tulpini rezistente la eritromicină în anul următor [255]. La

nivel de spital, Fridkin et al. au demonstrat o asociere între vancomicină și utilizarea cefalosporinelor de generația a treia cu prevalența *Enterococilor* vancomicin-rezistenți în unitățile de terapie intensivă pentru adulți [256]. La nivel de comunitate, MacDougall și colab. au identificat o asociere între utilizarea de ambulatoriu a fluorochinolonei și rezistenței tulpinilor de *E. coli* în spitalele din apropiere [257].

Un studiu efectuat în Germania a identificat mai multe puncte ce necesită a fi îmbunătățite, de exemplu cantitatea mare de preparate antimicrobiene utilizate pentru profilaxia operatorie, utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg și procentul ridicat de administrare a antibioticelor fără indicație documentată. Un număr semnificativ de pacienți au primit antibiotice pentru profilaxie (30%), iar datele au aratat o administrare prelungită pentru profilaxia chirurgicală în mai mult de două treimi (70%) din cazuri. Studiul a demonstrat că 64% din preparatele antimicrobiene au fost administrate parenteral și 36% pe cale orală. Indicația pentru tratamentul cu antibiotice a fost documentată în graficul pacientului în doar 73% dintre toți pacienții cărora li s-a administrat antimicrobiene [258].

Profilaxia antibacteriană poate fi făcută conform protocoalelor internaționale, însă profilaxia cu antibiotice ar trebui făcută în funcție de germenii specifici ai fiecărui spital și de sensibilitatea lor la antibiotice [259].

Este clar că trebuie să fie utilizate antibiotice profilactice chirurgicale. Există o controversă în literatura de specialitate, fără dovezi în ceea ce privește calendarul, alegerea de antibiotice și durata antibioprophilaxiei în chirurgia ortopedică. Tendința din literatura occidentală este de a utiliza cefalosporinele din generația a 2-a (cefuroxime), antibiotice profilactice 30 min până la 1 oră înainte de incizia pielii și de preferat timp de 24 de ore până la 3 zile în perfuzie intravenoasă postoperator [260].

Infectarea în chirurgia ortopedică fiind una dintre cele mai nedorite complicații. Aceasta este asociată cu o morbiditate prelungită, invaliditate și mortalitate crescută. În intervențiile ortopedice curate, cum ar fi înlocuirea totală de șold și de genunchi, aproximativ 1-5% din plăgi dezvoltă o infecție superficială sau profundă [261]. Astfel, infecțiile în chirurgia ortopedică sunt o problemă gravă [262].

În ciuda faptului că utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu cimentul osos în ortopedie este uzuală, multe aspecte sunt încă neclare sau controversate [262].

Antibioticele sunt un tratament adjuvant foarte important în patologia osteoarticulară infecțioasă. Prevenirea infectării chirurgicale profunde și implantului în tratamentul chirurgical al fracturilor și în artroplastia totală a șoldului și a genunchiului se face prin administrarea profilactică a antibioticelor [115].

Infecțiile legate de artroplastii sunt printre cele mai dificil de gestionat și vindecat. Până câteva decenii în urmă, antibioticele care erau disponibile pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor ortopedice au fost doar câteva, și aceste antibiotice ar fi fost ineficiente împotriva anumitor bacterii, cum ar fi stafilococii și tulpinile gramnegative. Odată cu răspândirea artroplastiilor în anii șaptezeci, problema a crescut și mai mult [78, 263, 264, 265].

Dezvoltarea unei infecții după o artroplastie totală de genunchi este o complicație serioasă, care este dificil de vindecat cu antibiotice, deoarece la bacteriilor sub formă de biofilm au o protecție mai mare față de efectele antibioticelor sistemice și a sistemului imunitar al gazdei [266].

Dovezi emergente au arătat că adeziunea bacteriană la un biomaterial este rezultatul dezvoltării rezistenței la antibiotice [267].

Utilizarea cimentului adăugat cu gentamicină pentru primele implante a fost asociată cu dezvoltarea stafilococilor coagulazo-negativi rezistenți la acest medicament [268]. Potrivit unui studiu stafilococii coagulazo-negativi se găsesc în 88% din infecții la pacienții care au suportat artroplastia primară în care a fost folosit cimentul încărcat cu gentamicină [269], comparativ cu 16% găsite la cele în care a fost utilizat cimentul obișnuit [270].

Alegerea antibioticului este o problemă fundamentală. Antibioticul trebuie să aibă un spectru antibacterian larg și un nivel scăzut de specii rezistente. Cel mai frecvent amestec de antibiotice sunt gentamicina și tobramicina (aminoglicozide cu eficacitate deosebită împotriva bacteriilor gramnegative) și vancomicina (glicopeptid activ în principal pe bacteriile gram-pozitive cum ar fi, de exemplu, *Staphylococcus aureus*). Scopul final este de a atinge concentrația de antibiotic adecvată în țesuturi și os evitând toxicitatea medicamentului [267]. Clasele de antibiotice care sunt utilizate astăzi în tratamentul infecțiilor ortopedice sunt aminoglicozidele (gentamicina, tobramicina, amikacina), antibioticele glicopeptidice (vancomicina) și chinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina) [115].

Datele privind consumul de antibiotice sunt obținute adesea prin audituri prospective și retrospective a prevalenței utilizării antibioticelor. Un studiu efectuat în Scoția a constatat o scădere cu 22% a volumului prescripțiilor de antibiotice intravenoase, 35% din prescrierile de antibiotice au fost dezechilibrate (reducerea dozei sau reducerea spectrului), 2% din prescripții au fost oprite pentru că nu mai erau necesare din punct de vedere clinic. A fost înregistrată o scădere cu 48% a costurilor antibioticelor intravenoase și o scădere cu 30% a costului total al antibioticelor orale și intravenoase [271].

Cu scopul de a centraliza și de a coordona supravegherea europeană a antibioticorezistenței microbiene, Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) coordonează Rețeaua Europeană de Supraveghere a Rezistenței Antimicrobiene (EARS-Net), o rețea de sisteme

naționale de supraveghere [272]. Această rețea colectează datele referitoare la rezistența/sensibilitatea antimicrobiană de la 28 de țări din Uniunea Europeană și două țări din Spațiul Economic European (Norvegia și Islanda) [273]. Pentru a colecta și facilita schimbul de date, Centrul de Colaborare pentru Supravegherea rezistenței antimicrobiene al OMS cu baza la Brigham, Womens Hospital și Harvard Medical School, Boston (Statele Unite) a dezvoltat un software pentru a gestiona rezultatele testelor de microbiologie, programul computerizat WHONET [274], liber pentru a fi descărcat, (www.whonet.org/software.html), care permite introducerea datelor într-un format standard, sau prin intermediul software-ului de utilitate BacLink, un instrument de conversie [275]. Datorită introducerii datelor automate a programului computerizat și capacitatea sa de a manipula un număr mare de date precum și pentru a genera rapid tendințe și modele, WHONET a devenit componenta oficială a numeroase programe naționale de supraveghere și este acum folosit ca un instrument de sprijin în până la 120 de state membre ale OMS [276]. În Republica Moldova, deasemenea a fost implementat programul computerizat WHONET, care a permis elaborarea unui sistem funcțional de monitoring a antibioticorezistenței microbiene la nivel de instituție medicală, cu determinarea structurii etiologice a ISP, cât și gradul de antibioticorezistență a microorganismelor izolate [94].

Sistemele electronice de date pentru colectarea și analiza datelor de microbiologie devin instrumente esențiale în supraveghere, pentru a garanta fiabilitatea, promptitudinea și standardizarea în diferite compartimente [33].

Educarea atât a personalului medical, cât și a publicului în utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene este o parte esențială a programelor de bună gestionare a antimicrobienelor, pentru a menține utilitatea antibioticelor disponibile în prezent [277]. Utilizarea dovezilor disponibile curente, documente de reglementare și de orientare națională administrarea antimicrobiană pentru asistența primară și secundară, cinci dimensiuni de competențe de prescriere și administrare antimicrobiană au fost dezvoltate în Anglia [277].

Pentru stoparea și controlul fenomenului antibioticorezistenței sunt necesare 7 sarcini [278]: prima sarcină este de a colecta și raporta în mod sistematic, în timp real datele naționale privind ratele de rezistență la antibiotice între diferiți agenți patogeni. A doua sarcină este de a reduce utilizarea de antibiotice agricole inutile. A treia este de a moderniza abordări în administrarea antimicrobienelor. A patra sarcină este modernizarea abordărilor în prevenirea infecției. A cincea și a șasea sarcină sunt, respectiv, reînceperea descoperirii și dezvoltării preparatelor antimicrobiene noi, precum și completarea cu noi abordări pentru tratamentul infecției. În cele din urmă, a șaptea sarcină constă în dezvoltarea unui plan organizat și coordonat pentru a combate rezistența la antibiotice [278].

Scopul Strategiei de prevenire a rezistenței antimicrobiene este de a reduce prescrierea inadecvată a preparatelor chimioterapice antimicrobiene. Prin schimbul de date în mod transparent și deschis, se propune să fie stimulat lucrul inter-organizațional și de învățare, care ar putea ajuta la atingerea scopului de a păstra antibioticele pentru generațiile viitoare [279].

Rezistența antimicrobiană este un pericol clar și prezent. Trebuie luate măsuri imediate și coordonate la nivel mondial pentru a proteja antimicrobienii rămași și pentru a facilita dezvoltarea de antimicrobiene noi. Programele de conservare trebuie optimizate și implementate în toate domeniile de asistență medicală, cu sprijin continuu prin cercetare [193]. Programele educaționale care vizează atât medicii prescriptori de antimicrobieni, cât și consumatorii. Publicul larg trebuie să fie în continuare conștient de amploarea actuală a amenințării AMR. Colaborarea internațională între cercetători și factorii de decizie politică trebuie să se solidifice pentru a realiza reduceri de durată în răspândirea rezistenței antimicrobiene [280].

1.4. Problema rezistenței microbiene față de dezinfectante

Rezistența microorganismelor către dezinfectante actualmente poate fi considerată ca unul din factorii principali care influențează eficacitatea măsurilor de dezinfecție în instituțiile medico-sanitare [281]. Siguranța epidemiologică în instituțiile medico-sanitare publice depinde în primul rând de eficiența măsurilor de prevenire a infecțiilor asociate cu acordarea asistenței medicale, printre care un loc deosebit îl au măsurile de dezinfecție [282, 283, 284, 285, 286, 287, 288].

Având în vedere importanța dezinfecției și sterilizării în prevenirea transmiterii microorganismelor, ghiduri privind metodele de dezinfecție și sterilizare au fost create și adoptate prin programe de prevenire a infecțiilor [11, 289]. Dezinfecția și/sau sterilizarea recomandată se bazează pe riscul infecției asociate cu expunerea la anumite instrumente. Articolele medicale sunt clasificate ca fiind critice, semicritice sau noncritice [281].

Dezinfectanții (DS) sunt agenți chimici utilizați pe obiecte neînsuflețite, pentru a inactiva toate microorganismele patogene recunoscute. Spre deosebire de antibiotice, care sunt medicamente chimioterapice utilizate pe plan intern pentru controlul infecțiilor și care interacționează cu structurile specifice sau a proceselor metabolice în celulele microbiene, dezinfectantele acționează non-specific împotriva unor ținte multiple [290]. Modul de acțiune al dezinfectanților depinde de tipul de biocid utilizat, acest aspect a fost descris pe larg în numeroase lucrări [291, 292].

Dezinfectantele chimice rămân cel mai frecvent mod de inactivare microbiană din motive practice și de cost. Cu toate acestea, există numeroși factori care determină eficacitatea lor, cum ar fi timpul de contact, mediul înconjurător și concentrația dezinfectantului [293].

Conform tipului de microorganisme patogene și timpul de contact necesar pentru a distruge aceste microorganisme prin intermediul biocidelor, dezinfecția se clasifică în 3 nivele: înalt, intermediar, scăzut [281]. Nivel ridicat de dezinfecție ucide toate microorganismele, dar nu ucide un număr mare de spori bacterieni. Tehnicile de dezinfecție de nivel înalt includ sterilizarea, pasteurizarea și preparate chimice utilizate pentru elementele sensibile la căldură. Nivelul intermediar de dezinfecție distruge bacteriile în faza de creștere, micobacteriile și majoritatea virusurilor și ciupercilor, dar nu și sporii bacterieni [294]. Unele bacterii, cum ar fi *C. difficile* pot forma spori rezistenți la acțiunea multor biocide, care pot supraviețui pentru o perioadă lungă de timp în mediul spitalicesc, astfel favorizând apariția epidemiilor [295, 296]. Produse dezinfectante pe bază de clor, fenoli și peroxid de hidrogen sunt toate utilizate pentru dezinfectarea de nivel intermediar. Nivelul scăzut de dezinfecție omoară bacteriile în faza de creștere și unele ciuperci și virusuri, dar nu ucide micobacteriile sau sporii bacterieni. Produsele nontuberculocide pe bază de clor, fenol, peroxid de hidrogen și compuși cuaternari de amoniu sunt utilizate pentru dezinfecția de nivel scăzut [297].

Microorganismele pot fi clasificate în două forme diferite de viață, și anume sub formă de biofilme și planctonice. Microorganisme planctonice plutesc liber, au un metabolism activ și se replică rapid. În contrast, microorganismele biofilm există ca structuri multicelulare, complexe tridimensionale delimitate de exopolizaharide [298]. Ele sunt într-o fază staționară de creștere, sunt mai puțin active metabolic, și nu rezistă doar mecanismelor de apărare ale gazdei, ci și majoritatea agenților antimicrobieni. Prin urmare, infecțiile biofilmelor sunt dificil de tratat. Ca regulă generală, terapia antimicrobiană trebuie combinată cu managementul chirurgical, pentru a face posibilă vindecarea infecției [299, 300]. Rezistența microorganismelor la dezinfectante este frecvent asociată cu prezența biofilmelor pe suprafețe [301, 302].

În majoritatea mediilor umede, microorganismele sunt capabile să adere la o suprafață, producând o matrice de substanțe polimerice extracelulare, compuse în principal din exopolizaharide, proteine și acizi nucleici [303, 304, 305].

Este bine cunoscut că celulele înglobate în matricea biofilmului, exprimă fenotipuri diferite de cele ale omologilor lor planctonici, și prezintă proprietăți specifice, inclusiv rezistență crescută la acțiunea biocidelor [306, 307].

Definiția termenului de "rezistență" trebuie să fie clarificată, deoarece se modifică în funcție de faptul dacă celulele planctonice sau biofilmul sunt luate în considerare. În primul caz, o

tulpină bacteriană este definită ca fiind rezistentă la un biocid dacă nu este inactivată printr-o concentrare sau o perioadă de expunere specifică, care inactivează de obicei majoritatea altor tulpini [308].

Mecanisme de formare a rezistenței agenților cauzali ai ISPN față de dezinfectanți este insuficient studiat [283, 309, 310]. Rezistența bacteriană la biocide poate fi intrinsecă, dobândită genetic sau fenotipică (toleranță) [292, 308]. Sunt descrise două tipuri de rezistență față de DS: naturală și dobândită [311, 312]. Rezistența naturală a microorganismelor la DS - este o proprietate înăscută a microorganismelor. Rezistența dobândită față de DS reprezintă capacitatea de adaptabilitate a microorganismelor, caracterizată prin obținerea rezistenței la concentrații bactericide ale DS, la care lipsește rezistența naturală [312]. Se deosebesc 2 tipuri de rezistență dobândită: genotipică și fenotipică. Rezistența genotipică este determinată de mutațiile ADN-ului bacterian sau obținerii materialului genetic sub formă de plasmide sau transpozomi [311, 313]. Iar rezistența fenotipică a microorganismelor față de DS, este cauzată de formarea biofilmelor [30, 314, 315].

Totodată, trebuie remarcat faptul că rezistența microorganismelor se formează din contul selecției variantelor rezistente sub acțiunea concentrațiilor scăzute de dezinfectant [316, 317]. Este cunoscut experimentul prin care cultura de muzeu - *E. coli* 1257, este utilizată în laboratoare pentru testarea eficacității acțiunii preparatelor dezinfectante, a devenit rezistentă la acțiunea preparatelor dezinfectante din grupul compuși cuaternari de amoniu (CCA), după 6 acțiuni a preparatului cu concentrație scăzută [318, 319].

Alt studiu, de formare a rezistenței în condiții experimentale de laborator la tulpina de *S. aureus* N906, care a devenit rezistentă față de dezinfectantul pe bază de CCA după 12 acțiuni a preparatului cu concentrații subbactericide [320].

În literatură sînt aduse date referitor la rezistența combinată [321] a microorganismelor, agenți cauzali ai ISPN, care concomitent sunt rezistente față de antibiotice și dezinfectante [321, 322, 323].

Numărul crescut de infecții dobândite în domeniul sănătății, inclusiv cele cauzate de microbi rezistenți la antibiotice, au creat necesitatea îmbunătățirii utilizării controlului infecției cu regimuri de dezinfectare [290]. În acest sens, a fost raportat un număr din ce în ce mai mare de date privind rezistența la o mare varietate de antimicrobiene, inclusiv biocide. Rezistența încrucișată între aceste biocide și alți agenți biocidali a fost bine documentată. În funcție de baza genetică a acestei rezistențe, aceasta poate avea valori înalte și nu poate fi reversibilă. Dar, lipsa de definiții complică evaluarea relevanței acestor fenomene în practică. Riscurile actuale pentru

livrarea asistenței medicale cauzate de rezistența la biocide sunt scăzute, cu condiția ca biocidele să fie utilizate în condiții adecvate [290].

În literatura de specialitate este descrisă că sensibilitatea incompletă, prezintă starea tranzitorie sau intermediară, de formare a rezistenței, astfel, microorganismele intraspitalicești pot fi clasate ca sensibile și nesensibile (intermediar rezistente și rezistente) [324].

Rezistența microorganismelor la preparatele dezinfectante utilizate (DS) este una dintre cele mai actuale problemele de sănătate care necesită soluții pentru prevenirea formării și răspândirea tulpinilor rezistente. Rezistența la dezinfectanți a fost studiată timp de mai multe decenii, care a stabilit prezența bacteriilor rezistente la toate grupele de compuși chimici ai preparatelor dezinfectante [29, 30, 325, 335], iar tulpinile intraspitalicești posedă o rezistență mai înaltă, spre deosebire de alte microorganisme testate.

Literatura de specialitate descrie cazuri de eficacitate insuficientă a preparatului dezinfectant, astfel încât microflora patogenă și condiționat-patogenă se menține nu doar pe obiectele de mediu pentru o perioadă îndelungată de timp, dar, se pot acumula în soluții dezinfectante gata pregătite [326], au existat cazuri în care soluțiile contaminante de microorganisme au prezentat factori de transmitere a infecțiilor nosocomiale [326, 327]. Se remarcă faptul că microorganismele condiționat-patogene capătă rezistență mai des față de grupul de preparate dezinfectante pe bază de compuși cuaternari de amoniu [323], precum și în situații de morbiditate eruptivă prin ISPN [328]. Este dovedit faptul că printre agenții cauzali ai ISPN, cel mai des formează rezistență *Pseudomonas aeruginosa* [325]. Se remarcă faptul că creșterea rezistenței microorganismelor la DS are loc datorită utilizării concentrațiilor scăzute de DS [316, 317].

În prezent, pentru a lupta împotriva infecțiilor se oferă o gamă largă de substanțe dezinfectante, aparținând diferitor grupe de compuși chimici, inclusiv cu conținut de halogen, pe baza compușilor cuaternari de amoniu, oxidanți, aldehide, amine, guanidine, alcooli, fenoli [329, 330, 331].

Este cunoscut faptul că există posibilitatea formării rezistenței la diferite microorganisme față de diverse grupe de dezinfectante [33, 332].

Au fost descrise cazuri de formare a rezistenței față de dezinfectante la microorganismele gramnegative și grampozitive, spre exemplu, la *S.aureus* și la *stafilococii coagulazonegativi* și *P. aeruginosa* față de compușii cuaternari de amoniu [334, 335].

Există date privind rezistența bacteriilor gramnegative, inclusiv *K. pneumoniae*, bacteriile non-fermentative, inclusiv *P. aeruginosa*, cocii grampozitivi la diferite substanțe dezinfectante, frecvența rezistenței acestor tulpini variând între 2,5 și 6,4% [336, 337]. Într-un staționar

multiprofil tulpinile de *K. pneumoniae* și *E. coli* au prezentat rezistență față de dezinfectante în 86% din cazuri [338].

Studiile au demonstrat formarea rezistenței la speciile de *A. baumani* și *P. aeruginosa* izolate în secțiile de reanimare din staționarul de combustii, față de glutarat aldehydă și CCA [339].

Într-un staționar multiprofil au fost identificate tulpini rezistente de *K. pneumoniae* și *E. coli* în 86% din cazuri [338].

Conform datelor lui Sapiorkin, în IMSP din or. Nijni-Novgorod față de preparatele pe bază de clor, au manifestat rezistență *E. coli* – $5,7 \pm 1,3$ la 100 cercetări, *S. aureus* – $2,7 \pm 0,9$, *S. epidermitis* – $2,8 \pm 0,6$. Cele mai rezistente au fost tulpinile de *P. aeruginosa* - $9,8 \pm 2,4$ la 100 de cercetări [30].

În instituțiile medico-sanitare publice din or. Minsk a fost studiată rezistența tulpinilor de *P. aeruginosa* față de diverse grupe de DS. Cele mai înalte valori ale rezistenței au fost față de CCA+guanidin 93,8-100 %, și compușii clorului - 18,8 % [340].

Conform datelor obținute de Blagonravova A., au fost identificate tulpini rezistente, în proporție de la 7,1% până la 13,8% [341].

Cercetările efectuate de către Kovalishena O. (2009) în staționarele orașului Nijni-Novgorod, au stabilit rezistență atât la agenți microbieni izolați din materiale patologice de la pacienți $37,5 \pm 12,1$ %, cât și la culturile izolate din mediul spitalicesc $42,5 \pm 15,6$ % [57].

Un alt studiu, efectuat de către Kliukina T. și Serghevnin V. (2015), au stabilit că la general indicatorul tulpinilor rezistente și cu sensibilitate incompletă, deci tulpini nesensibile, au fost de $21,7 \pm 1,4$ la 100 de tulpini cercetate [342].

Astfel, conform datelor furnizate de literatura de specialitate, agenții cauzali ai ISPN mai des formează rezistență față de preparatele dezinfectante din grupul CCA, iar tulpina cu cele mai înalte valori ale rezistenței este *P.aeruginosa* [326].

În Republica Moldova nu este implementat un monitoring al rezistenței microorganismelor față de dezinfectante, dar au fost începute studii la acest capitol [343]. Un model de monitoring al rezistenței agenților cauzali față de dezinfectante a fost conceput și implementat în Federația Rusă, în regiunea Nijni-Novgorod, în anul 2009 [344], în cadrul căruia au fost analizați anumiți indicatori ai rezistenței față de dezinfectante, numărul și tipul de tulpini rezistente la dezinfectante, nivelul sensibilității microflorei din IMSP față de diverse grupe și tipuri de dezinfectante, tendințele modificării acestora. Modelul organizațional-funcțional creat al monitoringului dat, trebuie să contribuie la optimizarea sistemului de supraveghere a infecțiilor nosocomiale în instituțiile medicale, pentru asigurarea deservirii populației cu servicii medicale calitative și sigure [344].

Deci, un element important al supravegherii infecțiilor nosocomiale este și monitorizarea rezistenței agenților cauzali ai ISPN față de preparatele dezinfectante [341, 343, 344].

1.5. Concluzii la Capitolul 1

Din cele expuse mai sus a fost elaborată **problema de cercetare** înaintată spre soluționare în cadrul acestui studiu de doctorat.

Direcțiile de soluționare a problemei de cercetare au constat în determinarea structurii etiologice, cu descrierea particularităților etiologice în funcție de categoria de vârstă, monoculturi și asocieri de culturi, rezistența la antibiotice și dezinfectante, care prezintă elemente esențiale în supravegherea epidemiologică, și controlul infecțiilor septico-purulente nosocomiale de profil Ortopedie și Traumatologie.

În baza surselor bibliografice analizate de către noi la tema cercetării au fost formulate scopul și obiectivele studiului.

Scopul studiului constă în Optimizarea monitoringului microbiologic și utilizării raționale a antibioticelor și dezinfectantelor în prevenirea și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.

Obiectivele includ: studierea structurii etiologice în infecțiile septico-purulente (ISP) în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie; determinarea spectrului de rezistență/sensibilitate a agenților cauzali în ISP la antibiotice în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie; determinarea spectrului de rezistență a tulpinilor de microorganisme circulante în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie la dezinfectante; elaborarea măsurilor de optimizare a monitoringului microbiologic și utilizare rațională a antibioticelor și dezinfectantelor în prevenirea și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil Ortopedie și Traumatologie.

În baza studiului bibliografic au fost formulate următoarele concluzii:

1. Infecțiile nosocomiale (IN) continuă să fie o problemă importantă în toate domeniile medicale, tratamentul lor fiind foarte dificil și costisitor, acestea sunt considerate ca principala problemă de sănătate și mortalitate a pacienților spitalizați.

2. În epidemiologia IN elementul-cheie constă în particularitățile etiologice, cum ar fi multitudinea speciilor de microorganisme ca agenți cauzali, numărul cărora este în creștere, cât și rezistența lor înaltă față de antibiotice, particularități care complică mult lupta cu aceste infecții și tratamentul lor.

3. În ultimii ani, un număr tot mai mare de studii realizate, au semnalat determinarea rezistenței agenților cauzali ai ISPN și față de preparatele dezinfectante. În Republica Moldova un asemenea monitoring lipsește.

4. Implementarea monitoringului microbiologic în sistemul de supraveghere epidemiologică a infecțiilor intraspitalicești ar permite extinderea cunoștințelor privitor la peisajul microbial, rezistența la antibiotice și dezinfectante, achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antimicrobiene în profilaxia și tratamentul lor.

5. Important este și studierea particularităților etiologice a infecțiilor nosocomiale în funcție de profilul staționarului.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a lotului de investigație

Cercetările descrise în lucrare au fost realizate în baza investigațiilor bacteriologice efectuate în anii 2009-2010 în laboratorul microbiologic al Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie. Iar pentru a determina modificările evolutive care au avut loc, au fost efectuate cercetări suplimentare pentru perioada anilor 2013-2014.

Tulpinile de microorganisme cercetate au fost izolate de la pacienții cu ISP internați în cadrul următoarelor secții profilizate ale SCTO:

- Traumatisme multiple;
- Traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți;
- Chirurgie septică;
- Chirurgia mâinii și microchirurgie;
- Patologia coloanei vertebrale;
- Patologia articulațiilor mari și endoprotezare;
- Reanimare
- Leziuni termice

În total au fost analizate 3870 tulpini de microorganisme izolate de la 2369 pacienții cu ISP internați și tratați în staționar, dintre care 2013 tulpini izolate de la 1280 de pacienți - pentru perioada anilor 2009-2010, și 1857 tulpini izolate de la 1089 de pacienți - pentru perioada anilor 2013-2014, Tulpinile au fost supuse studierii antibioticorezistenței prin utilizarea metodei disc-difuzimetrică (Kirby-Bauer).

În scopul determinării sensibilității/rezistenței față de dezinfectante, pe parcursul anilor 2014 și 2015 au fost cercetate tulpini izolate de la pacienții internați în SCTO (Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie) și CNȘPMU (Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă). Cercetările au fost efectuate în laboratorul "Infecții Intraspitalicești" din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pe parcursul anilor 2014 și 2015 a fost studiată sensibilitatea față de dezinfectante a 50 tulpini de microorganisme, ce aparțin la 10 specii de microorganisme (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *C. diversus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter*, *E. coli*). Microorganismele cercetate au fost testate față de 11 tipuri de dezinfectante din următoarele grupe: oxidanți (Secusept activ, Secusept clasic, Hygiene, Oxigran, Peroxster), compuși cuaternari de amoniu+aldehide (Chiroseptol, Sterisept, Profic), compuși cuaternari de amoniu+aldehide+alcool (Virobac), compușii Clorului (Javilar, Septoclorali). Sensibilitatea față de dezinfectante s-a determinat în soluții și pe suprafețe, în corespundere cu metoda de determinare

a sensibilității microorganismelor la dezinfectante, elaborată la Academia de Medicină din Nijni-Novgorod, Federația Rusă (V.V. Șcarin, O.V. Kovalîșena, A.S. Blagonravova, ș.a. 2010) care, potrivit autorilor se caracterizează printr-o sensibilitate ridicată (98,7%) și specificitate înaltă (99,2%) [327].

2.2. Metodele de cercetare aplicate în studiu

Metodele epidemiologice

Cercetarea dată reprezintă un studiu epidemiologic descriptiv transversal și se bazează pe metoda de analiză retrospectivă pe parcursul anilor 2009-2010 și 2013-2014, în conformitate cu metodologia descrisă în “Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (2012) [345].

Frecvența numărului de tulpini izolate din focarele patologice în funcție de categoria de vârstă a pacienților a fost calculată prin determinarea indicelui intensiv, în conformitate cu formula:

$$\text{Indicele intensiv} = \frac{\text{Nr. de tulpini izolate de la pacienții de o anumită categ. de vârstă}}{\text{Nr. pacienților de o anumită categorie de vârstă}} \times 1000$$

Au fost calculați indicii extensivi, pentru determinarea structurii etiologice, cât și pentru identificarea ponderii rezistenței agenților cauzali față de antibiotice și dezinfectante. Indicele de structură, arată raportul dintre o parte și întreg, acesta din urmă fiind considerat întotdeauna egal cu 100 și exprimat în procente, după formula:

$$\text{Indicele de structură} = \frac{\text{Valoarea părții}}{\text{Valoarea întregului}} \times 100$$

În cazul când $t_{\text{calc.}}$ este mai mic decât $t_{\text{tab.}}$ (la un interval de siguranță statistică de 95%) diferența dintre cele două procente este nesemnificativă. Și invers, când $t_{\text{calc.}}$ este mai mare decât $t_{\text{tab.}}$ diferența dintre cele două procente se consideră semnificativă.

Metode statistice de prelucrare a datelor obținute

Rezultatele obținute au fost introduse în baze de date electronice și prelucrate statistic cu ajutorul programelor computerizate WHONET 5.6 și Microsoft Office Excel 2010.

Programul WHONET. A fost folosit pentru a forma baza de date privitor la tulpinile de microorganisme izolate de la fiecare pacient diagnosticat cu o infecție septico-purulentă.

Testele statistice folosite au fost: Intervalul de încredere (CI 95%) și criteriul t student.

Intervalul de încredere cu probabilitatea de 95% a fost determinat pentru procentajul rezistenței cu utilizarea metodei exacte Clopper-Pearson pentru datele binomiale.

Formula utilizată pentru calculare este:

$$B\left(\frac{\alpha}{2}; x, n-x+1\right) < \theta < B\left(1 - \frac{\alpha}{2}; x+1, n-x\right)$$

unde:

α – eroarea – 5%, pentru intervalul de încredere 95%

n – numărul de probe

x – numărul de rezultate pozitive

θ – probabilitatea succesului

Criteriul t student a fost folosit pentru compararea a 2 exprimări procentuale, conform formulei:

$$\sigma_D = \sqrt{\frac{P_{e1} \cdot Q_{e1}}{n_1 - 1} + \frac{P_{e2} \cdot Q_{e2}}{n_2 - 1}}$$

unde:

σ_D – eroarea dispersiei;

P_{e1} ; P_{e2} – procentul evenimentelor favorabile în cadrul eșantionului 1, respectiv 2;

Q_{e1} ; Q_{e2} – procentele evenimentelor nefavorabile;

n_1 ; n_2 – efectivul celor două eșantioane.

În cazul estimării diferenței între două procente (P_{e1} și P_{e2}) este valabilă regula:

$D < 2\sigma_D$ - nesemnificativ

$D > 2\sigma_D$ - semnificativ

iar pentru o precizie mai mare:

$D < 3\sigma_D$ - nesemnificativ;

$D > 3\sigma_D$ - semnificativ,

în care: D (sau $P_{e1} - P_{e2}$) – diferența între procente: $2\sigma_D$; $3\sigma_D$ – dublul, respectiv triplul erorii diferenței, între cele două procente.

În cazul comparării a două valori procentuale cu ajutorul criteriului „t” avem:

$$t_{\text{calc}} = \frac{D}{\sigma_D}, \text{ iar } t_{\text{tab.}}(0,05) = 1,96$$

Metodele microbiologice

Identificarea microorganismelor a fost efectuată în laboratorul microbiologic din cadrul IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie conform metodelor clasice de identificare a microorganismelor de către Galețchi P., și coaut. (1997); Buiuc D., (1999) și Покровский В., (1999).

Pentru identificarea culturilor de microorganisme din genul *Staphylococcus* prelevatele patologice au fost însămânțate pe mediile de izolare geloză-sânge și geloză hipersalină cu gălbenuș de ou cu incubarea ulterioară timp de 24 ore la temperatura +37°C. Cultura pură a fost verificată

microscopic, iar mai apoi a fost supusă testelor de identificare la coagulază și fermentarea manitei în condiții anaerobe.

Identificarea microorganismului *Staphylococcus aureus* a fost efectuată după prezența hemolizei, lecitinazei, coagularea plasmei și fermentarea manitei în condiții anaerobe. În caz contrar au fost izolați stafilococii fără semne patogene.

Pentru identificarea microorganismelor din genul *Streptococcus* materialul patogen a fost însămânțat pe mediul geloză-sânge, cu incubarea la temperatura +37°C timp de 24 ore, cu reînsămânțarea mai apoi în bulion glucozat, pentru acumularea culturii pure. Capacitățile serologice a streptococilor au fost determinate prin utilizarea setului pentru depistarea grupeii A (strepto A – test) produs al firmei “Acvapast”, Sankt-Peterburg.

La izolarea microorganismelor din genul *Enterobacteriaceae* prelevatul patologic a fost însămânțat pe mediile Endo și Ploskirev. Coloniile suspecte lactozonegative sau lactozopozitive crescute după incubarea la temperatura +37°C timp de 24 ore au fost izolate, cercetate microscopic și acumulate pe geloză în pantă pentru identificarea ulterioară. Cultura pură a fost supusă testelor biochimice primare și secundare: reacția cu roșu de metil și Voges-Proskauer, mobilitatea, formarea H₂S, indolului, prezența ureazei, fenilalanindezaminazei, lizindecarboxilazei, utilizarea citratului sau acetatului de sodiu, scindarea glucidelor (glucoză, lactoză, zaharoză) cu sau fără formarea gazului.

Antibiograma difuzimetrică (metoda Kirby-Bauer).

Această metodă se bazează pe principiul: o cantitate de medicament antimicrobian este depusă pe suprafața mediului de cultură agarizat, preînsămânțat cu cultura de microorganism testată. Are loc producerea a două fenomene concomitente: difuzarea antibioticului și creșterea culturii. În zonele unde antimicrobianul realizează concentrații mai mari decât concentrația minimă inhibitoare (CMI), bacteria nu crește. Astfel diametrul zonei de inhibiție variază invers proporțional cu CMI. În lumina reflectată, pe fond negru mat, diametrul zonelor de inhibiție completă se măsoară cu șublerul sau rigla gradată în mm. Bacteria testată este clasificată în categorii de sensibilitate: sensibilă, intermediară sau rezistentă, prin raportarea diametrelor de inhibiție la tabelul interpretativ standard. S-au folosit cutii Petri cu mediul de cultură Mueller-Hinton, cu o grosime de 4 mm ± 0,5 mm (aproximativ 25 ml într-o cutie circulară plată de 90 mm). Acest mediu permite dezvoltarea optimă a unei varietăți mari de germeni și nu conține inhibitori ai acțiunii unor substanțe antimicrobiene. Standardizarea suspensiei inoculului s-a efectuat conform etalonului 0,5 McFarland. Apoi, cu ajutorul unei pense s-au aplicat discurile cu agenți antimicrobieni, la distanță de minimum 15 mm de marginea plăcii și 30 mm între centrele a două discuri vecine. Pe o placă cu diametrul de 90 mm pot fi depuse 5 discuri cu agenți antimicrobieni.

Apoi plăcile au fost incubate la temperatura de 37°C pentru 16-18 ore, după care s-au citit rezultatele. S-a folosit un set manual de antibiotice, specific pentru fiecare tip de microorganism.

Pentru efectuarea cercetării la compartimentul ”**Sensibilitatea/rezistența agenților cauzali ai ISPN la dezinfectante**”, în calitate de obiecte de studiu se folosesc culturile de microorganisme, izolate din materialele clinice, obiecte ale mediului extern, test microorganisme (*E. coli* tulpina 1257, *S. aureus* tulpina 906). În studiul nostru au fost cercetate tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții spitalizați.

Folosirea neutralizatorilor chimici ai preparatelor dezinfectante este obligatorie. Pentru neutralizarea acțiunii antimicrobiene a dezinfectanților din diverse grupe chimice, se folosesc următorii neutralizatori:

- pentru preparatele din grupul oxidanților (halogeni, oxidanți, preparate care conțin acid peracetic, ozon) - soluție de tiosulfat de sodiu de 0,5-1%.
- pentru aldehidă și compuși ai fenolului - neutralizator universal, care conține Tween 80 - 3%, saponină - 3%, histidină - 0,1% și cisteină - 0,1%;
- pentru agenții cationici tensioactivi – soluții de sulfanol de 0,1-1% sau 0.5-1% soluții de sulfonol cu 10% lapte degresat.

Pentru cercetarea noastră au fost utilizați neutralizatorii: tiosulfat de sodiu de 1% și neutralizatorul universal. În calitate de test-obiecte au fost utilizate diverse suprafețe, în special sticlă, teracotă.

Metoda de lucru:

Varianta Nr. 1

Determinarea sensibilității microorganismelor față de preparatele dezinfectante (în soluții):

I. Prepararea suspensiei bacteriene.

1. Culturile de microorganisme cultivate pe mediu de cultură solid, timp de 18 - 24 de ore, se spală cu soluție izotonică sterilă de clorură de sodiu.

2. Suspensia microbiană de fiecare specie este condiționată la 5 unități (5×10^8 colonii/ ml), conform standardului de turbiditate optică Mc-Farland (după Tarasevich L.A.).

II. Pregătirea soluțiilor de dezinfectați

1. Soluțiile se pregătesc conform instrucțiunii, cu utilizarea apei distilate sterile.

2. Preparatele dezinfectante periodice se verifică la activitatea substanței active.

III. Desfășurarea cercetării

1. Soluțiile dezinfectante cu concentrația de lucru (0,9 ml) se toarnă în fiole sterile cu dopuri din cauciuc.

2. În eprubetele cu soluții dezinfectante se adaugă 0,1 ml suspensie bacteriană și se amestecă prin agitare câteva secunde.
3. Se lasă să acționeze, expoziția necesară, indicată în recomandarea metodică pentru utilizarea dezinfectantului la concentrația dată.
4. După acțiunea dezinfectantului, conform expoziției specificate în recomandarea metodică privind utilizarea preparatului (sau timpul necesar pentru experiență), se adaugă 0,5 ml de soluție de neutralizator și se amestecă prin agitare.
5. Pe mediu de cultură solid se însămânțează câte 0,1 ml suspensie, iar cutiile Petri însămânțate se plasează în termostaț.
6. În paralel cu experiența se fac controalele:
 - a) Controlul viabilității microorganismelor (însămânțarea culturii microbiene pe mediu nutritiv);
 - b) Controlul sterilității soluției dezinfectante, fără adăugarea culturii (însămânțarea dezinfectantului pe mediu de cultură);
 - c) Controlul deplinării neutralizării dezinfectantului (1- în soluția de dezinfectant se adaugă neutralizatorul, 2- în amestecul obținut se adaugă suspensia microbiană, 3- se menține expoziția necesară, 4- se însămânțează soluția pe BPC).

IV. Citirea rezultatelor

După expirarea timpului necesar pentru cultivarea microorganismelor din specia dată, se evaluează rezultatele, după numărul de colonii crescute pe Cutia Petri. În cazul lipsei creșterii, cutiile se lasă în termostaț până la 2 zile. Coloniile crescute se examinează microscopic.

Evaluarea rezultatelor

Tulpinile sunt considerate sensibile în absența creșterii, sau a creșterii până la 300 colonii/ml, ceea ce corespunde eficienței necesare preparatului dezinfectant (distrugerea 99,99% din microorganisme). În cazul creșterii până la 300 colonii/ml, tulpinile se consideră sensibile:

1. Sensibilitate completă (deplină) - în lipsa creșterii;
2. Sensibilitate incompletă - în prezența creșterii:
 - 100-299 colonii- dezinfectantul are efect subbactericid
 - de la 1 până la 99 colonii/ml - efect bactericid incomplet

Tulpina se consideră rezistentă la dezinfectantul supus studiului, în cazul creșterii a 300 colonii/ml și mai mult.

Varianta Nr. 2

Determinarea sensibilității microorganismelor la dezinfectante (pe suprafețe)

IV. Prepararea suspensiei bacteriene.

1. Culturile de microorganisme cultivate pe mediu de cultură solid, timp de 18 - 24 de ore, se spală cu soluție izotonică sterilă de clorură de sodiu.
2. Suspensia microbiană de fiecare specie este condiționată la 5 unități (5×10^8 colonii/ ml) conform standardului de turbiditate optică Mc-Farland.

V. Pregătirea soluțiilor de dezinfectanți

1. Soluțiile se pregătesc conform instrucțiunii, cu utilizarea apei distilate sterile.
2. Preparatele dezinfectante periodic se verifică la activitatea substanței active.

VI. Desfășurarea cercetării

1. Pe suprafața sterilă a obiectului testat, cu suprafața de 10×10 cm², cu dozatorul se aplică suspensia microbiană în cantitate de 0,1 ml și se repartizează uniform, cu o spatulă sterilă, pe toată suprafața pătratului.

2. După uscarea suspensiei microbiene, pe suprafața testată se aplică uniform 1,0 ml soluție dezinfectantă și se repartizează pe suprafața pătratului cu spatula sterilă. Dezinfectantul se folosește în concentrațiile recomandate, conform instrucțiunii de utilizare a preparatului dat.

3. După expoziția, indicată în recomandarea metodică pentru utilizarea dezinfectantului pentru concentrația dată, pe suprafața obiectelor testate, cu dozatorul se aplică câte 1,0 ml soluție de neutralizator și uniform se repartizează pe toată suprafața. Expoziția neutralizatorului este de 1-3 secunde.

4. De pe suprafața obiectului testat se ia lavaj cu tampon uscat steril.

5. Însămânțarea pe cutiile Petri se face imediat, cu același tampon.

6. În paralel cu experiența se fac controalele:

1) Controlul viabilității microorganismelor (însămânțarea culturii microbiene pe mediu de cultură);

2) Controlul sterilității soluției dezinfectante, fără adăugarea culturii (însămânțarea dezinfectantului pe mediu de cultură);

3) Controlul deplinirii neutralizării dezinfectantului (1- în soluția de dezinfectant se adaugă neutralizatorul, 2- în amestecul obținut se adaugă suspensia microbiană, 3- se menține expoziția necesară, 4- se însămânțează soluția pe BPC);

4) Controlul contaminării test-obiectului (după aplicarea suspensiei microbiene pe suprafețe, se ia lavaj cu un tampon steril, cu care ulterior se însămânțează pe mediu de cultură).

5) Controlul sterilității test-obiectului (până la aplicarea suspensiei microbiene se ia lavaj cu tampon steril de pe suprafața test-obiectului, cu însămânțarea ulterioară pe mediu de cultură).

Citirea și evaluarea rezultatelor se efectuează în mod similar cu cel descris în varianta Nr. 1.

2.3. Concluzii la capitolul 2.

1. A fost analizat un număr total de 3870 tulpini de microorganisme, izolate de la 2369 pacienți, internată în IMSP SCTO pe perioada anilor 2009-2010 și 2013-2014. Iar pentru determinarea sensibilității /rezistenței la dezinfectante au fost analizate 50 tulpini de microorganisme.
2. Dat fiind faptul că a fost realizat un studiu transversal integral, criteriile de includere au fost toate microorganismele izolate în perioada de studiu.
3. Metodele și tehnicile de investigație au fost selectate în corespundere cu obiectivele propuse.

3. STRUCTURA ȘI UNELE PARTICULARITĂȚI ETIOLOGICE A AGENȚILOR CAUZALI AI ISPN ÎN STAȚIONARELE DE PROFIL ORTOPEDIE ȘI TRAUMATOLOGIE

3.1. Structura agenților cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie

În rezultatul studiului a 2013 tulpini de microorganisme izolate de la 1280 de pacienți cu infecții septico-purulente nosocomiale din staționările de profil ortopedie și traumatologie, s-a constatat că structura etiologică a acestora este variată și include 19 specii de microorganisme, în majoritate condiționat patogene (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Structura microorganismelor izolate de la pacienți cu ISP în staționările de profil ortopedie și traumatologie

	Microorganisme (specia)	Nr. tulpini izolate	% din grup	% din totalul de tulpini
Microorganisme Grampozitive	<i>Staphylococcus aureus</i>	789	62,02	39,19
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	191	15,02	9,49
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	14	1,10	0,69
	<i>Enterococcus faecalis</i>	257	20,20	12,76
	<i>Enterococcus faecium</i>	20	1,57	1,0
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,07	0,05
	Total Grampozitive	1272	100	63,20
Microorganisme Gramnegative	<i>Escherichia coli</i>	88	12,3	4,40
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	174	24,3	8,64
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,15	0,05
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31	4,33	1,54
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	0,97	0,35
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	215	30,02	10,68
	<i>Proteus vulgaris</i>	52	7,26	2,58
	<i>Proteus mirabilis</i>	20	2,80	1,0
	<i>Citrobacter freundii</i>	39	5,44	1,89
	<i>Citrobacter diversus</i>	87	12,15	4,32
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	0,28	0,1
	Total Gramnegative	716	100,0	35,56
Fungi	<i>Candida albicans</i>	25	100,0	1,24
Total		2013	100,0	100,0

Predomină evident microorganismele grampozitive care constituie 63,2% din totalul de tulpini izolate. În structura microorganismelor grampozitive, ca agenți cauzali în ISP ortopedie și traumatologie, evident predomină microorganismele din genul *Staphylococcus* (78,14%), inclusiv *S. aureus* - 62,02%, *S. epidermidis* - 15,02% și *S. saprophyticus* - 1,10%. Din genul *Enterococcus*,

care constituie 21,77% din numărul total de microorganisme grampozitive, predomină *E. faecalis* - 20,20%, urmat de *E. faecium* - 1,57% , iar *S. pyogenes* - 0,07%.

Din grupul de microorganisme gramnegative, care reprezintă 35,56% din totalul de tulpini izolate de la pacienții cu ISP ortopedie și traumatologie, predomină *P. aeruginosa*, 215 tulpini din 716, ce constituie 30,02% din totalul de microorganisme gramnegative, și *E. aerogenes* - 174 de tulpini sau 24,3%; urmate de *E. coli* - 12,30%, microorganismele de genul *Citrobacter* - 17,59%, *Proteus* - 10,06% și *Klebsiella* - 5,30%.

De la 25 pacienți cu ISP din focarele cu plagi infectate au fost decelați fungii - *C. albicans*, ce constituie 1,24% din totalul de microorganisme.

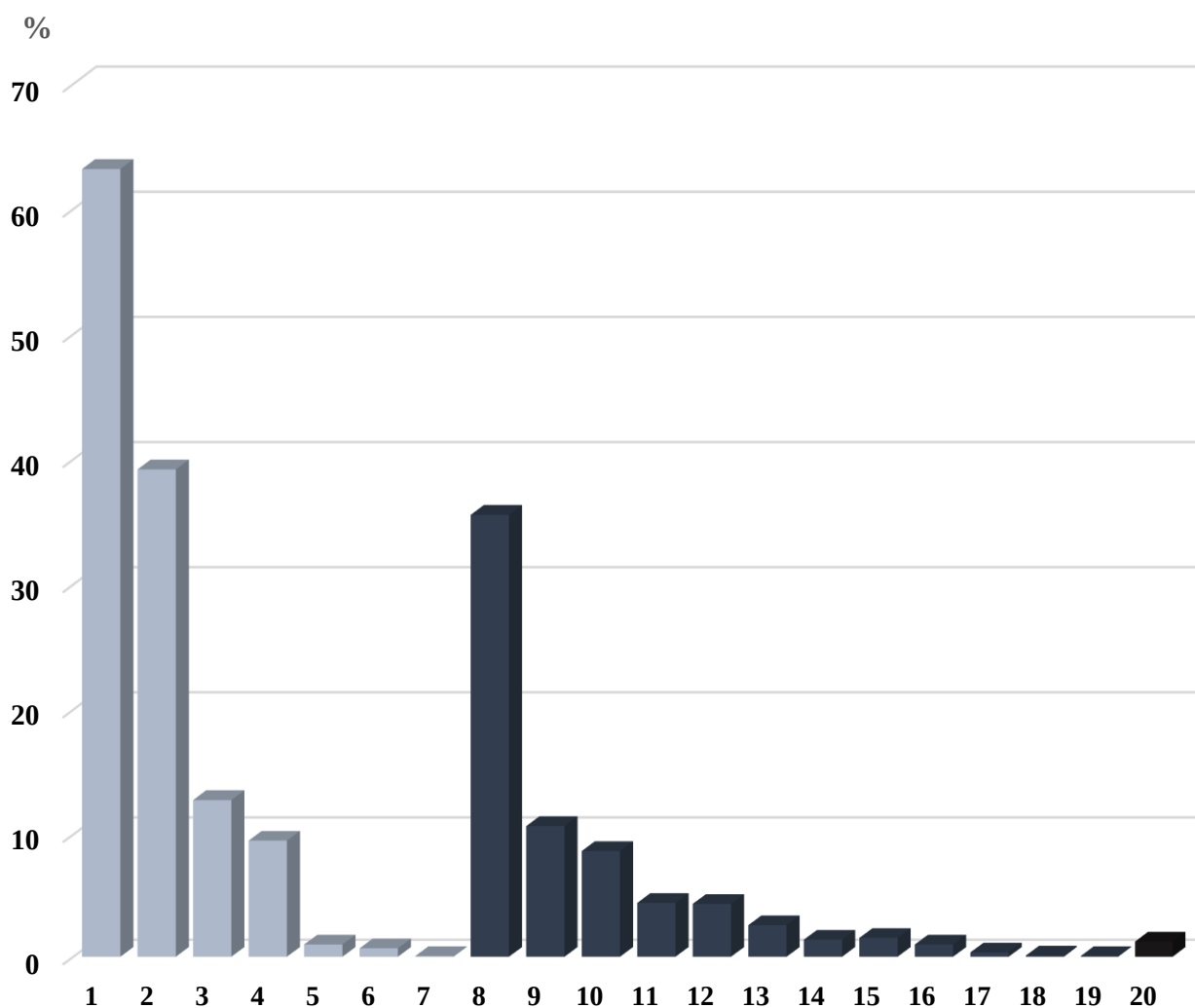


Figura 3.1. Structura etiologică în infecțiile septico-purulente la pacienții de profil ortopedie și traumatologice în funcție de grupul microorganismului și rangul ocupat:

1) Microorganisme grampozitive; 2) *S. aureus*; 3) *E. faecalis*; 4) *S. epidermidis*; 5) *E. faecium*; 6) *S. saprophyticus*; 7) *S. pyogenes*; **8) Microorganisme gramnegative;** 9) *P. aeruginosa*; 10) *E. aerogenes*; 11) *E. coli*; 12) *C. diversus*; 13) *P. vulgaris*; 14) *C. freundii*; 15) *K. pneumoniae*; 16) *P. mirabilis*; 17) *K. oxytoca*; 18) *Acinetobacter*; 19) *E. cloacae*; **20) Fungi** – *C.albicans*

Tabelul 3.2. Structura microorganismelor depistate de la pacienții din staționările de profil ortopedie și traumatologie în funcție de substratul patologic investigat

Tipul microorganismului	indic ii	Substratul patologic investigat						
		Plagă	Mucus n-f	Sînge	Urină	Punctat	Lichid arsură	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	abs	753	30	3	-	2	1	789
	%	38,57	93,75	30,0	-	100,0	50,0	39,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	abs	186	-	5	-	-	-	191
	%	9,52	-	50,0	-	-	-	9,48
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	abs	14	-	-	-	-	-	14
	%	0,05	-	-	-	-	-	0,69
<i>Enterococcus faecium</i>	abs	20	-	-	-	-	-	20
	%	1,02	-	-	-	-	-	0,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	abs	-	1	-	-	-	-	1
	%	-	3,12	-	-	-	-	0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	abs	253	-	-	4	-	-	257
	%	12,96	-	-	26,66	-	-	12,76
Total Grampozitive	abs	1226	31	8	4	2	1	1272
	%	62,75	96,88	80,0	26,67	100,0	50,0	63,19
<i>Escherichia coli</i>	abs	83	-	-	5	-	-	88
	%	4,25	-	-	26,66	-	-	4,37
<i>Enterobacter aerogenes</i>	abs	171	1	-	2	-	-	174
	%	8,76	3,12	-	13,33	-	-	8,65
<i>Enterobacter cloacae</i>	abs	1	-	-	-	-	-	1
	%	0,05	-	-	-	-	-	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	abs	29	-	-	1	-	1	31
	%	1,48	-	-	6,66	-	50,0	1,54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	abs	212	-	2	1	-	-	215
	%	10,86	-	20,0	6,66	-	-	10,68
<i>Proteus vulgaris</i>	abs	52	-	-	-	-	-	52
	%	2,66	-	-	-	-	-	2,58
<i>Proteus mirabilis</i>	abs	20	-	-	-	-	-	20
	%	1,02	-	-	-	-	-	0,1
<i>Citrobacter freundii</i>	abs	39	-	-	-	-	-	39
	%	1,99	-	-	-	-	-	1,93
<i>Citrobacter diversus</i>	abs	87	-	-	-	-	-	87
	%	4,45	-	-	-	-	-	4,32
<i>Klebsiella oxytoca</i>	abs	6	-	-	1	-	-	7
	%	0,3	-	-	6,66	-	-	0,35
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	abs	2	-	-	-	-	-	2
	%	0,1	-	-	-	-	-	0,1
Total Gramnegative	abs	702	1	2	9	-	1	716
	%	35,96	3,12	20,0	60,0	-	50,0	35,56
<i>Candida albicans</i>	abs	24	-	-	1	-	-	25
	%	1,22	-	-	6,66	-	-	1,25
TOTAL	abs	1952	32	10	15	2	2	2013
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Repartizarea tulpinilor izolate în funcție de rangul ocupat (Tabelul 3.1, Figura 3.1) demonstrează faptul că în structura etiologică generală a ISP de profil ortopedie și traumatologie pe primul loc se plasează microorganismele din genul *Staphylococcus*, inclusiv, *S. aureus* – 39,19% și *S. epidermidis* – 12,76%, urmat de *P. aeruginosa* – 10,61%, *E. faecalis* – 9,49%, *E. aerogenes* – 8,64%, *E. coli* – 4,40%, *C. diversus* – 4,32%, *P. vulgaris* – 2,58%, *C. freundii* – 1,89%, *K. pneumoniae* – 1,54%, alte microorganisme 3,46%.

Totodată, analiza rezultatelor investigațiilor bacteriologice în funcție de substratul patologic a constatat, că prelevate din plagă au fost microorganismele grampozitive (62,75%), din sânge – microorganismele grampozitive (80,0%), iar din urină – cele gramnegative (60,0%). Din conținutul de plagă mai frecvent au fost izolate microorganisme din genul *Staphylococcus* (48,14%), din sânge – *S. epidermidis* (50,0%), *P. aeruginosa* (20,0%), din urină – *E. faecalis* (26,66%), *E. coli* (26,66%) (Tabelul 3.2).

În rezultatul investigațiilor bacteriologice a 1280 pacienți cu ISP din staționarul de profil ortopedie și traumatologie au fost depistate 2013 tulpini de diferite specii de microorganisme, fapt ce demonstrează aspectul polietologic al focarelor de infecții septico-purulente (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Distribuția cazurilor de ISP traumatologice conform numărului de tulpini izolate din focarul patologic

	Indicii	Nr.specii de microorganisme depistate de la pacienții cu ISPN					Total
		1	2	3	4	5	
Nr. pacienți	abs	725	390	153	11	1	1280
	%	56,64	30,47	11,95	0,86	0,08	100,0
Nr. tulpini	abs	725	780	459	44	5	2013
	%	36,01	38,74	22,80	2,2	0,25	100,0

Natura monoetiologică a focarelor cu infecții septico-purulente (ISP) a fost stabilită la 725 pacienți, ce constituie 56,64% din persoanele investigate sau 36,01% din tulpinile izolate. La 555 pacienți, ce constituie 43,36% din cei investigați, din focarele septico-purulente au fost izolate de la 2 până la 5 tulpini de microorganisme, în total 1288 tulpini de microorganisme, ce constituie 63,99% din totalul de tulpini izolate. Inclusiv de la 390 pacienți (30,47%) – câte două specii de microorganisme, de la 153 pacienți (11,95%) – câte 3 specii de microorganisme, de la 11 pacienți (0,86%) – din focarele patologice au fost depistate câte 4 specii de microorganisme, și de la un pacient (0,08%) – cinci specii de microorganisme (Tabelul 3.3, Figura 3.2).

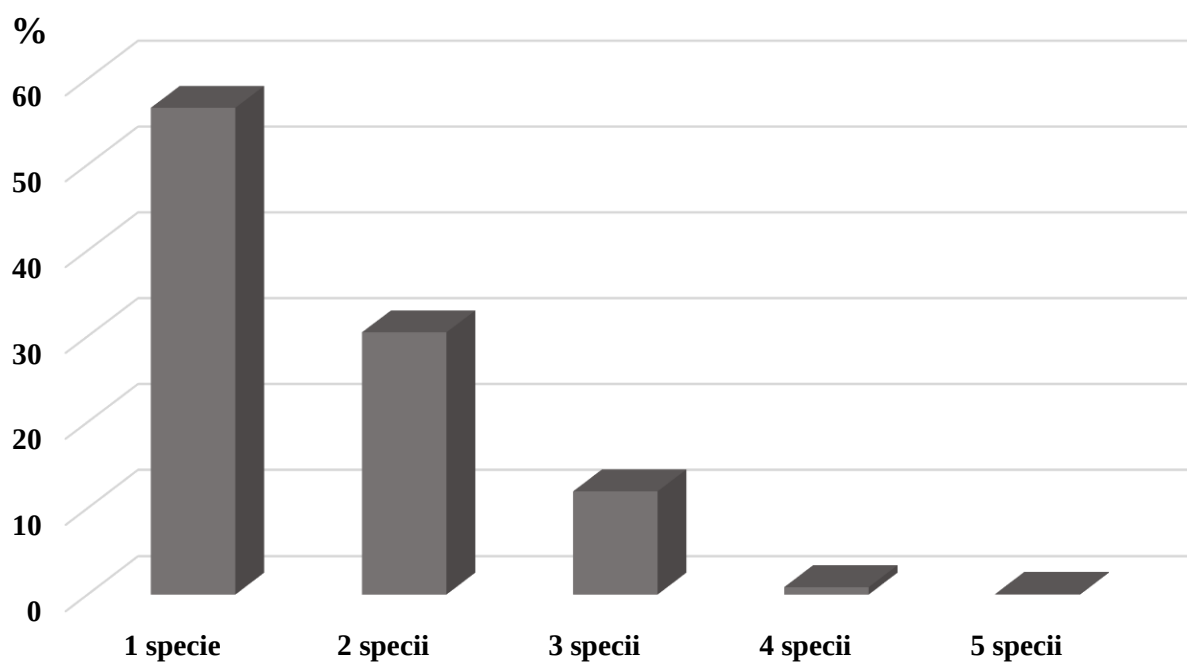


Figura 3.2. Distribuția pacienților cu ISP în funcție de numărul de specii de microorganisme izolate din focarul patologic

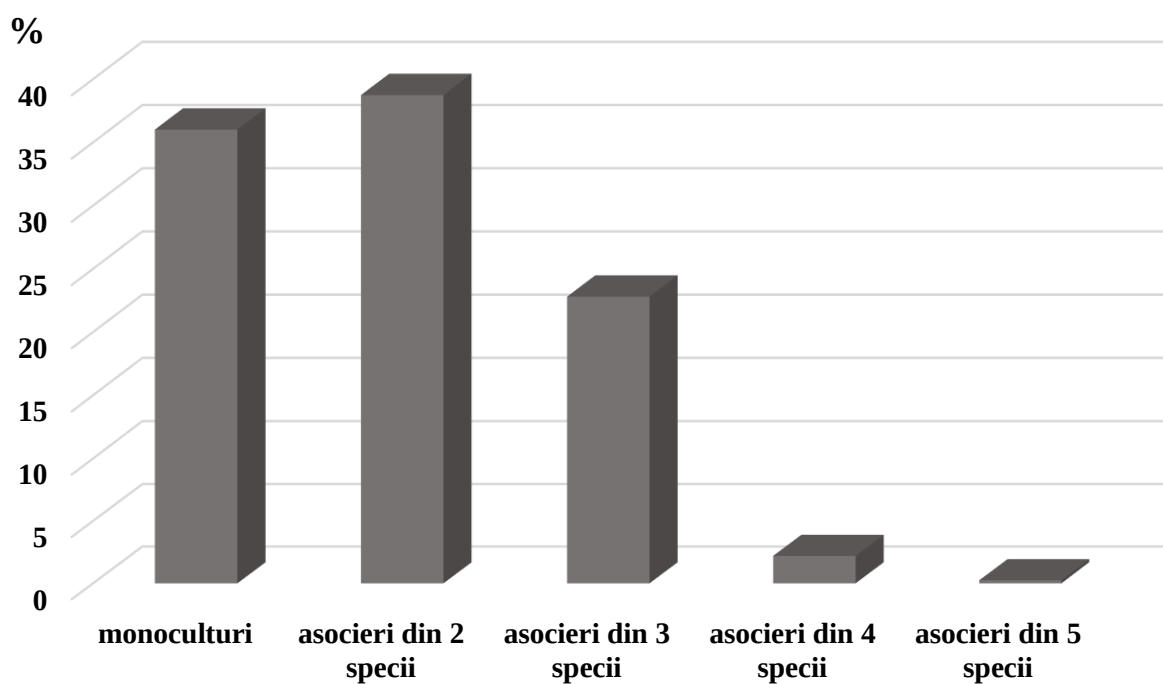


Figura 3.3. Distribuția cazurilor ISP în asocieri conform numărului de tulpini izolate din focarul patologic

Așadar, din totalul de tulpini izolate 36,01% sau dovedit a fi în monocultură, și 63,99% în diverse asocieri, inclusiv 38,74% – asocieri din două specii, 22,80% – asocieri din trei specii, 2,2% – asocieri din patru specii și 0,25% – asocieri din cinci specii (Figura 3.3).

Tabelul 3.4. Speciile de microorganisme predominante în asocieri de culturi

Indici	Agenții cauzali											Total
	Microorganisme grampozitive				Microorganisme gramnegative							
	<i>S. aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S. faecalis</i>	alte	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	alte	
abs	406	69	251	11	140	132	65	95	65	28	26	1288
%	31,52	5,36	19,49	0,85	10,87	10,25	5,05	7,37	5,05	2,17	2,02	100,0
Rang	1	6	2		3	4	7	5	7	8		

Predominante în asocieri s-au dovedit a fi 8 specii de microorganisme, inclusiv din microorganismele grampozitive: *S. aureus* – în 31,52% din focarele patologice, *S. epidermidis* – 5,36%, *E. faecalis* – 19,49%; din microorganismele gramnegative *P. aeruginosa* – 10,87%, *E. aerogenes* – 10,25%, *E. coli* – 5,05%, *Citrobacter spp.* – 7,37%, *Proteus spp.* – 5,05%, *Klebsiella spp.* – 2,02%; alte microorganisme 2,87% (Tabelul 3.4).

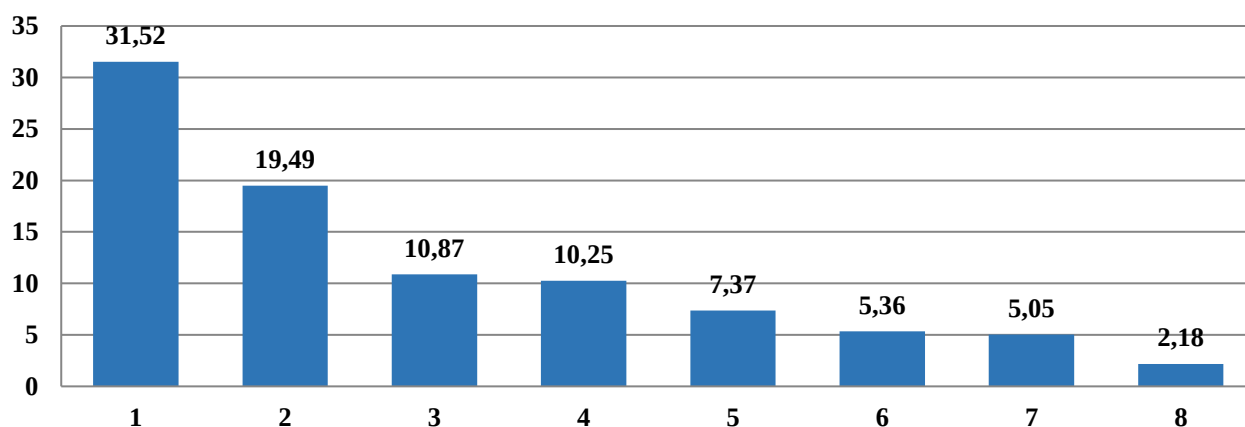


Figura 3.4. Speciile de microorganisme - agenți cauzali în ISP predominante în asocieri, conform rangului ocupat (%): 1- *S. aureus*; 2- *E. faecalis*; 3- *P. aeruginosa*; 4- *E. aerogenes*; 5- *Citrobacter spp.*; 6- *S. epidermidis*; 7- *E. coli* și *Proteus spp.*; 8- *Klebsiella spp.*

Din asocierile constituite din doua tulpini predomină asocierile *S. aureus* + *E. aerogenes* – 15,38%, *S. aureus* + *P. aeruginosa* – 14,35%, *S. aureus* + *E. faecalis* – 9,48%, *S. aureus* + *E. coli* – 8,71%, *S. aureus* + *C. diversus* – 6,92%, *S. aureus* + *P. vulgaris* – 3,58%, *E. faecalis* + *P. aeruginosa* – 3,84%, *E. faecalis* + *E. aerogenes* – 4,61%, *S. epidermidis* + *E. aerogenes* – 4,1%, *S. epidermidis* + *P. aeruginosa* – 3,58%, *E. faecalis* + *P. vulgaris* – 2,05%, *E. faecalis* + *K. pneumoniae* – 1,53%, *S. aureus* + *C. freundii* – 2,82%, *S. aureus* + *P. mirabilis* – 2,3%, *S. aureus* + *K. pneumoniae* – 1,02%. Din 153 de asocierile cu 3 tulpini prevalează asocierile constituite din *S. aureus* + *E. faecalis* + *E. aerogenes* – 17,64%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *P. aeruginosa* – 15,03%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *C. diversus* – 13,07%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *P. vulgaris* – 10,54%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *E. coli* – 7,18%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *K. pneumoniae* – 5,22%, *S. aureus*

+ *E. faecalis* + *C. freundii* – 4,57%, *S. aureus* + *E. faecalis* + *P. mirabilis* - 2,61%, *S. epidermidis* + *E. faecalis* + *E. aerogenes* – 2,61%, *S. aureus* + *P. aeruginosa* + *C. diversus* – 1,96%, *S. aureus* + *P. aeruginosa* + *C. albicans* – 1,96%, *S. aureus* + *P. aeruginosa* + *P. vulgaris* – 1,96%. Asocierile din 4 tulpini, 11 la număr, cuprind 9 variante majoritatea fiind în asociere cu *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* și *C. albicans*.

Variată s-a dovedit a fi structura agenților cauzali și în funcție de profilul secției (Tabelul 3.5). Dominarea grupului de microorganisme grampozitive, a fost constatată, practic, pentru toate staționările de profil ortopedo-traumatologic (Figura 3.5). Numărul maximal de specii au fost izolate de la pacienții internați în secțiile *Chirurgia septică* și secția *Leziuni termice*, a câte 16 specii, de la pacienții din secțiile *Traumatisme și Ortopedie pentru copii și adulți* și secția *Chirurgia mâinii și microchirurgie* – câte 9 specii fiecare, secția *Patologia coloanei vertebrale* - 8 specii, secțiile *Traume multiple* și secția *Patologia articulațiilor mari și endoprotezare* – câte 5 specii. În secția *Chirurgia septică* au fost decelat un număr maximal de tulpini - 1046, ceea ce constituie 51,96% din totalul acestora. Caracteristic pentru secția dată este prevalența microorganismelor grampozitive 68,16% (Figura 3.5). Predomină *S. aureus* (44,45%), *E. faecalis* (12,14%), *S. epidermidis* (9,75%). Cota parte a microorganismelor gramnegative izolate la pacienți în această secție constituie 30,49% din totalul de tulpini, predomină *P. aeruginosa* (7,45%), *E. coli* (5,25%), *Citrobacter* (5,25%), *Proteus* (3,53%), *K. pneumoniae* (0,64%), din totalul de microorganisme. De la pacienții din secția *Leziuni termice*, au fost izolate 859 tulpini ce constituie 42,67% din totalul de tulpini. Deși în această secție deasemenea predomină microorganismele grampozitive, totuși cota parte a lor din totalul de microorganisme este mai mic și constituie 55,64%, inclusiv *S. aureus* (4,22%), *E. faecalis* (14,08%) *S. epidermidis* (7,21%). Totodată este în creștere numărul de tulpini de microorganisme gramnegative cota parte a cărora în totalul de microorganisme constituie 42,02%. Predomină *P. aeruginosa* (15,59%), *Citrobacter* (7,44%), *E. aerogenes* (9,19%), *E. coli* (3,37%), *Proteus* (3,95%), *K. pneumoniae* (1,97%). O răspândire mai largă, care acoperă practic, toate staționările este caracteristică pentru *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* și *E. aerogenes*. Pe când *P. aerogenosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, microorganismele de gen *Proteus* și *Citrobacter* în 90-100% cazuri au fost izolate de la pacienții din secțiile *Leziuni termice* și *Chirurgie septică*.

În secția *Traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți* au fost izolate 33 tulpini, grampozitive – 69,69%. Predomină *S. epidermidis* (42,42%), *S. aureus* (18,18%), *E. faecalis* (6,06%), iar din cele gramnegative 31,25% – *E. aerogenes* (18,18%). În secția *Patologia coloanei vertebrale* predomină *S. aureus* (28,57%), *S. epidermidis* (14,28%) și *E. coli* (19,04%).

Tabelul 3.5. Structura microorganismelor izolate în funcție de secție

Specia micro-organismului	Secțiile IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie								
	indicii	Traum. și ortop. pt copii și adulți	Traume multiple	Leziuni termice	Chirurgia septică	Chirg. mîinii și micro-chirurg.	Patologia coloanei vertebrale	Patolog. artic. mari și endoprot.	Total
<i>S. aureus</i>	abs	6	9	294	465	3	6	6	789
	%	18,18	56,25	34,22	44,45	15,78	28,57	31,57	39,19
<i>S.epidermidis</i>	abs	14	2	62	102	2	3	6	191
	%	42,42	12,5	7,21	9,75	10,52	14,28	31,57	9,48
<i>S.saprophyticus</i>	abs	-	-	1	13	-	-	-	14
	%	-	-	0,11	1,24	-	-	-	0,69
<i>E.faecium</i>	abs	1	-	9	5	4	1	-	20
	%	3,03	-	1,04	0,47	21,05	4,76	-	-
<i>S.pyogenes</i>	abs	-	-	-	1	-	-	-	1
	%	-	-	-	0,09	-	-	-	0,05
<i>E.faecalis</i>	abs	2	-	121	127	3	2	2	257
	%	6,06	-	14,08	12,14	15,78	9,52	10,52	12,76
Total Grampozitive	abs	23	11	487	713	12	12	14	1272
	%	69,69	68,75	55,64	68,16	63,15	57,14	73,68	63,2
<i>E. coli</i>	abs	-	-	29	55	-	4	-	88
	%	-	-	3,37	5,25	-	-	-	-
<i>E. aerogenes</i>	abs	6	3	79	78	2	2	4	174
	%	18,18	18,75	9,19	7,45	10,52	9,52	21,05	8,64
<i>E. cloacae</i>	abs	-	-	-	1	-	-	-	1
	%	-	-	-	0,09	-	-	-	0,05
<i>Kl. pneumoniae</i>	abs	1	-	17	13	-	-	-	31
	%	3,03	-	1,97	1,24	-	-	-	1,54
<i>P. aeruginosa</i>	abs	1	-	134	78	1	1	-	215
	%	3,03	-	15,59	7,45	5,26	4,76	-	10,68
<i>Pr. vulgaris</i>	abs	-	-	26	26	-	-	-	52
	%	-	-	3,02	2,48	-	-	-	2,58
<i>Pr. mirabilis</i>	abs	-	-	8	11	1	-	-	20
	%	-	-	0,93	1,05	5,26	-	-	1,0
<i>C. freundii</i>	abs	1	-	18	20	-	-	-	39
	%	3,03	-	2,09	1,91	-	-	-	1,89
<i>C. diversus</i>	abs	1	2	46	35	1	2	-	87
	%	3,03	12,5	5,35	3,34	5,26	9,52	-	4,32
<i>Kl. oxytoca</i>	abs	-	-	3	2	2	-	-	7
	%	-	-	0,34	0,19	10,52	-	-	0,35
<i>Acinetobacter</i>	abs	-	-	1	-	-	-	1	2
	%	-	-	0,11	-	-	-	5,26	0,1
Total Gramnegative	abs	10	5	361	319	7	9	5	716
	%	30,30	31,25	42,02	30,49	36,84	42,85	26,31	35,56
<i>C. albicans</i>	abs	-	-	11	14	-	-	-	25
	%	-	-	1,28	1,33	-	-	-	1,24
TOTAL	abs	33	16	859	1046	19	21	19	2013
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Din nr total de tulpini	%	1,64	0,79	42,67	51,96	0,94	1,04	0,94	100,0

În secția Chirurgia mâinii și microchirurgie au fost izolate 19 tulpini de microorganisme, grampozitive – 63,15%, dintre care predomină *E. faecium* (21,05%), *S. aureus* și *E. faecalis* a câte 15,78% fiecare, iar din microorganismele gramnegative 36,84% – *E. aerogenes* (10,52%) și *K.oxytoca* (10,52%).

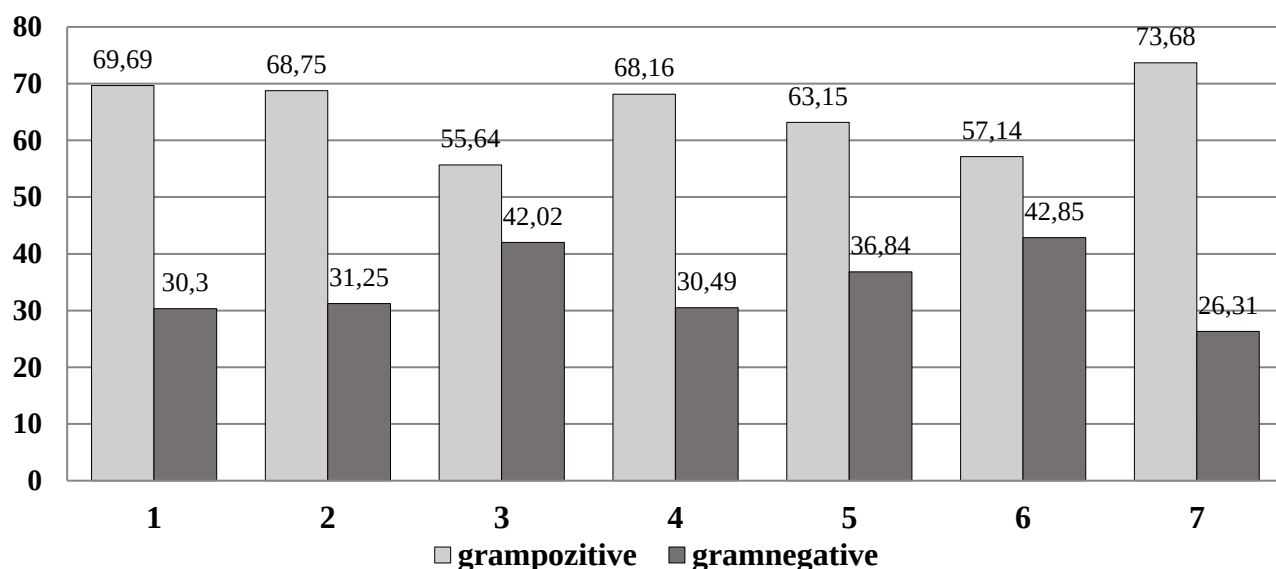


Figura3.5. Structura etiologică în infecțiile septico-purulente la pacienții de profil ortopedie și traumatologice în funcție de tipul staționarului (%):

1-Traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți; 2- Traumatisme multiple; 3- Leziuni termice; 4- Chirurgie septică; 5- Chirurgia mâinii și microchirurgie; 6- Patologia coloanei vertebrale; 7- Patologia articulațiilor mari și endoprotezare.

La fel și în secția *Patologia articulațiilor mari și endoprotezare*, au fost izolate 19 tulpini, grampozitive 73,68% – *S. aureus* și *S. epidermidis* a câte 31,57% fiecare, *E. faecalis* 10,52%, dintre microorganismele gramnegative 26,31% – *E. aerogenes* 21,05%, *Acinetobacter* – 5,26%. Secția *Traume multiple* a înregistrat 16 tulpini, dintre acestea grampozitive 11 (68,75%), inclusiv *S. aureus* 56,25%, *S. epidermidis* 12,5%, iar microorganismele gramnegative 5 (31,25%) tulpini, *E. aerogenes* (18,75%) și *C. diversus* (12,5%). Trebuie remarcat faptul că fungii au fost decelați doar la pacienții internați în secțiile *Leziuni termice* (1,28%) și *Chirurgie septică* (1,33%).

3.2. Particularități în structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționările de profil ortopedie și traumatologie în funcție de categoria de vârstă a pacienților

În rezultatul analizei structurii microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționările de profil ortopedie și traumatologie în funcție de vârsta pacienților s-a constatat că în grupele de vârstă tânără predomină microorganismele grampozitive, cota parte a cărora diminuează odată cu vârsta, de la 74,68% la persoanele de vârstă până la 20 de ani, până la 55,17% la persoanele cu vârsta de la 70 ani în sus. Și invers, în grupele de vârstă înaintată, ca agenți cauzali

în ISP, predomină microorganismele gramnegative și fungii, ponderea cărora crește de la 25,3% și 0,0%, respectiv, la pacienții cu vârstă până la 20 de ani, până la 42,67% și 2,15% respectiv, la pacienții cu vârsta de 70 ani și mai mare (Tabelul 3.6 și 3.6 a, Figura 3.6).

Tabelul 3.6. Structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționările de profil traumatologic în funcție de categoria de vârstă a pacienților

Specia microorgan.	ind icii	Categorია de vârstă (ani)						
		≤20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
<i>S. aureus</i>	abs	39	113	130	120	194	117	76
	%	49,36	49,13	41,66	37,50	38,33	34,92	32,75
<i>S. epidermidis</i>	abs	12	18	31	33	46	36	15
	%	15,18	7,82	9,93	10,34	9,09	10,74	6,46
<i>S. saprophyticus</i>	abs	-	2	3	3	4	2	-
	%	-	0,86	0,96	0,94	0,79	0,59	-
<i>E. faecium</i>	abs	-	3	3	4	6	1	3
	%	-	1,30	0,96	1,25	1,18	0,29	1,29
<i>S. pyogenes</i>	abs	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,19	-	-
<i>E. faecalis</i>	abs	8	20	38	47	64	46	34
	%	10,12	8,69	12,17	14,73	12,64	13,73	14,65
Total m-o gram pozitive	abs	59	156	205	207	315	202	128
	%	74,68	67,82	65,70	64,68	62,25	60,29	55,17
<i>E. coli</i>	abs	6	13	7	16	22	18	6
	%	7,59	5,65	2,24	5,01	4,34	5,37	2,58
<i>E. aerogenes</i>	abs	5	21	20	26	51	31	20
	%	6,32	9,13	6,41	8,15	10,07	9,25	8,62
<i>E. cloacae</i>	abs	-	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	0,43
<i>Kl. pneumoniae</i>	abs	1	3	7	3	8	5	4
	%	1,26	1,30	2,24	0,94	1,58	1,49	1,72
<i>P. aeruginosa</i>	abs	8	26	32	35	61	29	24
	%	10,12	11,30	10,25	10,97	12,05	8,65	10,34
<i>Pr. vulgaris</i>	abs	-	1	3	5	14	14	15
	%	-	0,43	0,96	1,56	2,76	4,17	6,46
<i>Pr. mirabilis</i>	abs	-	-	4	4	3	7	2
	%	-	-	1,28	1,25	0,59	2,08	0,86
<i>C. freundii</i>	abs	-	4	4	10	9	5	7
	%	-	1,73	1,28	3,13	1,77	1,49	3,01
<i>C. diversus</i>	abs	-	6	15	17	14	17	18
	%	-	2,60	4,80	5,32	2,76	5,07	7,75
<i>Kl. oxytoca</i>	abs	-	-	2	1	2	-	2
	%	-	-	0,64	0,31	0,39	-	0,86
<i>Acinetobacter</i>	abs	-	-	-	-	1	1	-
	%	-	-	-	-	0,19	0,29	-
Total m-o gram negative	abs	20	74	94	117	185	127	99
	%	25,3	32,17	33,33	36,67	36,56	37,91	42,67
<i>C. albicans</i>	abs	-	-	3	5	6	6	5
	%	-	-	0,96	1,56	1,18	1,79	2,15

Tabelul 3.6.a. Structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil traumatologic, în funcție de categoria de vârstă

Grupul de microorganisme	indicii	Categorია de vârstă (ani)						
		≤20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
Grampozitive	abs	59	156	205	207	315	202	128
	%	74,68	67,82	67,88	62,91	62,25	60,29	55,17
Gramnegative	abs	20	74	94	117	185	127	99
	%	25,3	32,17	31,13	35,56	36,56	37,91	42,67
Fungi	abs	-	-	3	5	6	6	5
	%	0,0	0,0	0,99	1,51	1,18	1,79	2,15
Total	abs	79	230	302	329	506	335	232
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

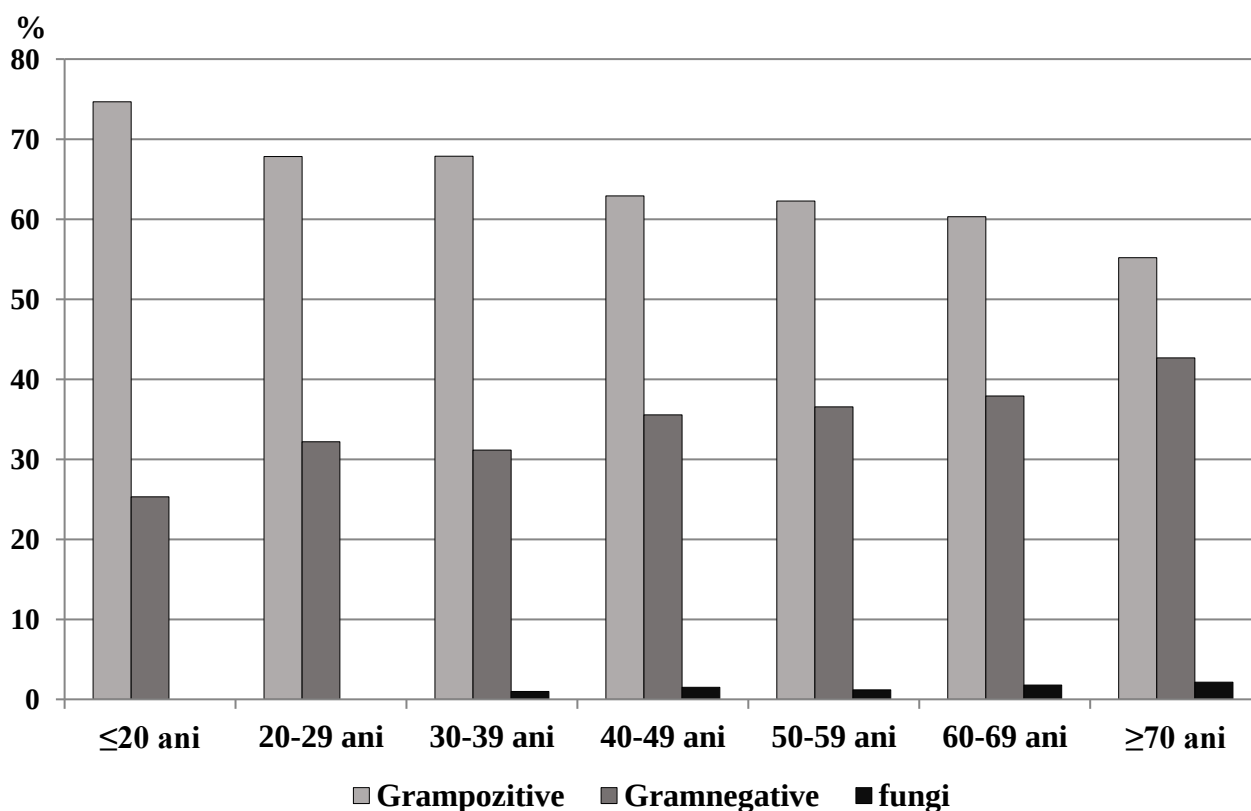


Figura 3.6. Ponderea microorganismelor grampozitive, gramnegative și a fungilor ca agenți cauzali în ISP în staționarele de profil ortopedie și traumatologie în funcție de categoria de vârstă

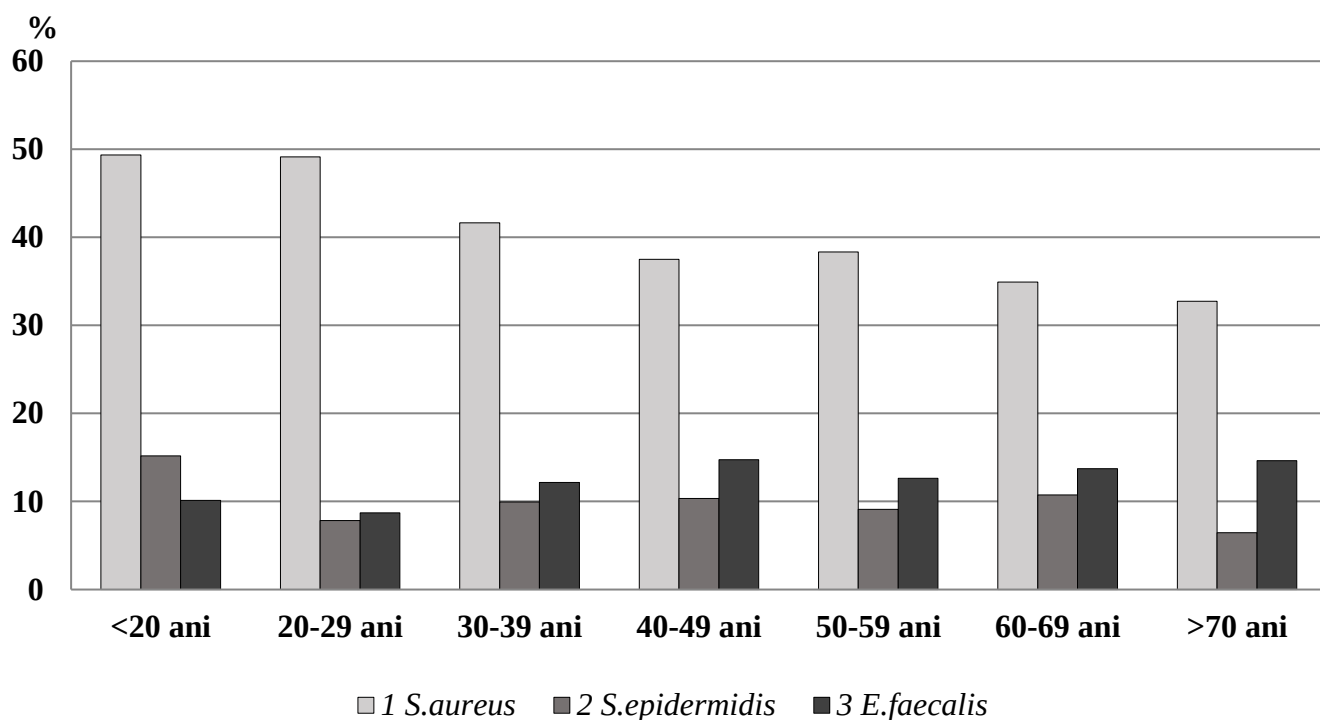


Figura 3.7. Ponderea microorganismelor predominante din grupul grampozitive - *S. aureus* (1), *S. epidermidis* (2), și *E. faecalis* (3) în dezvoltarea ISP, în raport cu vârsta pacienților

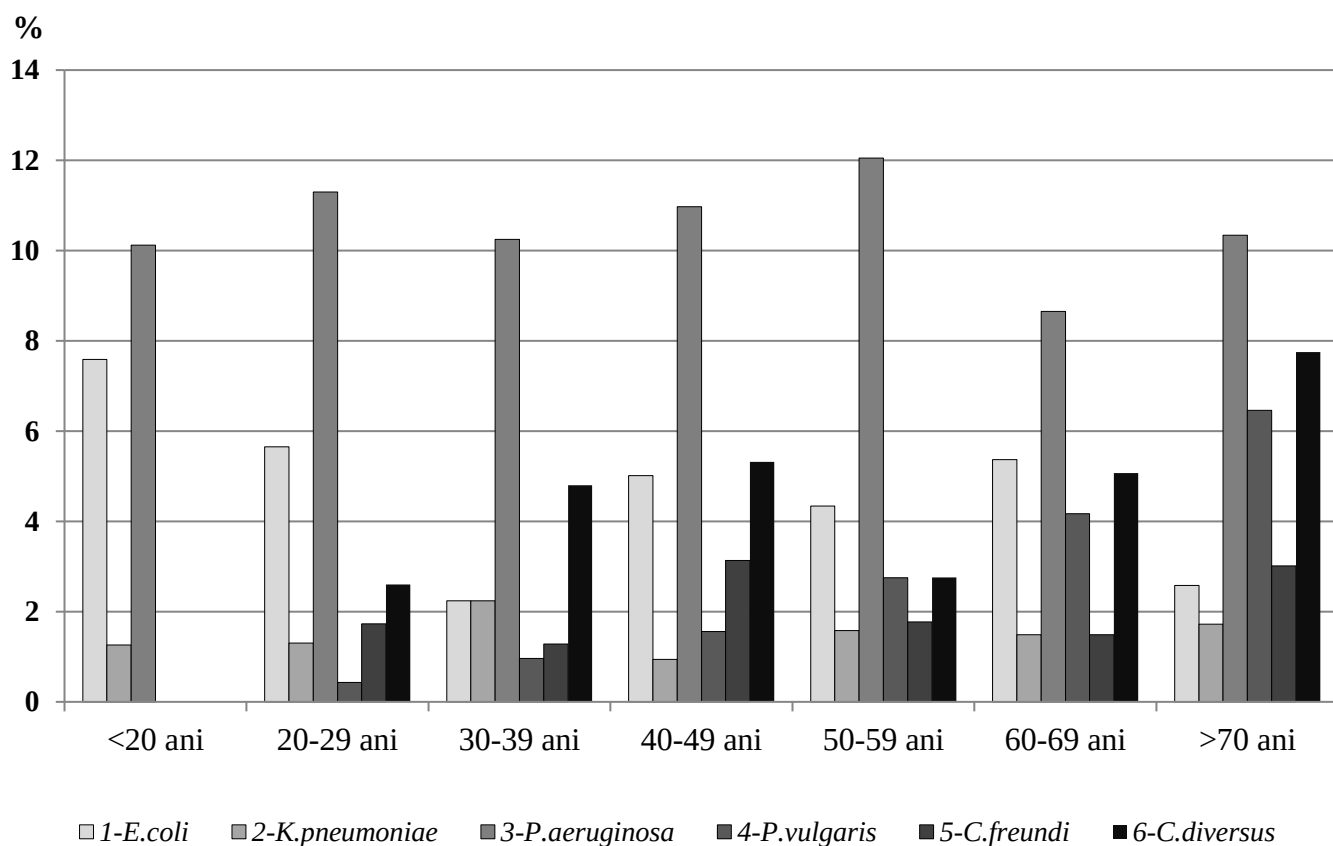


Figura 3.8. Ponderea microorganismelor preponderente din grupul gramnegative (*E. coli* – 1, *K. pneumoniae* – 2, *P. aeruginosa* – 3, *P. vulgaris* – 4, *C. freundii* – 5 și *C. diversus* – 6), în dezvoltarea ISP, în raport cu vârsta pacienților

Tabel 3.7. Frecvența numărului de tulpini izolate din focarele patologice în funcție de categoria de vârstă a pacienților

Nr. tulpini	Indicii	Categoria de vârstă (ani)						
		≤20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
1 tulpină	abs	48	108	114	110	150	130	66
	‰	716,40	620,68	609,62	582,01	474,68	610,32	485,07
2 tulpini	abs	8	40	54	67	112	70	39
	‰	238,80	459,77	346,15	708,99	708,86	657,27	582,08
3 tulpini	abs	5	14	27	21	40	19	27
	‰	223,88	241,37	433,15	333,33	379,74	267,60	604,47
4-5 tulpini	abs	-	-	2	2	3	3	2
	‰	-	-	21,39	63,49	37,97	37,55	59,70
Total pacienți	abs	61	162	197	200	305	200	134
	‰	1179,1	1321,8	1668,4	1693,1	11601,2	1572,7	1723,8

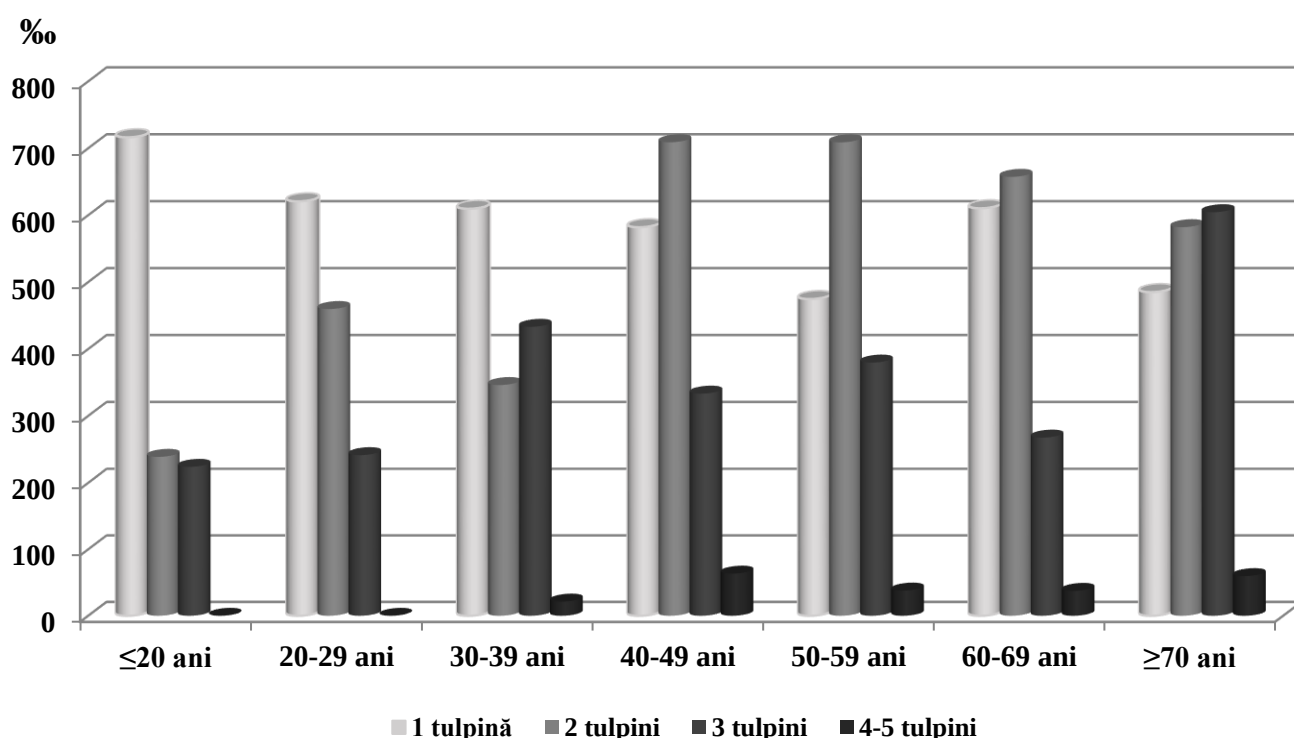


Figura 3.9. Frecvența numărului de tulpini izolate din focarele patologice în funcție de categoria de vârstă, la 1000 de pacienți

Totodată, s-a constatat că în funcție de categoria de vârstă variază și numărul tulpinilor de microorganisme izolate din focarele patologice (Tabelul 3.8). Astfel, la pacienții cu vârstă tânără din focarele patologice au fost izolate preponderent monoculturi de microorganisme, pe când la vârstnici – asocieri din 2-5 tulpini de microorganisme. Acest fenomen este demonstrat cât prin ponderea crescândă a asocierilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISP în raport cu

vârsta, atât și prin calculul la 1000 pacienți în fiecare categorie de vârstă (Tabelul 3.7, Figura 3.9, Figura 3.10).

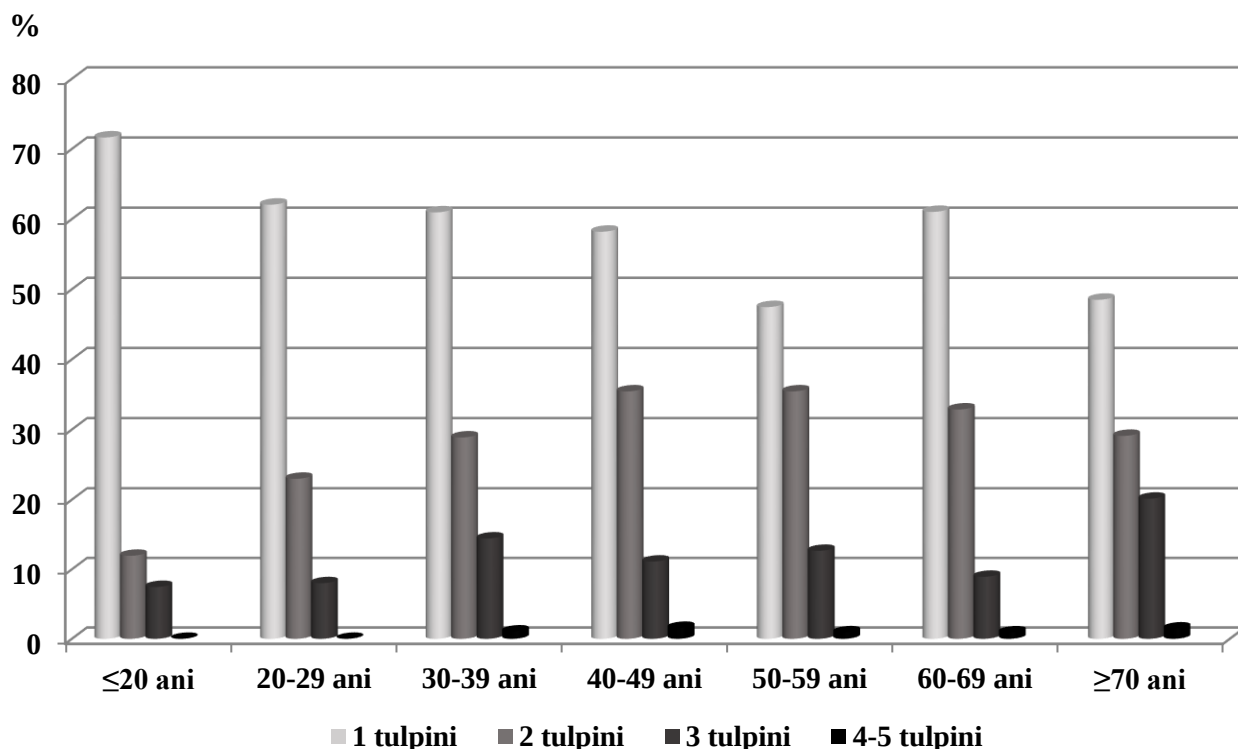


Figura 3.10. Distribuția numărului de tulpini izolate din focarele patologice, în funcție de categoria de vârstă

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 16-39 ani predominant au fost izolate câte o tulpină, ce constituie 1303,7 tulpini la 1000 pacienți. Pe când la pacienții începând cu vârsta de 40 ani și mai mult predomină asocierile din 2-5 tulpini – 1648,3 tulpini la 1000 pacienți, diferența statistică fiind confirmată ($t=3,95$, $p<0,001$). Acest fenomen este demonstrat atât prin ponderea crescândă a asocierilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISP în raport cu vârsta, cât și prin calculul la 1000 pacienți în fiecare categorie de vârstă (Tabelul 3.8, Figura 3.9, Figura 3.10). Astfel, am stabilit că în categoria de vârstă până la 20 de ani, la 1000 pacienți au fost izolate 1179,1 tulpini, din care 716,40 tulpini în monocultură, 238,80 tulpini – în asocieri din 2 microorganisme, 223,88 tulpini – în asocieri din 3 germeni, iar asocieri din 4-5 tulpini nu au fost identificate. Spre deosebire de categoria de vârstă 70 de ani și mai mult, unde la 1000 pacienți au fost izolate 1723,8 tulpini de microorganisme, și anume, în monocultură 485,07 tulpini, în asocieri din 2 germeni – 582,08 tulpini, în asocieri din 3 germeni – 604,47 tulpini, și asocieri din 4-5 specii 59,70 tulpini (Tabelul 3.7). Predominarea cazurilor de ISP la persoanele de vârstă înaintată și numărul sporit de asocieri de microorganisme la acești pacienți, demonstrează rolul imunodeficienței în dezvoltarea infecțiilor nosocomiale.

3.3. Modificări evolutive în structura etiologică a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil traumatologie și ortopedie

Pentru determinarea modificărilor evolutive a structurii agenților cauzali în infecțiile septico-purulente, la pacienții de profil ortopedie și traumatologie, au fost studiate rezultatele investigațiilor bacteriologice efectuate pe parcursul a două perioade, anii 2009-2010 și respectiv 2013-2014, în total 3870 de tulpini de microorganisme. În rezultat s-a constatat că structura etiologică se menține variată, însă cu o creștere de la 18 până la 21 specii de microorganisme, în majoritate condiționat patogene (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Evoluția structurii microorganismelor izolate în spitalul de profil ortopedie și traumatologie

Microorganisme (specia)	Inclusiv, pe perioade					
	Anii 2009-2010			Anii 2013-2014		
	Nr. tulpini izolate	% din grup	% din totalul de tulpini	Nr. tulpini izolate	% din grup	% din totalul de tulpini
<i>Staphylococcus aureus</i>	789	62,03	39,19	644	53,17	34,68
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	191	15,02	9,49	224	18,5	12,06
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	14	1,10	0,69	1	0,09	0,06
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0,0	0,0	6	0,49	0,32
<i>Enterococcus faecalis</i>	257	20,20	12,76	316	26,09	17,01
<i>Enterococcus faecium</i>	20	1,57	1,0	10	0,83	0,54
Altele	1	0,08	0,05	10	0,83	0,54
Total microorg. Gram +	1272	100,0	63,20	1211	100,0	65,21
<i>Escherichia coli</i>	88	12,3	4,40	47	7,30	2,53
<i>Enterobacter aerogenes</i>	174	24,3	8,64	183	28,70	9,86
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31	4,33	1,54	14	2,23	0,75
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	0,97	0,35	6	0,95	0,32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	215	30,02	10,68	196	30,7	10,56
<i>Proteus vulgaris</i>	52	7,26	2,58	32	5,02	1,72
<i>Proteus mirabilis</i>	20	2,80	1,0	59	9,32	3,18
<i>Citrobacter freundii</i>	39	5,44	1,89	20	3,14	1,07
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	87	12,15	4,32	80	12,48	4,31
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	0,28	0,1	0	0	0
Altele	1	0,14	0,05	1	0,16	0,06
Total microorg. Gram -	716	100,0	35,56	638	100	34,36
<i>Candida albicans</i>	25	100,0	1,24	8	100,0	0,43
Total	2013	100,0	100,0	1857	100,0	100,0

În continuare predomină microorganisme grampozitive, cu tendință de majorare a ponderii de la 63,20% în prima perioadă până la 65,21% în a doua perioadă, din totalul de tulpini izolate ($t=1,04$, $p>0,05$) (Figura 3.11.).

În structura microorganismelor grampozitive, ca agenți cauzali în ISP ortopedo-traumatologice, evident predomină microorganismele din genul *Staphylococcus*, 78,14% și 72,25% respectiv, pentru ambele perioade. Pentru perioada anilor 2009-2010: *S. aureus* – 62,02%, *S. epidermidis* – 15,02% și *S. saprophyticus* – 1,10%. În perioada anilor 2013-2014 cota parte a tulpinilor de *S. aureus* este în diminuare cu circa 9% în raport cu perioada anterioară, constituind 53,17%, pe când *S. epidermidis* – 18,50%, ceea ce reprezintă cu 3,48% mai mult decât în perioada precedentă, *S. saprophyticus* – 0,09%, fiind în diminuare cu 1,01% în comparație cu perioada precedentă. Din genul *Enterococcus*, care în anii 2009-2010 constituia 21,77% din numărul total de microorganisme grampozitive, predomină *E. faecalis* – 20,20%, urmat de *E. faecium* – 1,57%. Pentru perioada următoare de studiu, anii 2013-2014, genul *Enterococcus* a constituit 26,93% din numărul total de microorganisme grampozitive, deci cu 5,16% mai mult, majorare parvenită din contul *E. faecalis* – 26,09% ceea ce reprezintă cu 5,89% mai mult față de perioada anterioară, iar *E. faecium* – 0,84%, prin urmare în diminuare cu 0,73%. La grupul “alte microorganisme grampozitive”, aparțin tulpinile de *S. pyogenes* 0,49% fiind cu 0,42% mai mult față de perioada anterioară și *S. arlettae* – 0,33%, dar care nu s-a depistat în perioada anilor 2009-2010.

Grupul de microorganisme gramnegative, ponderea cărora în anii 2009-2010 constituia 35,56%, din totalul de tulpini izolate, este în ușoară diminuare cu 1,20%, constituind 34,36% pentru anii 2013-2014. Pentru ambele perioade este caracteristică predominarea *P. aeruginosa* 30,02% și respectiv 30,70%, din totalul de microorganisme gramnegative și *E. aerogenes* - 24,30% și, respectiv, 28,70%, deci în creștere cu 4,40% față de perioada anterioară. Urmează *E. coli* cu 12,30% și respectiv 7,30% – ceea ce denotă o descreștere cu 5,0% față de prima perioadă; microorganismele din genul *Citrobacter* – 17,59%, și respectiv 15,62% din totalul de microorganisme gramnegative - fiind în descreștere cu 1,97% față de perioada precedentă, și anume din contul micșorării ponderii tulpinilor de *C. freundii* cu 2,30%; genul *Proteus* – 10,06% și respectiv 14,34% din totalul de microorganisme gramnegative - prin urmare constatăm o majorare cu 4,28% raportînd la perioada precedentă, și anume prin sporirea ratei tulpinilor de *P. mirabilis* cu 6,52%, în timp ce tulpinile de *P. vulgaris* s-au redus cu 2,24% comparativ cu perioada predecesoare; și genul *Klebsiella* – 5,30% și respectiv 3,18% fiind în descreștere cu 2,12%, datorată diminuării tulpinilor de *K. pneumoniae* cu 2,1% comparativ cu prima perioadă luată în studiu. La grupul “alte microorganisme gramnegative”, aparțin tulpinile de *E. cloacae* izolat în prima perioadă (0,14%) și *S. marcescens* izolat în cea de-a doua perioadă (0,16%) (tabel 3.8 și Figura 3.11). Ponderea fungilor – *C. albicans* izolați de la pacienții cu ISP, s-a redus cu 0,81%, de la 1,24% în anii 2009-2010 până la 0,43% din totalul de microorganisme, în anii 2013-2014.

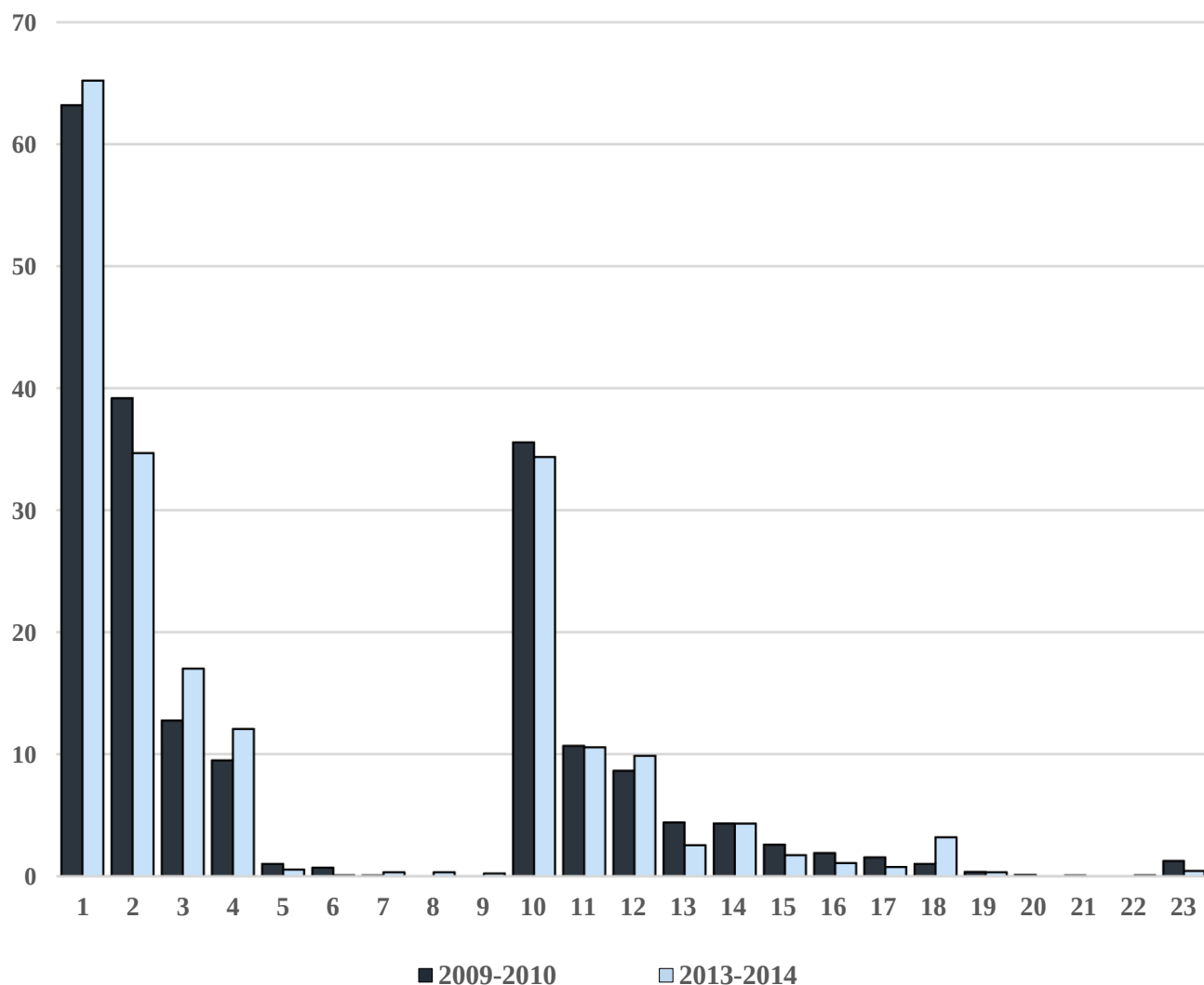


Figura 3.11. Structura etiologică în ISP de profil traumatologie și ortopedie în funcție de grupul microorganismului și rangul ocupat, pe perioade de studiu (%):

1) Microorganisme grampozitive; 2) *S. aureus*; 3) *E. faecalis*; 4) *S. epidermidis*; 5) *E. faecium*; 6) *S. saprophyticus*; 7) *S. pyogenes*; 8) *S. haemolyticus*; 9) *S. arlettae*; **10) Microorganisme gramnegative;** 11) *P. aeruginosa*; 12) *E. aerogenes*; 13) *E. coli*; 14) *C. diversus*; 15) *P. vulgaris*; 16) *C. freundii*; 17) *K. pneumoniae*; 18) *P. mirabilis*; 19) *K. oxytoca*; 20) *Acinetobacter*; 21) *E. cloacae*; 22) *Serratia* **23) Fungi** – *C. albicans*.

Prezintă interes atât epidemiologic cât și clinic evoluția numărului de tulpini de microorganisme izolate din focarele patologice în asocieri sau monoculturi. Pe parcursul anilor 2009-2010 și 2013-2014 au fost izolate 2013 și respectiv 1857 tulpini de microorganisme de la 1280 și respectiv 1089 de pacienți, numărul mediu de tulpini izolate de la un pacient constituind 1,57 și respectiv 1,71, fapt ce demonstrează atât aspectul polietologic al focarelor de infecții septico-purulente, cât și sporirea numărului de pacienți cu ISPN afectați prin asocieri de microorganisme (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Distribuția cazurilor de infecții septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie conform numărului de tulpini izolate din focarul patologic, pe perioade

Nr. speciilor de microorganisme depistate de la pacienții cu ISPN	Nr. pacienți				Nr. tulpini			
	I perioadă		II perioadă		I perioadă		II perioadă	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	725	56,64	526	48,30	725	36,01	526	28,33
2	390	30,47	372	34,16	780	38,74	744	40,06
3	153	11,95	178	16,35	459	22,80	534	28,76
4	11	0,86	12	1,10	44	2,2	48	2,58
5	1	0,08	1	0,09	5	0,25	5	0,27
Total	1280	100,0	1089	100,0	2013	100,0	1857	100,0

Notă: I perioadă – anii 2009-2010, II perioadă – anii 2013-2014

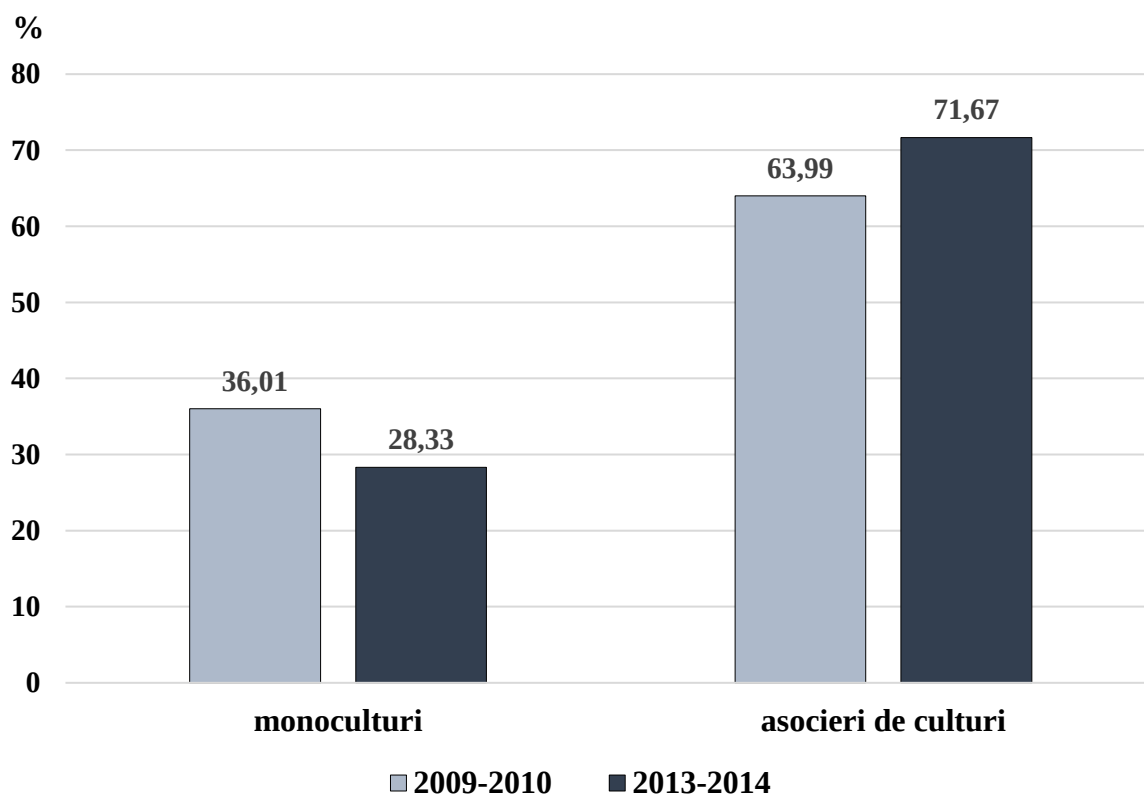


Figura 3.12. Distribuția pacienților cu ISP de profil traumatologie și ortopedopedie cu monoculturi și asocieri de culturi, pe perioade de studiu

Totodată, reieșind din Tabelul 3.10 natura monoetiologică a focarelor cu infecții septico-purulente, în dinamică multianuală, este în diminuare, de la 56,64% din pacienții investigați sau 36,01% din tulpinile izolate - în 2009-2010, până la 48,30% din pacienți sau 28,33% din tulpinile izolate - în anii 2013-2014, fiind confirmată diferența statistică ($t=2,89$, $p<0,01$). Și invers,

constatăm o sporire a aspectului polietilogic. Astfel, de la 555 pacienți, ce constituie 43,36% din cei investigați, din focarele septico-purulente au fost izolate de la 2 până la 5 tulpini de microorganisme, în total 1288 tulpini de microorganisme, ce constituie 63,99% din totalul de tulpini izolate. În perioada următoare, anii 2013-2014, de la 563 pacienți, ce constituie 51,70% din cei investigați, din focarele septico-purulente au fost izolate asocieri din 2-5 tulpini de microorganisme, numărul total de tulpini constituie 1331 sau 71,67% din totalul de tulpini izolate ($t=2,89$, $p<0,01$) (Tabelul 3.9, Figura 3.12, 3.13). Așadar, în a doua perioadă acest indicator s-a majorat cu 8,34% a numărului de pacienți cu asocieri de microorganisme în focarele patologice, și cu 7,68% a numărului de microorganisme izolate în asocieri. Inclusiv, câte două specii de microorganisme de la 390 (30,47%) și respectiv 372 (34,16%) pacienți – sporind cu 3,75% în cea de-a doua perioadă; câte 3 specii de microorganisme de la 153 (11,95%) și respectiv 178 (16,35%) pacienți - fiind în creștere cu 4,43%; câte 4 specii de microorganisme de la 11 (0,86%) și respectiv 12 (1,10%) pacienți – cu o majorare de doar 0,24%, și cinci specii de microorganisme de la câte un pacient pentru ambele perioade luate în studiu (Tabelul 3.9, Figura 3.14).

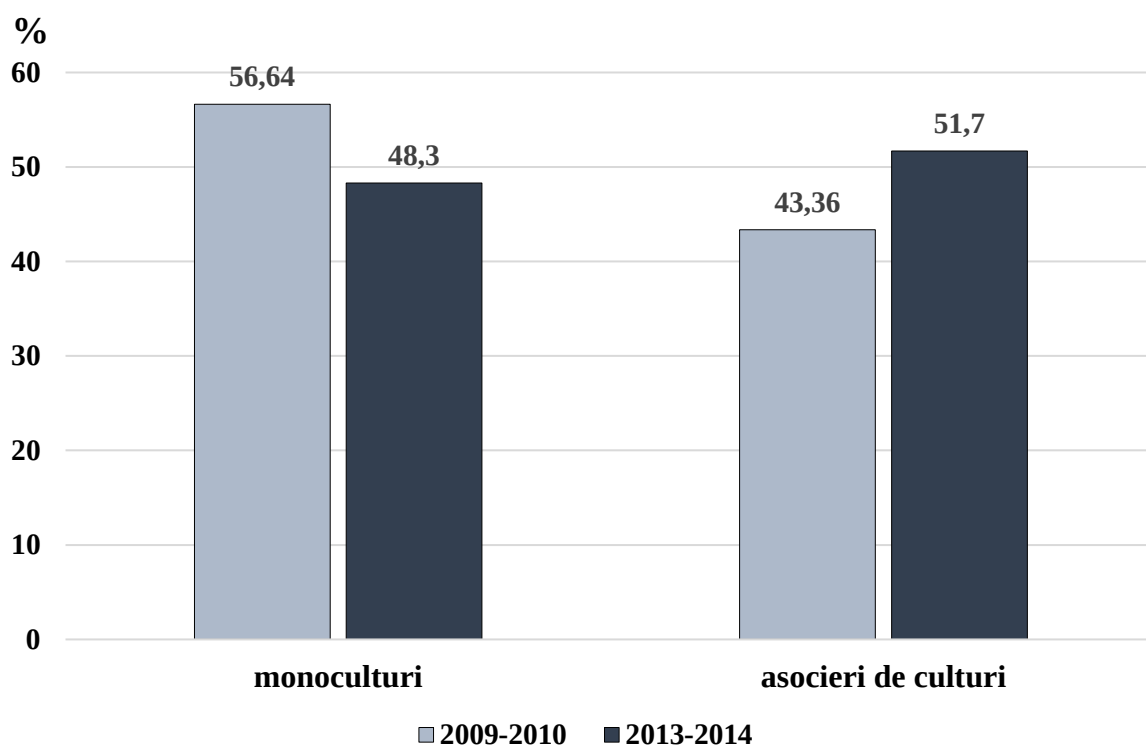


Figura 3.13. Evoluția numărului de tulpini izolate de la pacienții cu ISPN în monoculturi și asocieri de culturi

Prin urmare, din totalul de tulpini izolate 63,99% (anii 2009-2010) și respectiv 71,67% (anii 2013-2014) s-au dovedit a fi în diverse asocieri ($t=2,75$, $p<0,01$), inclusiv 38,74% și respectiv 40,06% - asocieri din două specii – cu 1,32% mai mult în cea de-a doua perioadă; 22,80% și respectiv 28,76% - asocieri din trei specii – sporind cu 5,95% față de etapa predecesoare; 2,2% și respectiv

2,58% – asocieri din patru specii – mai mult cu 0,38%; și 0,25% și respectiv 0,27% - asocieri din cinci specii (Tabelul 3.9, Figura 3.15).

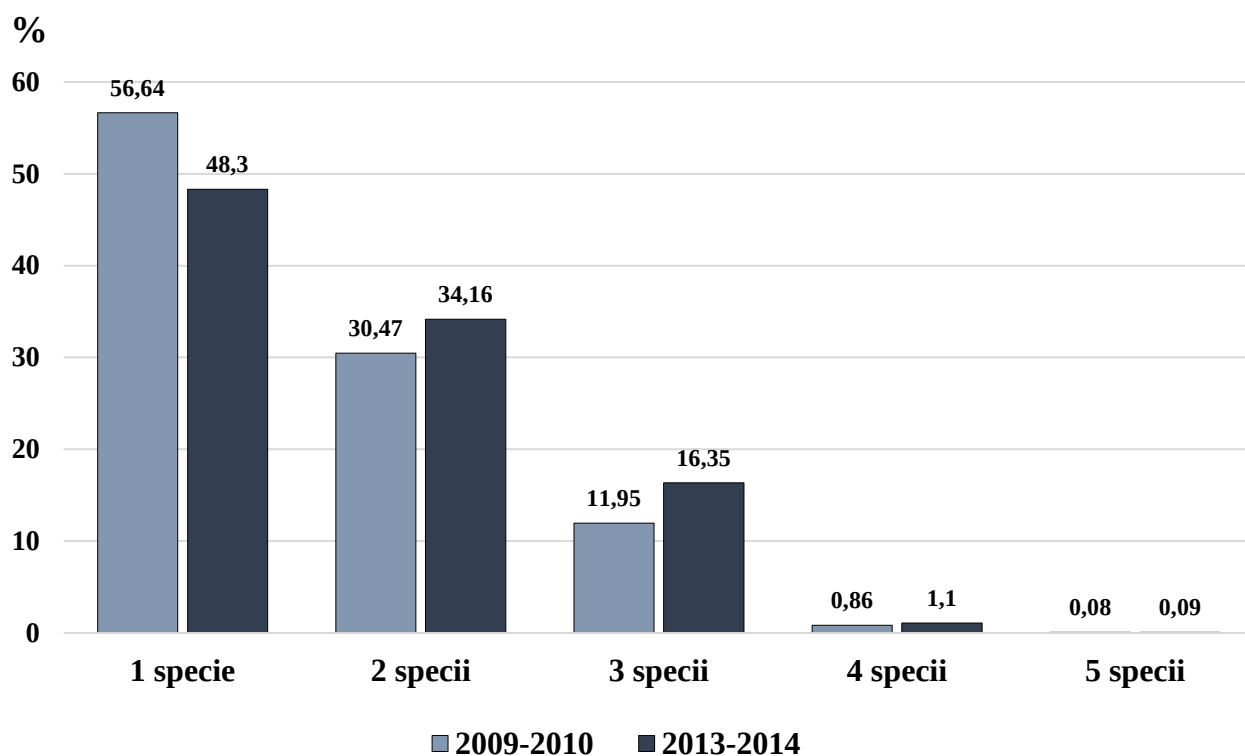


Figura 3.14. Distribuția pacienților cu ISP în funcție de numărul de specii de microorganisme izolate din focarul patologic, pe perioade

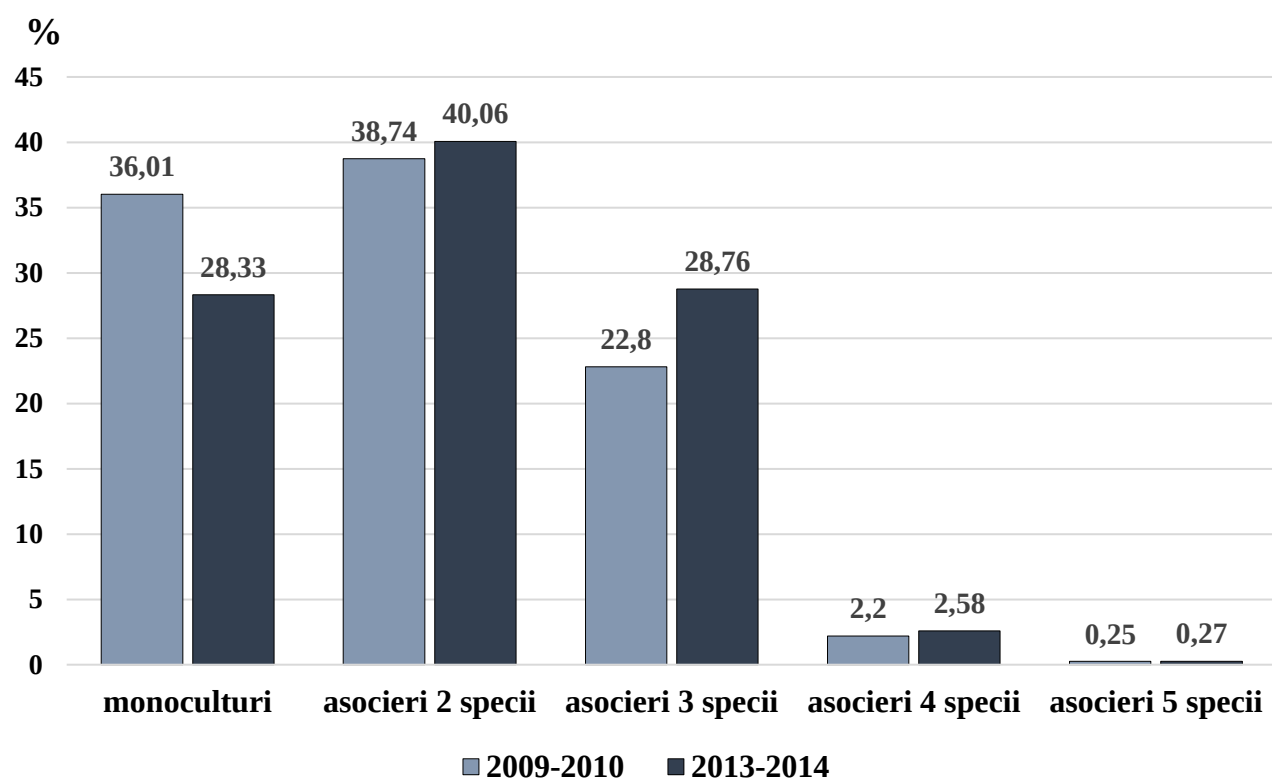


Figura 3.15. Distribuția comparativă a cazurilor de ISP conform numărului de tulpini izolate din focarul patologic, pe perioade

Tabelul 3.10. Speciile de microorganisme predominante în asocieri ca agenți cauzali în ISP traumatologice

Anii	Agenții cauzali												Total
	Microorganisme grampozitive					Microorganisme gramnegative							
	Indicii	S. <i>aureus</i>	S. <i>epi</i> <i>derm</i> <i>idis</i>	S. <i>faeca</i> <i>lis</i>	alte	P. <i>aerug</i> <i>inosa</i>	E. <i>aerog</i> <i>enes</i>	E. <i>coli</i>	Citrob <i>acter</i>	Pro <i>teus</i>	Kleb <i>siell</i> <i>a</i>	alte	
2009-2010	abs	406	69	251	11	140	132	65	95	65	28	26	1288
	%	31,52	5,36	19,49	0,85	10,87	10,24	5,05	7,37	5,05	2,18	2,02	100,0
	Rang ul	1	6	2		3	4	7	5	7	8		
2013-2014	abs	391	122	292	16	150	143	39	85	72	12	7	1329
	%	29,42	9,18	21,97	1,20	11,29	10,76	2,93	6,40	5,42	0,90	0,53	100,0
	Rang ul	1	5	2		3	4	8	6	7	9		

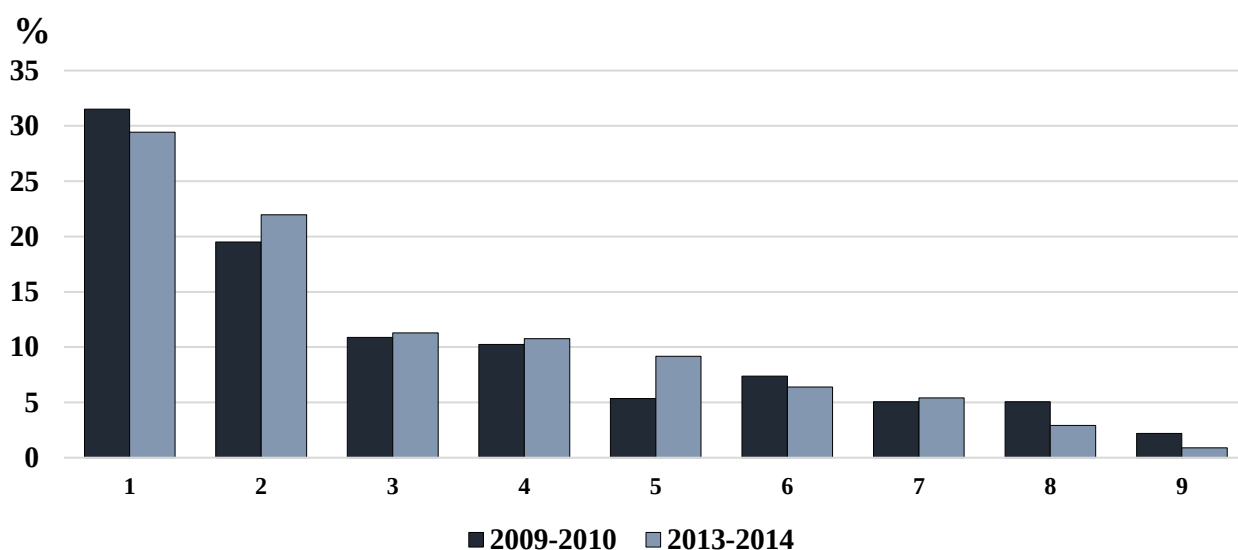


Figura 3.16. Speciile de microorganisme predominante în asocieri ca agenți cauzali în ISP traumatologice, conform rangului ocupat, pe perioade:

1) *S.aureus*; 2) *E. faecalis*; 3) *P. aeruginosa*; 4) *E. aerogenes*; 5) *S. epidermidis*; 6) *Citrobacter*; 7) *Proteus*; 8) *E. coli*; 9) *Klebsiella*, pe perioade.

Pentru ambele perioade luate în studiu, predominante în asocieri s-au dovedit a fi 9 specii de microorganisme, inclusiv din microorganismele grampozitive: *S. aureus* – în 31,52% și respectiv 29,42% din focarele patologice, care este în scădere cu 2,1% față de perioada anterioară ($t=0,64$, $p>0,05$), *E. faecalis* – 19,49% și respectiv 21,97%, cu 2,48% mai mult față de perioada precedentă ($t=0,71$, $p>0,05$), și *S. epidermidis* – 5,36% și respectiv 9,18%, deci cu 3,82% mai mult

față de perioada predecesoare ($t=1,01$, $p>0,05$). Din microorganismele gramnegative *P. aeruginosa* – 10,87% și respectiv 11,29% – în descreștere cu 0,42% ($t=0,11$, $p>0,05$), *E. aerogenes* – 10,25% și respectiv 10,76% – în creștere cu 0,51% ($t=0,13$, $p>0,05$), *E. coli* – 5,05% și respectiv 2,93% - majorându-se cu 2,12% ($t=0,55$, $p>0,05$), *Citrobacter* – 7,37% și respectiv 6,40% – în diminuare cu 0,97% ($t=0,25$, $p>0,05$), *Proteus* – 5,05% și respectiv 5,42% ($t=0,09$, $p>0,05$), *Klebsiella* – 2,18% și respectiv 0,90% – în scădere cu 1,28% ($t=0,31$, $p>0,05$); alte microorganisme 2,87% și respectiv 1,73% (Tabelul 3.10, Figura 3.16). Prin urmare, a crescut ponderea *E. faecalis*, *S. epidermidis* – tulpini identificate în diverse tipuri de asocieri, și invers, *S. aureus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* – sînt microorganisme ponderea cărora s-a micșorat în asocieri de culturi.

3.4. Concluzii la capitolul 3.

1. Patologia septico-purulentă în staționarele de profil ortopedie și traumatologice poartă un caracter polietilogic, atât la general, cât și în focarele de infecție la pacienți. Predomină microorganismele gram-pozitive (63,19%) în comparație cu microorganismele Gram-negative (35,56%).
2. Aproximativ la jumătate din pacienții cu ISP (43,35%) infecția este cauzată de asocieri de culturi, ceea ce agravează mult decursul bolii și îngreunează tratamentul.
3. În grupele de vîrstă tînăra predomină microorganismele grampozitive, iar în cele de vîrstă înaintată, domină microorganismele gramnegative și fungii. La fel, în funcție de vîrstă variază și numărul tulpinilor de microorganisme izolate din focarele patologice. La pacienții cu vîrstă tînăra ISP sunt cauzate preponderent de monoculturi de microorganisme, pe cînd la vîrstnici - asocieri din 2-5 tulpini de microorganisme, preponderent gramnegative.
4. În dinamică multianuală are loc diminuarea ponderii pacienților cu monoculturi, și invers o sporire a cazurilor de îmbolnăviri prin asocieri de culturi.

4. REZISTENȚA/SENSIBILITATEA MICROORGANISMELOR IZOLATE DE LA PACIENȚII CU ISP ÎN STAȚIONARELE DE PROFIL ORTOPEDIE ȘI TRAUMATOLOGIE FAȚĂ DE ANTIBIOTICE ȘI DEZINFECTANTE.

4.1. Sensibilitatea/rezistența generală a agenților cauzali în ISPN de profil ortopedie și traumatologie

În rezultatul analizei antibioticogramelor a 2013 tulpini de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil ortopedie și traumatologie, pe parcursul anilor 2009 – 2010, s-a constatat o prevalare a tulpinilor rezistente față de antibiotice. Numărul total de probe de testare la antibiotice la care au fost supuse cele 2013 tulpini izolate a constituit 28232, din care în 14072 probe, ce constituie 49,84%, tulpinile izolate au manifestat sensibilitate, iar în 14160 probe, ce reprezintă 50,16% – rezistență față de antibiotice (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Sensibilitatea/rezistența la antibiotice microorganismelor izolate de la pacienți cu ISP în staționarul de profil ortopedie și traumatologie

Grupul	Specia	Nr. tulpini decelelate	Nr. testări la antibiot	inclusiv			
				sensibile		rezistente	
				abs	%	abs	% (95% C.I.)
Microorganisme Grampozitive	<i>S. aureus</i>	789	11660	6820	58,50	4840	41,50 (40,61-42,41)
	<i>S. epidermidis</i>	191	2775	1355	48,82	1420	51,18 (49,29-53,04)
	<i>S. saprophyticus</i>	14	171	84	49,12	87	50,88 (43,13-58,58)
	<i>E. faecalis</i>	257	3682	1668	45,30	2014	54,70 (53,07-56,31)
	<i>E. faecium</i>	20	374	89	23,80	285	76,20 (71,55-80,43)
	<i>S. pyogenes</i>	1	13	9	69,24	4	69,24 (9,09-61,42)
Total Grampozitive		1272	18586	10020	53,91	8566	46,09 (45,36-46,80)
Microorganisme Gramnegative	<i>E. coli</i>	88	1192	632	53,02	560	46,98 (44,11-49,85)
	<i>E. aerogenes</i>	174	2329	1007	43,24	1322	56,76 (54,72-58,78)
	<i>E. clocae</i>	1	14	4	28,57	10	71,43 (41,89-91,61)
	<i>Kl. pneumonie</i>	31	423	150	35,46	273	64,54 (59,77-69,10)
	<i>Ps. aeruginosa</i>	215	2823	1051	37,22	1772	62,78 (60,95-64,55)
	<i>P. vulgaris</i>	52	668	319	47,75	349	52,25 (48,38-56,09)
	<i>P. mirabilis</i>	20	261	118	45,22	143	54,78 (48,53-60,93)
	<i>C. freundii</i>	39	518	280	54,05	238	45,95 (41,59-50,34)
	<i>C. diversus</i>	87	1221	430	35,22	791	64,78 (62,02-67,46)
	<i>Kl. oxytoca</i>	7	94	52	55,32	42	44,68 (34,41-55,29)
	<i>Acinetobacter</i>	2	28	4	14,28	24	85,72 (67,33-95,96)
Total Gramnegative		716	9571	4047	42,28	5524	57,72 (56,71-58,70)
Fungi	<i>C. albicans</i>	25	75	5	6,67	70	93,33 (85,12-97,80)
Total		2013	28232	14072	49,84	14160	50,16 (49,57-50,74)

Un grad de rezistență mai înalt față de antibiotice s-a constatat la microorganismele gramnegative, în 57,72% din probe, pe când sensibilitate – doar în 42,28% din probe. Microorganismele grampozitive, invers, au manifestat sensibilitate în 53,91% din probe și rezistența – în 46,09% probe.

O situație mai gravă se atestă în cazul fungilor (*C. albicans*). Aceste tulpini au manifestat rezistență față de antibiotice în 93,33% din probe, și numai în 6,67% – sensibilitate (Tabelul 4.1, Figura 4.1).

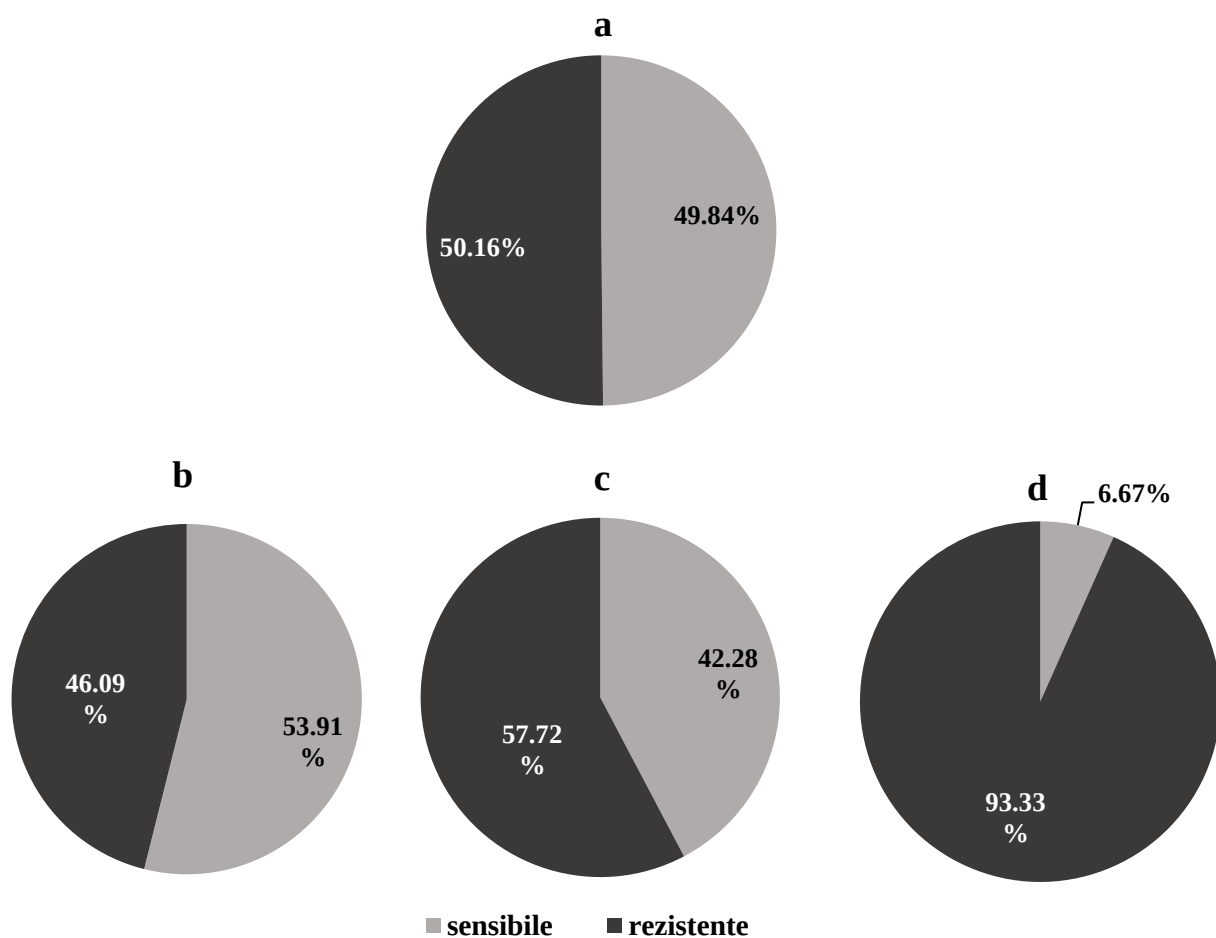


Figura 4.1. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP în staționarele de profil ortopedie și traumatologie:

a) generală; b) microorganisme grampozitive; c) microorganisme gramnegative; d) fungi

Un element important pentru practica medicală este cunoașterea spectrului de sensibilitate/rezistență în funcție de specia microorganismelor. Conform datelor obținute (Tabelul 4.1), s-a constatat că din grupul microorganismelor grampozitive, sensibilitate mai înaltă față de antibiotice se observă la tulpinile din genul *Staphylococcus*, inclusiv, tulpinile de *S.aureus*, în 58,50% probe, au manifestat sensibilitate la diferite antibiotice, cele de *S.saprophyticus* – în

49,12% și cele de *S.epidermidis* – în 48,82% probe. Și viceversa, rezistență față de antibiotice tulpinile date au manifestat în 41,50%, 50,88 și 51,18% probe, respectiv. Prin urmare, din acest grup de microorganisme o rezistență sporită față de antibiotice manifestă *S. epidermidis*. Din microorganismele de gen *Enterococcus* rezistență ridicată față de antibiotice au manifestat tulpinile de *E. faecalis* (54,7%) și tulpinile de *E. faecium* – 76,20% probe (Figura 4.2 A).

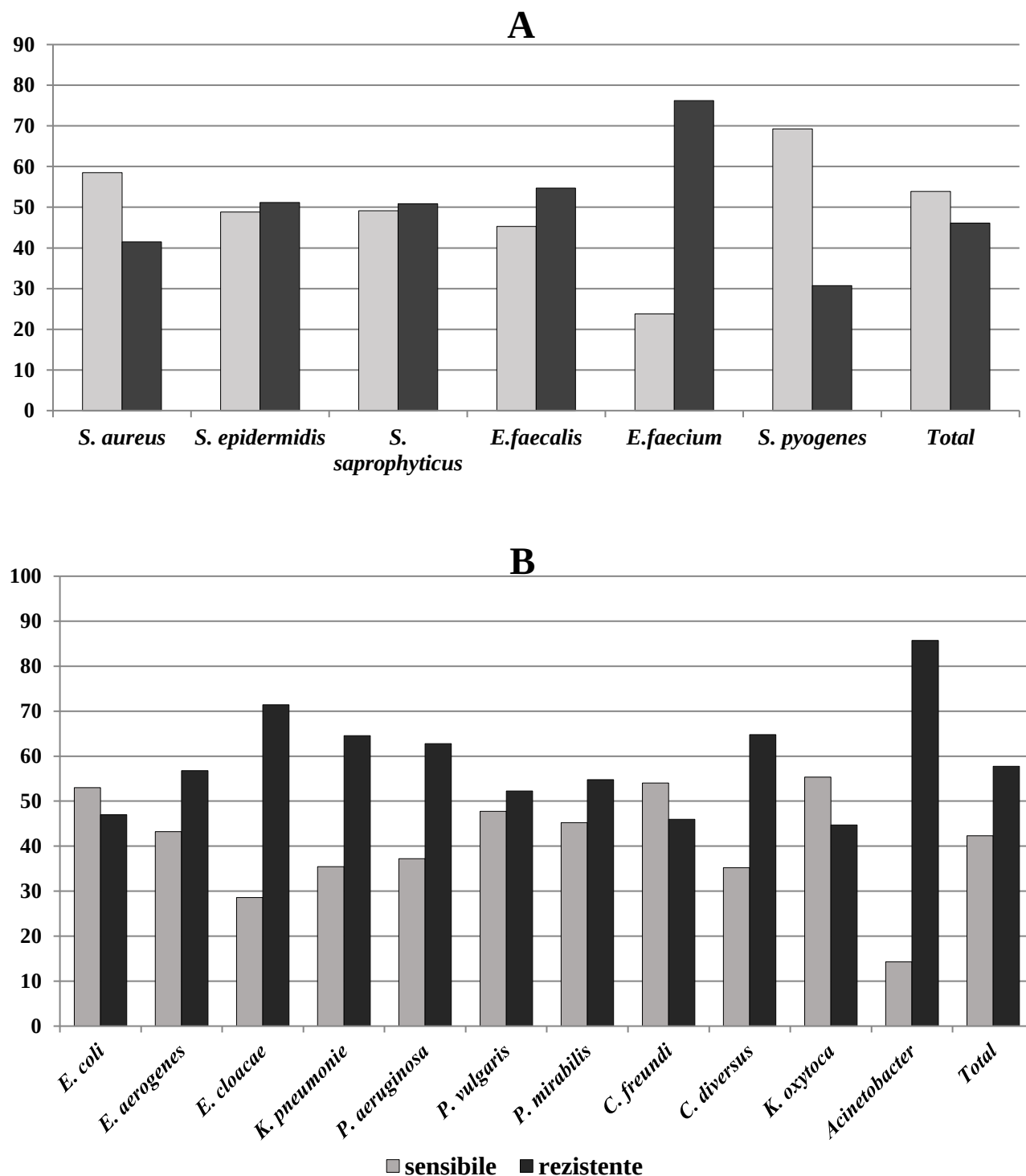


Figura 4.2. Sensibilitatea/rezistența diferitor specii de microorganisme (A – grampozitive; B – gramnegative) față de antibiotice

Referitor la microorganismele gramnegative (Tabelul 4.1, Figura 4.2 B) s-a observat, că practic toate speciile de microorganisme din acest grup, prezintă rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor, și invers, sensibilitate redusă. De exemplu, tulpinile de *C. diversus*, au manifestat rezistență față de antibiotice în 64,78% din probe, cele de *K. pneumoniae* – în 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78%, *E. aerogenes* – 56,76%, *P. mirabilis* – 54,78%, *P. vulgaris* – 52,25%, *E. coli* – 46,98%.

O componentă importantă în studiul antibioticorezistenței este determinarea spectrului de sensibilitate/rezistență/polirezistență a agenților cauzali în infecțiile septico-purulente față de antibiotice (tabelele 4.2).

Tabelul 4.2. Sensibilitatea/rezistența și polirezistența microorganismelor izolate de la pacienți cu ISPN în staționarul de profil ortopedie și traumatologie

Grupa de microorg.	Microorga- nisme (specia)	nr. tulpini izolate	Inclusiv												
			Sensibile la					Rezistente la							
			1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-20 antibiotice	Toate antib.testate	1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-20 antibiotice	Toate antib.testate	Inclusiv poli- rezistente		
abs	%														
Grampositive	<i>S. aureus</i>	789	222	244	249	24	32	385	208	145	11	8	372	47,14	
	<i>S. epidermidis</i>	191	72	70	35	3	5	66	76	37	1	6	120	62,82	
	<i>S.saprophyticus</i>	14	7	5	2	-	-	8	3	3	-	-	6	42,85	
	<i>E. faecalis</i>	257	109	106	33	1	3	65	126	55	3	5	189	73,34	
	<i>E. faecium</i>	20	13	3	2	-	-	4	4	10	-	2	16	80,0	
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	100,0	
Total m-o grampositive		abs	1272	424	428	321	28	40	528	418	250	15	21	704	55,34
		%	100,0	33,3	33,6	25,2	2,20	3,14	41,50	32,8	19,7	1,2	1,7		
Gramnegative	<i>E. coli</i>	88	37	26	20	-	4	39	25	19	-	1	45	51,13	
	<i>E. aerogenes</i>	174	94	58	22	-	-	59	68	47	-	-	115	66,09	
	<i>E. clocae</i>	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	100,0	
	<i>K. pneumonie</i>	31	18	10	1	-	1	7	9	13	-	1	23	74,19	
	<i>P. aeruginosa</i>	215	133	67	10	-	3	51	91	68	-	2	161	74,88	
	<i>P. vulgaris</i>	52	26	22	2	-	2	15	27	8	-	-	35	67,30	
	<i>P. mirabilis</i>	20	8	10	1	-	-	6	10	3	-	1	14	70,0	
	<i>C. freundii</i>	39	16	15	4	-	4	16	13	6	-	-	19	48,71	
	<i>C. diversus</i>	87	55	23	8	-	1	20	25	40	1	-	66	75,86	
	<i>K. oxytoca</i>	7	2	3	2	-	-	3	2	2	-	-	4	57,14	
	<i>Acinetobacter</i>	2	2	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2	100	
Total m-o gramnegative		abs	716	392	234	70	-	15	216	272	207	1	5	485	67,73
		%	100,0	54,7	32,7	9,8	-	2,2	30,4	38,1	28,9	0,1	0,5		
Fungi		25	3	-	-	-	-	3	-	-	-	22	22	88,0	
TOTAL		abs	2013	819	662	401	28	55	744	690	457	16	48	1211	60,15
		%	100,0	40,7	32,8	19,9	1,4	2,7	36,9	34,3	22,7	0,8	2,4		

În rezultatul analizei antibioticogramelor microorganismelor izolate, s-a constatat că 40,7% din tulpini au manifestat sensibilitate numai la 1 - 5 antibiotice, 32,8% – la 6 -10 antibiotice și numai 21,3% din tulpini au fost sensibile la un spectru mai larg de antibiotice (de la 11 până la 20). Totodată menționăm faptul că 2,8% din tulpini s-au dovedit a fi sensibile față de toate antibioticele testate. Și invers, din toate tulpinile cuprinse în studiu 37,2% s-au dovedit a fi rezistente la 1 - 5 antibiotice, 34,3% – la 6 -10 antibiotice, 23,5% – de la 11 până la 20 antibiotice, iar 2,3% din tulpini au manifestat rezistență față de toate antibioticele luate în studiu.

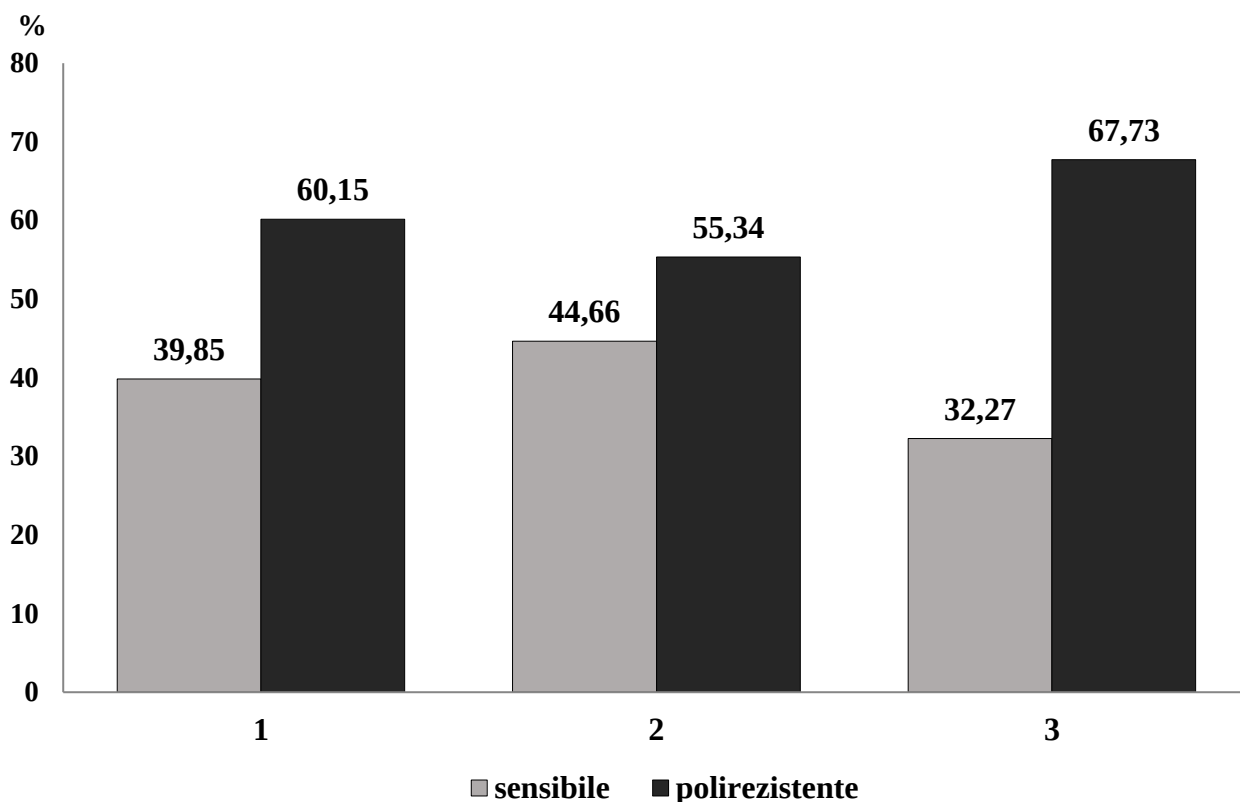


Figura 4.3. Sensibilitatea/polirezistența tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP față de antibiotice: 1 – generală; 2 – grampozitive; 3 – gramnegative

O problemă de ordin major prezintă tulpinile de microorganisme polirezistente la antibiotice, care ușor circulă în mediul spitalicesc, astfel, devenind principalii agenți cauzali în infecțiile nosocomiale, și care contribuie la dificultăți majore în tratament.

Luând în considerație faptul, că polirezistente la antibiotice sunt definite microorganismele rezistente la 6 și mai multe antibiotice, din studiul nostru reiese că în staționarul de profil ortopedie și traumatologie, supus studiului, 60,15% din totalul de tulpini izolate de la pacienții cu ISP pot fi considerate polirezistente la antibiotice și numai 39,8% – sensibile (Tabelul 4.2, Figura 4.3). O polirezistență mai semnificativă, este caracteristică pentru microorganismele gramnegative – 67,73%, pe când din grupul de microorganisme grampozitive numai 55,34% s-au

dovedit a fi polirezistente (Figura 4.3). Din microorganismele grampozitive polirezistență sporită a fost constatată la tulpinile de *E. faecium* (80,0%), *E. faecalis* (73,34%), și *S. epidermidis* (62,82%), pe când din cele gramnegative polirezistență ridicată este caracteristică practic pentru toate tulpinile de microorganisme, în special pentru *C. diversus* (75,86%), *P. aeruginosa* (74,88%), *K. pneumoniae* (74,19%) și *P. mirabilis* (70,0%) (Tabelul 4.2, Figura 4.4).

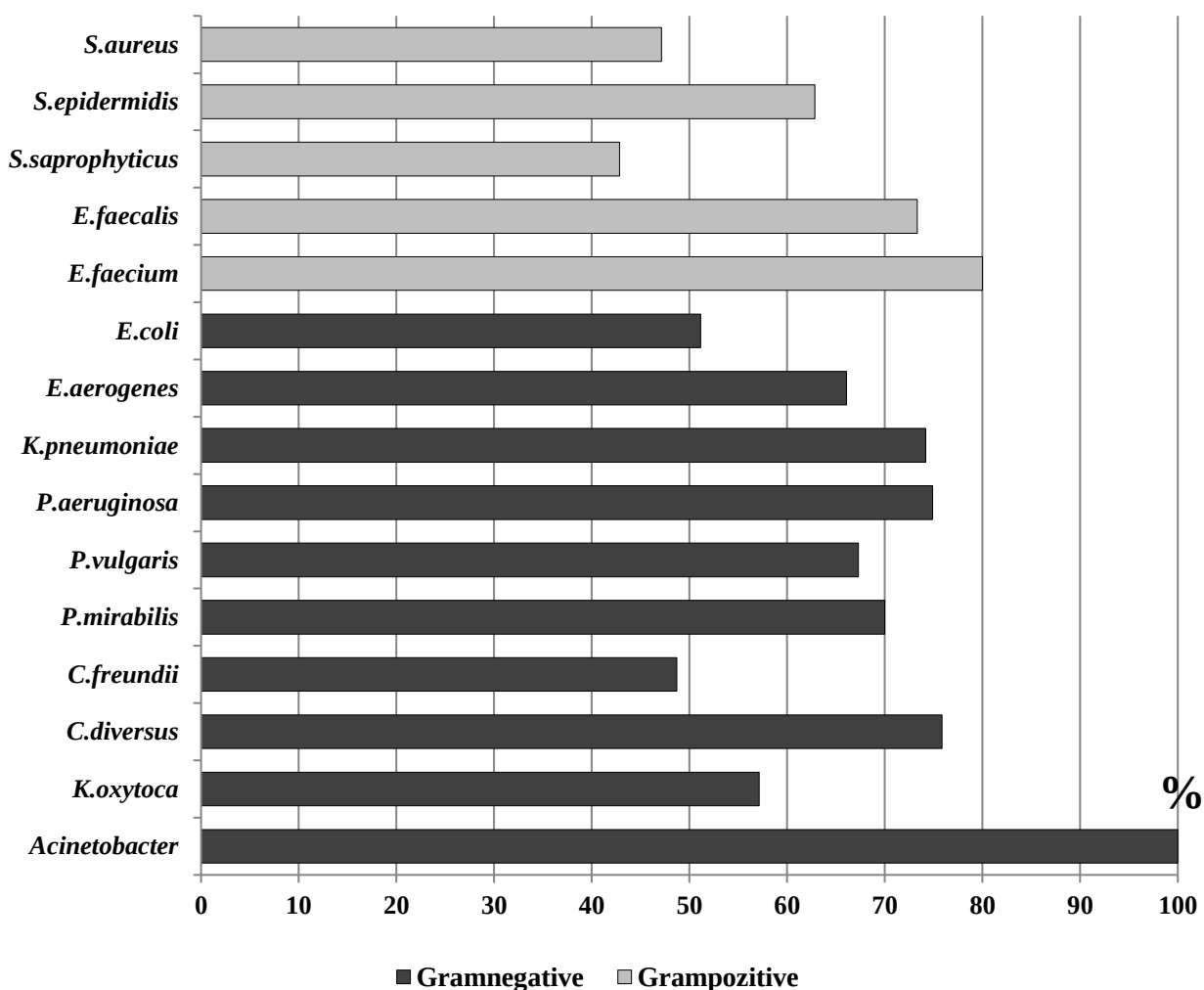


Figura 4.4. Polirezistența față de antibiotice la diferite specii de microorgnisme – principalii agenți cauzali în ISP de profil ortopedie și traumatologie

Tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP au fost analizate conform clasificării propuse de Prisacari V., Leu E. (2009), luând în considerație gradul de sensibilitate/polirezistență al acestora. Am stabilit că în staționarul supus studiului, 39,9% din tulpini au fost rezistente la 1-5 antibiotice, prin urmare ele pot fi clasificate ca fiind habituale, 34,27% – au fost rezistente la 6-10 antibiotice – tulpini potențial spitalicești și 25,83% – au fost rezistente la 12-32 antibiotice – tulpini spitalicești (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Clasificarea tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP în staționarul de profil ortopedie și traumatologie (V. Prisacari, E. Leu, 2009)

Indicii	Tulpini sensibile la toate antibioticele	Tulpini ce au manifestat rezistență față de antibiotice			Total
		1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-32 antibiotice	
abs	56	747	690	520	2013
%	2,80	37,10	34,27	25,83	100,0
Clasificarea tulpinilor	habituale	habituale	potențial spitalicești	spitalicești	

4.2. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții din staționarul ortopedie și traumatologie în funcție de tipul antibioticului

Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții de profil ortopedie și traumatologie cu ISP în funcție de grupul de antibiotice a constatat, că, la general ea este foarte variată și constituie de la 29,0% până la 97,0% – sensibile, și invers, de la 26,0% până la 98,0% – rezistente, sau cu o medie, respectiv, de $50,11 \pm 20,17\%$ – sensibilitate și $49,89 \pm 20,17\%$ rezistente (Tabelul 4.4).

O rezistență mai înaltă microorganismele izolate de la pacienții de profil ortopedie și traumatologie au manifestat față de sulfamide. Din 520 tulpini izolate și testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticul din acest grup (cotrimoxazol) în 368 cazuri, ce constituie 70,77%, acestea s-au dovedit a fi rezistente.

La fel, o rezistență înaltă tulpinile izolate au manifestat față de cefalosporinele de generația a III-a (69,35%), cefalosporine de generația a IV-a (66,55%), cefalosporine de generația a II-a (65,89%), cefalosporine de generația întâi (57,25%), peniciline (63,95%), macrolide (63,33%). Sensibile față de aceste antibiotice au fost, respectiv, 29,23%, 30,65%, 33,45%, 34,11%, 36,05%, 36,67%, 42,75%. Și invers, o sensibilitate mai înaltă și rezistență mai scăzută tulpinile izolate de la pacienții de profil ortopedie și traumatologie au prezentat față de următoarele grupe de antibiotice: carbapeneme - 97,0% sensibile și numai 3,0% rezistente, glicopeptide - 74,12% și 25,88%, tetraciclone - 69,35% și 30,65%, aminoglicozide - 66,58% și 33,42%, chinolone - 65,92% și 34,08%, fluoroquinolone - 52,44% și 47,56%, fenicoli - 51,76% sensibile și, respectiv, 48,24% rezistente (Tabelul 4.4, Figura 4.5). Important este faptul că în grupul cefalosporinelor, față de cefalosporinele de I generație rezistența microorganismelor s-a dovedit a fi mai joasă, și viceversa, sensibilitatea mult mai înaltă în comparație cu cefalosporinele de generația a II-a și a III-a.

Tabelul 4.4. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme în funcție de grupul și tipul antibioticelor

Tipul antibioticului		Microorganism grampozitive				Microorganism gramnegative				Total		Media ±
		S		R		S		R		S	R	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	%	%	
Peniciline	Oxacilină	418	37,48	697	62,52	3	25,0	9	75,0	37,36	62,64	6,24
	Ampicilină	31	34,83	58	65,17	9	5,88	144	94,12	16,53	83,47	14,47
	Amoxicilină	510	56,22	397	43,18	54	15,05	305	84,95	44,55	55,45	20,88
	Azlocilină	2	16,67	10	83,33	30	17,75	139	82,25	17,68	82,32	0,54
	Piperacilină	1	16,67	5	83,33	63	33,33	126	66,67	32,82	67,18	8,33
	Ticarcilină	11	35,48	20	64,52	24	14,55	141	85,45	17,85	82,15	10,46
	Total	973	45,05	1187	54,95	183	17,47	864	82,53	36,05	63,95	13,79
Cefalosporine gen I	Cefalotină	1	50,0	1	50,0	3	17,65	14	82,35	21,05	78,95	16,17
	Cefazolină	594	63,87	336	36,13	69	15,37	380	84,63	48,08	51,92	24,25
	Cefalexină	75	23,88	239	76,12	3	9,68	28	90,32	22,60	77,40	7,1
	Total	670	53,77	576	46,23	75	15,10	422	84,90	42,75	57,25	19,33
Cefalosporine gen II	Cefuroxim	263	56,55	202	43,45	81	17,60	379	82,40	37,20	62,80	19,47
	Cefamandol	44	28,57	110	71,43	0	0	13	100,0	26,35	73,65	14,28
	Cefaclor	6	9,83	55	90,17	0	0	2	100,0	9,52	90,48	4,91
	Total	313	46,03	367	53,97	81	17,05	394	82,95	34,11	65,89	14,49
Cefalosporine gen III	Ceftriaxon	482	49,70	488	50,30	149	25,13	444	74,87	40,37	59,63	12,28
	Cefotaxim	169	41,93	234	58,07	47	20,00	188	80,00	33,86	66,14	10,96
	Cefixim	1	12,5	7	87,50	57	17,54	268	82,46	17,42	82,58	2,52
	Ceftizoxim	5	45,46	6	54,54	14	15,56	76	84,44	18,82	81,18	14,95
	Ceftazidim	194	28,44	488	71,56	183	27,27	488	72,73	27,86	72,14	0,58
	Cefoperazon	69	28,28	175	71,72	115	18,76	498	81,24	21,47	78,52	4,76
	Total	920	39,68	1398	60,32	565	22,35	1962	77,65	30,65	69,35	8,66
Cefalosp.g.IV	Cefipim	40	45,46	48	54,54	150	31,25	330	68,75	33,45	66,55	7,10
Total cefalosporine		1943	44,85	2389	55,15	871	21,88	3108	78,12	33,85	66,15	11,48
Carbapeneme	Imipinem	54	94,73	3	5,27	625	97,20	18	2,80	97,0	3,0	1,23
Macrolide	Eritromicină	315	38,40	505	61,60	1	16,67	5	83,33	38,26	61,74	10,86
	Lincomicină	366	33,15	738	66,85	3	23,0	10	77,0	33,03	66,97	5,07
	Clindamicină	91	52,30	83	47,70	1	50,0	1	50,0	52,28	47,72	1,15
	Total	772	36,80	1326	63,20	5	23,80	16	76,20	36,67	63,33	6,5
Aminoglicozide	Canamicină	387	46,10	433	55,90	1	14,30	6	85,70	46,92	53,08	16,72
	Gentamicină	743	74,00	261	26,00	277	50,73	269	49,27	65,80	34,20	11,63
	Tobramicină	195	75,87	62	24,13	120	64,86	65	35,14	71,27	28,73	5,50
	Amicacină	87	90,62	9	9,38	563	82,43	120	17,57	83,44	16,56	4,09
	Netilmicină	86	95,56	4	4,44	345	66,00	178	34,00	70,30	29,70	14,78
	Total	1498	65,18	769	34,82	1306	67,18	638	32,82	66,58	33,42	1,0
Glicopeptide	Vancomicin	732	74,40	252	25,60	4	80,00	1	20,00	74,40	25,60	2,8
	Teicoplanin	0	0	0	0	6	50,0	6	50,0	50,0	50,0	0
	Total	732	74,40	252	25,60	10	58,82	7	41,18	74,12	25,88	7,79
Chinolone	Ofloxacină	976	81,26	225	18,74	444	63,07	260	36,93	74,54	25,46	9,09
	Ciprofloxacina	743	63,50	427	36,50	311	46,01	364	53,92	57,12	42,88	8,74
	Norfloxacină	59	71,08	24	28,92	69	60,62	45	39,48	64,97	35,03	5,23
	Total	1778	72,45	676	27,55	824	55,20	669	44,80	65,92	34,08	8,62
Fluorochinolone	Pefloxacină	0	0	4	100,0	0	0	3	100,0	0	100,0	50,0
	Gatifloxacina	1	50,0	1	50,0	20	58,82	14	41,18	58,33	41,67	4,41
	Levofloxacina	8	61,53	5	38,47	14	53,85	12	46,15	56,40	43,60	3,84
	Total	9	47,36	10	52,66	34	54,0	29	46,0	52,44	47,56	3,32
Tetraciclina	Tetraciclina	517	57,00	390	43,00	1	16,67	5	83,33	56,73	43,27	20,16
	Doxacilină	612	86,20	98	13,80	6	40,0	9	60,0	85,24	14,76	23,1
	Total	1129	69,82	488	30,18	7	33,33	14	66,67	69,35	30,65	18,24
Fenicoli	Levomicetin	442	51,93	409	48,07	0	0	3	100,0	51,76	48,24	25,96
Sulfamide	Cotrimoxazol	146	28,50	366	71,50	6	75,0	2	25,0	29,23	70,77	23,25
Ansamicine	Rifampicină	453	50,67	441	49,33	2	40,0	3	60,0	50,61	49,39	5,33
Total antibiotice		9929	54,42	8316	45,58	3873	41,82	5387	58,18	50,11	49,89	6,38

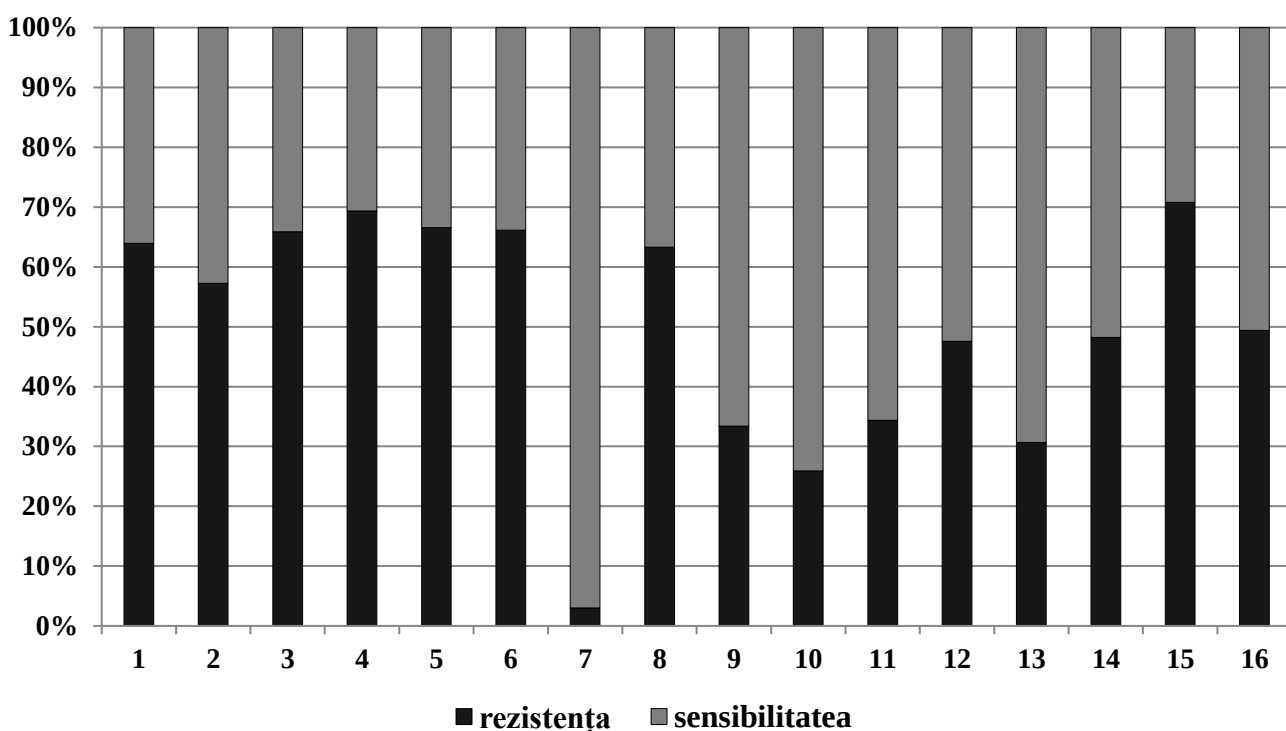


Figura 4.5. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP, față de diverse grupe de antibiotice:

1) peniciline; 2) cefalosporine I generație; 3) cefalosporine II generație; 4) cefalosporine III generație; 5) cefalosporine IV generație; 6) total cefalosporine; 7) carbapeneme; 8) macrolide; 9) aminoglicozide; 10) glicopeptide; 11) chinolone; 12) fluorochinolone; 13) tetraciline; 14) fenicoli; 15) sulfamide; 16) ansamicine

Microorganismele grampozitive s-au dovedit a fi mai rezistente față de sulfamide (71,05%), macrolide (63,20%), cefalosporine generația a II-a, III-a și IV-a (53,97%, 60,32 și 54,54% respectiv), peniciline (54,95%), fluorochinolone (52,66%). Față de celelalte grupe de antibiotice procentul probelor rezistente a constituit de la 25,60% până la 48,07%. Totodată, microorganismele grampozitive au manifestat sensibilitate înaltă față de carbapeneme (94,73%), glicopeptide (74,40%), chinolone (72,45%), tetraciline (69,82%), aminoglicozide (65,18%), cefalosporine I generație (53,77%), fenicoli (51,93%) (Tabelul 4.4, Figura 4.6 A).

Totodată, s-a constatat o rezistență mai înaltă și sensibilitate mai scăzută la general a microorganismelor gramnegative față de majoritatea grupelor de antibiotice, cu excepția carbapenemelor, față de care microorganismele din acest grup au manifestat sensibilitate în 97,20%, aminoglicozide – în 67,18%, glicopeptide – în 58,82%, chinolone – în 55,20% și fluorochinolone – 54,0%. O rezistență mai înaltă microorganismele gramnegative manifestă față de cefalosporine de generația I și a II-a (84,90% și 82,95% respectiv), peniciline (82,53%), cefalosporine generația a III-a (77,65%), macrolide (76,20%), tetraciline (66,67%) (Tabelul 4.4, Figura 4.6 B).

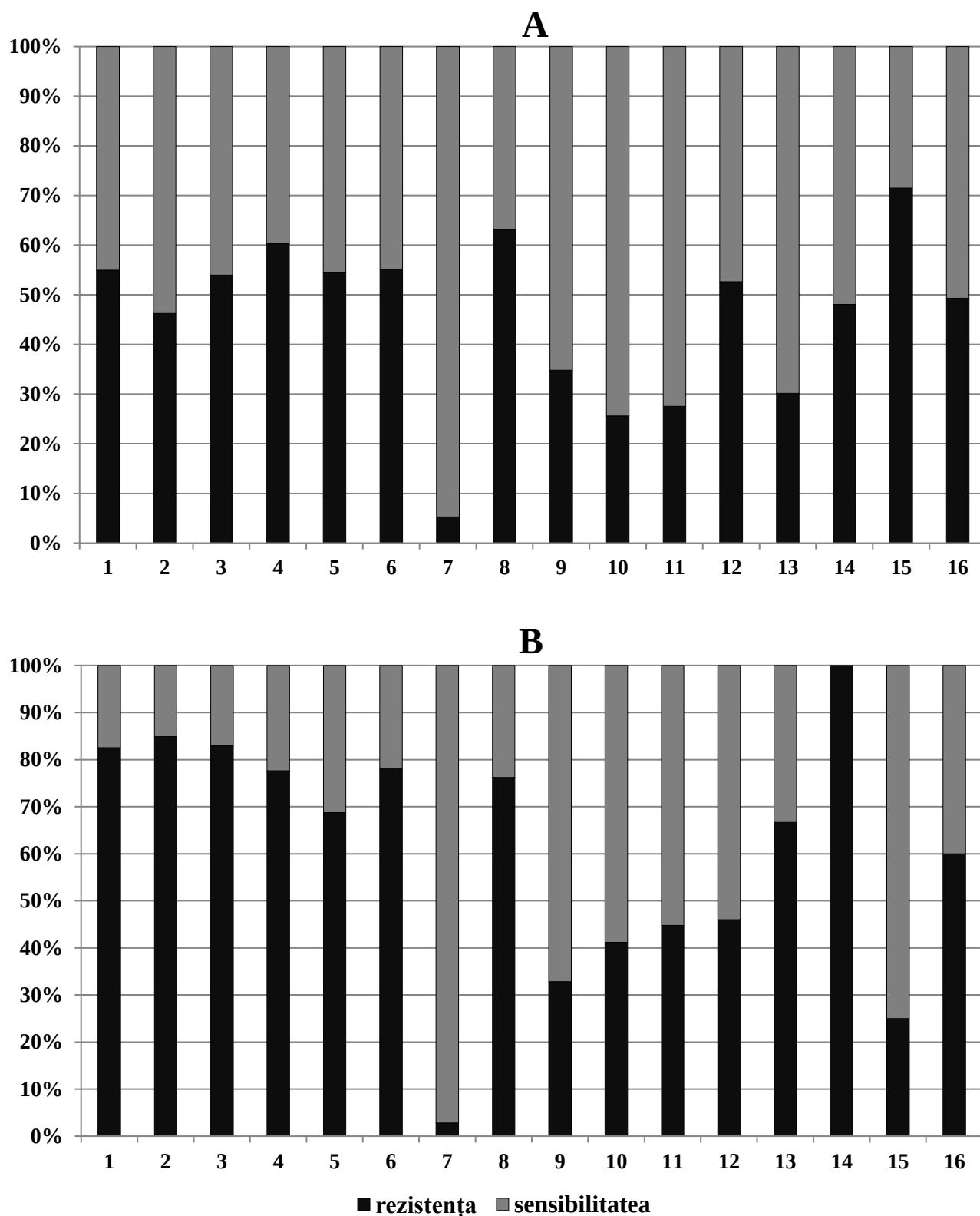


Figura 4.6. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate față de diferite grupe de antibiotice A) grampozitive, B) gramnegative:
 1) peniciline; 2) cefalosporine I generație; 3) cefalosporine II generație; 4) cefalosporine III generație; 5) cefalosporine IV generație; 6) total cefalosporine; 7) carbapeneme; 8) macrolide; 9) aminoglicozide; 10) glicopeptide; 11) chinolone; 12) fluorochinolone; 13) tetraciline; 14) fenicoli; 15) sulfamide; 16) ansamicine.

În rezultatul analizei sensibilității/rezistenței microorganismelor izolate de la pacienții de profil ortopedie și traumatologie, în funcție de tipul antibioticului (Tabelul 4.4). S-a stabilit că tulpinile cercetate, la general, au manifestat o rezistență mai înaltă (mai mare de 50%) față de 24 tipuri de antibiotice, din 41 cercetate, inclusiv: oxacilină (62,64%), ampicilină (83,47%), amoxicilină (55,45%), azlocilină (82,32%), piperacilină (67,18%), ticarcilină (82,15%), cefalotină (78,95%), cefazolină (51,92%), cefalexină (77,40%), cefuroxim (62,80%), cefamandol (73,65%), cefaclor (90,48%), ceftriaxon (59,63%), cefotaxim (66,14%), cefixim (82,58%), ceftizoxim (81,18%), ceftazidim (72,14%), cefoperazon (78,52%), cefipim (66,55%), eritromicină (61,74%), lincomicină (66,97%), canamicină (53,08%), pefloxacin (100,0%), cotrimoxazol (70,77%) (Tabelul 4.4, Figura 4.7A).

Totodată, tulpinile de microorganisme izolate au prezentat sensibilitate spotită față de 17 tipuri de antibiotice: imipinem (97,0%), clindamicină (52,28%), gentamicină (65,80%), tobramicină (71,27%), amicacină (83,44%), netilmicină (70,30%), vancomicină (74,40%), teicoplanin (50,0%), ofloxacină (74,54%), ciprofloxacină (57,12%), norfloxacină (64,97%), gatifloxacină (58,33%), levofloxacină (56,40%), tetraciclină (56,73%), doxacilină (85,24%), levomicetină (51,76%), rifampicină (50,61%) (Tabelul 4.4, Figura 4.7B).

Analizând datele obținute, în funcție de tipul microorganismului, am constatat că microorganismele gramnegative au prezentat cote deosebit de ridicate a rezistenței față de mai multe tipuri de antibiotice. Din 41 de tipuri de antibiotice la care au fost testate tulpinile date, microorganismele gramnegative au manifestat rezistență sporită față de 28 tipuri de antibiotice (Figura 4.8B), inclusiv față de ampicilină – în 94,12% din probe, amoxicilină – 84,95%, ticarcilină – 85,45%, cefazolină – 84,63%, cefalexină – 90,32%, cefamandol – 100,0%, cetizoxim – 84,44%, eritromicină – 83,33%, canamicină – 85,70%, tetraciclină – 83,33%.

Din totalul de microorganisme grampozitive izolate de la pacienții cu ISP, în staționarul de profil ortopedie și traumatologie, au prezentat rezistență sporită față de următoarele antibiotice: azlocilină – 83,33%, piperacilină – 83,33%, cefalexină – 76,12%, cefamandol – 71,43%, cefaclor – 90,17%, cefixim – 87,50%, ceftazidim – 71,56%, cefoperazon – 71,72%, pefloxacin 100% (Figura 4.8A).

Tulpinile de microorganisme grampozitive au prezentat sensibilitate sporită față de amoxicilină – 56,22%, cefazolină – 63,87%, cefuroxim – 56,55%, imipinem – 94,73%, clindamicină – 52,30%, gentamicină – 74,00%, tobramicină – 75,87%, amicacină – 90,62%, netilmicină - 95,56%, vancomicină – 74,40%, ofloxacină – 81,26%, ciprofloxacină – 63,50%, norfloxacină – 71,08%, levofloxacin – 61,53%, tetraciclină – 57,00%, doxacilină – 86,20%, levomicetină - 51,93% și rifampicină – 50,67% (Figura 4.9A).

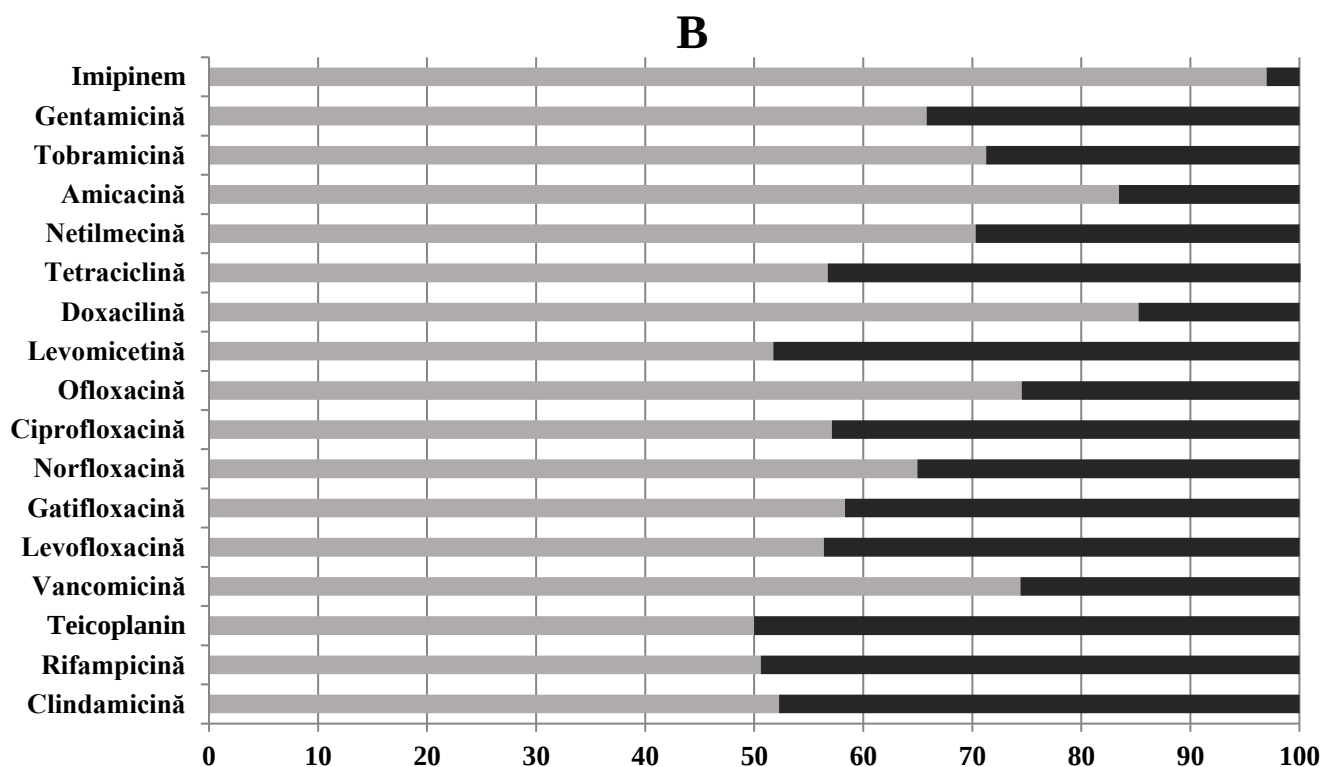
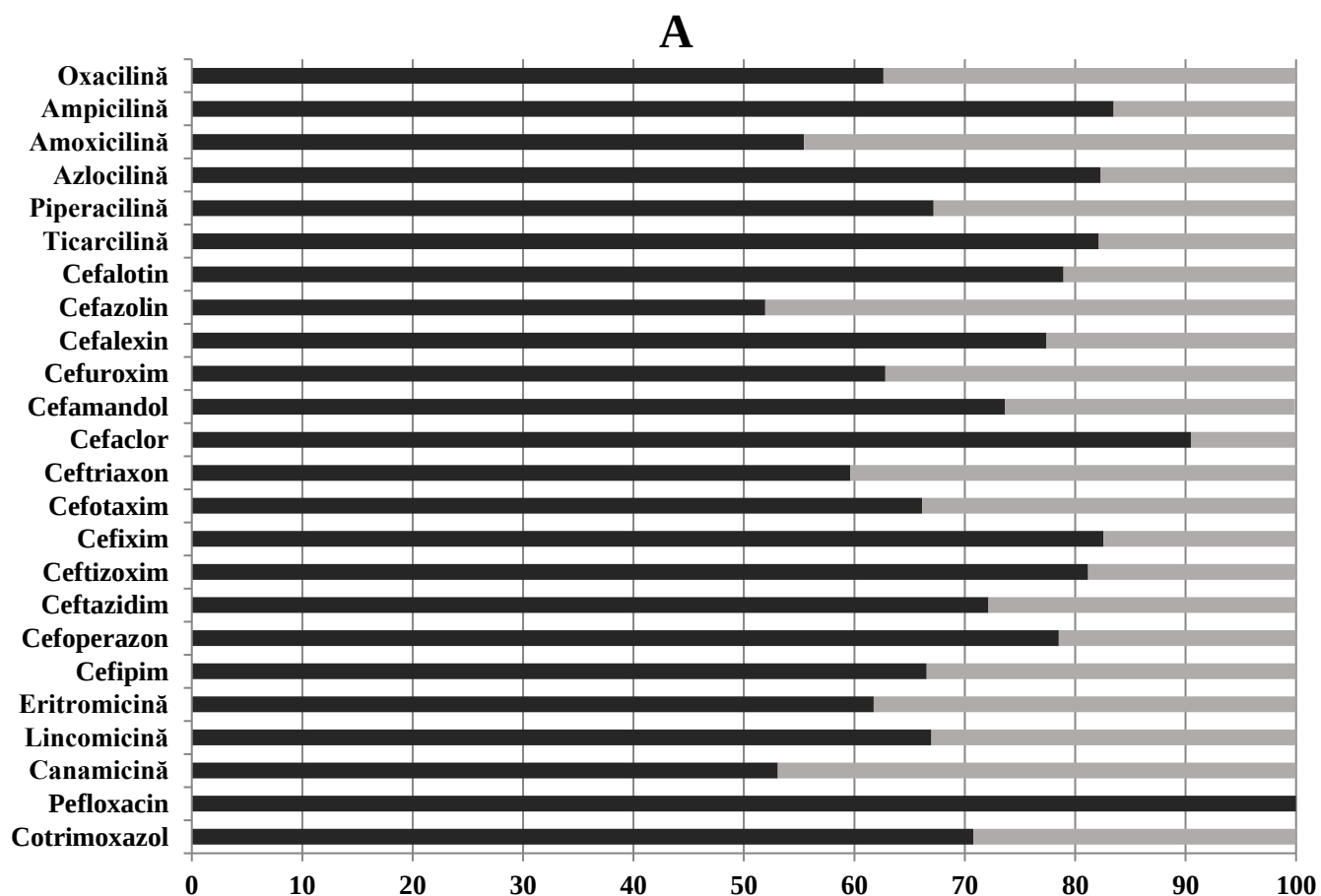


Figura 4.7. Tipurile de antibiotice față de care tulpinile izolate au prezentat rezistență (A) sau sensibilitate (B) sporită

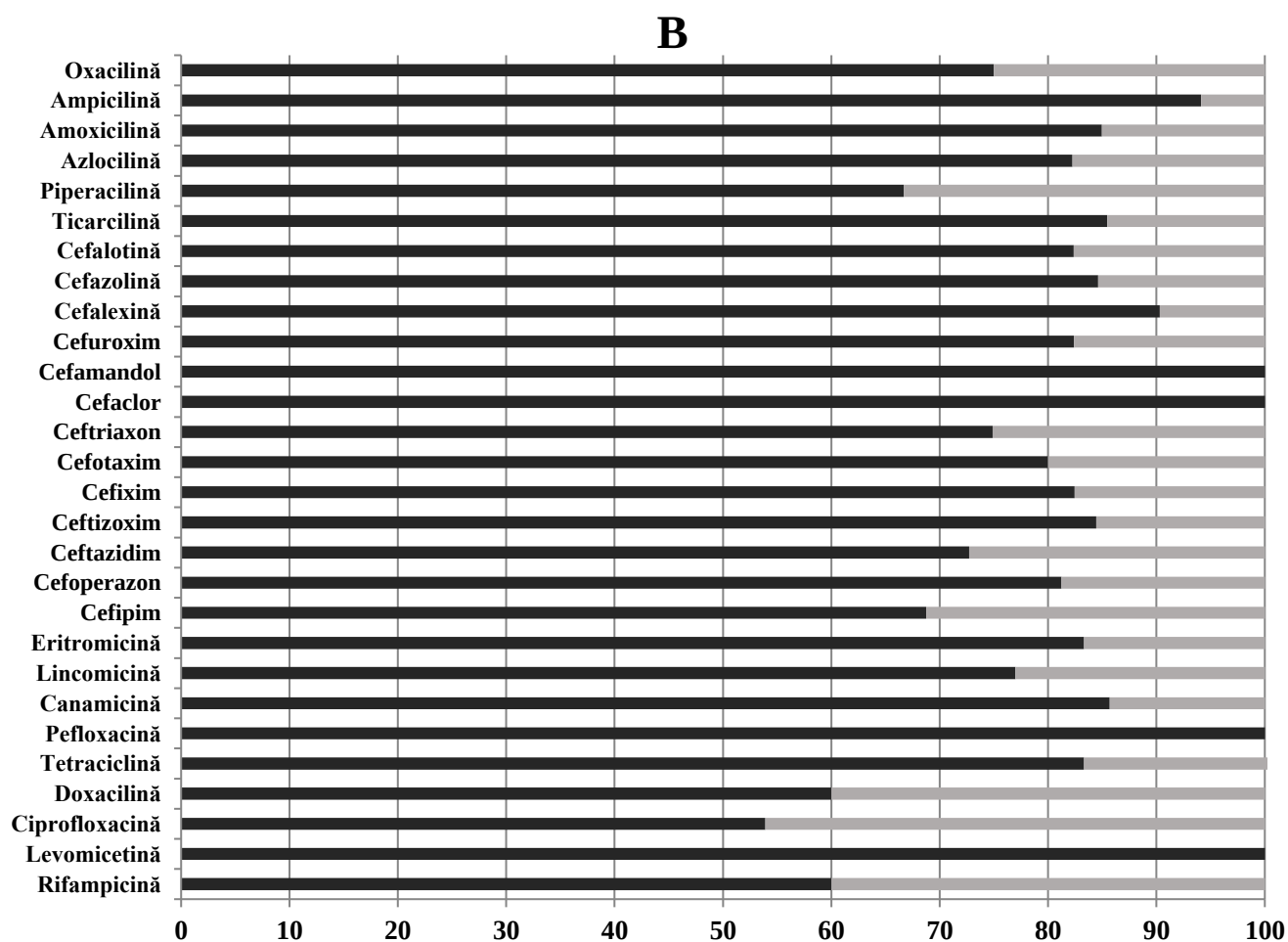
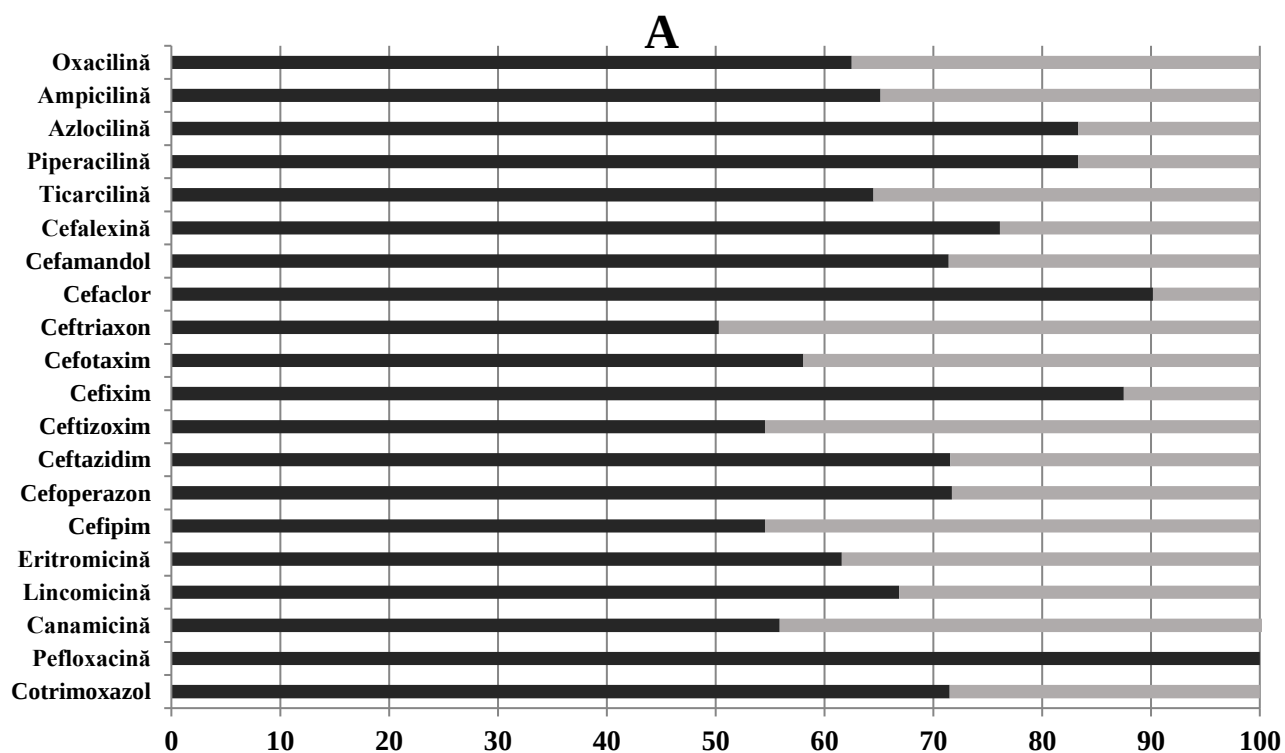


Figura 4.8. Tipurile de antibiotice față de care microorganismele grampozitive (A) și gramnegative (B) au prezentat rezistență sporită

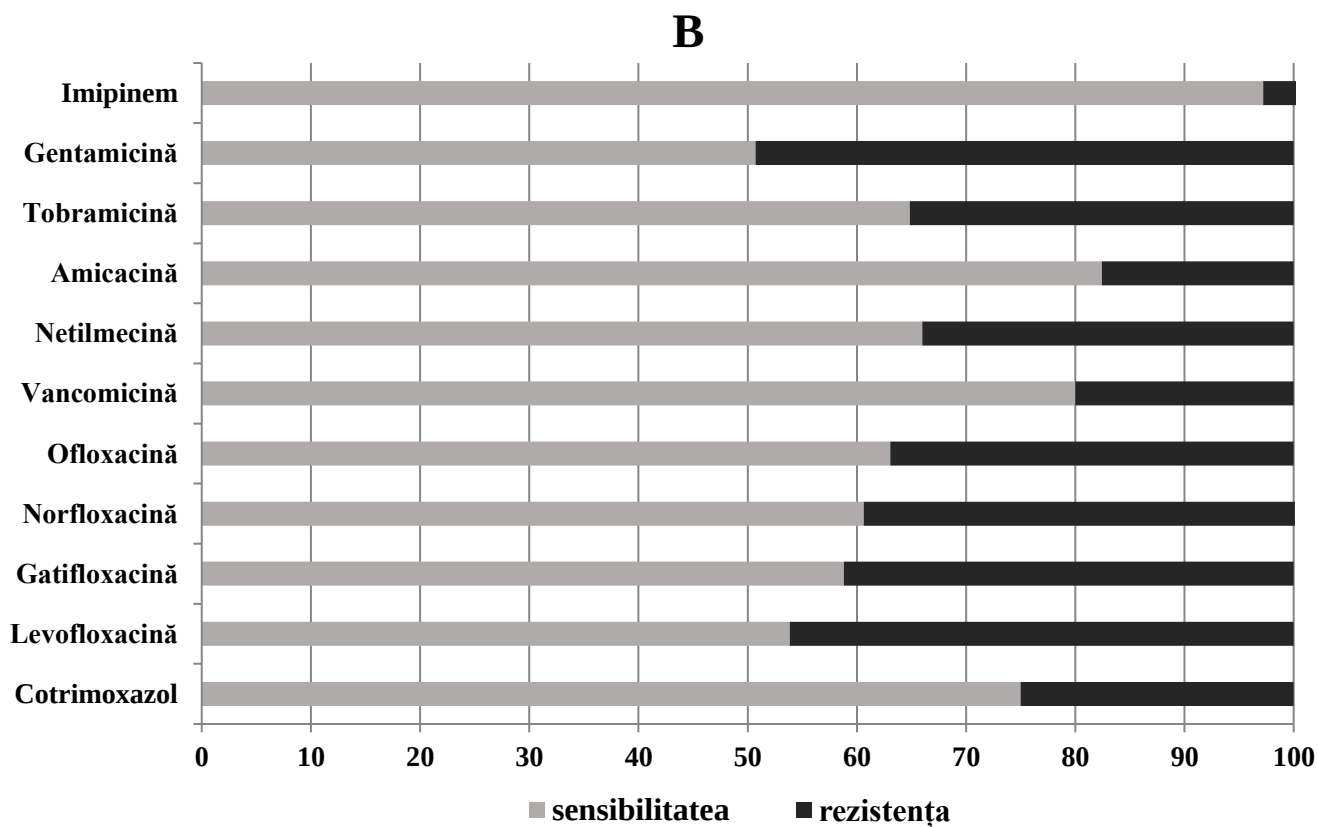
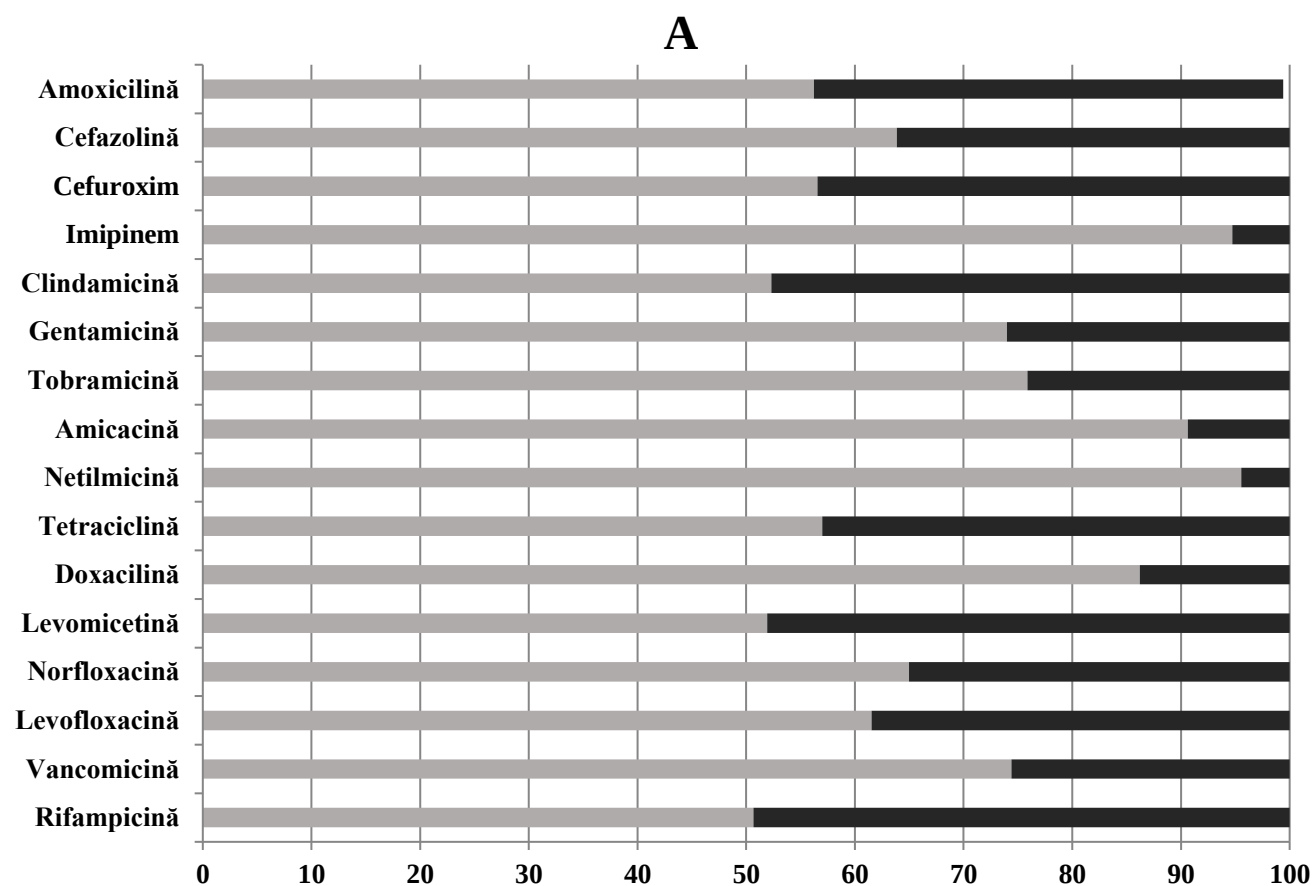


Figura 4.9. Tipurile de antibiotice față de care microorganismele grampozitive (A) și gramnegative (B) au prezentat sensibilitate sporită

Microorganismele gramnegative, însă, manifestă sensibilitate mai înaltă față de un grup mai redus de antibiotice. Tulpinile gramnegative s-au dovedit a fi mai sensibile față de imipinem – 97,20%, gentamicină – 50,73%, tobramicină – 64,86%, ampicilină – 82,43%, netilmicină – 66,00%, vancomicină – 80,0%, ofloxacină – 63,07%, norfloxacină – 60,62%, gatifloxacină – 58,82%, levofloxacină – 53,85%, cotrimoxazol – 75% (Figura 4.9B).

4.3. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții din staționarul de profil ortopedie și traumatologie, în funcție de specia microorganismului

Rezultatele studiului asupra sensibilității/rezistenței tulpinilor izolate de la pacienții de profil ortopedie și traumatologie cu ISP, în funcție de specia microorganismelor și tipul antibioticului, prezintă interes sporit. În rezultatul studiului s-a constatat că, din grupul microorganismelor grampozitive o sensibilitate mai înaltă față de antibiotice manifestă microorganismele din genul *Staphylococcus*, în special față de carbapeneme (*S. aureus* – 96,66%, *S. epidermidis* – 71,43%), aminoglicozide (71,52% și 60,82% respectiv), glicopeptide (73,13% și 69,53% respectiv), chinolone (76,76% și 65,86% respectiv) și tetracicline (72,82% și 67,2% respectiv).

Sensibilitate înaltă față de antibiotice este atestată la *S. aureus* față de cefalosporinele de I-a generație (74,75%), cefalosporine generația a II-a (57,15%), cefalosporine generația a IV-a (55,0%), carbapeneme (96,66%), aminoglicozide (71,52%), glicopeptide (73,13%), chinolone (76,76%), tetracicline (72,82%), și ansamicine (60,14%). Din grupul cefalosporinelor, tulpinile de *S. aureus* s-au dovedit a fi mai sensibile față de cefazolină (74,75%), cefuroxim (66,66%), din grupul aminoglicozidelor – față de tobramicină (81,34%), ampicilină (93,93%), netilmicină (100,0%), din chinolone – față de ofloxacină (84,58%), iar din tetracicline – față de doxacilină (90,27%), și, invers, tulpinile de *S. aureus* au manifestat rezistență sporită față de peniciline (52,40%), cefalosporine de generația a III-a (54,53%), macrolide (54,92%), fluorochinolone (100,0%), sulfamide (71,50%). Din grupul penicilinelor, tulpinile de *S. aureus* cea mai mare rezistență au prezentat-o față de azlocilină și piperacilină (câte 100,0% fiecare), ticarcilină 73,34%. Din rândul cefalosporinelor de generația a III-a cea mai înaltă rezistență s-a înregistrat față de cefixim (100,0%) și cefoperazon (67,75%). Din grupul macrolidelor – eritromicina și lincomicina (55,54 și 57,16% respectiv) – au prezentat o rezistență mai înaltă.

Tulpinile de *S. epidermidis* au manifestat sensibilitate sporită față de antibioticele din clasa carbapenemelor (71,43%), aminoglicozide (60,82%) – tobramicină (78,58%), ampicilină (84,2%), netilmicină (87,5%); glicopeptide (69,53%); chinolone (65,86%) – ofloxacină (74,22%); fluorochinolone (55,56%) – gatifloxacină (100,0%); tetracicline (67,2%). Și viceversa, o rezistență

sporită tulpinile de *S. epidermidis* au prezentat-o față de peniciline (61,95%), grupul cefalosporinelor (61,20%), macrolide (74,24%), fenicoli (64,84%) și ansamicine (54,14%) (Tabelul 4.13, Figura 4.18 B).

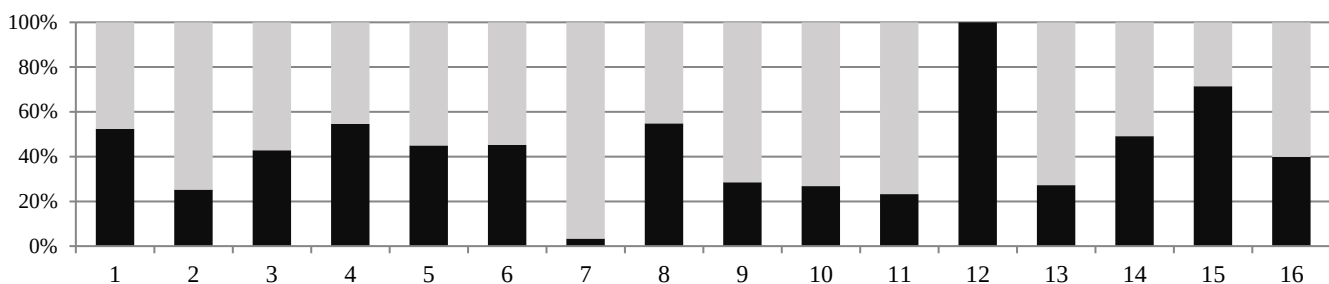
Tulpinile de *E. faecalis* (Tabelul 4.5, Figura 4.10C) s-au evidențiat printr-o sensibilitate înaltă față de un grup mic de antibiotice, aminoglicozide (57,45%), glicopeptide (80,88%), chinolone (57,28%), tetraciclone (64,86%) și fenicoli (61,5%). Față de restul grupelor de antibiotice (11 la număr) aceste tulpini au prezentat o rezistență sporită. Tulpinile de *E. faecium* au prezentat rezistență înaltă față de majoritatea grupelor de antibiotice, cu excepția glicopeptidelor față de care s-au dovedit a fi sensibile 90,0% din tulpinile izolate. Tulpinile din grupul „Alte microorganisme grampozitive” au prezentat sensibilitate înaltă doar față de cefalosporine de I și a II-a generație (77,78% și 66,67% respectiv) și ansamicine (84,60%); față de restul grupelor de antibiotice au prezentat rezistență înaltă.

Privitor la microorganismele gramnegative din studiul nostru (Tabelul 4.6, Figura 4.11), reiese că tulpinile de *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aerogenosa*, genul *Proteus* și cele din genul *Citrobacter* manifestă rezistență înaltă față de majoritatea antibioticelor luate în studiu. Cel mai înalt grad de rezistență față de antibioticele cercetate a fost depistat la tulpinile de *P. aeruginosa*. Din 40 tipuri de antibiotice, la care au fost testate tulpinile de *P. aeruginosa* la sensibilitate/rezistență, la 29 ele au manifestat rezistență sporită, iar față de 10 tipuri de antibiotice (cefalotină, cefamandol, cefixim, eritromicină, canamicină, pefloxacină, tetraciclină, doxacilină, levomicetină, rifampicină), rezistența acestor tulpini s-a dovedit a fi 100%. O rezistență înaltă a tulpinilor de *P. aeruginosa* s-a constatat și față de ampicilină – 81,82%, azlocilină – 80,14%, ticarcilină – 87,82%, cefalexină – 80,0%, cefuroxim – 93,33%, ceftriaxon – 83,52%, cefotaxim – 93,55%, ceftizoxim – 92,3%, cefoperazon – 90,26% și cefipime – 86,17%. Tulpinile de *P. aeruginosa* s-au dovedit a fi mai sensibile față de carbapeneme (imipinem), aminoglicozide (tobramicină, netilmecină), glicopeptide (vancomicină), chinolone (ofloxacină), fluoroquinolone (gatifloxacină), sulfamide (cotrimoxazol) față de care probele sensibile au constituit mai bine de 50% (Tabelul 4.6, Figura 4.11D).

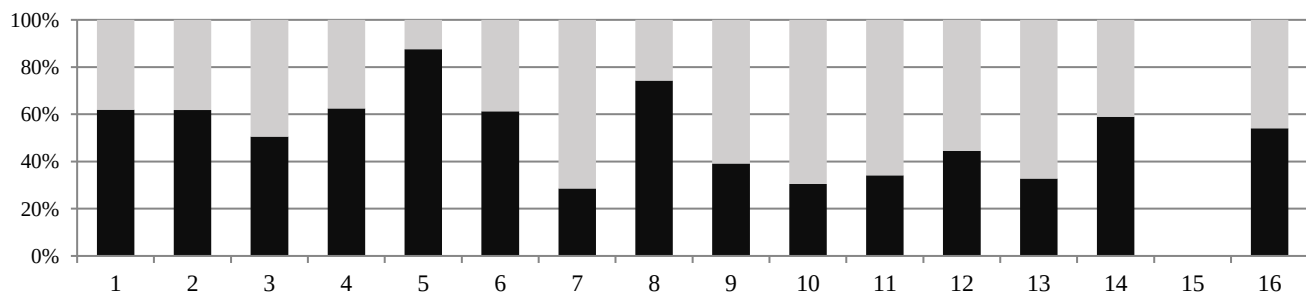
La fel, un nivel înalt de rezistență față de antibiotice, prezintă și tulpinile de *K. pneumoniae* (Tabelul 4.6, Figura 4.11C), care s-au dovedit a fi foarte rezistente față de peniciline (93,18%), cefalosporine din I-a generație (100,0%), cefalosporine din a II-a generație (100,0%), cefalosporine din a III-a generație (85,22%), cefalosporine din a IV-a generație (88,30%) și sulfamide (100,0%). Și viceversa, sensibile au fost față de aminoglicozide (58,33%), chinolone (53,45%), fluoroquinolone (100,0%), tetraciclone (100,0%) și ansamicine (100,0%). Variația de sensibilitate/rezistență a acestor tulpini fiind foarte înaltă.

Tabelul 4.5. Frecvența izolării (%) tulpinilor de microorganisme grampozitive – sensibile (S) și rezistente (R) la antibiotice

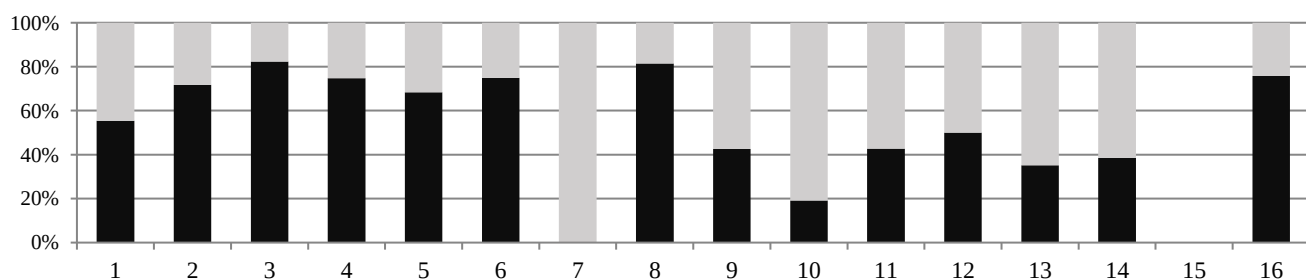
Tipul antibioticului		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
		S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
Peniciline	Oxacilină	44,52	55,48	31,13	68,87	21,35	78,65	6,66	93,34
	Ampicilină	31,66	68,34	26,66	73,34	57,14	42,86	-	-
	Amoxicilină	54,24	45,76	48,3	51,7	71,42	28,58	53,33	46,67
	Azlocilină	0	100,0	0	100,0	0	100,0	-	-
	Piperacilină	0	100,0	0	100,0	33,3	66,7	-	-
	Ticarcilină	26,66	73,34	28,57	71,43	55,5	44,5	-	-
	Total	47,60	52,40	38,05	61,95	44,64	55,36	30,0	70,0
Cefalosporine gen I	Cefalotină	-	-	100,0	0	0	100,0	-	-
	Cefazolină	74,75	25,25	53,84	46,16	32,27	67,73	25,0	75,0
	Cefalexină	-	-	21,98	78,02	24,53	75,47	0	100,0
	Total	74,75	25,25	38,24	61,76	28,26	71,74	20,0	80,0
Cefalosporine gen II	Cefuroxim	66,66	33,34	55,73	44,27	20,73	79,27	28,57	71,43
	Cefamandol	36,78	63,22	35,3	64,7	13,06	86,94	0	100,0
	Cefaclor	0	100,0	0	100,0	16,66	83,34	0	100,0
	Total	57,15	42,85	49,40	50,60	17,68	82,32	16,67	83,33
Cefalosporine gen III	Ceftriaxon	56,08	43,92	51,3	48,7	28,5	71,5	18,18	81,82
	Cefotaxim	46,47	53,53	32,35	67,65	37,64	62,36	0	100,0
	Cefixim	0	100,0	50,0	50,0	0	100,0	-	-
	Ceftizoxim	33,33	66,67	-	-	100,0	0	-	-
	Ceftazidim	34,07	65,93	23,8	76,2	18,07	81,93	0	100,0
	Cefoperazon	32,25	67,75	30,6	59,4	10,0	90,0	-	-
	Total	45,47	54,53	37,50	62,50	25,25	74,75	14,30	85,70
Cefalosp.p.g.IV	Cefipim	55,0	45,0	12,5	87,5	31,57	68,43	0	100,0
Total cefalosporine		45,28	54,72	61,2	38,80	74,90	25,10	83,33	16,67
Carbapeneme	Imipinem	96,66	3,34	71,43	28,57	100,0	0	-	-
Macrolide	Eritromicină	44,46	55,54	25,95	74,05	29,85	70,15	7,70	92,30
	Lincomicină	42,84	57,16	25,0	75,0	8,61	91,39	6,67	93,33
	Clindamicină	61,54	38,46	29,62	70,38	36,66	63,34	-	-
	Total	45,08	54,92	25,76	74,24	18,50	81,50	7,15	92,85
Aminoglicozide	Canamicină	54,66	45,34	35,0	65,0	36,11	63,89	20,0	80,0
	Gentamicină	78,11	21,89	74,7	25,3	65,88	34,12	15,38	84,62
	Tobramicină	81,34	18,66	78,58	21,42	67,6	32,4	33,33	66,67
	Amicacină	93,93	6,07	84,2	15,8	77,7	22,3	100,0	0
	Netilmicină	100,0	0	87,5	12,5	90,0	9,1	-	-
	Total	71,52	28,48	60,82	39,18	57,45	42,55	22,22	77,78
Glicopeptide	Vancomicin	73,13	26,87	69,53	30,47	80,88	19,12	90,90	9,10
	Teicoplanin	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	73,13	26,87	69,53	30,47	80,88	19,12	90,90	9,10
Chinolone	Ofloxacină	84,58	15,42	74,22	25,78	77,14	22,86	53,34	46,66
	Ciprofloxacin	68,72	31,28	58,6	41,4	53,2	46,8	26,66	73,34
	Norfloxacină	75,55	24,45	50,0	50,0	75,0	25,0	-	-
	Total	76,76	23,24	65,86	34,14	57,28	42,72	40,0	60,0
Fluorochinolone	Pefloxacină	0	100,0	0	100,0	0	100,0	-	-
	Gatifloxacin	0	100,0	100,0	0	-	-	-	-
	Levofloxacin	-	-	66,66	33,34	57,14	42,86	-	-
	Total	0	100,0	55,56	44,44	50,0	50,0	-	-
Tetraciclina	Tetracilină	59,80	40,20	58,82	41,18	48,68	51,32	25,0	75,0
	Doxacilină	90,27	9,73	77,2	22,8	81,94	18,06	70,0	30,0
	Total	72,82	27,18	67,2	32,8	64,86	35,14	45,45	54,55
Fenicoli	Levomicetin	50,82	49,18	45,16	54,84	61,5	38,5	46,66	53,34
Sulfamide	Cotrimoxazol	28,50	71,50	-	-	-	-	-	-
Ansamicine	Rifampicină	60,14	39,86	45,86	54,14	24,26	75,74	10,0	90,0



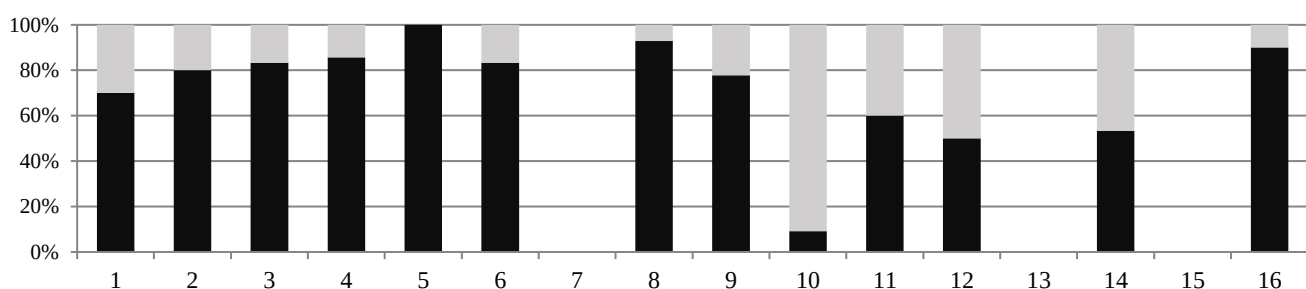
A) *S. aureus*



B) *S. epidermidis*



C) *E. faecalis*



D) *E. faecium*

Figura 4.10. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor grampozitive în funcție de tipul microorganismelor:

A) *S.aureus*; B) *S.epidermidis*; C) *E. faecalis*; D) *E.faecium* și grupul antibioticului: 1) peniciline; 2) cefalosporine I generație; 3) cefalosporine II generație; 4) cefalosporine III generație; 5) cefalosporine IV generație; 6) total cefalosporine; 7) carbapeneme; 8) macrolide; 9) aminoglicozide; 10) glicopeptide; 11) chinolone; 12) fluorochinolone; 13) tetraciline; 14) fenicoli; 15) sulfamide; 16) ansamicine

Tabelul 4.6. Frecvența izolării (%) tulpinilor de microorganisme gramnegative - sensibile (S) și rezistente (R) la antibiotice

Tipul antibioticului		<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P. aerogenosa</i>		<i>Proteus</i>		<i>Citrobacter</i>	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Peniciline	Oxacilină	0	100,0	-	-	-	-	50,0	50,0	0	100,0	-	-
	Ampicilină	5,26	94,74	1,66	98,34	0	100,0	18,18	81,82	4,76	95,24	13,33	86,67
	Amoxicilină	27,94	72,06	10,28	89,72	9,52	90,48	21,73	78,27	17,15	82,85	7,78	92,22
	Azlocilină	12,50	87,50	0	100,0	0	100,0	19,86	80,14	0	100,0	0	100,0
	Piperacilină	44,44	55,56	27,27	72,73	20,0	80,0	31,6	68,4	75,0	25,0	60,0	40,0
	Ticarcilină	23,07	76,93	22,22	77,78	0	100,0	12,18	87,82	30,0	70,0	0	100,0
	Total	23,15	76,85	9,55	90,45	6,82	93,18	22,33	77,67	17,56	82,44	10,74	89,26
Cefalosporine gen I	Cefalotină	100,0	0	-	-	-	-	0	100,0	14,28	85,72	0	100,0
	Cefazolină	33,33	66,67	13,02	86,98	0	100,0	20,58	79,42	14,0	86,0	7,76	92,24
	Cefalexină	0	100,0	16,66	83,34	0	100,0	20,0	80,0	0	100,0	0	100,0
	Total	33,33	66,67	13,15	86,85	0	100,0	20,0	80,0	13,44	86,56	7,20	92,80
Cefalosporine gen II	Cefuroxim	38,15	61,85	14,55	85,45	0	100,0	6,67	93,33	11,11	88,89	18,35	81,65
	Cefamandol	0	100,0	0	100,0	-	-	0	100,0	0	100,0	0	100,0
	Cefaclor	-	-	0	100,0	0	100,0	-	-	-	-	-	-
	Total	36,70	63,30	14,20	85,80	0	100,0	5,72	94,28	10,90	89,10	18,18	81,82
Cefalosporine gen III	Ceftriaxon	45,83	54,17	26,76	73,24	26,92	73,08	16,48	83,52	29,62	70,38	20,56	79,44
	Cefotaxim	41,93	58,07	21,73	78,27	12,5	87,5	6,45	93,55	20,0	80,0	20,0	80,0
	Cefixim	42,10	57,90	13,72	86,28	8,0	92,0	0	100,0	21,88	78,12	7,5	92,5
	Ceftizoxim	30,0	70,0	22,22	77,78	0	100,0	7,7	92,3	15,38	84,62	30,76	69,24
	Ceftazidim	36,78	63,22	25,44	74,56	19,35	80,65	25,52	74,48	33,85	66,15	23,93	76,07
	Cefoperazon	41,25	58,75	23,33	76,67	4,54	95,46	9,74	90,26	17,1	82,9	15,45	84,55
	Total	40,95	59,05	22,93	77,07	14,78	85,22	15,17	84,83	25,92	74,08	18,25	81,75
Cefalosp.g.IV	Cefipim	54,23	45,77	41,17	58,83	25,0	75,0	13,83	86,17	36,53	63,46	34,88	65,12
Total cefalosporine		40,6	59,4	21,95	78,05	11,7	88,3	14,82	85,18	23,1	76,9	18,5	81,5
Carbapeneme	Imipinem	95,0	5,0	96,25	3,75	100,0	0	97,36	2,64	96,82	3,18	99,13	0,87
Macrolide	Eritromicină	-	-	-	-	-	-	0	100,0	-	-	100,0	0
	Lincomicină	100,0	0	10,0	90,0	-	-	50,0	50,0	-	-	-	-
	Clindamicină	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	-	-	-	-
	Total	100,0	0	10,0	90,0	-	-	22,22	77,78	-	-	100,0	0
Aminoglicozide	Canamicină	-	-	0	100,0	-	-	0	100,0	50,0	50,0	-	-
	Gentamicină	56,92	43,08	47,1	52,9	50,0	50,0	48,17	51,83	70,58	29,42	44,32	55,68
	Tobramicină	85,71	14,29	66,66	33,34	33,3	66,7	51,9	48,1	75,0	25,0	75,0	25,0
	Amicacină	85,54	14,46	81,17	18,83	68,96	31,04	81,6	18,4	95,58	4,42	80,16	19,84
	Netilmicină	77,94	22,06	78,9	21,1	68,42	31,58	50,7	49,3	67,25	32,75	58,65	41,35
	Total	75,52	24,48	69,28	30,72	58,33	41,67	61,09	38,91	78,40	21,60	63,42	36,58
Glicopeptide	Vancomicin	0	100,0	100,0	0	-	-	100,0	0	-	-	-	-
	Teicoplanin	-	-	-	-	-	-	45,45	54,55	100,0	0	-	-
	Total	0	100,0	100,0	0	-	-	53,85	46,15	100,0	0	-	-
Chinolone	Ofloxacină	65,50	34,50	69,36	30,64	61,3	38,7	53,8	46,2	77,46	22,54	61,15	38,85
	Ciprofloxacin	57,83	42,17	52,38	47,62	42,3	57,7	36,73	63,27	51,42	48,58	42,15	57,85
	Norfloxacină	64,28	35,72	76,66	23,34	100,0	0	45,65	54,35	66,67	33,33	64,7	35,3
	Total	61,53	38,47	62,26	37,74	53,45	46,55	45,57	54,43	64,62	35,38	52,50	47,50
Fluorochinolone	Pefloxacină	-	-	-	-	-	-	0	100,0	-	-	0	100,0
	Gatifloxacin	100,0	0	66,66	33,34	-	-	52,63	47,37	75,0	25,0	66,67	33,33
	Levofloxacin	100,0	0	75,0	25,0	100,0	0	36,36	63,64	33,33	66,67	60,0	40,0
	Total	100,0	0	71,42	28,58	100,0	0	45,16	54,84	50,0	50,0	53,85	46,15
Tetraciline	Tetracilină	-	-	0	100,0	-	-	0	100,0	100,0	0	-	-
	Doxacilină	50,0	50,0	50,0	50,0	100,0	0	0	100,0	0	100,0	33,33	66,67
	Total	50,0	50,0	30,0	70,0	100,0	0	0	100,0	25,0	75,0	33,33	66,67
Fenicoli	Levomicetin	-	-	0	100,0	-	-	0	100,0	0	100,0	-	-
Sulfamide	Cotrimoxazol	100,0	0	100,0	0	0	100,0	75,0	25,0	-	-	0	100,0
Ansamicine	Rifampicină	0	100,0	0	100,0	100,0	0	0	100,0	100,0	0	-	-

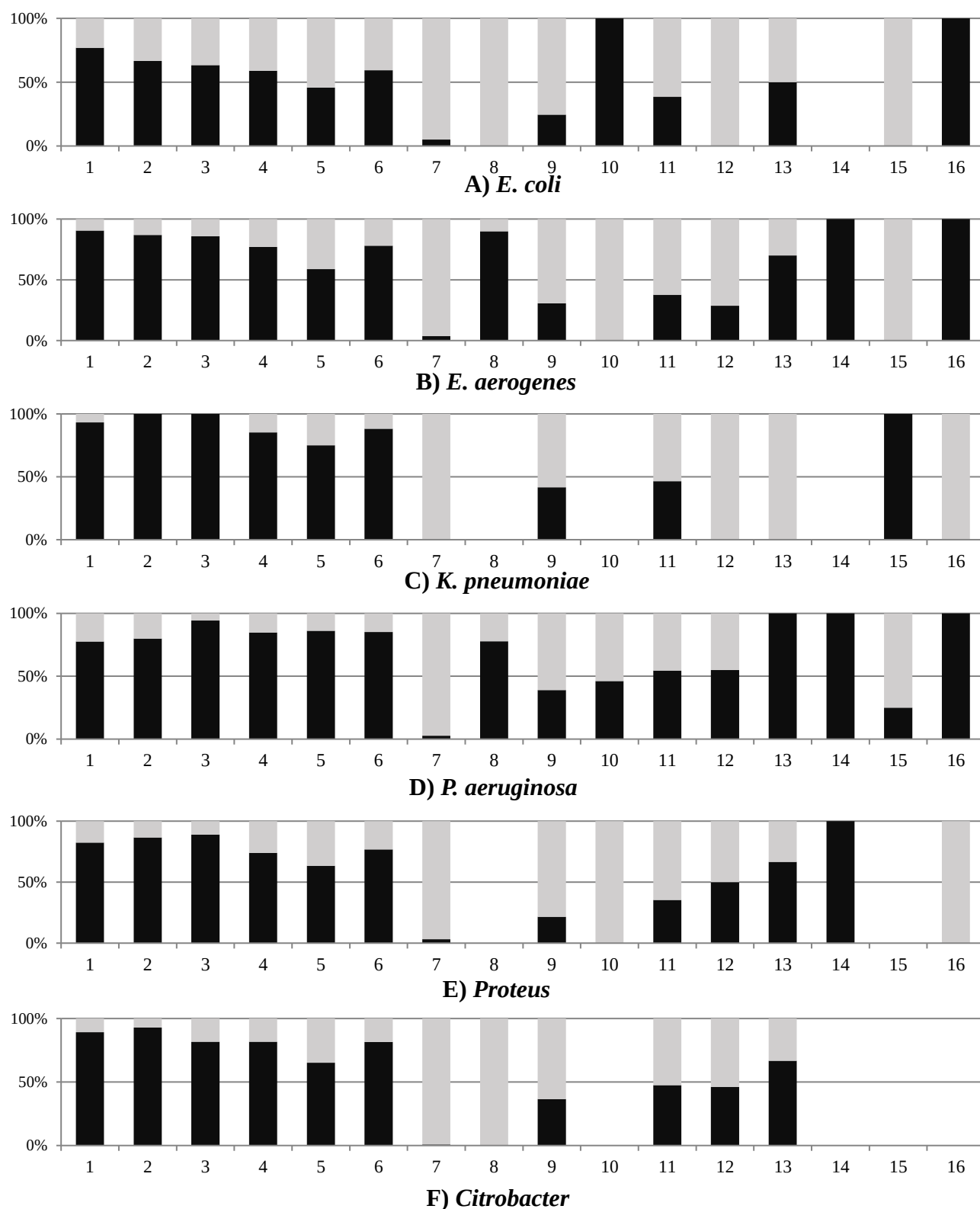


Figura 4.11. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor grampozitive în funcție de tipul microorganismelor A) *E.coli*; B) *E.aerogenes*; C) *K.pneumoniae*; D) *P.aerogenosa*; E) *Proteus*; F) *Citrobacter* și grupul antibioticului: 1) peniciline; 2) cefalosporine I generație; 3) cefalosporine II generație; 4) cefalosporine III generație; 5) cefalosporine IV generație; 6) total cefalosporine; 7) carbapeneme; 8) macrolide; 9) aminoglicozide; 10) glicopeptide; 11) chinolone; 12) fluorochinolone; 13) tetraciline; 14) fenicoli; 15) sulfamide; 16) ansamicine.

Prezintă interes tulpinile de *E. aerogenes* (Tabelul 4.6, Figura 4.11 B), care manifestă rezistență înaltă față de peniciline (90,45%), grupul cefalosporinelor (78,05%), macrolide (90,0%), tetracicline (70,0%), fenicoli (100,0%) și ansamicine (100,0%). Iar sensibile tulpinile de *E. aerogenes* au fost față de grupele carbapeneme (96,25%), aminoglicozide (69,28%), glicopeptide (100,0%), chinolone (62,26%), fluorochinolone (71,42%) și sulfamide (100,0%).

Tulpinile de genul *Proteus* și *Citrobacter* (Tabelul 4.6, Figura 4.11 E, F) prezintă particularități asemănătoare privitor la sensibilitatea/rezistența față de antibiotice. Rezistență înaltă aceste tulpini au manifestat față de peniciline (82,44 și 89,26% respectiv), grupul cefalosporinelor (76,90 și 81,50%), fluorochinolone (50,0 și 53,85%), tetracicline (75,0 și 66,67%). Astfel, se observă o rezistență mai înaltă față de antibiotice la tulpinile de *Citrobacter*, sensibile tulpinile de *Proteus* și *Citrobacter* au fost față de: carbapeneme (96,82% și 99,13% respectiv), aminoglicozide (78,40 și 63,42%), chinolone (64,62 și 52,50%).

Din microorganisme gramnegative, *E. coli* (Tabelul 4.6, Figura 4.11 A) este specia care a manifestat un nivel mai scăzut al rezistenței față de preparatele antimicrobiene. Din 31 tipuri de antibiotice la care au fost supuse testării tulpinile de *E. coli*, la 17 din ele, acestea s-au dovedit a fi rezistente (ampicilină - 94,74%, amoxicilină - 72,06%, azlocilină - 87,50%, piperacilină - 55,56%, ticarcilină 76,93%, cefazolină - 66,67%, cefuroxim - 61,85%, ceftriaxon - 54,17%, cefotaxim - 57,90%, cefixim - 57,90%, ceftizoxim - 70,0%, ceftazidim - 63,22%, cefoperazon - 58,75%, cefalexină, cefamandol, vancomicină și rifampicină - a câte 100,0%). Sensibile tulpinile de *E. coli* s-au confirmat a fi față de 14 tipuri de antibiotice (cefipim - 54,23%, imipinem - 95,0%, gentamicină - 56,92%, tobramicină - 85,71%, amicacină - 85,54%, netilmecină - 77,94%, ofloxacină - 65,50%, ciprofloxacină - 57,83%, norfloxacină - 64,28%, doxacilină - 50,0%, lincomicină, gatifloxacină, levofloxacină, cotrimoxazol a câte 100,0% fiecare).

4.4. Antibioticosensibilitatea/polirezistența microorganismelor în monoculturi și asocieri de culturi

Cercetările noastre au evidențiat că antibioticosensibilitatea și polirezistența microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP este diferită, fiind în funcție directă cu numărul de tulpini izolate din focarul patologic. Prin urmare, speciile de microorganisme izolate în monoculturi au prezentat o sensibilitate mai înaltă față de antibiotice (52,0%), în raport cu tulpinile izolate în asocieri (33,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$). În ce constă polirezistența, tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP, invers, a reflectat valori mai înalte în rândul microorganismelor din asocieri (67,0%), și valori mai scăzute – la microorganisme izolate din

focarele patologice în monoculturi (48,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$) (Tabelul 4.7, Figura 4.12). Bacteriile din grupul grampozitiv, în monocultură au prezentat o pondere mai înaltă a sensibilității 59,47%, în raport cu cele izolate în asocieri 33,96%, iar polirezistență în monocultură a fost 40,53% și în asocieri mai înaltă – 66,04%. Această legătură se respectă și în funcție de specia microorganismului. Astfel, tulpinile de *S. aureus*, în monoculturi - în total 383 la număr, au fost sensibile în 66,32% și polirezistente în 33,68%. În timp ce tulpinile de *S. aureus* din asocieri - 406 la număr, au prezentat un grad de sensibilitate mai scăzut – 40,15%, și polirezistență mai înaltă - 59,85% (Tabelul 4.7).

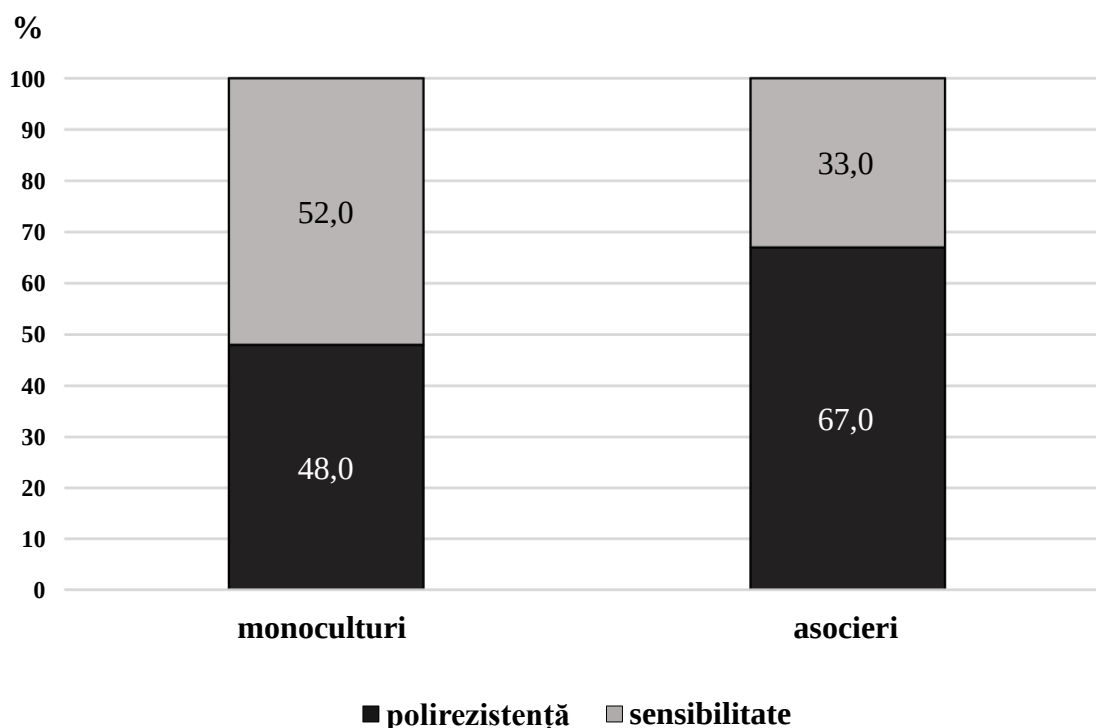


Figura 4.12. Antibioticosensibilitatea/polirezistența generală a tulpinilor izolate din monoculturi și asocieri de microorganisme

Tulpinile de *S.epidermidis* din monoculturi au fost sensibile în 42,62% din totalul de monoculturi, și rezistente în 57,38%. Iar tulpinile de *S. epidermidis* din asocieri, au prezentat un grad și mai sporit de polirezistență – 72,46%, și sensibilitate – 27,54%. Tulpinile de *E. faecalis*, din 257 doar 2 au fost în monocultură, cu o sensibilitate de 33,33% și polirezistență 66,67%. Restul 251 de tulpini – în asocieri, cu o sensibilitate de 26,30%, și polirezistență înaltă – 73,70%.

Din microorganismele grampozitive, doar tulpinile de *E. faecium* atât din monoculturi, cât și din asocieri au fost sensibile în 20,0% și polirezistente în 80,0% din cazuri. În “Alte microorganisme grampozitive” (*S. saprophyticus*, *S. pyogenes*) s-a remarcat că tulpinile din monoculturi au fost sensibile în 58,33% și poliorezistente în 41,67%, iar în asocieri sensibilitate mai joasă - 33,33% și polirezistență mai înaltă – 66,67%.

Tabelul 4.7. Sensibilitatea/polirezistența tulpinilor izolate în monoculturi și diverse asocieri

Grupul	Specia	nr. tulpini izolate	Nr. tulp. în mono- culturi	Inclusiv monoculturi				Nr. tulp. în asocieri	Inclusiv asocieri			
				sensibile		polirezistente			sensibile		polirezistente	
				abs.	%	abs.	% (95% C.I.)		abs.	%	abs.	% (95% C.I.)
Gram pozitive	<i>S. aureus</i>	789	383	254	66,32	129	33,68 (28,95-38,65)	406	163	40,15	243	59,85 (54,90-64,65)
	<i>S. epidermidis</i>	191	122	52	42,62	70	57,38 (48,10-66,28)	69	19	27,54	50	72,46 (60,38-82,53)
	<i>S. saprophyticus</i>	14	11	7	63,63	4	36,36 (10,92-69,20)	3	1	33,33	2	66,67 (9,42-99,15)
	<i>E. faecalis</i>	257	6	2	33,33	4	66,67 (22,27-95,67)	251	66	26,30	185	73,70 (67,80-79,04)
	<i>E. faecium</i>	20	10	2	20,0	8	80,0 (44,39-97,47)	10	2	20,0	8	80,0 (44,39-97,47)
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	-	-	1	100,0 (2,5-100)	-	-	-	-	-
Total grampozitive		1272	533	317	59,47	216	40,53 (36,32-44,83)	739	251	33,96	488	66,04 (62,49-69,47)
Gram negative	<i>E. coli</i>	88	23	11	47,82	12	52,18 (30,58-73,18)	65	32	49,24	33	50,76 (38,06-63,39)
	<i>E. aerogenes</i>	174	42	13	30,95	29	69,05 (52,91-82,37)	132	46	34,84	86	65,16 (56,37-73,23)
	<i>E. cloacae</i>	1	1	-	-	1	100,0 (2,5-100)	-	-	-	-	-
	<i>Kl. pneumoniae</i>	31	10	2	20,0	8	80,0 (44,39-97,47)	21	6	28,57	15	71,43(47,82-88,71)
	<i>P. aeruginosa</i>	215	75	22	29,33	53	70,67 (59,02-80,61)	140	32	22,85	108	77,15 (69,29-83,80)
	<i>P. vulgaris</i>	52	4	2	50,0	2	50,0 (6,76-93,24)	48	15	31,25	33	68,75 (53,74-81,34)
	<i>P. mirabilis</i>	20	2	-	-	2	100,0 (15,81-100)	18	6	33,33	12	66,67 (40,99-86,65)
	<i>C. freundii</i>	39	5	3	60,0	2	40,0 (5,27-85,33)	34	17	50,0	17	50.50 (32,42-67,57)
	<i>C. diversus</i>	87	25	5	20,0	20	80,0 (59,29-93,16)	62	16	25,80	46	74,20 (61,50-84,47)
	<i>Kl. oxytoca</i>	7	-	-	-	-	-	7	3	42,85	4	57,15 (18,40-90,10)
	<i>Acinetobacter</i>	2	2	2	100,0	-	-	-	-	-	-	-
Total gramnegative		716	189	60	31,41	129	68,59 (61,10-74,82)	527	173	32,82	354	67,18 (63,98-71,17)
Fungi	<i>C. albicans</i>	25	3	-	-	3	100,0 (29,24-100)	22	1	4,55	21	95,45 (77,15-99,88)
TOTAL		2013	725	377	52,0	348	48,0 (44,30-51,70)	1288	425	33,0	863	67,0 (64,35-69,56)

Tabelul 4.8. Sensibilitatea/polirezistența tulpinilor izolate în monoculturi și diverse asocieri

Grupul	Specia	nr. tulpini izolate	Nr. tulp. mono- culturi	Inclusiv monoculturi				Nr. tulp. aso- cieri	în aso- cieri 2 tulp.	Inclusiv asoc. 2 tulpini				în aso- cieri ≥3tulp	Inclusive asoc. ≥ 3 tulp.			
				sensibile		polirezistente				sensibile		polirezistente			sensibile		polirezistente	
				abs.	%	abs.	%			abs.	%	abs.	%		abs.	%	abs.	%
Grampozitive	<i>S. aureus</i>	789	383	254	66,32	129	33,68	406	263	113	42,97	150	57,03	143	50	34,97	93	65,03
	<i>S. epidermidis</i>	191	122	52	42,62	70	57,38	69	55	13	23,64	42	76,36	14	6	42,85	8	57,15
	<i>S. saprophyticus</i>	14	11	7	63,63	4	36,36	3	3	1	33,33	2	66,67	-	-	-	-	-
	<i>E. faecalis</i>	257	6	2	33,33	4	66,67	251	110	29	26,36	81	73,63	141	37	26,24	104	73,76
	<i>E. faecium</i>	20	10	2	20,0	8	80,0	10	8	1	12,5	7	87,5	2	1	50,0	1	50,0
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total grampozitive		1272	533	317	59,47	216	40,53	739	439	157	35,76	282	64,24	300	94	31,33	206	68,67
Gramnegative	<i>E. coli</i>	88	23	11	47,82	12	52,18	65	44	22	50,0	22	50,0	21	10	47,62	11	52,38
	<i>E. aerogenes</i>	174	42	13	30,95	29	69,05	132	87	29	33,33	58	66,67	45	17	37,78	28	62,22
	<i>E. cloacae</i>	1	1	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>K. pneumoniae</i>	31	10	2	20,0	8	80,0	21	13	2	15,38	11	84,62	8	4	50,0	4	50,0
	<i>P. aeruginosa</i>	215	75	22	29,33	53	70,67	140	86	15	17,44	71	82,56	54	17	31,48	37	68,52
	<i>P. vulgaris</i>	52	4	2	50,0	2	50,0	48	34	12	35,30	22	64,70	14	3	21,43	11	78,57
	<i>P. mirabilis</i>	20	2	-	-	2	100,0	18	10	3	30,0	7	70,0	8	3	37,5	5	62,5
	<i>C. freundii</i>	39	5	3	60,0	2	40,0	34	22	10	45,45	12	54,54	12	7	58,33	5	41,67
	<i>C. diversus</i>	87	25	5	20,0	20	80,0	62	35	9	25,72	26	74,28	27	7	25,93	20	74,07
	<i>K. oxytoca</i>	7	-	-	-	-	-	7	4	1	25,0	3	75,0	3	2	66,67	1	33,33
	<i>Acinetobacter</i>	2	2	2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total gramnegative		716	189	60	31,75	129	68,25	527	335	103	30,75	232	69,25	192	70	36,46	122	63,54
Fungi	<i>C. albicans</i>	25	3	-	-	3	100,0	22	6	1	16,67	5	83,33	16	-	-	16	100,0
TOTAL		2013	725	377	52,0	348	48,0	1288	780	261	33,46	519	66,54	508	164	32,28	344	67,72

Din microorganismele gramnegative, *P. aeruginosa* au fost sensibile în monoculturi în 29,33%, în timp ce în asocieri sensibilitatea acestora scade până la 22,85%, iar polirezistența mai înaltă la tulpinile din asocieri - 7,15%, în raport cu cea din monocultură - 70,67%. Pentru tulpinile de *P. vulgaris*, la fel, este caracteristică o sensibilitate mai înaltă pentru monoculturi 50,0% față de 31,25% în asocieri, și polirezistență de 50,0% și 68,75% respectiv, în monoculturi și asocieri. În schimb, tulpinile de *P. mirabilis*, invers, au fost polirezistente în 100,0% - în monoculturi, iar în asocieri 33,33% au fost sensibile și 66,67% polirezistente la antibiotice. Monoculturile de *C. freundii* au fost sensibile în 60,0% și polirezistente în 40,0%, iar cele din asocieri au fost sensibile și polirezistente a câte 50,0% fiecare. Tulpinile de *C. diversus*, invers, în monoculturi o sensibilitate de 20,0% și polirezistență 80,0%, iar în asocieri - 25,80% și 74,20% respectiv. Tulpinile de *E. coli* din monoculturi au fost sensibile în 47,82% din cazuri, iar tulpinile din asocieri în 49,24%. Polirezistența tulpinilor de *E. coli* din monoculturi a fost 52,18%, iar din asocieri 50,76%. Monoculturile de *E. aerogenes* au fost mai sensibile în asocieri - 34,84%, față de monoculturi - 30,95%, iar polirezistența monoculturilor - 69,05%, și 65,16% în asocieri. În categoria "alte microorganisme gramnegative" (*E. cloacae*, *K. oxytoca*, *Acinetobacter*), sensibilitatea monoculturilor a fost mai înaltă - 66,67%, față de asocieri - 42,85%, iar polirezistența 33,33% - în monoculturi și 57,14% - în asocieri.

Tulpinile de *C. albicans*, din totalul de 25 tulpini, 3 au fost izolate în monoculturi, cu o polirezistență de 100,0%, iar în asocieri - 22 de tulpini, sensibile în 4,55% și polirezistente în 95,45%.

De asemenea, am examinat polirezistența față de antibiotice, în funcție de numărul de tulpini izolate în asocieri (Tabelul 4.8). S-a stabilit, că la general, microorganismele ce au fost parte componentă a asocierilor din 2 tulpini, 780 la număr, au fost sensibile în 33,46% și polirezistente în 66,54% - iar cele din asocierile cu 3 și mai multe tulpini - 32,28% sensibile și 67,72% polirezistente. Astfel, microorganismele grampozitive în asocierile din 2 specii, în total 439 de tulpini, au fost sensibile în 35,76%, iar în asocierile din 3 și mai multe tulpini - 300 tulpini la număr - 31,33%. Polirezistența microorganismelor grampozitive în asocieri din 2 tulpini a fost 64,24%, iar în asocierile din 3 tulpini - 68,67%. Culturile gramnegative în asocierile din 2 tulpini, în total 335, au fost sensibile în 30,75%, iar în cele din 3 tulpini - 192 la număr - în 36,46%. Polirezistența microorganismelor gramnegative din asocierile cu 2 tulpini a fost 69,25%, iar asocierile din 3 tulpini - 63,54%.

În cadrul cercetării noastre, a fost analizată sensibilitatea/rezistența tulpinilor ca parte componentă a asocierilor de microorganisme. Prin urmare, rezistente - au fost considerate microorganismele care au manifestat rezistență față de 6 și mai multe antibiotice, iar sensibile -

cele care au exprimat sensibilitate față de toate antibioticele testate, sau, au prezentat rezistență la mai puțin de 6 antibiotice. A fost evaluată sensibilitatea și rezistența fiecărei tulpini – parte componentă a asocierii, fie din 2, 3, 4 sau 5 tulpini. Astfel, din cele 390 de asocieri cu 2 culturi, la 66 din ele - ambele tulpini din asocieri au fost clasate ca fiind sensibile, ceea ce reprezintă 16,92%; în 133 de asocieri au fost identificate o tulpină sensibilă și alta rezistentă, ceea ce constituie 34,10%; și în 191 din cazuri, sau 48,98% din totalul tulpinilor din 2 culturi, ambele microorganisme au fost rezistente la antibioticele testate (Tabelul 4.9, Figura 4.13).

Tabelul 4.9. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate în asocierile din 2 culturi

Indicii	Sensibilitatea/rezistența tulpinilor din asocieri			
	S-S	S-R	R-R	Total
abs	66	133	191	390
%	16,92	34,10	48,98	100,0

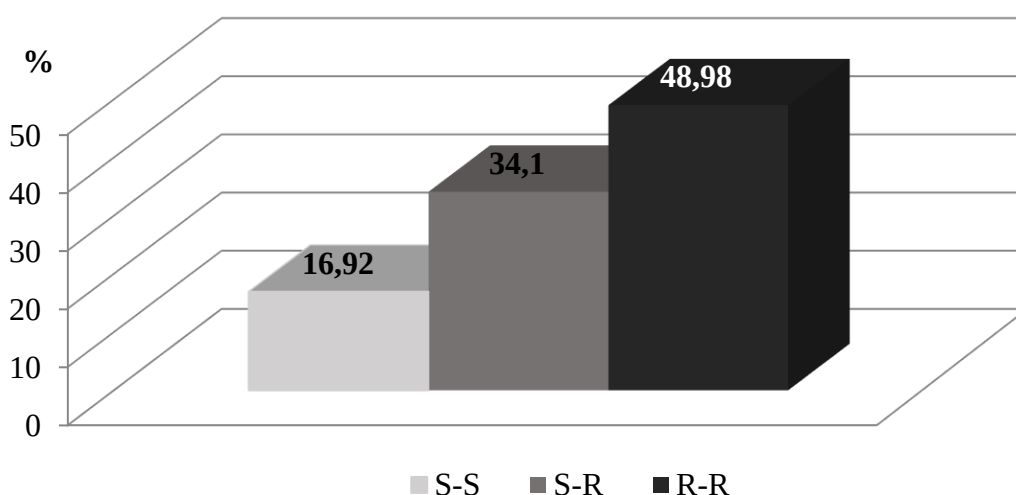


Figura 4.13. Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente izolate în asocierile cu 2 culturi

În baza acestor date, putem concluziona că teoretic, doar în 16,92% din cazuri, putem trata pacienții afectați de microorganisme în asocieri din 2 culturi fără antibioticogramă, în restul 83,08% din cazuri, antibioticograma este indispensabilă pentru un proces terapeutic de succes.

În cadrul asocierilor din 3 culturi (Tabelul 4.10, Figura 4.14), în total 153 la număr, doar la 18 din ele au fost sensibile toate 3 specii de microorganisme izolate în acel focar patologic, ceea ce reprezintă 11,76% din totalul asocierilor cu 3 tulpini. La 25 de asocieri, au fost identificate 2 tulpini sensibile și una rezistentă, ceea ce constituie 16,34% din totalul asocierilor cu 3 tulpini. La 41 din asocieri, sau 26,80% din totalul acestora, au fost stabilite - o tulpină sensibilă și două rezistente la antibiotice. Iar, la 69 din asocieri (45,10%) – toate 3 tulpini, au fost rezistente la antibiotice. Deci, constatăm că polirezistența tulpinilor din asocierile cu 3 culturi este foarte înaltă.

Tabelul 4.10. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate în asocierile din 3 culturi

Indicii	Sensibilitatea/rezistența tulpinilor din asocieri				
	S-S-S	S-S-R	S-R-R	R-R-R	Total
Abs	18	25	41	69	153
%	11,76	16,34	26,80	45,10	100,0

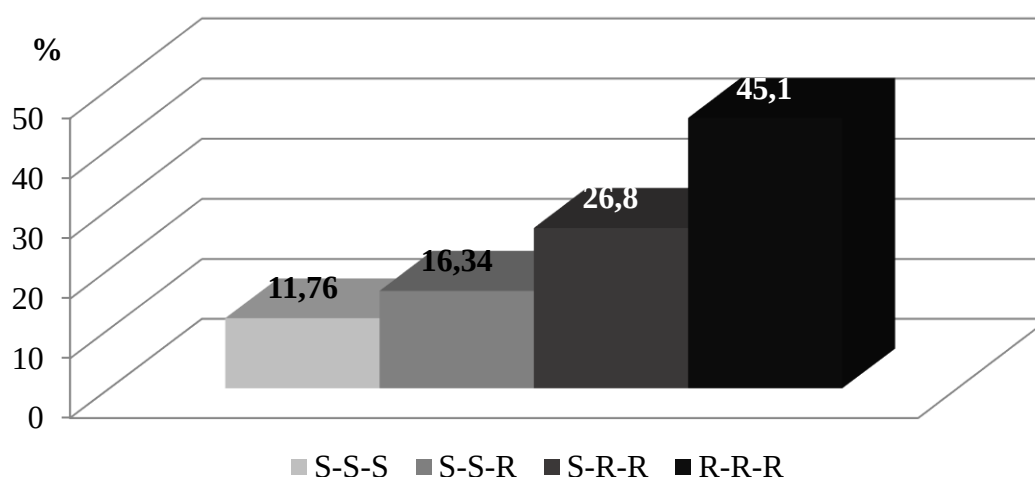


Figura 4.14. Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente izolate în asocierile cu 3 culturi

O situație similară a fost înregistrată și în rândul asocierilor de microorganisme din 4 culturi (Tabelul 4.11, Figura 4.15).

Tabelul 4.11. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate în asocierile din 4 tulpini

Indicii	Sensibilitatea/rezistența tulpinilor din asocieri					
	S-S-S-S	S-S-S-R	S-S-R-R	S-R-R-R	R-R-R-R	Total
abs	1	2	3	2	3	11
%	9,1	18,18	27,27	18,18	27,27	100,0

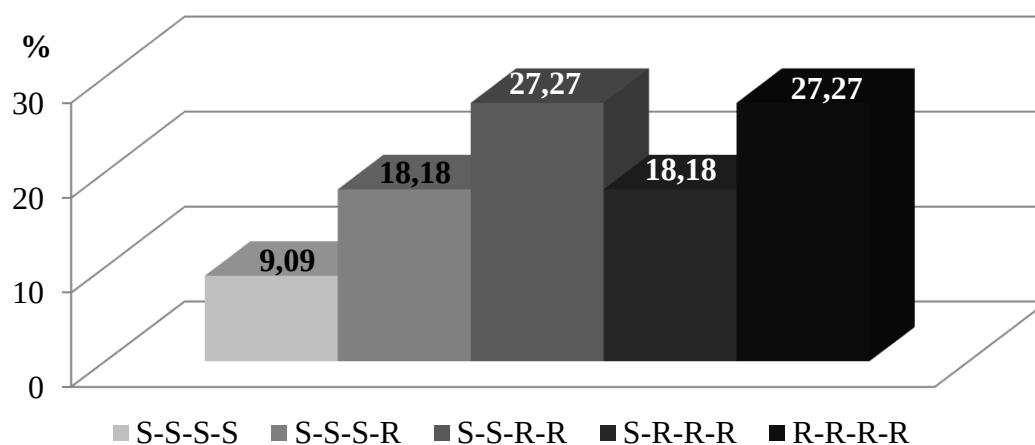


Figura 4.15. Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente izolate în asocierile cu 4 culturi

Astfel, doar una, din cele 11 asocieri cu 4 culturi, a fost identificată cu toate 4 culturi sensibile, ceea ce reprezintă 9,09% din totalul acestora. La 2 din asocierile de acest tip, sau 18,18%, au fost înregistrate trei tulpini sensibile, iar una a fost rezistentă. La 3 din asocieri, sau 27,27% – două tulpini sensibile și două rezistente; la 2 din asocieri, sau 18,18% – o tulpină a fost sensibilă, restul 3 rezistente. Și 3 din asocierile cu 4 tulpini - toate au fost rezistente, ceea ce constituie 27,27% din totalul acestora.

Studiul nostru a inclus și determinarea sensibilității/rezistenței asocierilor de microorganisme per ansamblu, ca unitate integrală. Acest studiu a fost efectuat, în baza probelor de testare la antibiotice a tuturor tulpinilor din cadrul unei asocieri, prin calcularea numărului de probe sensibile și rezistente din totalul acestora. Prin urmare, asocierile cu un număr de până la 6 probe rezistente, celelate sensibile – au fost clasate în categoria asocieri sensibile, și viceversa, cele cu un număr de probe rezistente mai mare și egal cu 6 – au fost catalogate ca fiind asocieri polirezistente la antibiotice. În contextul celor expuse anterior, am determinat că în rândul asocierilor cu 2 tulpini de microorganisme, doar 56 din ele au fost sensibile, ceea ce prezintă 14,40% din totalul asocierilor din 2 tulpini, iar 334 din asocieri, sau 85,60% – au fost polirezistente față de antibioticele testate (Tabelul 4.12, Figura 4.17).

Tabelul 4.12. Sensibilitatea/polirezistența asocierilor de microorganisme per ansamblu

Tipul asocierii	Sensibile		Polirezistente		Total	
	abs.	%	abs.	% (C.I.)	abs.	%
Asocieri 2 culturi	56	14,40	334	85,60 (81,76-88,96)	390	100,0
Asocieri 3 și mai multe culturi	10	6,10	155	93,90 (89,13-97,05)	165	100,0

Asocierile din 3 și mai multe tulpini, în total 165 la număr, au manifestat un spectru de polirezistență și mai înalt. Doar 10 din asocierile cu 3 culturi, ce constituie 6,10% din totalul lor, au fost estimate ca sensibile, iar 155 din asocieri, sau 93,90%, au manifestat polirezistență față de antibioticele testate (Tabelul 4.12, Figura 4.16).

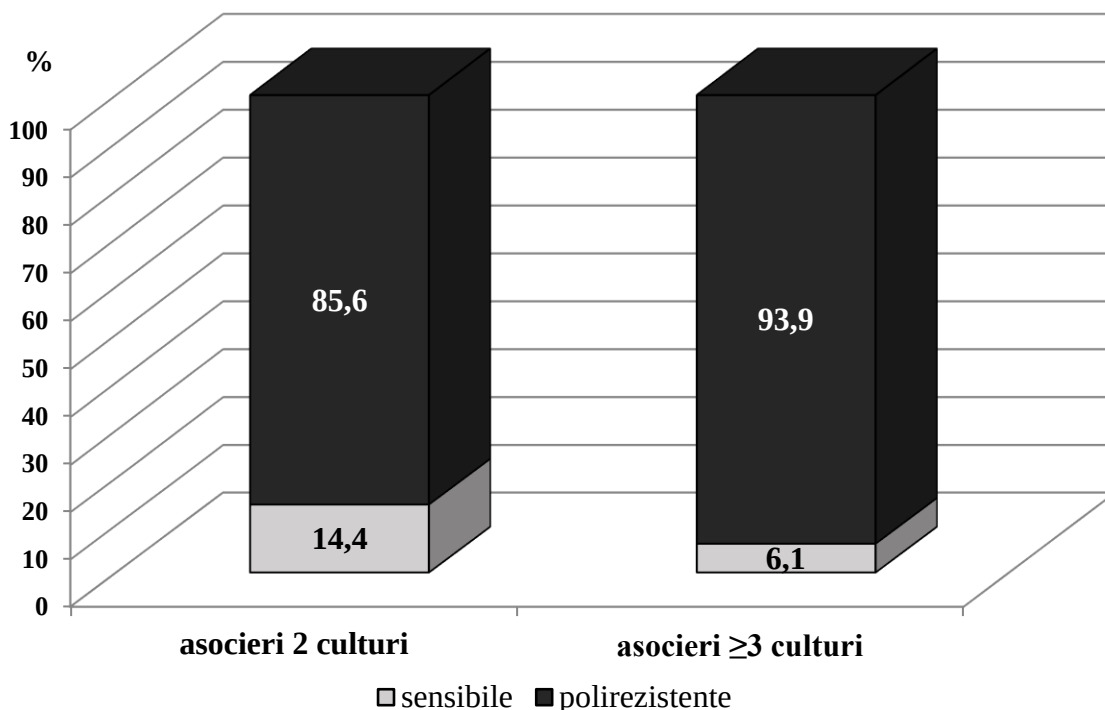


Figura 4.16. Spectrul de sensibilitate/polirezistență al asocierilor de microorganisme

Aceste rezultate confirmă, o dată în plus, masivitatea fenomenului de polirezistență, iar antibioticograma fiind indispensabilă, mai cu seamă, în cazul pacienților afectați de ISPN cu asocieri de microorganisme.

4.5. Evoluția antibioticorezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP de profil ortopedie și traumatologie

Pentru a determina modificările evolutive în antibioticorezistența microbiană în SCTO, a fost efectuată analiza comparativă a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP în diferite perioade, prima – anii 2009-2010, care include studiul de bază, și cea de-a doua perioadă – anii 2013-2014. Rezultatele antibioticorezistenței microbiene în prima perioadă sunt prezentate în capitolul 4.1 – 4.3. Cea de-a doua perioadă, cuprinde investigațiile antibiogramelor a 1857 tulpini de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISPN internați în SCTO, anii 2013-2014. Numărul total de probe de testare la antibiotice, în a doua perioadă, a alcătuit 29466, din care în 15439 probe, ce constituie 52,40%, tulpinile izolate au prezentat sensibilitate, iar în 14027 de probe, ce constituie 47,60% - rezistență față de antibiotice. Așadar, în comparație cu perioada precedentă, gradul de sensibilitate a agenților cauzali ai ISP, s-a majorat de la 50,11% la 52,40%, adică cu 2,29%. Respectiv a diminuat rezistența generală a microorganismelor de la 49,89% - la 47,60%, diferența fiind confirmată statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).

Tabelul 4.13.Antibioticosensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate în SCTO, pe perioade

Tipul și grupul antibioticului	2009-2010					2013-2014					Total				
	Nr. probe	S		R		Nr. probe	S		R		Nr. probe	S		R	
		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ampicillin	242	40	16,53	202	83,47	11	0	0	11	100,0	253	40	8,26	213	91,74
Amoxicillin	1266	564	44,55	702	55,45	203	52	22,65	151	77,35	1469	616	33,6	853	66,4
Azlocilin	181	32	17,68	149	82,32	0	0	0	0	0	181	32	17,68	149	82,32
Mezlocilin	0	0	0	0	0	55	3	5,45	52	94,55	55	3	5,45	52	94,55
Piperacillin	195	64	32,82	131	67,18	167	16	9,7	151	90,3	362	80	21,26	282	78,74
Ticarcillin	196	35	17,85	161	82,15	17	1	0	16	50	213	36	8,92	177	66,08
Oxacillin	1127	421	37,36	706	62,64	1130	479	42,75	651	57,25	2257	900	40,06	1357	59,94
Total Peniciline	3207	1156	36,05	2051	63,95	1583	551	34,8	1032	65,2	4790	1707	35,64	3083	64,36
Amoxicillin/Clavulanic acid	0	0	0	0	0	1161	656	56,5	505	43,50	1161	656	56,5	505	43,50
Ticarcillin/Clavulanic acid	0	0	0	0	0	32	2	6,2	30	93,8	32	2	6,2	30	93,8
Piperacillin/Tazobactam	0	0	0	0	0	199	48	23,65	151	76,35	199	48	23,65	151	76,35
Total β-lactamaze+Inhibitor	0	0	0	0	0	1392	706	50,72	686	49,28	1392	706	50,72	686	49,28
Cephalothin	19	4	21,05	15	78,95	728	291	39,55	437	60,45	747	295	30,3	452	69,7
Cefazolin	1379	663	48,08	716	51,92	1127	479	39,6	648	60,4	2506	1142	43,84	1364	56,16
Cephalexin	345	78	22,6	267	77,4	920	435	48,5	485	51,5	1265	513	35,55	752	64,45
Total Cefalosporine gen. I	1743	745	42,75	998	57,25	2775	1205	43,42	1570	56,58	4518	1950	43,16	2568	56,84
Cefuroxime	925	344	37,2	581	62,8	1653	659	39,87	994	60,13	2578	1003	38,5	1575	61,5
Cefamandol	167	44	26,35	123	73,65	0	0	0	0	0	167	44	26,35	123	73,65
Cefoxitin	0	0	0	0	0	344	89	26,15	255	73,85	344	89	26,15	255	73,85
Cefaclor	63	6	9,52	57	90,48	35	10	63,25	25	36,75	98	16	36,38	82	63,62
Total Cefalosporine gen. II	1155	394	34,11	761	65,89	2032	758	37,31	1274	62,69	3187	1152	36,15	2035	63,85
Ceftazidime	1353	377	27,86	976	72,14	1609	391	24,3	1218	75,7	2962	768	25,93	2194	74,07
Cefoperazone	857	184	21,47	673	78,52	1135	430	37,89	705	62,11	1992	614	30,82	1378	69,18
Ceftriaxone	1563	631	40,37	932	59,63	1346	431	32,02	915	67,98	2909	1062	36,5	1847	63,5
Cefotaxime	638	216	33,86	422	66,14	60	8	13,3	52	86,7	698	224	32,1	474	67,9
Cefixime	333	58	17,42	275	82,58	443	98	22,15	345	77,85	776	156	19,78	620	80,22
Ceftizoxim	101	19	18,82	82	81,18	0	0	0	0	0	101	19	18,82	82	81,18
Total Cefalosporine gen. III	4845	1485	30,65	3360	69,35	4593	1358	29,57	3235	70,43	9438	2843	30,12	6595	69,88
Cefepime	568	190	33,45	378	66,55	601	179	29,7	422	70,3	1169	369	31,58	800	68,42
Total Cefalosporine gen. IV	568	190	33,45	378	66,55	601	179	29,7	422	70,3	1169	369	31,58	800	68,42
Total Cefalosporine	8311	2814	33,85	5497	66,15	10001	3500	35,0	6501	65,0	18312	6314	34,48	11998	65,52
Aztreonam	54	1	1,85	53	98,15	127	12	9,45	115	90,55	181	13	7,18	168	92,82

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Total Monobactame	54	1	1,85	53	98,15	127	12	9,45	115	90,55	181	13	7,18	168	92,82
Imipenem /Carbapeneme	700	679	97	21	3	538	427	79,19	111	20,63	1238	1106	89,34	132	10,66
Amikacin	779	650	83,44	129	16,56	852	607	72	245	28	1631	1257	77,72	374	22,28
Gentamicin	1550	1020	65,8	530	34,2	1800	1074	59,7	726	40,3	3350	2094	62,75	1256	37,25
Kanamycin	827	388	46,92	439	53,08	493	222	46,1	271	53,9	1320	610	46,51	710	53,49
Netilmicin	613	431	70,3	182	29,7	583	458	78,4	125	21,6	1196	889	74,35	307	25,65
Tobramycin	442	315	71,27	127	28,73	1082	681	61,4	401	38,6	1524	996	66,34	528	33,66
Total Aminoglicozide	4211	2804	66,59	1407	33,41	4810	3042	63,24	1768	36,76	9021	5846	64,8	3175	35,2
Rifampin/Ansamicine	899	455	50,61	444	49,39	960	603	61,95	357	38,05	1859	1058	56,28	801	43,72
Ofloxacin	1905	1420	74,54	485	25,46	1843	1466	79,55	377	20,45	3748	2886	77,05	862	22,95
Ciprofloxacin	1845	1054	57,12	791	42,88	1839	1044	56,8	795	43,2	3684	2098	56,96	1586	43,04
Norfloxacin	197	128	64,97	69	35,03	0	0	0	0	0	197	128	64,97	69	35,03
Gatifloxacin	36	21	58,33	15	41,67	0	0	0	0	0	36	21	58,33	15	41,67
Levofloxacin	39	22	56,4	17	43,6	110	40	36,75	70	63,25	149	62	46,57	87	53,43
Moxifloxacin	0	0	0	0	0	68	31	45,5	37	54,5	68	31	45,5	37	54,5
Pefloxacin	7	0	0,0	7	100,0	0	0	0,0	0	0,0	7	0	0,0	7	100,0
Total Chinolone	4029	2645	65,65	1384	34,35	3860	2581	66,87	1279	33,13	7889	5226	66,24	2663	33,75
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0	0	0	0	0	556	411	73,92	145	26,08	556	411	73,92	145	26,08
Total Folate pathway inhibitors	0	0	0	0	0	556	411	73,92	145	26,08	556	411	73,92	145	26,08
Clindamycin	176	92	52,28	84	47,72	36	12	33,30	24	66,70	212	104	42,79	108	57,21
Lincomycin	1117	369	33,03	748	66,97	911	476	52,25	435	47,75	2028	845	42,64	1183	57,36
Total Lincosamide	1293	461	35,65	832	64,35	947	488	51,53	459	48,47	2240	949	42,37	1291	57,63
Erythromycin	826	316	38,26	510	61,74	764	166	23,7	598	76,3	1590	482	30,98	1108	69,02
Total Macrolide	826	316	38,26	510	61,74	764	166	23,7	598	76,3	1590	482	30,98	1108	69,02
Vancomycin	989	736	74,4	253	25,6	1143	1133	99,12	10	0,88	2132	1869	87,66	263	12,34
Teicoplanin	12	6	50,0	6	50,0	0	0	0,0	0,0	0,0	12	6	50,0	6	50,0
Total Glicopeptide	1001	742	74,13	259	25,87	1143	1133	99,12	10	0,88	2144	1875	87,45	269	12,55
Chloramphenicol	854	442	51,76	412	48,24	688	372	54,25	316	45,75	1542	814	53	728	47
Total Fenicoli	854	442	51,76	412	48,24	688	372	54,25	316	45,75	1542	814	53	728	47
Doxycycline	725	618	85,24	107	14,76	988	815	82,49	173	17,51	1713	1433	83,65	280	16,35
Tetracycline	913	518	56,73	395	43,37	1109	632	56,9	477	43,1	2022	1150	56,82	872	43,18
Total Tetraciline	1638	1136	69,35	502	30,65	2097	1447	69,0	650	31,0	3735	2583	69,16	1152	30,84
Cotrimoxazol/ Sulfaamide	520	152	29,23	368	70,77	0	0	0,0	0	0,0	520	152	29,23	368	70,77
Total probe	27543	13803	50,11	13740	49,89	29466	15439	52,40	14027	47,60	57009	29242	51,30	27767	48,70

Sporirea sensibilității culturilor față de antibiotice în cea de-a doua perioadă, are loc din contul majorării sensibilității microorganismelor față de următoarele grupe de antibiotice: Cefalosporine de generația întâi – de la 42,75% până la 43,42%, Cefalosporine de generația a doua – de la 34,11% până la 37,31%, total grup Cefalosporine – de la 33,85% până la 35,0%, Monobactame – de la 1,85% până la 9,45%, Ansamicine – de la 50,61% până la 61,95%, Chinolone – de la 65,65% până la 66,87%, Lincosamide – de la 35,65% până la 51,53%, Glicopeptide de la 74,13% până la 99,12%, Fenicoli – de la 51,76% până la 54,25%. Totodată, a fost constatată majorarea gradului de rezistență a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISPN în următoarele grupuri de antibiotice: Peniciline – de la 63,95% la 65,2%, cefalosporine de generația a treia – de la 69,35% până la 70,43%, Cefalosporine de generația a patra – de la 66,55% până la 70,3%, Carbapeneme – de la 3% până la 20,63%, Aminoglicozide – de la 33,41 până la 36,76%, Macrolide – de la 61,74% până la 76,3%, Tetracicline – de la 30,65% până la 31,0% (Tabelul 4.13).

Așadar, la general, constatăm o ușoară îmbunătățire a situației privind antibioticorezistența microorganismelor – agenți cauzali ai ISPN. Acest succes se datorează faptului că au fost optimizate principiile de achiziționare a antibioticelor în instituția medicală supusă studiului în perioada a doua de cercetare, realizate în baza rezultatelor antibioticorezistenței microorganismelor din prima perioadă de studiu, anii 2009-2010, după principiul excluderii din lista preparatelor achiziționate a antibioticelor față de care s-a înregistrat un nivel înalt de rezistență. De exemplu, oxacilina - un antibiotic din grupul penicilinilor, utilizat în prima perioadă de studiu, față de care nivelul de rezistență în acea perioadă constituia 62,64%, a fost exclus din lista de preparate medicamentoase achiziționate în cea de-a doua perioadă (Tabelul 4.14). În rezultat s-a înregistrat o diminuare a gradului de rezistență până la 57,25%. Cefaclor – antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația a doua, a fost pe larg utilizat în prima perioadă, când cota de rezistență la antibiotice constituia 90,48%, din care motiv nu a fost achiziționat și utilizat în a doua perioadă, anii 2013-2014. Ca rezultat rezistența acestuia s-a micșorat până la 36,75%. Cephalexina – antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația întâi, practicat în prima perioadă, cu un nivel al rezistenței de 77,4%, exclus pentru perioada următoare, a urmat o diminuare semnificativă a gradului de rezistență, până la 51,5%. Cefuroxim, din grupul cefalosporinelor de generația a doua, având în prima perioadă un grad de rezistență de 62,8%, în următoarea perioadă a fost utilizat în cantități mici, selectiv, în conformitate cu rezultatele antibioticogramelor, iar rezistența s-a micșorat până la 60,13%. Cefixim, antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația a treia, achiziționat și utilizat în prima perioadă de studiu, cota rezistenței avea valori înalte – 82,58%, pentru cea de-a doua perioadă nu a fost utilizat, iar ponderea probelor rezistente față de

acest antibiotic s-a micșorat până la 77,85%. Rifampicina – din grupul ansamicinelor, utilizat în prima perioadă, exclus în cea de-a doua, a urmat o micșorare a cotei rezistenței de la 49,39% până la 38,05%. Și invers, la preparatele față de care agenții cauzali manifestau cote scăzute de

Tabelul 4.14. Antibioticele utilizate și sensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate, pe perioade

Tipul și grupul antibioticului	I perioadă (anii 2009-2010)			II perioadă (anii 2013-2014)		
	Utilizat (unități)	S (%)	R (%)	Utilizat (unități)	S (%)	R (%)
Oxacillin	200	37,36	62,64	0,0	42,75	57,25
Amoxicillin/Clavulanic acid	530	0,0	0,0	1002	56,5	43,50
Cefazolin	32217	48,08	51,92	3564	39,6	60,4
Cephalexin	200	22,6	77,4	0,0	48,5	51,5
Cefuroxime	8476	37,2	62,8	1932	39,87	60,13
Cefaclor	160	9,52	90,48	0,0	63,25	36,75
Ceftazidime	8447	27,86	72,14	129	24,3	75,7
Cefoperazone	3295	21,47	78,52	259	37,89	62,11
Ceftriaxone	9314	40,37	59,63	299	32,02	67,98
Cefotaxime	5080	33,86	66,14	534	13,3	86,7
Cefixim	3600	17,42	82,58	0,0	22,15	77,85
Imipenem	288	97	3	100	79,19	20,63
Amikacin	0,0	83,44	16,56	855	72	28
Gentamicin	6510	65,8	34,2	818	59,7	40,3
Rifampin	1080	50,61	49,39	0,0	61,95	38,05
Ofloxacin	1200	74,54	25,46	732	79,55	20,45
Ciprofloxacin	9465	57,12	42,88	716	56,8	43,2
Levofloxacin	0,0	56,4	43,6	1233	36,75	63,25
Lincomycin	0,0	33,03	66,97	1095	52,25	47,75
Erythromycin	633	38,26	61,74	0,0	23,7	76,3
Vancomycin	430	74,4	25,6	441	99,12	0,88
Chloramphenicol	2180	51,76	48,24	0,0	54,25	45,75
Doxycycline	280	85,24	14,76	0,0	82,49	17,51

rezistență, în prima perioadă, anii 2009-2010, însă utilizat pe larg în cea de-a doua perioadă, anii 2013-2014 s-a constatat majorarea rezistenței. De exemplu față de Levofloxacină, din grupul Chinolonelor, rezistența s-a majorat de la 43,6% până la 63,25%. Amoxicilina – din grupul penicilinelor a fost procurată și utilizată în perioada anilor 2009-2010, față de care microorganismele izolate au manifestat o rezistență de 55,45%, și fiind utilizată în perioada următoare, anii 2013-2014, nivelul rezistenței s-a majorat semnificativ, până la 77,35%. Cefazolina, antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația întâi, a fost utilizată în tratamentul bolnavilor cu ISPN în prima perioadă de studiu, nivelul de rezistență față de aceasta a fost de 51,92%, a fost procurată și pentru perioada următoare, astfel, fiind utilizată în continuare, gradul

de rezistență față de aceasta s-a majorat până la 60,4%. Ceftriaxon, antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația a treia, utilizat în perioada anilor 2009-2010, avea un nivel al rezistenței de 59,63%, a fost achiziționat și întrebuințat în continuare, astfel, rezistența a ajuns la cota de 67,98%. Cefoperazon este un antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația a treia, care a fost întrebuințat în anii 2009-2010, iar nivelul de rezistență a fost 78,52%, dar în perioada următoare a fost folosit în cantități mici, selectiv, în baza antibioticogramelor, astfel, rezistența s-a diminuat până la 62,11%. Dar, cu regret, avem și exemple defavorabile, atunci când antibioticele care dețineau un nivel înalt al antibioticorezistenței, au fost utilizate în continuare, iar acest lucru a favorizat și mai mult creșterea gradului de rezistență. Astfel, ceftazidim și cefotaxim, antibiotice din grupul cefalosporinelor de generația a treia, au manifestat următoarele cote a rezistenței: 72,14% și 66,14% respectiv, fiind utilizate în continuare, în cea de-a doua perioadă, nivelul rezistenței antibacteriene al acestora s-a majorat și mai mult, până la: 75,7% și 86,7%.

În prima perioadă, imipinem din grupul carbapeneme - a fost unul din antibioticele cu cel mai scăzut nivel al rezistenței – 3%, a fost achiziționat și utilizat în cea de-a doua, iar gradul de rezistență s-a majorat, până la 20,63%. Amicacina – antibiotic din grupul aminoglicozidelor, nu a fost procurată în prima perioadă, iar nivelul rezistenței acesteia era 16,56%, din acest considerent a fost inclusă în lista de achiziționare a preparatelor antibacteriene pentru perioada următoare, iar gradul rezistenței s-a majorat până la 28,0%. Prin urmare, putem afirma că nivelul rezistenței preparatelor antimicrobiene, este în legătură directă cu gradul de utilizare a lor în practica medicală a instituției medico-sanitare concrete.

Un element important, a fost determinarea evoluției gradului de sensibilitate față de antibiotice, în funcție de specia microorganismelor. Astfel, a fost analizată sensibilitatea/ rezistența microorganismelor pentru perioada anilor 2013-2014, rezultatele căreia, au fost comparate cu cele ale studiului de bază, din anii 2009-2010 (Tabelul 4.15).

Prin urmare, în grupul microorganismelor grampozitive, constatăm o creștere a gradului de sensibilitate la majoritatea tulpinilor din acest grup, inclusiv: *S. aureus* de la 58,50%, în prima perioadă, până la 63,12%, în cea de-a doua perioadă, ceea ce constituie cu 4,62% mai mult, această diferență fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$); tulpinile de *S.epidermidis* de la 48,82% până la 57,12%, ceea ce reprezintă cu 8,3% mai mult în cea de-a doua perioadă, cu confirmarea statistică a diferenței ($t=4,85$, $p<0,001$); *S. saprophyticus* de la 49,12% până la 100,0% ($t=9,32$, $p<0,001$), *E. faecium* de la 23,80% până la 57,14% ($t=4,86$, $p<0,001$); *S. pyogenes* de la 30,76% până la 33,87% ($t=0,1$, $p>0,05$). Doar tulpinile de *E. faecalis* au avut aproximativ același nivel de sensibilitate, de 45,30 și 45,15%, dar veridicitatea diferenței nu a fost confirmată statistic ($t= 0,09$, $p>0,05$).

Tabelul 4.15. Sensibilitatea/rezistența generală a tulpinilor de microorganisme izolate din SCTO, pe perioade

Microorganisme (specia)		Nr. probe	Anii 2009-2010		Nr. probe	Anii 2013-2014	
			S	R		S	R
			%	% (C.I.)		%	% (95% C.I.)
Microorganisme G+	<i>S. aureus</i>	11660	58,50 (57,58-59,38)	41,50 (40,61-42,41)	10767	63,12 (62,20-64,04)	36,88 (35,95-37,79)
	<i>S. epidermidis</i>	2775	48,82 (46,95-50,70)	51,18 (49,29-53,04)	3881	57,15 (55,57-58,71)	42,85 (41,28-44,42)
	<i>S.saprophyticus</i>	171	49,12 (41,41-56,86)	50,88 (43,13-58,58)	22	100,0 (84,56-100,0)	0,0 (0-15,43)
	<i>S. arlettae</i>	-	-	-	85	72,94 (62,21-82,01)	27,06 (17,98-37,78)
	<i>S. haemolyticus</i>	-	-	-	81	30,86 (21,06-42,10)	69,14 (57,89-78,93)
	<i>E. faecalis</i>	3682	45,30 (43,68-46,92)	54,70 (53,07-56,31)	5008	45,15 (43,76-46,53)	54,85 (53,46-56,23)
	<i>E. faecium</i>	374	23,80 (19,56-28,44)	76,20 (71,55-80,43)	161	57,14 (49,11-64,90)	42,86 (35,09-50,88)
	<i>S. pyogenes</i>	13	69,24 (38,57-90,90)	30,76 (38,57-61,42)	62	33,87 (22,33-47,00)	53,23 (40,11-66,01)
Microorganisme G-	<i>E. coli</i>	1192	53,02 (53,19-54,63)	46,98 (44,11-49,85)	736	54,35 (50,67-57,90)	45,65 (42,00-49,33)
	<i>E. aerogenes</i>	2329	43,24 (50,14-55,88)	56,76 (54,72-58,78)	2761	32,89 (31,13-34,67)	67,11 (65,32-68,86)
	<i>K. pneumoniae</i>	423	35,46 (41,21-45,27)	64,54 (59,77-69,10)	193	36,79 (29,97-44,01)	63,21 (55,98-70,02)
	<i>P. aeruginosa</i>	2823	37,22 (8,38-58,10)	62,78 (60,95-64,55)	2702	36,90 (35,07-38,74)	63,10 (61,25-64,92)
	<i>P. vulgaris</i>	668	47,75 (30,89-40,22)	52,25 (48,38-56,09)	469	52,24 (47,60-56,83)	47,76 (43,16-52,39)
	<i>P. mirabilis</i>	261	45,22 (35,44-39,04)	54,78 (48,53-60,93)	838	32,58 (29,41-35,86)	67,42 (64,13-70,58)
	<i>C. freundii</i>	518	54,05 (43,90-51,62)	45,95 (41,59-50,34)	298	54,36 (48,52-60,11)	45,64 (39,88-51,48)
	<i>C. diversus</i>	1221	35,22 (39,06-51,46)	64,78 (62,02-67,46)	1275	42,27 (39,54-45,04)	57,73 (54,95-60,45)
	<i>K. oxytoca</i>	94	55,32 (49,65-58,40)	44,68 (34,41-55,29)	99	32,32 (23,26-42,46)	67,68 (57,53-76,73)
	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	16	68,75 (41,33-88,89)	31,25 (11,01-58,66)
	<i>C. albicans</i>	75	6,67 (32,53-37,97)	93,33 (85,12-97,80)	29	13,80 (3,88-31,66)	86,20 (68,33-96,11)

Iar în grupul microorganismelor gramnegative, am remarcat o creștere a gradului de sensibilitate la speciile de *E. coli* de la 53,02% până la 54,35% ($t=0,41$, $p>0,05$), *K. pneumoniae* de la 35,46% până la 36,79 ($t=0,2$, $p>0,05$); *P. vulgaris* de la 47,75% până la 52,24% ($t=1,05$, $p>0,05$); *C. diversus* de la 35,22% până la 42,27% ($t=2,24$, $p<0,05$). Și invers, în rândul tulpinilor gramnegative sensibilitate mai mica, comparativ cu prima perioadă, au manifestat *E. aerogenes* sensibilitatea căroră față de antibiotice a scăzut de la 43,24% până la 32,89% ($t=4,69$, $p<0,001$); *P. aeruginosa* de la 37,22% până la 36,90% ($t=0,14$, $p>0,05$); *P. mirabilis* de la 45,22% până la 32,58% ($t=2,34$, $p<0,05$), *K. oxytoca* de la 55,32% până la 32,32% ($t=2,13$, $p<0,05$).

4.6. Sensibilitatea/rezistența agenților cauzali ai ISPN la dezinfectante

Structura tulpinilor testate față de dezinfectante a inclus următoarele specii de microorganisme: *P. mirabilis* și *P. aeruginosa* a câte 10 tulpini fiecare, *C. diversus* și *Acinetobacter* a câte 6 tulpini fiecare, *E. aerogenes* și *S. epidermidis* a câte 5 tulpini fiecare, *S. aureus* și *K. pneumoniae* a câte 3 tulpini, *E. faecalis* și *E. coli* câte o tulpină respectiv.

Tulpinile incluse în cercetare au fost preluate din IMSP SCTO – 26 de tulpini microbiene (52,0%) și din IMSP CNȘPMU – 24 de tulpini microbiene (48,0%). Este necesar de menționat faptul că mai sensibile s-au dovedit a fi microorganismele din IMSP SCTO, din totalul de 200 de probe – 123 au manifestat sensibilitate, în 61,5% din cazuri, pe când în IMSP CNȘPMU, din totalul de 222 de probe – 120 au fost sensibile, deci în doar 54,0% ($t=1,18$, $p>0,05$).

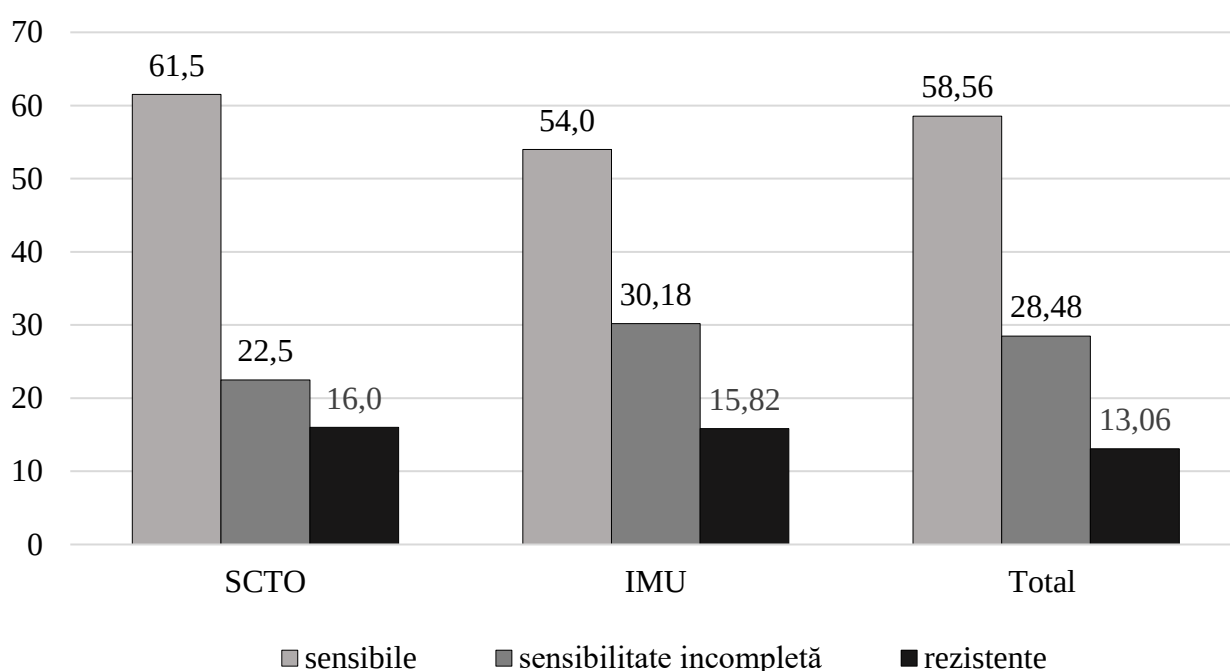


Figura4.17. Sensibilitatea/sensibilitatea incompletă/rezistența generală a tulpinilor testate, în funcție de instituția medicală (%)

Însă, cota parte a tulpinilor cu sensibilitate incompletă a fost mai mare în CNȘPMU 30,2% comparativ cu 22,5% în SCTO ($t=0,91$, $p>0,05$). Referitor la rezistență, în ambele instituții aceasta fiind practic la același nivel 16,0% în SCTO și 15,8% respectiv în CNȘPMU ($t=0,02$, $p>0,05$).

Din totalul de microorganisme supuse testărilor 31 de tulpini (62,0%) au fost testate prin ambele metode (suprafețe și soluții), iar 19 tulpini (38,0%) doar prin metoda în soluții. Analizând în parte metoda după care au fost testate tulpinile, am constatat că prin metoda de determinare a sensibilității în soluții, tulpinile au manifestat sensibilitate în 56,9%, sensibilitate incompletă în 26,9% și rezistență în 16,2% din totalul de tulpini testate prin această metodă. Prin cea de-a 2-a metodă de determinare a sensibilității (pe suprafețe) s-a determinat o sensibilitate mai înaltă a tulpinilor investigate, însă, fără confirmarea statistică a diferenței ($t=0,91$, $p>0,05$) (Tabelul 4.16). Astfel, 62,0% din tulpini au fost considerate sensibile, 32,06% cu sensibilitate incompletă și 6,0% - rezistente ($t=1,16$, $p>0,05$). Suprafețele pe care au fost efectuate testările au fost teracotă și sticlă.

Tabelul 4.16. Sensibilitatea/rezistența generală a microorganismelor la dezinfectante, în funcție de metodă

Metoda de lucru	Nr. de testări	Interpretarea rezultatelor					
		Sensibil		Sensibilitate incompletă		Rezistent	
		abs	% (95% C.I.)	abs	%	abs	% (95% C.I.)
În soluții	413	235	56,9 (51,96-61,73)	111	26,87	67	16,2 (12,8-20,13)
Pe suprafețe	184	114	62,0 (54,52-68,99)	59	32,06	11	6,0 (3,02-10,44)

Din totalul de microorganisme testate, 58,5% au fost clasate ca fiind sensibile față de dezinfectante, din 597 de probe – 349 au manifestat sensibilitate. Luând în considerație faptul că tulpinile cu sensibilitate incompletă în literatura de specialitate sunt apreciate ca nesensibile [324], sau potențial rezistente [323] putem conchide că în cazul nostru circa 42% din tulpini au fost nesensibile la dezinfectantele studiate, dintre care cu sensibilitate incompletă – 170 de probe, ceea ce constituie 28,5%, și rezistente – 78 de probe, ce corespunde cu 13,0%. Studii autohtone în acest domeniu lipsesc, dar comparând rezultatele noastre cu cele internaționale, am constatat că nivelul rezistenței față de preparatele dezinfectante este înalt. Conform datelor obținute de Blagonravova A., din 6 instituții medico-sanitare supuse studiului, la 5 din ele au fost identificate tulpini rezistente, în proporție de la 7,1% până la 13,8%. Cercetările efectuate de către Kovalîșena O. [57] în staționarele orașului Nijni-Novgorod, au stabilit rezistență atât la agenți microbieni izolați din materiale patologice de la pacienți $37,5 \pm 12,1$ %, cât și la culturile izolate din mediul spitalicesc $42,5 \pm 15,6$ %. Un alt studiu, efectuat de către Kliukina T. și Serghevnin V. [326], au stabilit că la

general indicatorul tulpinilor rezistente și cu sensibilitate incompletă, deci tulpini nesensibile, au fost de $21,7 \pm 1,4$ la 100 de tulpini cercetate. Astfel, putem afirma că studiul efectuat la noi în țară, relevă indicatori înalți ai rezistenței microorganismelor față de dezinfectante.

Este observată o dependență a manifestării sensibilității față de dezinfectante în funcție de specia de microorganisme.

Tabelul 4.17. Sensibilitatea/rezistența generală a speciilor de microorganisme la dezinfectante

Micro-organisme	Nr. testări	Interpretarea rezultatelor					
		Sensibil		Sensibilitate incompletă		Rezistent	
		abs	% (95% I.C.)	abs	%	abs	% (95% I. C.)
<i>S. aureus</i>	39	22	56,4 (39,62-72,18)	13	33,3	4	10,3 (3,25-17,97)
<i>S. epidermidis</i>	69	49	71,0 (58,84-81,31)	14	20,3	6	8,7 (4,04-45,64)
<i>E. faecalis</i>	16	10	62,5 (35,43-84,80)	3	18,75	3	18,75 (4,04-26,80)
<i>E. aerogenes</i>	40	21	52,5 (36,12-68,48)	14	35	5	12,5 (4,18-26,80)
<i>P. mirabilis</i>	103	56	54,3 (44,26-64,21)	25	24,3	22	21,4 (13,89-30,53)
<i>C. diversus</i>	57	37	64,9 (51,13-77,08)	15	26,3	5	8,8 (2,90-19,29)
<i>P. aeruginosa</i>	130	84	64,6 (55,75-72,79)	35	26,9	11	8,5 (4,29-14,63)
<i>K. pneumoniae</i>	46	16	34,8 (21,35-50,24)	20	43,5	10	21,7 (10,94-36,36)
<i>Acinetobacter</i>	88	53	60,2 (49,23-70,51)	24	27,3	11	12,5 (6,40-21,26)
<i>E. coli</i>	9	1	11,1 (0,28-48,24)	7	77,8	1	11,1 (2,80-48,24)

Astfel, tulpinile mai sensibile s-au dovedit a fi *S. epidermidis*, din 69 de testări 49 au fost probe sensibile (71,0%), *C. diversus* – din 57 de testări, 37 au fost sensibile (64,9%), *P. aeruginosa*

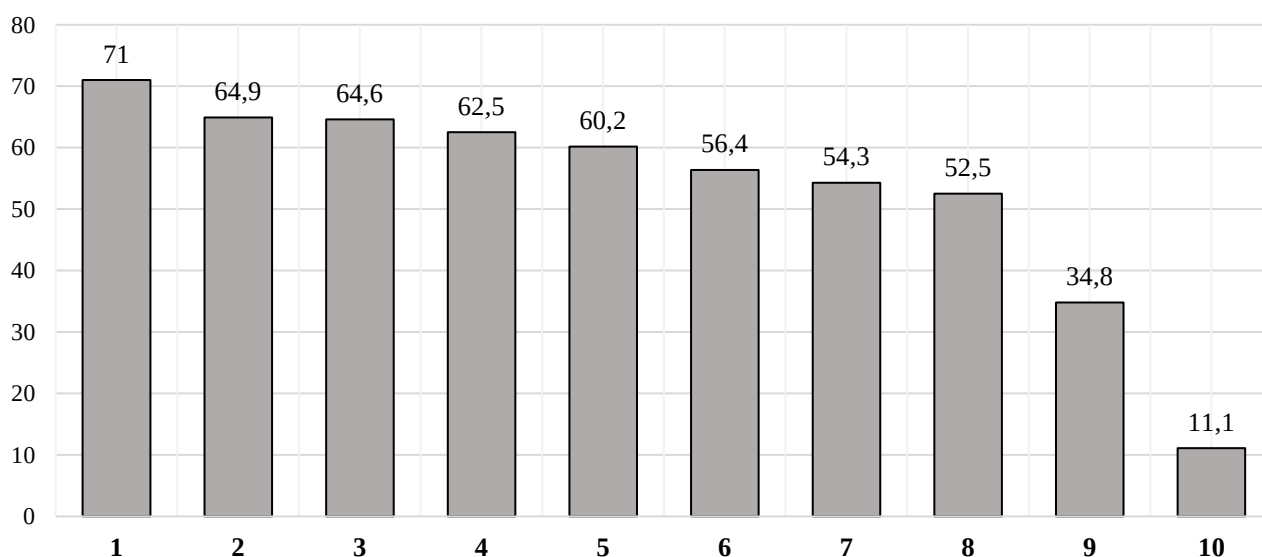


Figura 4.18. Sensibilitatea tulpinilor cercetate față de dezinfectante (%), conform rangului ocupat:

1- *S. epidermidis*, 2- *C. diversus*, 3- *P. aeruginosa*, 4- *E. faecalis*, 5- *Acinetobacter*, 6- *S. aureus*, 7- *P. mirabilis*, 8- *E. aerogenes*, 9- *K. pneumoniae*, 10- *E. coli*.

– din 130 probe, 84 au fost sensibile (64,6%), *E. faecalis* din 16 testări – 10 au fost sensibile (62,5%), *Acinetobacter* – din 88 de probe, 53 au fost sensibile (60,2%), *S. aureus* – din 39 de probe testate, 22 au fost sensibile (56,4%), *P. mirabilis* – din 103 de probe, 56 au fost sensibile (54,3%), *E. aerogenes* din 40 de teste, 21 au fost sensibile (52,5%), și mai puțin sensibile – *K. pneumoniae* din 46 de probe, doar 16 au fost sensibile (34,8%), *E. coli* – din 9 probe, doar una a fost sensibilă (11,1%) (Figura 4.18).

Dar este necesar de menționat faptul că tulpinile testate au manifestat sensibilitate incompletă, ceea ce reprezintă o stare tranzitorie de formare a rezistenței, acest fenomen fiind confirmat în alte studii [323], și anume: *K. pneumoniae* 43,5%, *E. aerogenes* 35,0%, *S. aureus* 33,3%, *Acinetobacter* 27,3%, *P. aeruginosa* 26,9%, *C. diversus* 26,3%, *P. mirabilis* 24,3%, *S. epidermidis* 20,3%, *E. faecalis* 18,75% (Figura 4.19).

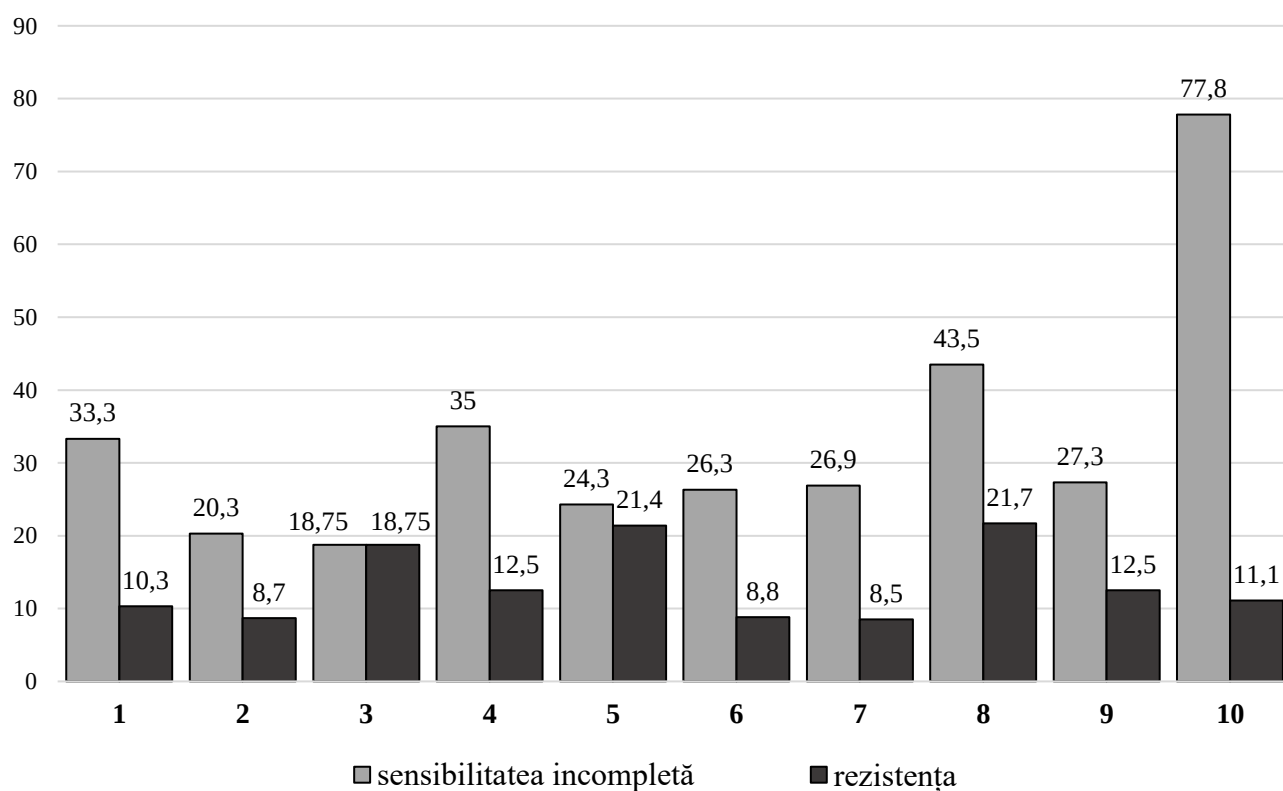


Figura 4.19. Sensibilitatea incompletă/rezistența generală a tulpinilor testate la dezinfectante (%): 1) *S. aureus*, 2) *S. epidermidis*, 3) *E. faecalis*, 4) *E. aerogenes*, 5) *P. mirabilis*, 6) *C. diversus*, 7) *P. aeruginosa*, 8) *K. pneumoniae*, 9) *Acinetobacter*, 10) *E. coli*.

Din microorganismele cercetate un grad de rezistență sporit față de dezinfectante au manifestat tulpinile de: *K. pneumoniae* (21,7%), *P. mirabilis* (21,4%) și *E. faecalis* (18,75%). Rezistența celorlalte tulpini a constituit: *E. aerogenes* și *Acinetobacter* a câte 12,5% fiecare, *E. coli* 11,1%, *S. aureus* 10,3%, *C. diversus* 8,8%, *S. epidermidis* 8,7%, *P. aeruginosa* 8,5% (Figura 4.19).

Pentru a aprecia obiectiv rezistența culturilor testate, au fost determinate valorile probelor nesensibile, prin sumarea probelor cu sensibilitate incompletă și celor rezistente (Tabelul 4.18, Figura 4.20).

Tabelul 4.18. Sensibilitatea/nesensibilitatea tulpinilor, în funcție de tipul dezinfectantului

Micro-organisme	Nr. testări	Interpretarea rezultatelor			
		Sensibile		Nesensibile	
		abs	% (95% I.C.)	abs	% (95% I.C.)
<i>S. aureus</i>	39	22	56,4 (39,62-72,18)	17	43,6 (27,51-60,37)
<i>S. epidermidis</i>	69	49	71,0 (58,84-81,31)	20	29,0 (18,68-41,15)
<i>E. faecalis</i>	16	10	62,5 (35,43-84,80)	6	37,5 (15,19-64,56)
<i>E. aerogenes</i>	40	21	52,5 (36,12-68,48)	19	47,5 (31,51-63,87)
<i>P. mirabilis</i>	103	56	54,3 (44,26-64,21)	47	45,7 (35,78-55,73)
<i>C. diversus</i>	57	37	64,9 (51,13-77,08)	20	35,1 (22,91-48,86)
<i>P. aeruginosa</i>	130	84	64,6 (55,75-72,79)	46	35,4 (27,20-44,24)
<i>K. pneumoniae</i>	46	16	34,8 (21,35-50,24)	30	65,2 (49,75-78,64)
<i>Acinetobacter</i>	88	53	60,2 (49,23-70,51)	35	39,8 (29,48-50,76)
<i>E. coli</i>	9	1	11,1 (0,28-48,24)	8	88,9 (51,75-99,71)

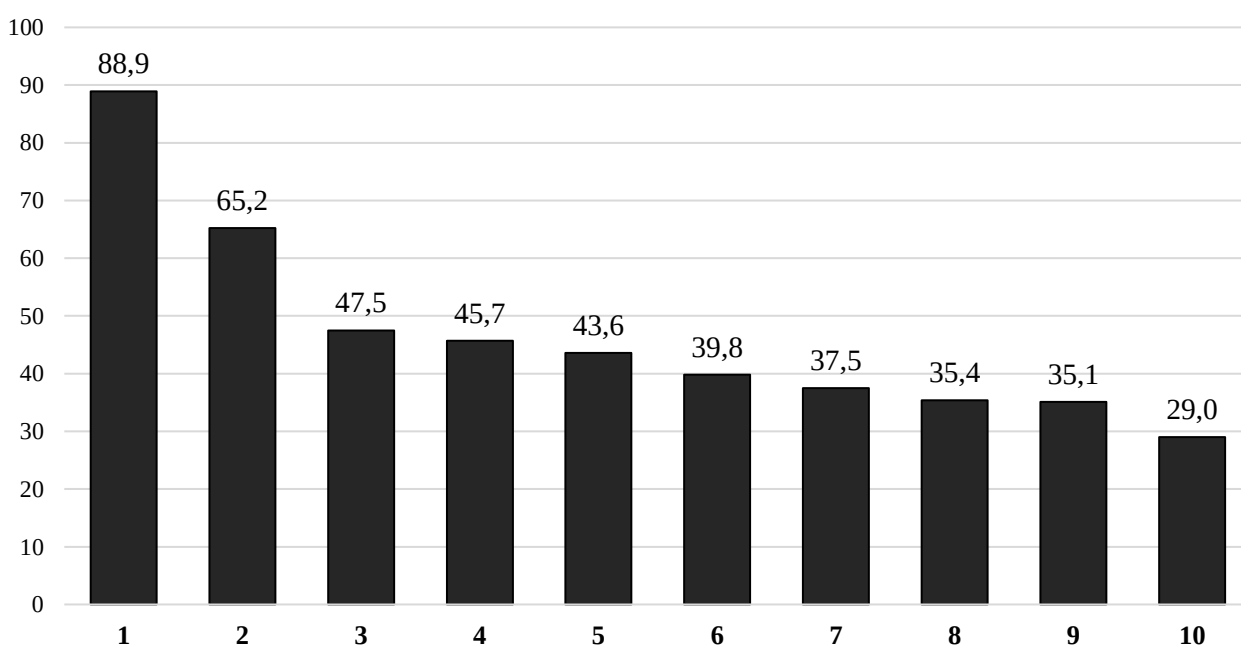


Figura 4.20. Tulpinile nesensibile față de dezinfectante (%), conform rangului ocupat:
1) *E. coli*, 2) *K. pneumoniae*, 3) *E. aerogenes*, 4) *P. mirabilis*, 5) *S. aureus*, 6) *Acinetobacter*,
7) *E. faecalis*, 8) *P. aeruginosa*, 9) *C. diversus*, 10) *S. epidermidis*

Astfel, cele mai nesensibile, deci potențial rezistente au fost tulpinile de *K. pneumoniae* 65,22%, *E. aerogenes* 47,5%, *P. mirabilis* 45,7%, *S. aureus* 43,6%, *Acinetobacter* 39,8%, *E. faecalis* 37,5%, *P. aeruginosa* 35,4%, *C. diversus* 35,1%, *S. epidermidis* 29,0% (Tabelul 4.18,

Figura 4.20). Faptul că tulpinile de *K. pneumoniae* manifestă cele mai înalte cote ale rezistenței față de preparatele dezinfectante a fost confirmat și prin studiile realizate în străinătate 40,9% [326], precum și rezistența înaltă a tulpinilor de *P. aeruginosa* 9,1% – 63,6% [341].

A fost determinată sensibilitatea culturilor testate față de diverse tipuri de preparate dezinfectante, care a variat de la 15,0% până la 78,4%.

Tabelul 4.19. Sensibilitatea/sensibilitatea incompletă/ rezistența tulpinilor, în funcție de tipul dezinfectantului

Tipul dezinfectantului	Nr. de testări	Interpretarea rezultatelor					
		Sensibil		Sensibilitate incompletă		Rezistent	
		abs	% (95% C.I.)	abs	%	abs	% (95% I.C.)
Secusept activ	27	19	70,37 (49,81-86,24)	8	29,63	1	3,57 (0,94-18,97)
Secusept pulver	42	29	69,04 (52,91-82,37)	10	23,80	3	7,14 (1,49-19,48)
Chiroseptol	44	17	38,63 (24,35-54,50)	10	22,72	17	38,63 (24,35-54,5)
Hygiene	47	34	72,34 (57,36-84,37)	11	23,40	2	4,25 (0,51-14,54)
Oxigran	44	21	47,72 (32,46-63,31)	12	27,27	11	25,0 (13,19-40,33)
Sterisept	40	6	15,0 (5,71-29,83)	20	50,0	14	35,0 (20,62-51,68)
Profic	34	18	52,94 (35,12-70,22)	8	23,53	8	23,52 (10,7-41,17)
Virobac	45	30	66,67 (51,04-79,99)	10	22,22	5	11,11 (3,70-24,05)
Javilar	43	28	65,11 (49,07-78,99)	12	27,90	3	6,97 (1,46-19,06)
Peroster	37	29	78,37 (61,78-90,17)	7	18,91	1	2,70 (0,68-14,16)
Septoclorali	4	2	50,0 (6,75-93,24)	2	50,0	0	0,0 (0,0-60,23)
Tabidez	6	3	50,0 (11,81-88,18)	2	33,33	1	16,67 (0,42-64,12)

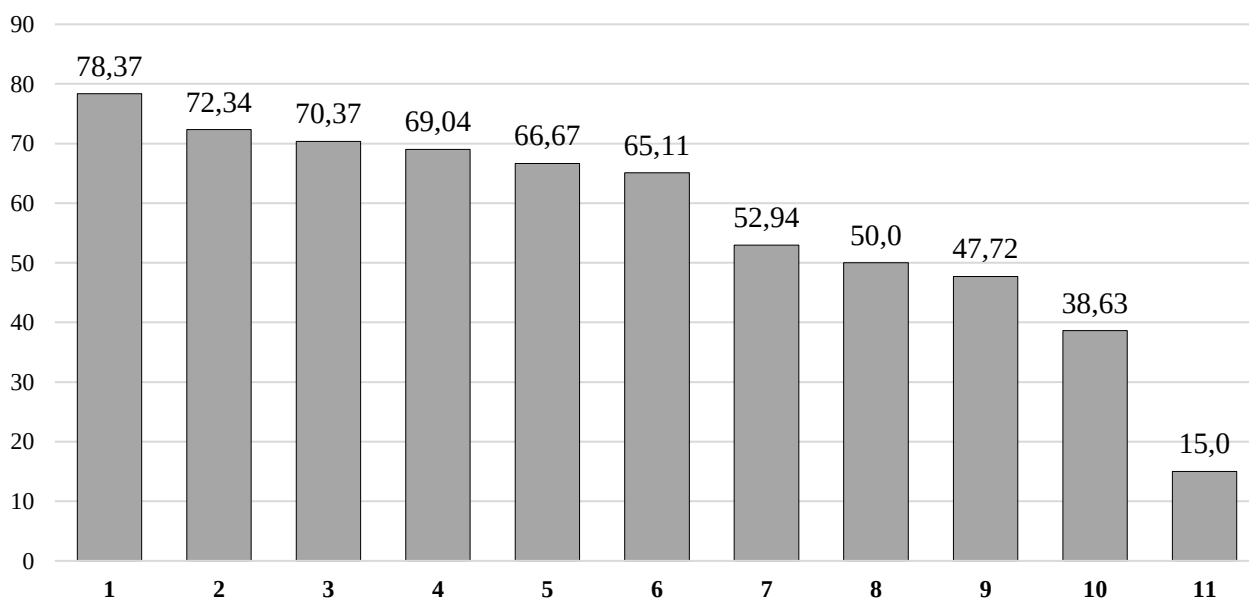


Figura 4.21. Nivelul sensibilității tulpinilor cercetate față de dezinfectante (%):

1) Peroster, 2) Hygiene, 3) Secucusept activ, 4) Secusept pulver, 5) Virobac, 6) Javilar, 7) Profic, 8) Septoclorali, 9) Oxigran, 10) Chiroseptol, 11) Sterisept

Astfel, o sensibilitate mai înaltă tulpinile cercetate au manifestat față de Peroster – din 37 de probe, 29 au fost sensibile, ce constituie 78,37%, Hygiene – din 47 de probe, 34 au fost sensibile ceea ce reprezintă 72,34%, Secusept activ – din 27 de probe 19 au fost sensibile, sau 70,37%, Secusept pulver – din 42 de probe, 29 au fost sensibile, ce constituie 69,04%, Virobac – din 45 de probe, 30 au manifestat sensibilitate, ce corespunde cu 66,67%, Javilar – din totalul celor 43 de teste – 28 au fost sensibile, ce constituie 65,11%, Profic – din 34 de probe, 18 au fost sensibile, ceea ce constituie 52,94%. Și, invers mai puțin sensibile tulpinile cercetate au fost față de Septoclorali 50,0%, Oxigran 47,72%, Chiroseptol 38,63% și Sterisept 15,0% (Tabelul 4.19, Figura 4.21).

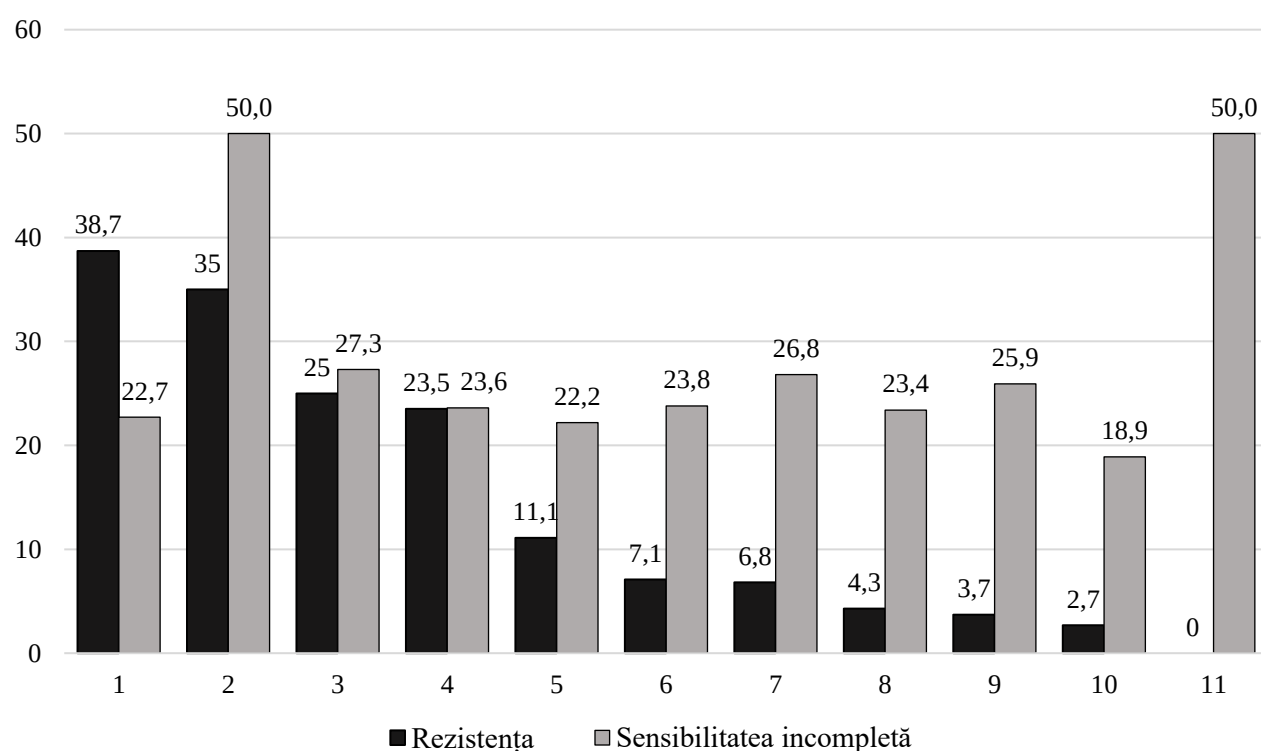


Figura 4.22. Rezistența/sensibilitatea incompletă a tulpinilor cercetate față de dezinfectante (%):
 1) Chiroseptol, 2) Sterisept, 3) Oxigran, 4) Profic, 5) Virobac, 6) Secusept clasic, 7) Javilar,
 8) Hygiene, 9) Secucusept activ, 10) Peroster, 11) Septoclorali

Sensibilitate incompletă cu valori mai înalte, tulpinile testate au manifestat față de Septoclorali și Sterisept – a câte 50,0% fiecare, Tabidez – 33,33%, Oxigran - 27,90%, Javilar – 27,90%, Secusept activ – 29,63%, Secusept pulver – 23,80%, Profic – 23,53%, Hygiene – 23,40%, și invers, valori mai joase ale sensibilității incomplete față de preparatele Chiroseptol – 22,72%, Virobac – 22,2% și Peroster – 18,91% (Figura 4.22).

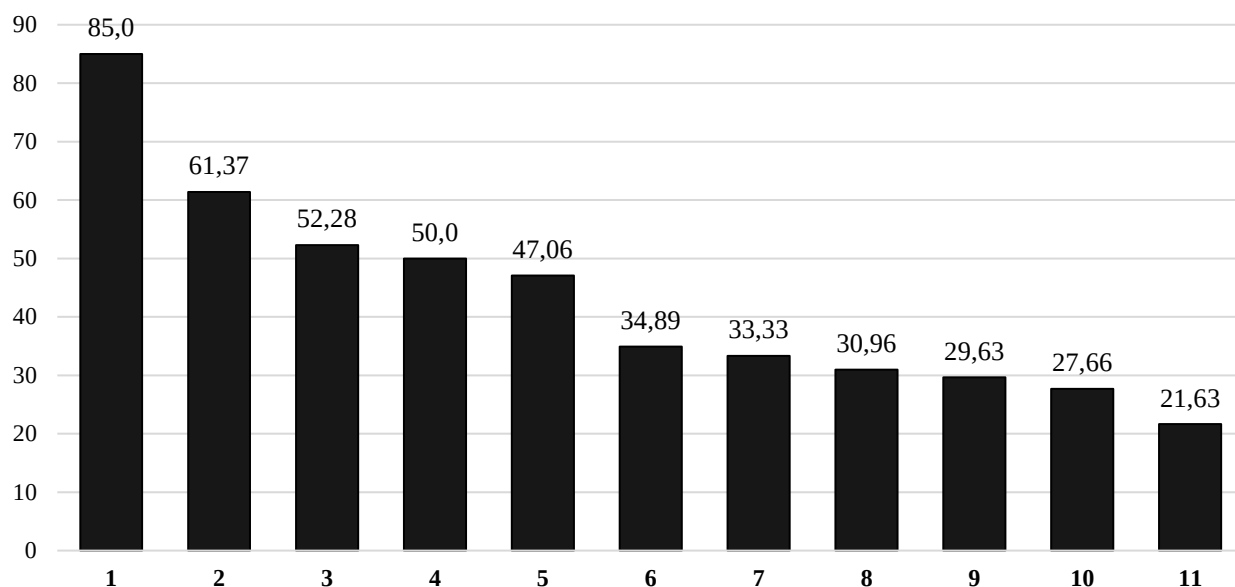


Figura 4.23. Pondere nesensibilității tulpinilor cercetate față de dezinfectante (%):
1) Sterisept, 2) Chiroseptol, 3) Oxigran, 4) Septoclorali, 5) Profic, 6) Javilar, 7) Virobac,
8) Secusept pulver, 9) Secucusept activ, 10) Hygiene, 11) Peroster

Tulpinile testate au manifestat o pondere de rezistență mai înaltă față de Chiroseptol – 38,63%, Sterisept – 35,0%, Oxigran – 25,0% și Profic 23,52% (Figura 4.22). Iar dacă sumăm și valorile sensibilității incomplete, rezistența reală reprezintă: Sterisept – 85,0%, Chiroseptol – 61,37%, Oxigran – 52,28%, Septoclorali – 50,0%, Profic – 47,06%, Javilar – 34,89%, și Virobac – 33,33% (Figura 4.23).

Tabelul 4.20. Sensibilitatea/sensibilitatea incompletă/rezistența tulpinilor testate în funcție de grupul dezinfectantelor

Grupul dezinfectantelor	Nr. testări	Interpretarea rezultatelor					
		Sensibil		Sensibilitate incompletă		Rezistent	
	abs	abs	% (95% I.C.)	abs	%	abs	% (95% I.C.)
Oxidant	197	132	67,0 (59,96-73,5)	47	23,8	18	9,2 (5,5-14,0)
CCA+aldehide+alcool	45	30	66,7 (51,0-79,9)	10	22,2	5	11,1 (3,7-24,0)
CCA+aldehide	118	41	34,7 (26,2-44,0)	38	32,2	39	33,1 (24,6-42,3)
Compușii Clorului	53	33	62,3 (47,89-75,2)	16	30,2	4	7,5 (2,0-18,2)

Notă: Oxidant- Secusept activ, Secusept clasic, Hygiene, Oxigran, Peroster; CCA+aldehide+alcool- Virobac; CCA+aldehide- Chiroseptol, Sterisept, Profic; Compușii Clorului- Javilar, Septoclorali, Tabidez.

În rezultatul analizei sensibilității microorganismelor față de diferite grupe de dezinfectante, s-a constatat că microorganismele cercetate au manifestat o sensibilitate mai înaltă

față de Oxidanți, din 197 de testări – în 132 de probe tulpinile cercetate au manifestat sensibilitate, ceea ce reprezintă 67,0%, CCA+aldehide+alcool – din 45 de testări, 30 de probe au fost sensibile, ceea ce reprezintă 66,7% și compușii clorului din totalul de 53 de probe, 33 au fost sensibile, sau 62,3%. Și invers, sensibilitate joasă, față de grupul de dezinfectanți CCA+aldehide – din 118 probe, 41 au manifestat sensibilitate, ceea ce constituie 34,7% (Tabelul 4.20, Figura 4.24).

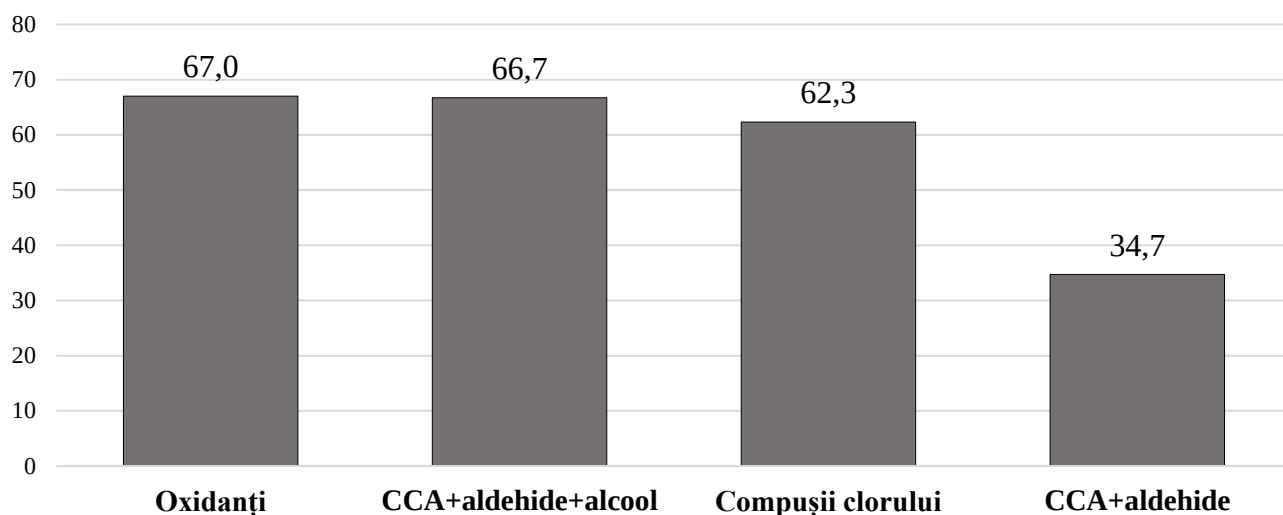


Figura 4.24. Sensibilitatea tulpinilor cercetate în funcție de grupul de dezinfectante (%)

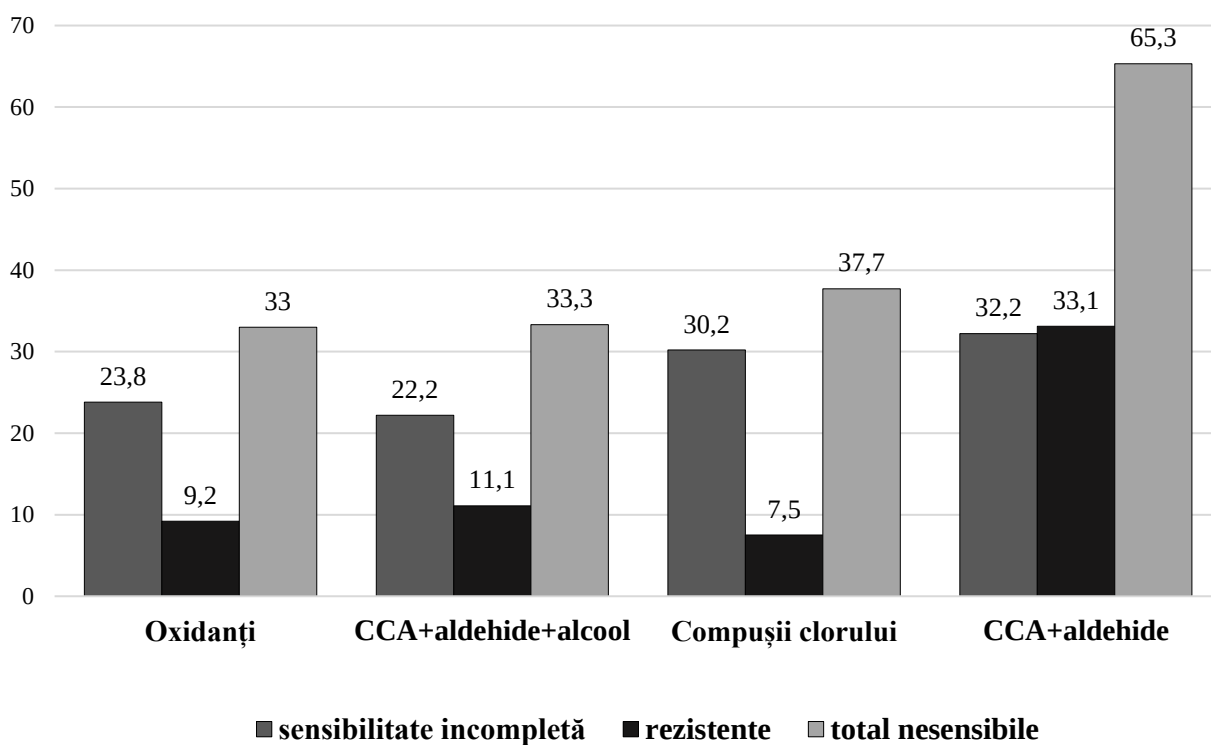


Figura 4.25. Sensibilitatea incompletă/ rezistența tulpinilor cercetate în funcție de grupul de dezinfectante (%)

Rezistență mai înaltă tulpinile testate au manifestat față de grupul de preparate dezinfectante CCA+aldehide – 33,1%, urmată de grupul CCA+aldehide+alcool – 11,1%, grupul Oxidanților – 9,2% și grupul Compușii clorului – 7,5% (Tabelul 4.20, Figura 4.25.). Iar per total probe nesensibile, prin sumarea celor cu sensibilitate incompletă și rezistente, au fost 65,3% pentru grupul CCA+aldehide, 37,7% pentru grupul compușii clorului, 33,3% pentru grupul CCA+aldehide+alcool, și 33,0% pentru grupul Oxidanților. Rezultatele studiului au fost incluse în consorțiul de monitoring al rezistenței microorganismelor față de dezinfectante din Federația Rusă, astfel am comparat datele noastre cu cele ale părților membre ale consorțiului. Prin urmare, rezultatele noastre reflectă valori înalte ale rezistenței față de dezinfectante. Microorganismele formează rezistență mai frecvent față de preparatele dezinfectante ce conțin CCA, atât la noi – în mediu 49,3%, cât și în studiile efectuate peste hotare 26,3% [326], 20,2% [341], 25,0% [30], 23,1% [323].

4.1. Concluzii la capitolul 4

1. Agenții cauzali ai ISPN de profil ortopedie și traumatologie manifestă un grad înalt de rezistență față de antibiotice (50,16%). O cotă mai înaltă a rezistenței se atestă la grupul de microorganisme gramnegative (57,72%) și fungi (93,33%).
2. Un grad mai mare de rezistență a fost constatat la tulpinile: *E. faecium* – 76,20%, *Acinetobacter* – 85,72%, *K. pneumoniae* – 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78%, *C. diversus* 64,78%.
3. Rezistență înaltă tulpinile izolate, au manifestat față de sulfamide (70,77%), cefalosporine (66,15%), peniciline (63,95%) și macrolide (63,33%). Și invers, microorganismele izolate au manifestat sensibilitate sporită față de carbapeneme (97,0%), glicopeptide (74,12%), tetracicline (69,35%), aminoglicozide (66,58%), chinolone (65,92%) și fluorochinolone (52,44%).
4. Formarea rezistenței microorganismelor față de antibiotice este legată de utilizarea preparatelor antimicrobiene.
5. Un nivel mai înalt al antibioticorezistenței s-a constatat la culturile de microorganisme izolate în asocieri – 67,0%, în comparație cu cele izolate în monoculturi 48,0%, diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$).

6. În dinamică multianuală, s-a constatat o ușoară diminuare a antibioticorezistenței microbiene, de la 49,89% la 47,60%, diferența fiind confirmată statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).
7. Agenții cauzali ai ISPN au manifestat cote destul de înalte ale rezistenței și față de dezinfectante (41,5%).
8. Cele mai rezistente microorganisme la dezinfectante au fost *E. coli* 65,22%, *K. pneumoniae* 47,5%, *P. mirabilis* 45,63%, *E. faecalis* 43,59%, *S. aureus* 39,77%.
9. Dezinfectantele față de care tulpinile cercetate au manifestat o sensibilitate mai înaltă au fost Peroster 78,4%, Hygiene72,3%, Secusept activ 69,1%, Secusept pulver 69,1%, Virobac 66,7%, Javilar 63,4%. Și invers, mai rezistente microorganismele studiate s-au dovedit a fi față de Chiroseptol 38,7%, Sterisept 35,0%, Oxigran 25,0%, Profic 23,5%.
10. Studiul dat, indică necesitatea stringentă a efectuării monitoringului sensibilității/rezistenței microorganismelor la dezinfectante, care trebuie să fie efectuate conform unei metode unificate și să devină o procedură obligatorie în activitatea practică a IMS, pentru corectarea corectă în achiziționarea și utilizarea preparatelor dezinfectante.

CONCLUZII GENERALE

1. Etiologia ISPN în staționările de profil Ortopedie și Traumatologie include o varietate mare de specii de microorganisme. Polimorfismul etiologic a fost constatat atât la general, cât și în focarele de infecție la pacienți în parte. Predomină microorganismele Gram-pozitive (63,19%), în comparație cu cele Gram-negative (35,56%) [9].
2. La pacienții cu vârstă tânără ISPN sunt cauzate preponderent de monoculturi din grupul de microorganisme Gram-pozitive, iar pacienții cu vârstă înaintată – preponderent de asocieri de tulpini, unde prevalează cele Gram-negative și fungii, fapt ce explică creșterea gravității patologiei septico-purulente nosocomiale odată cu înaintarea vârstei pacienților [17].
3. Agenții cauzali în ISPN de profil Ortopedie și Traumatologie manifestă un grad înalt de rezistență față de antibiotice (50,16%). O pondere mai înaltă a rezistenței a fost stabilită pentru grupul de microorganisme Gram-negative (57,72%) și fungi (93,33%). Rezistență mai înaltă față de antibiotice s-a constatat la tulpinile de *E. faecium* – 76,20%, *Acinetobacter* – 85,72%, *K. pneumoniae* – 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78% și *C. diversus* 64,78%.
4. Tulpinile izolate de la pacienții cu ISPN, au manifestat rezistență înaltă față de majoritatea grupelor de antibiotice, sulfamide – 70,77%, cefalosporine – 66,15%, peniciline – 63,95% și macrolide – 63,33%, preparate antimicrobiene cel mai des utilizate în practica medicală [24].
5. Un grad mai înalt de rezistență față de antibiotice a fost stabilit la tulpinile de microorganisme izolate în asocieri – 67,0%, în comparație cu cele izolate în monoculturi – 48,0% [17].
6. S-a constatat o ușoară diminuare a antibioticorezistenței microbiene, de la 49,89%, în anii 2009-2010, până la 47,60%, în anii 2013-2014, fapt explicat prin perfecționarea sistemului de achiziționare și utilizare a antibioticelor [24].
7. A fost constatată existența fenomenului de rezistență a microorganismelor circulante în staționările de traumatologie, față de dezinfectante. Ponderea tulpinilor rezistente la preparatele dezinfectante s-a dovedit a fi de 41,5%. Cote mai înalte a rezistenței față de dezinfectante au fost stabilite la tulpinile de *E. coli* 65,22%, *K. pneumoniae* 47,5%, *P. mirabilis* 45,63%, *E. faecalis* 43,59%, *S. aureus* 39,77%, *Acinetobacter* 37,55% și *E. faecalis* 35,38%. Preparatele dezinfectante față de care tulpinile testate au manifestat rezistență mai înaltă s-au dovedit a fi cele din grupul compușilor cuaternari de amoniu+aldehide (65,3%) [28].
8. În cadrul studiului realizat a fost soluționată problema științifică referitor la particularitățile etiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil Ortopedie și Traumatologie, care constă în elucidarea structurii etiologice, particularităților etiologice în funcție de categoria de vârstă, monoculturi și asocieri de culturi, rezistența la antibiotice și dezinfectante, elaborarea măsurilor de eficientizare a monitoringului microbiologic achiziționare și utilizare rațională a antibioticelor și dezinfectantelor, fapt ce a permis optimizarea supravegherii epidemiologice, și a controlului, infecțiilor septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Eficientizarea măsurilor de prevenire, diagnostic și tratament în ISPN poate fi asigurată prin colectarea, analiza și interpretarea continuă și sistematică a datelor privind spectrul agenților cauzali circulanți și nivelul de rezistență/sensibilitate la antibiotice, prin realizarea continuă a monitoringului microbiologic și a antibioticorezistenței microbiene.
2. Luând în considerație faptul că focarele patologice de ISPN sunt cauzate în mare parte de asocieri de microorganisme, preponderent polirezistente la antibiotice, pentru un tratament selectiv și eficient al pacienților, sunt indispensabile rezultatele investigațiilor microbiologice și scontarea antibioticogramei.
3. În achiziționarea preparatelor antibacteriene pentru instituția medico-sanitară publică, un reper important de orientare este spectrul de sensibilitate/rezistență a tulpinilor circulante la antibioticele utilizate, cu excluderea din listă a antibioticelor cu cote înalte de rezistență.
4. Pentru eficientizarea măsurilor de dezinfecție, este necesar de a implementa monitoringul rezistenței microorganismelor față de dezinfectante la nivel de instituție medicală, pentru a determina preparatele dezinfectante neeficace.
5. Un element important în controlul infecțiilor septico-purulente nosocomiale, constituie instruirea sistematică a administrației, lucrătorilor medicali, dar și a viitorilor medici în procesul de formare în problema infecțiilor nosocomiale, inclusiv în achiziționarea și utilizarea rațională a antibioticelor și dezinfectantelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicai D., Matei M. Actualități privind infecțiile asociate asistenței medicale. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2017, nr. 3(55), p.294-298.
2. Pittet D., Donaldson L.: Clean Care is Safer Care a worldwide priority, Lancet, 2006, 366, p. 1246-1247.
3. Shprylova O. N., Shkaryn V. V., Tetz V. V., et al. Microbiological aspects of mixed purulent - septic infections. 4-th European Congress of Chemotherapy and infection (4-7 May 2002, Paris, France). PM1174; p. 82.
4. Акимкин В. Г. Организация системы профилактики септических осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008, №2, с. 11–16.
5. Брико Н. И. Контроль внутрибольничных инфекций. Москва: издательский дом „Русский врач”, 2003; с. 6-95.
6. Зуева Л. П. Эпидемиологические особенности гнойных осложнений при оказании медицинской помощи. Материалы 5-ой науч.-практ. Конф. М., 2007; с. 26.
7. Ковалишена О. В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. Ремедиум (Приволжье). 2008;1:49-51.
8. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. Curierul medical, 2005, nr. 3, p.47-52
9. Присакаръ В. И., Спэтару Д. Ю. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в стационарах травматологического профиля. Эпидемиология и инфекционные болезни. Москва, 2014, № 1, с. 19-24.
10. Рагина С. А., Фролова А. С., Андреева А. С., Анализ потребления антимикробных препаратов для системного применения в многопрофильных стационарах, în Материалы VII-ой Международной конференции МАКМАХ, Москва, 2005, p. 49.
11. Prisacari V. Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova. Chișinău, 2009; Ediția II, p. 9-16.
12. Paraschiv A. Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană (pe modelul mun. Chișinău). Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2006.
13. Prisacari V. Activitatea științifică a epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova în perioada 2008-2013. Curierul medical, 2013, Vol.56, Nr 5, p. 3-7.
14. Baranetchi I. Optimizarea supravegherii epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septico-purulente în staționarele de profil Traumatologie și Ortopedie. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016, p.28.
15. Prisacari V., Stoleicov S. Particularități epidemiologice și etiologice în osteita posttraumatică. Buletinul AȘM. Științe medicale. 2006, Nr 3(7), p. 261-270.
16. Roic E. Particularitățile etiologice în infecțiile neurochirurgicale. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. II . Chișinău, 2006, p. 25-28.
17. Spătaru D., Prisacari V. Particularities of the etiological structure of nosocomial infections in hospitals of orthopedics and traumatology profile Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași. 2017, vol.121, no. 1: 178-184.
18. Prisacari V., Berdeu I., Antibiotice rezistența/sensibilitatea microorganismelor, agenți cauzali în infecțiile septico-purulente, Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, 2013, vol 117, Nr.22, p. 457-464.
19. Maruo K., Berven SH. Outcome and treatment of postoperative spine surgical site infections: predictors of treatment success and failure. J Orthop Sci. 2014;19(3):398-404.
20. Ivan A., Azoicai D. Boli determinate de asocieri microbiene. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Iași, 2002, p. 738-754.
21. Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки, 2013; 3 (27): 154-163.
22. Шпрыкова О.Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях. Автор. канд. дисс., Нижний Новгород, 2004.

23. Prisacari V., Berdeu I. Problema antibioticorezistenței microbiene. În AKADEMOS, Revista de știință, inovare, cultură și artă. Academia de Științe a Moldovei. Chișinău, 2014, nr.1(32), p. 92-100.
24. Spătaru D., Prisacari V. Microbial antibiotic resistance in septic-purulent nosocomial infections of orthopedic and traumatologic origin: descriptive transversal epidemiological study. Moldovan Journal of Health Sciences/ Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2017, vol. 11, nr. 1, p. 44-57.
25. Arciola C.R. et al. Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. Int J Artif Organs. 2005; 28: 1091-1100.
26. Infectious Diseases Society of America (IDSA) R J. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52 (Suppl 5):S397-S428.
27. Ковалишена О.В. Принципы определения и динамического наблюдения за устойчивостью к дезинфектантам. Ремедиум. Приволжье. 2006. № 5, с. 41 - 43.
28. Присакарь В.И., Спэтару Д.Ю. Чувствительность возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам, Медицинский Альманах, 2015, номер 5, стр. 109-111.
29. Родин В.Б. и др. Перекрестная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, сопряженная с резистентностью к дезинфектантам. Дезинфекционное дело. 2011. № 4. с. 20 - 26.
30. Саперкин Н.В. Комплексная характеристика чувствительности возбудителей различных инфекций к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам: автор автореф. дис. канд. мед. наук: 14.02.02. Н. Новгород, 2010, 26 с.
31. Russell A.D. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. The Lancet Infectious Diseases. - 2003. - Vol. 3, Is.12. p. 794 - 803.
32. Burduniuc O. Perfecționarea diagnosticului microbiologic pentru detectarea unor markeri ai rezistenței enterobacteriilor la antibiotice. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2013. p. 30.
33. van Mourik Maaik S. M. et al. Automated Surveillance for Healthcare-Associated Infections: Opportunities for Improvement. Clin Infect Dis 2013; 57 (1): 85-93.
34. Rothe C., Schlaich C., Thompson S. Healthcare-associated infections in sub-Saharan Africa Review Article Journal of Hospital Infection, Volume 85, Issue 4, December 2013, p. 257-267
35. Horan T.C. et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control, 2008, 36 (5): 309-332.
36. Cristea C. Revista Medicală Română – Volumul LXI, Nr. 1, 2014, p. 11-16.
37. Saeidimehr S. et al. Nosocomial infection rates during one year in naft grand hospital, Ahvaz, Iran. Jundishapur Journal of Health Sciences. 2015. T. 7. №. 4.
38. Medeiros E.A., Grinberg G, et al. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) multidimensional hand hygiene approach in 3 cities in Brazil. American journal of infection control. 2015; 43 (1): 10-5.
39. Schumacher M. et al. Hospital-acquired infections: appropriate statistical treatment is urgently needed. Int J Epidemiol 2013, 42: 1502-1508.
40. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2015;19(1):14-20.
41. Mathei C. et al. Infections in residents of nursing homes. Infectious disease clinics of North America, 21(3), 761-772.
42. Horstman M.J., et al. Denominator doesn't matter: standardizing healthcare-associated infection rates by bed days or device days. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2015; 36 (6): 710-6.
43. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. 2011.
44. Allegranzi B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;377(9761):228–41.

45. Marchetti A., Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ.* 2013;16(12):1399–404.
46. Patient Safety Rapid Assessment Method For Estimating Hazards, Report of the WHO Working Group meeting, Department of Human Resources for Health, WHO Geneva, 2003, p. 7-47.
47. Burumboiu I. Prevenirea infecțiilor nosocomiale. Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2009, 230 p.
48. Kleven R.M., Edwards J.R. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002, *Public Health Rep*, 2007, vol. 122, pg. 160-166.
49. European Centre for Disease Prevention and Control Annual epidemiological report on communicable disease in Europe 2008, 2008 Stockholm European Centre for Disease Prevention and Control.
50. Rosenthal M.B. Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule, *N Engl J Med*, 2007, vol. 357, pg. 1573-5.
51. Sydnor E.R.M., Perl T.M. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews.* 2011;24(1):141-173.
52. Busuioc E. Raport National Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova 2015. p.99-103.
53. Prisacari V., Paraschiv A., Jucovschi C. Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, nr. 2 (2), 2005, p. 73-86.
54. Roic E. Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale în staționarele neurochirurgicale. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2009. 133 p
55. Baranetchi I., Prisacari V. Risk factors of septic-purulent nosocomial infections in Traumatology and Orthopedics profile. Transversal descriptive study. *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2016, Vol 2 (8): 15-27.
56. Babady N. 2016. Hospital-Associated Infections. *Microbiol Spectrum* 4(3):DMH2-0003-2015.
57. Ковалишана О.В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2009, 50с.
58. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization, 2011. 40 p.
59. Семина Н. А., Ковалева Е. П., Генчиков Л. А. Актуальные вопросы ВБИ. Внутрибольничные инфекций. М., 2002, с. 97-98.
60. Diekema D., Pfaller M. 2015. Prevention of Health Care-Associated Infections. In Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D (ed), *Manual of Clinical Microbiology*, Eleventh Edition. ASM Press, Washington, p 106-119.
61. Ețco L., Marin S., Railean L., Anton L., Marin A. Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene. *Sănătate publică și management în medicină*, 2 (24), 2008, p. 41-45.
62. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., et al.; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1–14.
63. Scott R.D.. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Accesat pe 18 martie 2014.
64. Hearn P. et al. Prospective surveillance of healthcare associated infections in a Cambodian pediatric hospital. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 6.1 (2017): 16.
65. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1168-75.
66. Boev C., Kiss E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2017 Mar;29(1):51-65.

- 67.Рубин Р. Д., и др. Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными *Staphylococcus aureus*. Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2. №. 2. с. 47-56.
- 68.Gornea F., Tofan I., Iacuin L. Principiile de tratament chirurgical a osteitei posttraumatice. Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2001, Vol. 4, p. 146-149.
- 69.Jeffery Ho, Jacques F Meis, MARRIGJE Nabuurs-Franssen, Voss. Hip and knee arthroplasty: quo vadis? Antimicrobial Resistance and Infection Control (2015) 4:19.
- 70.Da luz LT, Rizoli S.: Thrombelastography: practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2013, 21:29.
- 71.Lefering R., Paffrath T., Lecky F.: Epidemiology of in-hospital trauma deaths. Eur. J. Trauma Emerg Surg 2011, 38:3-9.
- 72.Humphreys H., Becker K. et al. Staphylococcus aureus and surgical site infections: benefits of screening and decolonization before surgery. Journal of Hospital Infection, 2016, Vol. 94, no.3, p. 295.
- 73.Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. et al. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014;370(13):1198–1208.
- 74.Darouiche R.O., Wall M.J. Jr, Itani K.M. et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med. 2010;362(1):18–26.
- 75.Whitehouse J.D. et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23: 183–189
- 76.Teterycz, D., Ferry, T., Lew, D. et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. Int J Infect Dis. 2010; 14: 913–918.
- 77.Uckay I., Hoffmeyer P., Lew D., Pittet D. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: State-of-the-art update (2013) Journal of Hospital Infection, 84 (1) , pp. 5-12.
- 78.Rimondini L. et al. The microbial infection of biomaterials: a challenge for clinicians and researchers. Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics, 2005vol. 3, no. 1, p. 1–10.
- 79.MacKintosh E. E. et al. Effects of biomaterial surface chemistry on the adhesion and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* in vitro. Journal of Biomedical Materials Research, 2006 Part A, vol. 78, no. 4, p. 836–842.
- 80.Rohde H. et al. Structure, function and contribution of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) to *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and pathogenesis of biomaterial-associated infections. European Journal of Cell Biology, vol. 89, no. 1, p. 103–111, 2010.
- 81.Torres L. M. et al. (2015). Readmission from orthopedic surgical site infections: an integrative review. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 49(6), 1004-1011.
- 82.Romanò C.L., Toscano M. et al. Antibiofilm agents and implant-related infections in orthopaedics: Where we are? J Chemother. 2013;25(2):67-80.
- 83.Maruo K., Berven S.H. Outcome and treatment of postoperative spine surgical site infections: predictors of treatment success and failure. J Orthop Sci. 2014;19(3):398-404.
- 84.Campoccia D., Montanaro L., Arciola C.R. A review of the clinical implications of anti-infective biomaterials and infection-resistant surfaces. Biomaterials. 2013;34(33):8018-29.
- 85.Ercole F.F. et al. Surgical Site Infection in patients submitted to orthopedic surgery: the NNIS Risk Index and Risk Prediction. Rev Lat Am Enfermagem. 2011;19(6):1362-8.
- 86.Robertsson O. et al. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. Acta Orthop Scand. 2001;72:503–513
- 87.Garvin K.L., Konigsberg B.S. Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1167–1175.
- 88.Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004;351:1645–1654.
- 89.Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:52–56.
- 90.Hansen E.N. et al. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. J Arthroplasty. 2014;29:1123–1127.

- 91.Присакаръ В. И., Баранецкая Я. А. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций и факторы риска в травматологических стационарах множественных травм. Медицинский альманах. 2012, № 3, с.104-106.
- 92.Schröder C. et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance Original Research Article. International Journal of Medical Microbiology, 2015, Vol. 305, no.7, p. 799-806 .
- 93.Plugaru Șt. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Chișinău, 2009, p. 27-30.
- 94.Prisacari V. și Berdeu I. Optimizarea monitoringului antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție medicală. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.
- 95.Office of Disease Prevention and Health Promotion, 2014 . Office of disease prevention and health promotion, U.S. Department of Health and Human Services–ODPHP. <http://healthfinder.gov/FindServices/Organizations/Organization.aspx?code=HR2013>
- 96.Hughes RG (ed). Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses. Rockville, MD: US Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
- 97.Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, et al. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Apr;26:357–61.
- 98.Crivaro V. et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006–2010. BMC Infect Dis. 2015;15(1):152–9.
- 99.Pradhan N. P. et al. (2014). Nosocomial infections in the medical ICU: a retrospective study highlighting their prevalence, microbiological profile and impact on ICU stay and mortality. J Assoc Physicians India, 62(10), 18-21.
- 100.Bîrluțiu V. et al. Some epidemiological aspects of nosocomial infections. Antibiotic sensitivity rates of isolated bacteria from nosocomial infections - A prospective study from 2012 to 2013 in the Academic Emergency Hospital Sibiu, Romania. BMC Infectious Diseases. 2014;14(Suppl 7):O29. doi:10.1186/1471-2334-14-S7-O29.
101. PPS of HAI and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012, p. 1
- 102.Hidron A. I., et al. 2008. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections. Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 29:996-1011.
103. Natale A. et al. Use of WHONET-SaTScan system for simulated real-time detection of antimicrobial resistance clusters in a hospital in Italy, 2012 to 2014. Eurosurveillance. 2017;22(11):30484.
- 104.Шпрыкова О. Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях : дис. – 2004.
- 105.Zhadynsky N. V., Zhadynsky A. N. Patho-and Sanogenetic Aspects of Wound Process (Literature Review). Ukrainian Journal Of Surgery. 2013. №. 2.21. С. 158-162.
- 106.Шабров А. В., Митрофанова Н. Н. Характеристика Микроценозов Этиологических Агентов Нозокомиальных Инфекций //Материалы XIV Итоговой Конференции Студенческого Научного Общества И Совета Молодых Ученых И Специалистов Ханты-Мансийской Государственной Медицинской Академии «Актуальные Проблемы Теоретической, Экспериментальной И Клинической Медицины» Под Редакцией Д. М. Н. Фи Петровского–Ханты-Мансийск: Информационно-Издательский Центр Хмгма, 2012.–140 С.
- 107.Шкарин В. В., Благоднарова А. С., Чубукова О. А. Эпидемиологический Подход К Изучению Сочетанной Инфекционной Патологии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. №. 6. С. 67-75.
108. Schwarzkopf R., Takemoto R.C. et al. Prevalence of Staphylococcus aureus colonization in orthopaedic surgeons and their patients: a prospective cohort controlled study. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2010;92(9):1815–1819.
- 109.Mehta S., Hadley S., Hutzler L., Slover J., Phillips M, Bosco JA 3rd. Impact of preoperative MRSA screening and decolonization on hospital-acquired MRSA burden. Clin Orthop Relat Res. 2013 Jul;471(7):2367-71

110. Kaur S., Harjai K., Chhibber S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* phage plaque size enhancement using sublethal concentrations of antibiotics. *Appl Environ Microbiol.* 2012 Dec;78(23):8227-33.
111. Hadley S. et al. *Staphylococcus aureus* decolonization protocol decreases surgical site infections for total joint replacement // *Arthritis.* 2010. T. 2010
112. Schweizer M. L., Chiang H. Y. et al. (2015). Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *Jama*, 313(21), 2162-2171.
113. Foster T. J., Geoghegan J. A. et al. (2014). Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 49-62.
114. Eugenie B-B – Actualites sur les infections a staphylocoques. Phase 5 2000; ISBN 2-913544-10-X
115. Purghel F., Badea R. et al. The use of antibiotics in traumatology and orthopaedic surgery. *J Clin Med* 2006; 1(3): 58-64.
116. National Nosocomial Infections Surveillance System. 2001. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am. J. Infect. Control* 29:404-421.
117. Kallen A. J. et al. 2010. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA* 304:641-648.
118. Engemann, J. J. et al. 2003. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin. Infect. Dis.* 36:592-598.
119. Shurland S. et al. 2007. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 28:273-279.
120. Cosgrove S. E., et al. 2005. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 26:166-174.
121. Calfee D. P., Salgado C. D. et al. (2014). Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 35(S2), S108-S132.
122. Cervera C., Almela M. et al. 2009. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 34(Suppl. 4):S26-S30.
123. Byappanahalli MN, Nevers MB, Korajkic A, Staley ZR, Harwood VJ Enterococci in the environment. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012 Dec; 76(4):685-706.
124. Parte A. C. (2014). LPSN—list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 42 D613–D616.
125. Gilmore M. S., Lebreton F., van Schaik W. (2013). Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr. Opin. Microbiol.* 16 10–16. 10.1016/j.mib.2013.01.006
126. Arias C. A., Murray B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 10 266–278. 10.1038/nrmicro2761
127. Agudelo Higuaita N. I., Huycke M. M. (2014). “Enterococcal disease, epidemiology, and implications for treatment,” in *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*, eds Gilmore M. S., Clewell D. B., Ike Y., Shankar N., editors. (Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary).
128. de Kraker M. E. A., Jarlier V., Monen J. C. M., Heuer O. E., van de Sande N., Grundmann H. (2013). The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 860–868. 10.
129. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, et al. Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones? *Frontiers in Microbiology.* 2016;7:788.

130. Grayson M. L., Eliopoulos G. M., Wennersten C. B. et al. (1991). Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: a 22-year review at one institution. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35 2180–2184.
131. De Angelis G. et al., Maria Adriana Cataldo, Chiara De Waure, Silvia Venturiello, Giuseppe La Torre, Roberto Cauda, Yehuda Carmeli, Evelina Tacconelli; Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (5): 1185-1192.
132. Edelsberg J., Weycker D., Barron R., Li X., Wu H., Oster G., et al. (2014). Prevalence of antibiotic resistance in US hospitals. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 78 255–262.
133. Aksoy D. Y., Unal S. (2008). New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14 411–420.
134. Niebel M., Quick J. et al. (2015). Deletions in a ribosomal protein-coding gene are associated with tigecycline resistance in *Enterococcus faecium*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 46 572–575.
135. Palmer K. L., Godfrey P., Griggs A. et al. (2012). Comparative genomics of enterococci: variation in *Enterococcus faecalis*, clade structure in *E. faecium*, and defining characteristics of *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*. *mBio* 3:e318 10.1128/mBio.00318-11
136. Lebreton F., van Schaik W., McGuire A. M., Godfrey P., Griggs A., Mazumdar V., et al. (2013). Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *mBio* 4:e534 10.1128/mBio.00534-13
137. Van Tyne D., Gilmore M. S. (2014). Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annu. Rev. Microbiol.* 68 337–356. 10.1146/annurev-micro-091213-113003
138. Patel S. J. et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. *American journal of infection control.* 42.6 (2014): 626-631.
139. Paterson D. L. Impact of antibiotic resistance in Gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 47(Suppl. 1):S14-S20.
140. National Nosocomial Infections Surveillance System. 2004. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am. J. Infect. Control* 32:470-485.
141. Kallen A. J., Hidron A. I. et al. 2010. Multidrug resistance among Gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31:528-531.
142. Nathwani D. et al. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis //Antimicrobial resistance and infection control. 2014.T. 3. №. 1, c. 32.
143. Xu Z. Q., Flavin M. T., Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infection. Expert opinion on investigational drugs. 2014. T. 23. №. 2, c. 163-182.
144. Nicasio A. M., Kuti J. L., Nicolau D. P. The current state of multidrug-resistant Gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy.* 2008. 28:235-249.
145. Lautenbach E., Patel J. B., Bilker W. B. Et al. 2001. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 32:1162-1171
146. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Accessed 15 March 2016.
147. Siu L.K., Yeh K.M. et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:881–7.
148. Nordmann P., Cuzon G., Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228–36.
149. Gomez-Simmonds A., Greenman M., Sullivan S.B. et al. Population structure of *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infections at a New York City tertiary care hospital: Diversification of multidrug-resistant isolates. *J Clin Microbiol* 2015; 53:2060–7

150. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F. et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1812–20.
151. Brisse S., Fevre C., Passet V. et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One* 2009; 4:e4982.
152. Dortet L., Poirel L., Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int* 2014; 2014:249856
153. Munoz-Price L. S. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet infectious diseases*. 2013. T. 13. №. 9. C. 785-796.
154. Findlay J. et al. Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (5): 1338-1342.
155. Villegas M. V., et al. 2006. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2880-2882.
156. Zhao W. H., Z. Q. Hu. Beta-lactamases identified in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit. Rev. Microbiol.* 2010, 36: 245-258.
157. Loveday, H. P., et al. "Association between healthcare water systems and *Pseudomonas aeruginosa* infections: a rapid systematic review." *Journal of Hospital Infection* 86.1 (2014): 7-15.
158. Giske C. G., D. L. Monnet, O. Cars, and Y. Carmeli. 2008. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:813-821.
159. Gaynes, R., J. R. Edwards. 2005. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 41:848-854.
160. Lautenbach E., R. E. Polk. 2007. Resistant Gram-negative bacilli: a neglected healthcare crisis? *Am. J. Health Syst. Pharm.* 64:S3-S21.
161. Fournier P. E., H. Richet. 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin. Infect. Dis.* 42:692-699.
162. Maragakis L. L., Perl T. M.. 2008. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 46:1254-1263.
163. Dubberke E. R., A. I. Wertheimer. 2009. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30:57-66.
164. Goldstein E. J. C., Johnson S. et al.; Pathway to Prevention of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (suppl_2): S148-S158
165. O'Brien J. A., Lahue B. J. et al. 2007. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 28:1219-1227.
166. Best E. L., Fawley W. N. Et al. 2010. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin. Infect. Dis.* 50:1450-1457.
167. Perlroth J., Choi B., Spellberg B. 2007. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med. Mycol.* 45:321-346.
168. Iwamoto M., et al. 2003. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 348:2196-2203.
169. Geffers C., Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany: Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System) *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(18) *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(6): 87-93
170. Correia A. et al. "Candida albicans: Clinical Relevance, Pathogenesis, and Host Immunity." *Human Emerging and Re-emerging Infections: Viral and Parasitic Infections, Volume I* (2016): 929-952.
171. Panwar S., Faujdar S. S. Prevalence, Distribution, Risk factors and Antifungal Susceptibility Profiles of *Candida* species in a Tertiary Care Hospital. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci* 5.4 (2016): 329-337.
172. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008. 197:1079–1081.
173. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013.11:297–308.

174. Leekha S., Terrell C.L., Edson R.S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011. 86:156–167.
175. Braykov N.P., Morgan D.J., Schweizer M.L. et al. 2014. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 14:1220–1227.
176. Tschudin-Sutter S., Frei R., Dangel M. et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:457.e1–9.
177. Colmenero J.D., Morata P. Subacute osteomyelitis: tuberculous and brucellar vertebral osteomyelitis. In: Zimmerli W, editor. *Bone and Joint Infections: From Microbiology to Diagnostics and Treatment*. West-Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2015: 241–55.
178. Aytac S., Schnetzke M., Swartman B. et al. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:159–65.
179. Widmer A.F. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants *Clin Infect Dis*, 33 (Suppl. 2) (2001), pp. S94–S106.
180. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42:57–62.
181. Bodavula P., Liang S.Y., Wu J., VanTassell P., Marschall J. Pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis: a neglected disease? *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv112
182. Yano M.H., Klautau G.B. et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol* 2014;52:4176–82.
183. Sheehy S.H., Atkins B.A. et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect* 2010;60:338–43.
184. Schildhauer T. A. et al. “Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials,” *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 20, no. 7, pp. 476–484, 2006.
185. Zimmerli W., Clauss M. Periprosthetic joint infection after total hip and knee arthroplasty. In: Zimmerli W, editor. *Bone and Joint Infections: From Microbiology to Diagnostics and Treatment*. West-Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2015: 131–50.
186. Septimus E.J., Schweizer M.L. Decolonization in prevention of health care-associated infections. *Clin Microbiol Rev* 2016. 29:201–222.
187. Goto M. et al. Accuracy of Administrative Code Data for the Surveillance of Healthcare-Associated Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (5): 688-696.
188. Geisinger E., Isberg R. R. Interplay Between Antibiotic Resistance and Virulence During Disease Promoted by Multidrug-Resistant Bacteria. *J Infect Dis* 2017; 215 (suppl_1): S9-S17.
189. Послова Л.Ю. Организационные аспекты обеспечения санитарно-противоэпидемического режима в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). *Дезинфекционное дело*, 2005, № 3, с. 30-32.
190. Núñez-Núñez M., Navarro M.D., Gkolia P. and Members of the EPI-NET group on behalf of COMBACTE-MAGNET Consortium, et al Surveillance Systems from Public Health Institutions and Scientific Societies for Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections in Europe (SUSPIRE): protocol for a systematic review *BMJ Open* 2017;7:e014538.
191. Rosenthal V.D., Maki D.G., et al. 2010. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am. J. Infect. Control* 38:95–104).
192. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 CDC, p. 11
193. Murray E., Holmes A. Addressing healthcare-associated infections and antimicrobial resistance from an organizational perspective: progress and challenges. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 Suppl 1: i29–i36.
194. Cooke J., Alexander K., Charani E. et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2669–73.
195. Davies S. C. Gibbens N. (2013). UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013–2018. London: Department of Health.

196. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
197. Harris A., Pineles L., Perencevich E. Recognising the value of infection prevention and its role in addressing the antimicrobial resistance crisis *BMJ Qual Saf* Published Online First: 21 December 2016.
198. Buke C., Armand-Lefevre L, Lolom I et al. Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1255–60.
199. Lee N.Y., Lee H.C., Ko N.Y. et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 713–9.
200. Alanis A. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005; 36: 697-705.
201. McDonald L. Trends in antimicrobial resistance in health care–associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2): S65-71.
202. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98
203. Scarafile G. (2016). Antibiotic resistance: current issues and future strategies. *Reviews in Health Care*, 7(1), 3-16.
204. Spellberg B, Lewis R, Boucher H, et al. Design of clinical trials of antibacterial agents for community acquired bacterial pneumonia(CABP). *Clin Invest* 2011; 1: 19-32.
205. WHO 2014 Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance., Davies S 2011 Annual Report of the Chief Medical Officer. Volume Two. Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance.
206. Livermore D.M. et al. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream Enterobacteriaceae from the UK: links to prescribing change? *J Antimicrob Chemother.* 2013, 68 (11), p. 2667-2674.
207. ECDC/EMA. European Centre for Disease Control & European Medicines Agency. The bacterial challenge: time to react. London, UK: 2009.
208. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:109–15.
209. Filice G.A., Nyman J.A., Lexau C. et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:365–73.
210. Cai Y., Chai D., Wang R. et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1607-15.
211. Queenan A, Shang W, Flamm R, et al. Hydrolysis and inhibition profiles of β - lactamases from molecular classes A to D with doripenem, imipenem, and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 565-69.
212. Hooper D. Efflux pumps and nosocomial antibiotic resistance: a primer for hospital epidemiologists. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1811-7.
213. Papp-Wallace K., Mallo S., Bethel C. et al. A kinetic analysis of the inhibition of FOX-4 β -lactamase, a plasmid-mediated AmpC cephalosporinase, by monocyclic β -lactams and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 682-90.
214. Wellington E., Boxall A., Cross P. et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 155-65.
215. Orman M, Brynildsen M. Dormancy is not necessary or sufficient for bacterial persistence. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3230-9.
216. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:597–602.
217. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:750.

218. Johnson A.P. et al: Mandatory surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in England: the first 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67(4):802–809.
219. Klevens R.M., Morrison M.A. al: Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007, 298(15):1763–1771.
220. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 20-51.
221. He J, Starr C, Wimley W. A Lack of Synergy Between Membrane-permeabilizing Cationic Antimicrobial Peptides and Conventional Antibiotics. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1848: 8-15.
222. McKenna M. Antibiotic resistance: The last resort. *Nature* 2013; 499: 394-6.
223. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1–12.
224. Wright M. Multi-resistant gram-negative organisms in Maryland: a statewide survey of resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2005; 33: 419-21.
225. Shin S.Y., Bae I.K., Kim J. et al. Resistance to carbapenems in sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* is related to DHA-1 and loss of OmpK35 and/or OmpK36. *J Med Microbiol* 2012; 61: 239-45.
226. Paterson D. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006; 119: S20-8.
227. Ramirez M.S., Traglia G.M. et al. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. *Microbiology spectrum*. 2014;2(5):1-15.
228. Tucaliuc D. et al. Retrospective study on the etiological spectrum and antibiotic resistance in infections associated with osteosynthesis materials. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat*, 2014; 118(1): 147-153.
229. Shlaes D.M., Sahn D., Opiela C. et al. The FDA reboot of antibiotic development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4605–4607.
230. Spellberg B., Bonomo R.A. The Deadly Impact of Extreme Drug Resistance in *Acinetobacter baumannii**. *Critical care medicine*. 2014;42(5):1289-1291.
231. Eliopoulos G.M., Maragakis L.L., Perl T. M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* (2008) 46 (8): 1254-1263.
232. Prisacari V., Leu E. Antibioticorezistența microorganismelor în infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical. *Anale științifice USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2008, vol. 2, p. 23-29.
233. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010. 362:1804–1813.
234. Dexter C., Murray G.L., Paulsen I.T., Peleg A.Y. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015, 13:567–573
235. Hidron A.I. et al.; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996–101.
236. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), Antimicrobial resistance in Europe. Annual Report Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010.
237. Khanna T., Friendship R., Dewey C. et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol* 2008; 128: 298-303.
238. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(9):165–170.
239. Patel G., Huprikar S. et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099–1106
240. Gales A.C., Jones R.N., Sader H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004), *Clin Microbiol Infect* , 2006, vol. 12, p. 315-21.
241. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. *EFSAJ* 2015; 13: 3991.

242. Talbot G., Bradley J., Edwards J. et al. Bad Bugs Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 657-68.
243. National Briefing. Washington; More Money Sought to Fight Antibiotic Resistance. 2015:A14
244. World Health Organization Regional Office for Europe. European strategic action plan on antibiotic resistance 2015.
245. Schechner V, Temkin E., Harbarth S., Carmeli Y., Schwaber M.J. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(2):289-307.
246. Jacoby T.S., Kuchenbecker RS, dos Santos RP et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75: 23-7.
247. Lee Y.J., Liu H.Y. et al. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 261-4.
248. Hsu LY, Tan TY, Tam VH et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1173–8.
249. Lai C.C., Wang C.Y., Chu C.C. et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (6): 1374-1382.
250. Bergstrom C.T., Lo M., Lipsitch M. 2004. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals 101 : 13,285-13,290.
251. D'Agata E.M., Dupont-Rouzeyrol M., Magal P., Olivier D., Ruan S. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One* 3.12 (2008): e4036.
252. Charbonneau P., Parienti J.J., Thibon P. et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 42:778-784.
253. Parienti J.J., Cattoir V. et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J. Hosp. Infect.* 2011. 78:118–122.
254. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg. Infect. Dis.* 2004. 10:514-517.
255. Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, Seppälä H. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin. Infect. Dis.* 2004. 38:1251-1256.
256. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, Gaynes RP, McGowan JE., Jr The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann. Intern. Med.* 2001. 135:175–183.
257. MacDougall C., Powell J.P., Johnson C.K., Edmond M.B., Polk R.E. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41:435–440.
258. Hansen S., Sohr D., Piening B. et al. Antibiotic usage in German hospitals: results of the second national prevalence study. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 2934–2939.
259. Присакаръ В. И., Спэтару Д. Ю. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в стационарах травматологического профиля. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, Москва. 2014; 1: 19-24.
260. Dhammi I.K., Ul Haq R, Kumar S. Prophylactic antibiotics in orthopedic surgery: Controversial issues in its use. *Indian Journal of Orthopaedics.* 2015;49(4):373-376.
261. Rafati M., Shiva A., Ahmadi A., Habibi O. Adherence to American society of health-system pharmacists surgical antibiotic prophylaxis guidelines in a teaching hospital. *J Res Pharm Pract.* 2014;3:62–6.

262. Bistolfi A., Massazza G, Vern'e E., et al. Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. International Scholarly Research Network ISRN Orthopedics Volume 2011, Article ID 290851, 8 pages.
263. Lentino J. R. "Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists," Clinical Infectious Diseases. 2003, vol. 36, no. 9, pp. 1157–1161.
264. Kurtz S. M. et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. Journal of Arthroplasty. 2008, vol. 23, no. 7, p. 984–991.
265. Saldarriaga Fern'andez C. et al. In vitro and in vivo comparisons of staphylococcal biofilm formation on a cross-linked poly(ethylene glycol)-based polymer coating. 2010, Acta Biomaterialia, vol. 6, no. 3, p. 1119–1124.
266. Hinarejos P. et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. World Journal of Orthopedics. 2015;6(11):877-885.
267. Hendriks J. G. E. et al. "Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection," Biomaterials. 2004, vol. 25, no. 3, p. 545–556.
268. Neut D., et al. "Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery," Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001, vol. 47, no. 6, pp. 885–891.
269. Tunney M. M. et al. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998, vol. 42, no. 11, p. 3002–3005.
270. Anagnostakos K., P. Hitzler, D. Pape, D. Kohn, and J. Kelm, "Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem?" Acta Orthopaedica, vol. 79, no. 2, pp. 302–307, 2008.
271. Tanagho A. et al. The results of collaborative antibiotic stewardship ward round in the trauma and orthopaedic directorate of a district general hospital. International Journal of Orthopaedics Sciences 2016; 2(1): 15-17.
272. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net Accesat la 7 august 2016]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
273. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
274. World Health Organization (WHO). WHONET Software. Geneva: WHO. [Accesat la 1 februarie 2016]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en>
275. WHONET. Documentation. [accesat pe 26 Ianuarie 2016]. <http://www.whonet.org/www/documentation.html>
276. Stelling J.M., O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. Clin Infect Dis. 1997;24(Suppl 1):S157-68.
277. Ashiru-Oredope D. et al., on behalf of the Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection Professional Education Subgroup; Developing the first national antimicrobial prescribing and stewardship competences. J Antimicrob Chemother 2014; 69 (11): 2886-2888.
278. Spellberg B., Gilbert D.G.; The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. Clin Infect Dis 2014; 59.
279. Johnson A. P. et al. Improving feedback of surveillance data on antimicrobial consumption, resistance and stewardship in England: putting the data at your Fingertips. J Antimicrob Chemother 2017; 72 (4): 953-956.
280. Huttner A. et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2013;2:31.
281. Ţurcanu V. (2009). Rezistența la dezinfectante. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Chișinău, Ed. II, 194-197.
282. Брусина Е.Б. и др. Внутрибольничные инфекции, обусловленные формированием госпитального штамма. Стерилизация и госпитальные инфекции. 2006, № 2, с. 32 - 34.
283. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Москва, 2011. с.29
284. Ţurcan V. Probleme actuale în dezinfectologie. Curierul medical. 2013, Vol. 56, No 5, p. 41-43.

285. Зуева Л. П. и др. Обоснование мониторинга чувствительности к дезинфектантам микроорганизмов, циркулирующих в стационарах. Дезинфекционное дело. 2011. - № 2. с. 45 – 48.
286. Шкарин В. В. и др. Опыт организации мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на территории Нижегородской области. Медицинский альманах. 2011. № 4 (17). с. 11 - 13.
287. Соколова, Н.Ф. Современные проблемы организации и проведения дезинфекционных мероприятий в ЛПУ в целях профилактики внутрибольничных инфекций. Дезинфекционное дело. 2005. № 4. с. 31 - 40.
288. Маркович Н.И. и др. Экономический ущерб от ведущих внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 4. с. 26-29.
289. Rutala W. A, et al. 2008. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/Disinfection/index.html>
290. Meyer B., Cookson B. 2010. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control?. J Hosp Infect, 76: 200–205.
291. Russell A. .D. 1999. Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. J Hosp Infect, 43: S57.
292. Russell A D. 2003. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides. J Antimicrob Chemother, 52: 750–763.
293. Prescott L.M. et al. (2002) Microbiology. UK: Wm. C. Brown Publishers.
294. Țurcanu V. Dezinfecția. În: Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Chișinău, 2009, p. 105-121.
295. Nerandzic M., Donskey C. Triggering germination represents a novel strategy to enhance killing of *Clostridium difficile* spores. PLoS One 2010; 5: e12285; 5
296. Lawley T. et al. Antibiotic Treatment of *Clostridium difficile* Carrier Mice Triggers a Supershedder State, Spore- Mediated Transmission, and Severe Disease in Immunocompromised Hosts. Infect Immun 2009; 77: 3661-9; 9
297. Rutala W. A., and. Weber D. J. 2004. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know. Clin. Infect. Dis. 39:702-709.
298. Hoiby N., Bjarnsholt T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. Clin Microbiol Infect 2015;21(Suppl 1):S1–25.
299. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. APMIS 2017; 125: 353–364.
300. Zimmerli W., Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;65:158–68.
301. Bressler D.C. et al. J. 2009. Persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in drinking-water biofilms on elastomeric material. Water Sci Technol, 9: 81–87.
302. Vestby L. K., et al. 2009. Biofilm forming abilities of *Salmonella* are correlated with persistence in fish meal- and feed factories. BMC Vet Res 1746-6148-5-20.
303. Costerton J. et al. 1995. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol, 49: 711–745.
304. Branda S. S. et al. 2005. Biofilms: the matrix revisited. Trends Microbiol, 13: 20–26.
305. Hoiby N. et al. 2010. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimicrob Agents, 35: 322–332.
306. Smith K. et al.. 2008. The association between biocide tolerance and the presence or absence of *qac* genes among hospital-acquired and community-acquired MRSA isolates. J Antimicrob Chemother, 61: 78–84.
307. Wong H. S., Townsend, K M, Fenwick, S G, Trengove, R D and O'Handley, R M. 2010. Comparative susceptibility of planktonic and 3-day-old *Salmonella* Typhimurium biofilms to disinfectants. J Appl Microbiol, 108: 2222–2228.
308. Langsrud S., Sidhu M. S. et al.. 2003. Bacterial disinfectant resistance – a challenge for the food industry. Int Biodeterior Biodegr, 51: 283–290.

309. Владимирова Н.И. и др. Концепция микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ВБИ. Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.), М., 2011, с. 15 - 16.
310. Chapman J.S. Biocide resistance mechanisms. *International Biodeterioration & Biodegradation*. - 2003. - Vol. 51. - Is. 2, p. 133 - 138 (6).
311. Шкарин В.В. и др. Современные представления о механизмах устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. - 2011. № 3, с. 48 - 53.
312. Пантелеева Л.Г. Научно-методические основы разработки и оценки перспективных средств дезинфекции при вирусных инфекциях. *Поликлиника*. 2008, № 6, с. 78 - 79.
313. Russell A.D. The role of plasmids in bacterial resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives. *J. Hosp Infect.* - 1985. - Mar № 6 (1). p. 9 - 19.
314. Wang X. et al. Dextranase from *Arthrobacter oxydans* KQ11-1 inhibits biofilm formation by polysaccharide hydrolysis // *Biofouling*. 2016, T. 32, № 10, с. 1223-1233.
315. Azeredo J. et al. Critical review on biofilm methods. *Critical reviews in microbiology*. 2017, 43 (3): 313-351.
316. Maillard J.Y. Bacterial resistance to biocides in the health care environment: should it be of genuine concern? *J. Hosp. Infect.* 2007. Vol. 65 (Suppl. 2). p. 60 - 72.
317. Thomas L. et al.. Antimicrobial activity of chlorhexidine diacetate and benzalkonium chloride against *Pseudomonas aeruginosa* and its response to biocide residues. *J. Appl. Microbiol.* 2005, 98: 533-543.
318. Гудкова Е.И. и др. Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных инфекций и её микробиологический мониторинг. *Медицинский журнал*. 2003, № 3. с. 57-60.
319. Шкарин В.В. и др. Формирование устойчивости бактерий к четвертично - аммониевым соединениям в экспериментальных условиях. *Медицинский Альманах*. 2012. № 3 (22). с. 129-133.
320. Чернышева Р.Ф. Оптимизация технологий борьбы со стафилококковыми инфекциями: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.02.02. Н.Новгород, 2014. с.138
321. Шарипова И.С. и др. Опыт практического применения методики оценки устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам. *Инфекция и иммунитет*. - 2012. Т.2, - № 1 - 2. С. 233.
322. Cookson B.D. Clinical significance of emergence of bacterial antimicrobial resistance in the hospital environment. *J. Appl. Microbiol.* 2005. Iss. 5. Vol. 99. P. 989-996.
323. Алексеева И.Г. Особенности формирования устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к дезинфектантам: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 - Н. Новгород, 2009.
324. Сабирова Е.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных в ожоговом центре в 2002–2008 гг. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия* 2010; Том 12 (1):77-81
325. Кафтырева Л.А. и др. Резистентность к дезинфектантам энтеробактерий -возбудителей зооантропонозных инфекций. *Дезинфекционное дело*. 2008. № 3. С. 43-45.
326. Сергеев В. И. и др. Приобретенная устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам. *Здоровье Населения И Среда Обитания*. - 2013. - №. 7.
327. Шкарин В. В. и др. Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012, № 6. С. 55-56.
328. Благонравова А. С. и др. Проблемные вопросы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. *Медицинский альманах*. 2013. № 2 (26). С. 103-107.
329. Кузин А. А. Современные аспекты химической дезинфекции и санитарно бактериологического контроля её эффективности в лечебно-профилактических организациях. *Дезинфекционное дело*. - 2011. № 1. С. 30-36.
330. Пантелеева Л.Г. Современные антимикробные дезинфектанты. Основные итоги и перспективы разработка новых средств. *Дезинфекционное дело*. 2005. № 2. С. 49-56.

331. Aarestrup F. M. et al. Susceptibility of different bacterial species isolated from food animals to copper sulphate, zinc chloride and antimicrobial substances used for disinfection. *Veterinary Microbiology* - 2004. Vol. 100, Is.1 2. P. 83-89.
332. Aase B. et al. Occurrence of and a Possible Mechanism for Resistance to a Quaternary Ammonium Compound in *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Food Microbiology*. 2000, vol. 62, No. 1-2, p. 57-63.
333. Paul H. Mc Cay, Alain, A. Ocampo-Sosa et al. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture. *Microbiology*. - 2010. V. 156. - P. 30- 38.
334. Шкарин В.В. и др. Особенности резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на различных объектах внешней среды ЛПУ. Жизнь без опасностей. Здоровье, профилактика, долголетие. 2007. № 2. С. 60-63.
335. Russell A.D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? *American Journal of Infection Control*. 2002. V. 30. № 8. P. 495-498.
336. Ефремов Н.Н. и др. Значение устойчивости к антисептикам и выживаемости на объектах медицинского назначения *Pseudomonas aeruginosa* для эпидемиологии синегнойной инфекции. Материалы IX съезда Всероссийского научно–практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов М., 2007. Т.2. С. 31.
337. Лебедева Г.Г. и др. Проблемы микробиологического мониторинга госпитальных штаммов в лечебном учреждении. *Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 2, № 1-2. С. 485-486.
338. Большакова Л.В. и др. К вопросу мониторинга чувствительности госпитальной микрофлоры к дезинфицирующим средствам в условиях многопрофильной клиники Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. С. 13.
339. Гончаров А. Е. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении: автореф. дис. канд. мед. Наук. Санкт -Петербург, 2005. 21 с.
340. Горбунов В. А. Сравнительная активность некоторых дезинфектантов в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Республики Беларусь / В.А. Горбунов // Военная медицина. 2010. № 3. С. 46-50.
341. Благонравова А. С. Научные, методические и организационные основы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в 109 рамках эпидемиологического надзора: автореф. дис. док. мед. наук: 14.02.02. Н.Новгород, 2012. 48 с.
342. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. Руководство Р 4.2.2643 – 10, Москва, 2010. 740 с.
343. Присакарь В.И., Спэтару Д.Ю. Чувствительность возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам, *Медицинский Альманах*, 2015, номер 5, стр. 109-111.
344. Шкарин В. В. и др. Региональный мониторинг устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам: итоги и перспективы // *Медицинский альманах*. 2012. №. 3.
345. Prisacari V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi. Chişinău, 2012, p. 68-146.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5463

Pentru inovația cu titlul

**Perfectarea metodei de determinare a
sensibilității microorganismelor
la dezinfectante**

Inovația a fost înregistrată pe data de **05.05.2015**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Prisacari Viorel
Spătaru Diana**



Data eliberării

19.05.2015

(Semnătura autorizată)



“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“04” iunie 2017 a.

ACTUL nr.

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „Perfectarea metodei de determinare a sensibilității microorganismelor la dezinfectante”.
- 2. Autorii:** Prisacari Viorel, prof. univ., dr. hab. în șt. med., Spătaru Diana, asistent universitar, doctorand.
- 3. Numarul inovației 5463 din 05 mai 2015 a.**
- 4. Unde și când a fost implementată:** Prezenta metodă este elaborată în cadrul Academiei de Medicină din Nijni-Novgorod, Federația Rusă (V.V. Șcarin, O. V. Kovalîșena, A.S. Blagonravova, ș.a.). din ianuarie 10.01.2010. Perfectată și pusă în practică în cadrul laboratorului „Infecții intraspitalicești, catedra de Epidemiologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 2015.
- 5. Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în eficientizarea ei de a determina rapid sensibilitatea microorganismelor la dezinfectante. Este scurtat timpul, suprafața de lucru și sporită activitatea de investigare în determinarea sensibilității microorganismelor la dezinfectante. Placa de teracotă de dimensiuni 30×20 cm², care ulterior este separată în 6 cadrane, servește ca test-obiect pentru punerea concomitentă a 6 probe, adică investigarea unei culturi de microorganisme la 6 dezinfectante. Această raționalizare ușurează tehnica de lucru, micșorează suprafața de lucru, sporește randamentul și facilitează prelucrarea suprafeței test-obiectului (teracotei) după terminarea lucrului.
- 6. Obiecții/Propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie determinarea sensibilității microorganismelor la dezinfectante, atât în laboratorul de „Infecții intraspitalicești”, IP USMF „N. Testemițanu”, cât și în alte laboratoare din cadrul IMSP.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Catedra de epidemiologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.
Mem. coresp. al AȘM din RM

 Viorel PRISACARI

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 Ghenadie CUROCICHIN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

nr. _____

la nr. _____ din _____

APROB

Prorector pentru asigurarea calității și integrității
în învățământ a USMF “Nicolae Testemițanu”,
dr. habilitat, profesor universitar,
Olga Cemelchi



ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă faptul implementării materialelor elaborate de doctorandul Diana Spătaru la tema tezei de doctor în științe medicale „Particularitățile etiologice în infecțiile septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic” în procesul didactic la Catedra de epidemiologie, pentru instruirea rezidenților epidemiologi și studenților anilor IV, V, VI – facultățile Medicină și Stomatologie, în cadrul cursului “Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale”

Șef Catedră Epidemiologie,
dr. habilitat, profesor universitar,
membru corespondent al AȘM

Viorel Prisacari

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC DE TRAUMATOLOGIE ȘI ORTOPEDIE

b-dul Ștefan cel Mare nr.190, MD-2004, mun. Chișinău,
Tel. +373 22 24-43-32; +373 22 24-23-30, Fax. +373 22 24-41-50, e-mail: imspcto@ms.md
www.scto.ms.md

06.06.2017 Nr. 01-11381/

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă prezentarea de către doctorandul Diana Spătaru a rezultatelor cercetării științifice la tema tezei de doctorat „Particularitățile etiologice în infecțiile septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil ortopedo-traumatologic” cât și recomandările practice rezultate din actuala cercetare, în cadrul seminarului științifico-practic, organizat în Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, desfășurat la data de 25 octombrie 2013. Este important faptul implementării programului WHONET, în laboratorul bacteriologic al spitalului pentru monitoringul microbiologic și antibioticorezistenței microbiene, ca bază în achiziționarea și utilizarea rațională a antibioticelor. Cât rezultatele cercetării, atât și recomandările practice privitor la optimizarea sistemului de monitoring microbiologic și control al infecțiilor nosocomiale septico-purulente în staționarele de profil Traumatologie și Ortopedie au fost bine primite de către specialiști și implementate în practica medicală de profil Traumatologie și Ortopedie.

Director
IMSP Spitalul Clinic
Ortopedie și Traumatologie,
Dr. în științe medicale



V. Vetrilă

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Diana Spătaru

Data_____2018

CV-ul AUTORULUI



Nume/Prenume Spătaru Diana
Data și locul nașterii 14 iunie 1986, Republica Moldova, or. Bender
Cetățenia: Republica Moldova

Domeniile de activitatea științifică Epidemiologia infecțiilor nosocomiale

Studii superioare:
2005-2011 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Sănătate Publică.
2011-2013 studii postuniversitare prin rezidențiat la specialitatea Epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Studii de doctorat:
2013-2017 doctorat la forma cu frecvență redusă, Catedra Epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Activitatea profesională:
2013- prezent asistent universitar la Catedra de epidemiologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

2014-2015 cercetător științific stagiar în laboratorul științific „Infecții Intraspitalicești”

Stagieri:

- „Epidemiologia și prevenția infecțiilor nosocomiale”, 28 mai-1 iunie, 2012, Chișinău, Republica Moldova
- ”Seminar național de instruire a specialiștilor instituțiilor medico-sanitare de nivel național și teritorial consacrat implementării vaccinului pneumococic în practica imunizării copiilor”, 19 septembrie 2013.
- Masters Programmes in Public Health and Social Services: International vision and Local Implementation, 23-25 septembrie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
- Workshop „Asistență medicală nediscriminatorie acordată persoanelor care trăiesc cu HIV”, 30 noiembrie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
- „Supravegherea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale. Precauții standard”. Rețeaua Baltică pentru monitorizarea Rezistenței la Antibiotice – BARN, Chișinău, 5-6 noiembrie 2014.

- Atelier de lucru consacrat evaluării curiculei de pregătire a personalului de laborator din Republica Moldova, 16-20 iunie 2014, Chișinău, Republica Moldova.
- „Noi germeni cu rezistență la medicamente în bolile respiratorii infecțioase” 7 mai, 2015, Chișinău, Republica Moldova
- Seminar de instruire în domeniul managementului riscului biologic și utilizării duble a biotehnologiilor, 5-6 mai 2014, Chișinău, RM
- Seminar științifico-practic „Supravegherea epidemiologică și controlul infecțiilor nosocomiale”, 14 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova.

Participări la foruri științifice

- Conferința științifică națională cu Participare Internațională „Optimizarea Supravegherii Epidemiologice în infecțiile Nosocomiale”, 25 mai 2012, Chișinău, Republica Moldova;
- Congresul specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar din Republica Moldova, Chișinău, 25-26 octombrie, 2013;
- III Международный конгресс по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 20-21 ноября 2013г., г. Москва;
- A 7-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie - Provocări în diagnosticul și supravegherea bolilor transmisibile cu impact asupra sănătății publice, 13-15 noiembrie 2014, București;
- Всероссийская научно-практическая конференция специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием, 19-21 ноября 2014 г., г.Москва;
- Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici Cercetători ”MedEspea-2014”, ediția V-a, 14-17 mai 2014, Chișinău, Republica Moldova;
- Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2015), 23 - 25 ноября 2015 г., г. Москва;
- Всероссийская научно-практическая конференция «Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактика инфекций в хирургии», 21-23 сентября 2016 г., г. Казань;
- Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Риск-ориентированные технологии обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности», 27-29 сентября 2017 г., г.Пермь;
- Conferința Științifică Națională cu Participare Internațională „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile nosocomiale”, 13-14 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova;

- Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы», 12-14 апреля 2018 г., г.Тюмень.

Lucrări științifice: În baza materialelor tezei au fost publicate 12 lucrări științifice, dintre care 3 articole în reviste din străinătate recunoscute, 5 articole în reviste naționale recenzate, inclusiv 4 publicații cu un singur autor.

Apartenența la societăți medicale Membru al Societății epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova.
Cunoașterea limbilor româna - maternă, rusa - fluent, franceza - bine, engleza - bine.
Date de contact

Adresa Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD 2004, Catedra de Epidemiologie
Telefon (+373 022) 205-101, 069263644
E-mail diana.spataru@usmf.md