

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

**IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [616.98:579.861.2]-022.3-036.22(478)(043.2)

BUGA Diana

**EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE CU
STAPHYLOCOCCUS METICILINO-REZISTENT
ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată în Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești” pe lângă Disciplina Epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător

Prisacari Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
mem. cor. al AȘM, Om emerit *semnătura*

Membrii comisiei de îndrumare:

Paladi Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Academician, Om emerit *semnătura*

Balica Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Berdeu Ion, dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Susținerea va avea loc la data de 27.01.2022, ora 14:00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 02.12.2021 proces verbal nr. 25.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Bahnarel Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Membrii:

Prisacari Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Balica Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Spînu Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Bernaz Emilian, dr. șt. farm., conf. univ. *semnătura*

Bucov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cer. *semnătura*

Paraschiv Angela, dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Guțu Luminița, dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Balan Greta, dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Autor

Buga Diana *semnătura*

Cuprins

LISTA ABREVIERILOR	4
INTRODUCERE	5
METODOLOGIA CERCETĂRII	8
SINTEZA CAPITOLELOR	10
1. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT (REVISTA LITERATURII)	10
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	10
3. RĂSPÂNDIREA INFECȚIILOR SEPTICO-PURULENTE CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT ÎN REPUBLICA MOLDOVA	10
3.1. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent în instituțiile medico-sanitare multiprofil	10
3.2. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent în maternități	13
3.3. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent în instituțiile medicale din mediul rural	13
3.4. Estimarea nivelului de răspândire a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent în Republica Moldova	13
4. REZISTENȚA/POLIREZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT	14
4.1. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent	14
4.2. Polirezistența tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent	15
4.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> izolate din sânge	15
5. FACTORI DE RISC, MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI IMPACTUL SOCIO-ECONOMIC ÎN ISP CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT	16
5.1. Factori de risc în ISP cu <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent	16
5.2. Managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu infecții cauzate de <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent	17
5.3. Impactul socio-economic al infecțiilor cauzate de tulpinile de <i>Staphylococcus</i> meticilino-rezistent	18
6. DISCUȚII	18
CONCLUZII	19
RECOMANDĂRI	20
BIBLIOGRAFIE	21
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE	23

LISTA ABREVIERILOR

AM	–Antimicrobiene
AMR	– Rezistența antimicrobiană
EARSNet	– Rețeaua Europeană de supraveghere a rezistenței la antimicrobiene
EEA	– Spațiul Economic European
ESBL	–Beta-lactamaze cu spectru extins
CA-MRS	– Tulpini de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent de comunitate
CS	– Centre de Sănătate raionale
ECDC	– Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor
HA-MRS	– Tulpini de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent asociate asistenței medicale
IAAM	– Infecțiile asociate asistenței medicale
IMSP	–Instituția Medico-Sanitară Publică
IMU	– Institutul de medicină Urgentă
ISP	– Infecții septico-purulente
MRS	– <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent
MSS	– <i>Staphylococcus</i> metilino-sensibil
MRSA	– <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-rezistent
MSSA	– <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-sensibil
MS	– Ministerul Sănătății
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
SCR	– Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”
SCP	– Stafilococi coagulozo-pozitivi
SCN	– Stafilococi coagulozo-negativi
UE	– Uniunea Europeană
UTI	– Unitățile de terapie intensive
VISA	– <i>Staphylococcus</i> cu rezistență intermediară la vancomicină
VRSA	– <i>Staphylococcus</i> cu rezistență deplină la vancomicină

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) au devenit una din problemele majore de sănătate publică din punct de vedere clinic, epidemiologic și socio-economic. Acestea constituie un capitol aparte de patologie reliefat mai pregnant în contextul progreselor medicinei moderne, determinate atât de diversitatea manevrelor efectuate în scop de diagnostic și terapeutic, dar și a utilizării neraționale a antibioticelor, în special a celor cu spectru larg, ce conduce la selecționarea bacteriilor rezistente [1, 2, 3, 4, 5].

Infecțiile asociate asistenței medicale cauzate de microorganismele rezistente la antimicrobiene prezintă astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă. O mare parte din infecțiile cu *Staphylococcus aureus* sunt produse de un agent patogen microbial multirezistent la o gamă foarte largă de antibiotice utilizate în mediul spitalicesc - *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) [6].

De la primele cazuri de MRSA înregistrate și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRSA atingând proporții endemice în unele spitale. În Europa, se observă, un gradient nord-sud, tulpinile de MRSA fiind rare în spitalele scandinave (<2%) și mult mai răspândite în spitalele din țările mediteraneene (> 40%) [7, 8, 9].

Deși în ultimii ani se indică o scădere a procentajului de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la metilina în Uniunea Europeană/Spațiul Economic European (UE/EEA), de la media 19,6% înregistrată în anul 2014 - la 16,9% în 2017, totuși MRSA rămâne o provocare importantă la nivel european, nivelurile de MRSA fiind încă ridicate în mai multe țări, rezistența generală la preparatele antimicrobiene fiind în continuă creștere [10, 11, 12, 13].

În 2017, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) stabilește cele mai importante categorii de germeni multirezistenți pentru care se impune introducerea de noi posibilitati terapeutice, cu 3 niveluri de prioritate: critic, înalt și mediu, tulpinile de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent aparținând nivelului înalt [14, 15].

La scurt timp după apariția MRSA, s-a realizat că problema rezistenței la metilina implică nu numai tulpinile de stafilococi coaguloso-pozitivi (SCP), dar, de asemenea, și tulpinile de stafilococi coaguloso-negativi (SCN). Deși la început, acestor specii de microorganisme li se acordau puțină importanță, fiind considerate parte din flora normală a pielii și a mucoasei nazale, astăzi datorită obținerii rezistenței la preparatele antibacteriene au devenit o sursă de îngrijorare pentru sistemul medical. Acestea sunt asociate în special cu utilizarea corpurilor străine, implante, care sunt indispensabile în medicina modernă [16, 17]. Creșterea ratelor de rezistență la antibiotice s-a dovedit a fi o problemă și mai mare pentru SCN decât pentru *Staphylococcus aureus*, limitând opțiunile terapeutice [18, 19].

S-a dovedit că rezistența la metilina are un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în special în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea crescută și durata lungă a spitalizării, precum și cererea de intervenții suplimentare pentru a atenua impactul clinic [20, 21, 22, 23, 24, 25].

Situarea stafilococilor pe primele locuri în etiologia infecțiilor bacteriene, creșterea anuală a numărului de tulpini de stafilococi metilino-rezistenți și apariția unor tulpini rezistente la antibioticele antistafilococice de rezervă, încadrează această patologie în rândul bolilor infecțioase emergente [26, 27, 28, 29].

În Republica Moldova studiile privitor la incidența prin infecții cauzate de *Staphylococcus metilino-rezistent* (MRS) sunt fragmentate [28, 29, 30].

Cunoașterea epidemiologiei locale în infecțiile cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent, va contribui la conștientizarea problemei și implimentarea măsurilor raționale de supraveghere și control a patologiei date.

Scopul lucrării

Studierea epidemiologiei infecțiilor nosocomiale cauzate de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova ce va contribui la optimizarea sistemului de supraveghere și control.

Obiectivele cercetării

1. Determinarea ponderii infecțiilor septico-purulente (ISP) cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova, în baza staționarelor multiprofil, maternități și instituțiilor medicale din mediul rural, cu analiza comparativă.

2. Determinarea particularităților epidemiologice, cât și a factorilor de risc în infecțiile septico-purulente cauzate de MRS.

3. Determinarea gradului de sensibilitate/rezistență a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente în funcție de grupul și tipul antibioticului.

4. Determinarea impactului medical și socio-economic ca rezultat al infecțiilor septico-purulente cu MRS.

Noutatea științifică a lucrării

În plan internațional au fost completate studiile privitor la epidemiologia ISP cauzate de MRS. În plan național, pentru prima dată a fost realizat un studiu epidemiologic complex, privitor la epidemiologia ISP cauzate de MRS cu determinarea nivelului de răspândire.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării:

1. A devenit cunoscută rata ISP produse de MRS, cât și particularitățile epidemiologice în funcție de profilul staționarelor medicale în Republica Moldova.

2. Au fost determinați factorii de risc și impactul socio-economic al ISP produse de MRS.

3. A fost determinat gradul de sensibilitate/rezistență a tulpinilor de MRS, în funcție de grupul și tipul antibioticului.

4. Propuse măsuri de optimizare a supravegherii și controlului ISP determinate de MRS în instituțiile medico-sanitare.

Implementarea practică a rezultatelor

1. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul Departamentului Medicină Preventivă, Disciplina de epidemiologie, în calitate de material didactic pentru instruirea universitară, cât și postuniversitară a medicilor precum și în laboratorul științific „Infecții intraspitalicești”

2. Organizate două seminare științifico-practice cu tema „Problema răspândirii și antibioticorezistenței infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent” în cadrul Instituției Medico-Sanitară Publică (IMSP) Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (03.02.2021) și IMSP Institutul de Medicină Urgentă (19.02.2021).

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 16 foruri științifice, cât și în 15 publicații științifice.

Aprobarea rezultatelor

- Conferința științifică națională cu participare internațională „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile nosocomiale”, 13-14 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova.
- Conferințele științifice anuale ale studenților și colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu”, 2018, 2019, 2021 Chișinău, Republica Moldova.
- Всероссийская научно-практическая конференция специалистов по контролю ИСМП „Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи — междисциплинарный подход к профилактике” с международным участием, 24-25 апреля 2019, Екатеринбург.
- Manifestarea științifică consacrată zilelor U.M.F din Craiova a XLIX-a ediție, 7-8 iunie 2019, Craiova, România.
- Congresul al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar, 24-25 octombrie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
- A XII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie „Microbiologia și Epidemiologia Românească – Realizări, Evoluții și Perspective”, 14-16 noiembrie 2019, București, România.
- Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici Cercetători „MedEspera-2020”, ediția VIII-a, 24-26 septembrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
- Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием „Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней 2020”, 21—23 октября 2020, Москва.
- Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 20-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
- Noaptea cercetătorilor europeni 2020. Chișinău, 27 noiembrie 2020.
- Seminarul științifico-practic „Problema răspândirii și antibioticorezistenței infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent” în cadrul IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, 03 februarie 2021.
- Seminarul științifico-practic „Problema răspândirii și antibioticorezistenței infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent” în cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă, 19 februarie 2021.
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”, 26 martie 2021, Chișinău, Republica Moldova.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința comună a colaboratorilor Disciplinei de epidemiologie și Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești” din 14.09.21 (proces-verbal nr. 3), la ședința Seminarului științific de profil 331. Sănătate Publică, 333. Sănătate ocupațională și biomedicină / 331.01. Epidemiologie, 331.02. Igienă, 333.01 Igiena muncii din 26.10.21 (proces-verbal nr. 4), și în final, în cadrul Consiliului de consorțiu al Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu din 02.12.2021 (proces verbal nr. 25).

Metodologia de cercetare și designul studiului a fost evaluat și aprobat la Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 46 din 12.04.2018.

Publicații

În baza materialelor tezei au fost publicate 15 lucrări științifice, dintre care 5 în reviste cu impact factor și 4 articole în reviste naționale, inclusiv 2 articole cu un singur autor, cât și 6 rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale.

Subdiviziunile și instituțiile în cadrul cărora au fost realizate cercetările

Cercetările au fost efectuate în Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești” în cadrul programului: 15.817.04.03F „Studiul asupra infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter*, *Pseudomonas* și *Staphylococcus* metilino-rezistent anii 2015-2018”, în baza investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente din două instituții medico-sanitare multiprofil (IMSP Institutul de Medicină Urgentă, IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”), a unei maternități (IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”), cât și instituțiilor medicale din mediul rural (pe modelul a trei raioane: Criuleni, Strașeni și Ialoveni, a căror investigații bacteriologice au fost efectuate în laboratorul bacteriologic din cadrul Centrului de Sănătate Publică, Municipiul Chișinău).

Cuvinte cheie: Infecțiile asociate asistenței medicale, infecții septico-purulente, *Staphylococcus* metilino-rezistent, *Staphylococcus* metilino-sensibil, forme clinice, rezistența la antibiotice, polirezistența, factori de risc, management terapeutic, impact socio-economic.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Caracteristica generală a lotului de investigație

Cercetările descrise în lucrare au fost efectuate în baza studiului epidemiologic descriptiv retrospectiv al rezultatelor investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente cauzate de *Staphylococcus* metilino-rezistent din două instituții medico-sanitare multiprofil (IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (staționar nr. 1) și IMSP Institutul de medicină Urgentă (staționar nr. 2)) pe o perioadă de 4 ani (2014-2017), ponderea tulpinilor de MRS în dinamica multianuală fiind determinată pe perioada 2014-2019; ale pacienților din instituțiile medicale din mediul rural (pe modelul a trei raioane, Criuleni, Ialoveni, Strașeni) și maternități (maternitatea din cadrul IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”), anul 2017.

În total au fost analizate 13 219 tulpini de stafilococi, 11 803 fiind izolate din cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil, 1090 din mediul rural și 326 din maternități. Metilino-rezistența tulpinilor de *Staphylococcus* s-a stabilit în dependență de rezistența față de oxacilină (anii 2014-2017) și cefoxitina (2018-2019) care a fost determinată cu ajutorul metodei disc-difuzimetrică (Kirby-Bauer) precum și cu ajutorul analizatorului microbiologic automat VITEK 2 Compact în instituțiile medico sanitare-multiprofil și doar prin metoda disc-difuzimetrică în cadrul IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” și mediul rural. Interpretarea rezultatelor s-a efectuat conform recomandărilor standard propuse de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) și EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Pentru determinarea factorilor de risc, managementului antibacterian și al impactului socio-economic au fost analizate datele din anchetele fișelor de observație a pacienților cu ISP cauzate de stafilococi metilino-rezistenți și de stafilococi metilino-sensibili. Exponenții din lotul de bază au constituit pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS), iar în lotul control pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS). În studiu au fost incluși toți pacienții cu septicemii,

cu ulcere trofice și inflamații distrucții pulmonare de la care a fost izolat stafilococul, spitalizați în cadrul SCR pe perioada 2014-2017.

În acest context au fost analizate retrospectiv 462 fișe de observație, 269 a pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale cu MRS și 193 a pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale cu MSS.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, a fost elaborat designul general al cercetării, care este prezentat în figura 1.

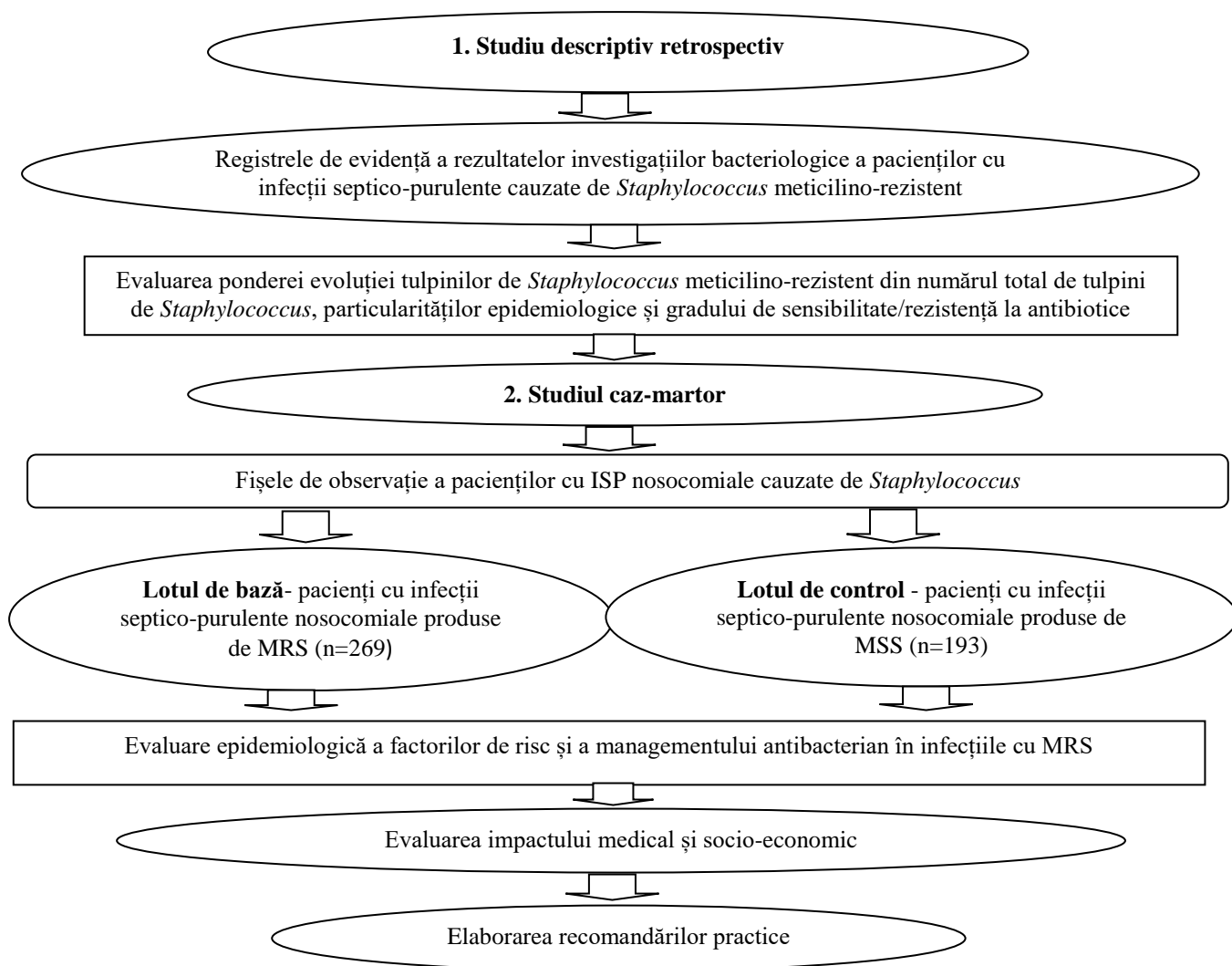


Figura 1. Design-ul cercetării

Metodele de cercetare aplicate în studiu

Metodele microbiologice

Izolarea tulpinilor de stafilococ, cât și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice, realizate în laboratoarele medicale supuse studiului, au fost efectuate prin metoda clasică, descrisă de către Galețchi P, și coaut. (1997); Buiuc D, (2009), cât și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux) [31, 32, 33].

Metodele epidemiologice

Metoda epidemiologică a fost utilizată în studierea și descrierea morbidității prin infecții septico-purulente determinate de MRS, precum și în calcularea gradului de sensibilitate/rezistență la antibiotice, managementului antibacterian, factorilor de risc și impactului socio-economic. Determinarea particularităților epidemiologice, gradului de

sensibilitate/rezistență la antibiotice a infecțiilor cu MRS se referă la studiile epidemiologice observaționale descriptive, și se bazează pe metoda de analiză retrospectivă în conformitate cu metodologia descrisă de Prisacari Viorel în „Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (2020) [34].

Criteriile de includere în studiu:

- ✓ toate investigațiile bacteriologice pozitive la MRS și MSS examinate în laboratoarele bacteriologice a staționarelor incluse în studiu;

Criterii de excludere din studiu:

- ✓ investigațiile bacteriologice negative la MRS și MSS.

Determinarea factorilor de risc și al impactului socio-economic a fost efectuată prin realizarea studiului retrospectiv caz-martor, în baza datelor din anchetele fișelor de observație a pacienților cu ISP cauzate de MRS fiind comparate cu datele din anchetele fișelor de observație a pacienților cu ISP cauzate de MSS.

Construirea eșantioanelor/grupurilor (de lucru) a fost efectuată conform metodei descrise în „Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (2020), exponenții constituind în lotul de bază pacienții cu MRS, iar în lotul control pacienții cu MSS.

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, Microsoft Office Excel 2010 și IBM SPSS Statistics 22.

SINTEZA CAPITOLELOR TEZEI

1. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE CU *STAPHYLOCOCCUS METICILINO-REZISTENT* (REVISTA LITERATURII)

Capitolul I este consacrat sintezei rezultatelor cercetărilor științifice privitor la infecțiile cu MRS expuse în literatura de specialitate, structurate în 4 subcapitole: situația prin infecții asociate asistenței medicale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent la nivel mondial, aspecte clinice și epidemiologice a infecțiilor cu MRS, rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS, factorii de risc și măsuri de profilaxie în infecțiile cu MRS. Analiza literaturii de specialitate la temă argumentează necesitatea realizării studiului dat.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul II deține informații privind metodologia cercetării.

3. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR SEPTICO-PURULENTE CU *STAPHYLOCOCCUS METICILINO-REZISTENT* ÎN REPUBLICA MOLDOVA

3.1. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în instituțiile medico-sanitare multiprofil

Incidența tulpinilor de *Staphylococcus* în structura etiologică a ISP în instituțiile medico-sanitare multiprofil conform rezultatelor studiului, constituie – 24,2%.

În perioada anilor 2014 – 2019 în cele două instituții medico-sanitare multiprofil, supuse studiului, de la pacienții cu infecții septico-purulente au fost izolate 11 803 tulpini de stafilococi, dintre care 10 861, ce constituie 92,0%, au fost testate la sensibilitate/rezistență față de oxacilină/cefotaximă. În rezultat s-a constatat că, ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în instituțiile multiprofil constituie în medie 40,5% (95 IC 39,6-41,4) (tabelul 1).

Tabelul 1. Ponderea tulpinilor de MRS și MSS din numărul total de tulpini de stafilococi izolate în instituțiile medico-sanitare multiprofil, anii 2014-2019

Instituția	Tulpini izolate (total)		Tulpini testate la oxacilină*/cefoxitină**		inclusiv rezistente (MRS)	
	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
Staționar nr.1	6510	55,2 (54,3-56,1)	5940	91,2 (90,6-92,0)	2375	40,0 (38,7-41,2)
Staționar nr.2	5293	44,8 (43,9-45,7)	4921	93,0 (92,2-93,6)	2022	41,0 (39,7-42,5)
Total	11 803	100,0	10 861	92,0 (91,6-92,5)	4397	40,5 (39,6-41,4)

*2014 – 2017 – meticilino-rezistența determinată conform rezistenței față de oxacilină

** 2018 – 2019 – meticilino-rezistența determinată conform rezistenței față de cefoxitină

În dinamica multianuală situația privind ISP cauzate de MRS în instituțiile medico-sanitare multiprofil se înrăutățește. Ponderea tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP pe parcursul a 6 ani de studiu este în creștere, de la 29,6% (95 IC 27,9-31,4) în anul 2014, până la 55,9% (95% IC 53,4-58,4) în 2019 (figura 2).

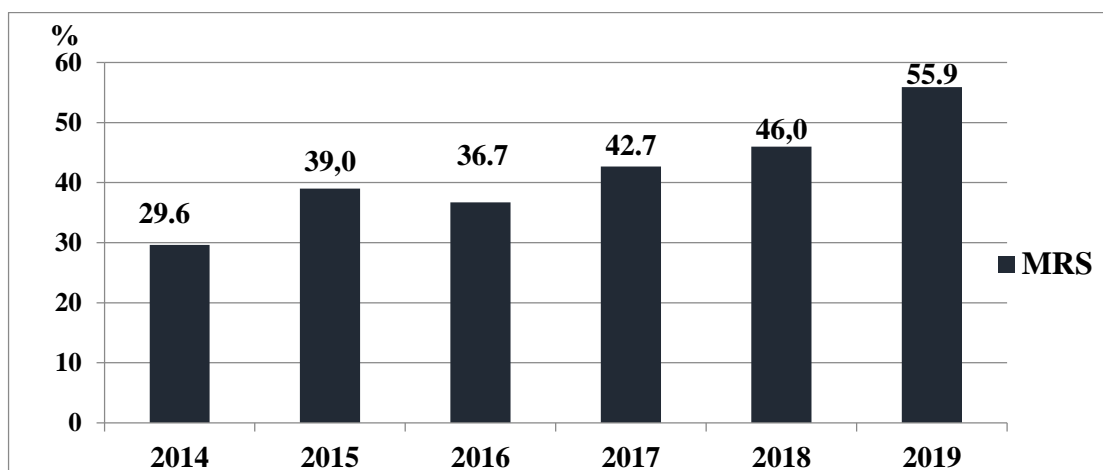


Figura 2. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* în dinamica multianuală

În rezultatul studiului s-a constatat că posibilitatea obținerii rezistenței față de meticilină este caracteristică atât pentru stafilococii coagulazo-pozitivi cât și pentru stafilococii coagulazo-negativi.

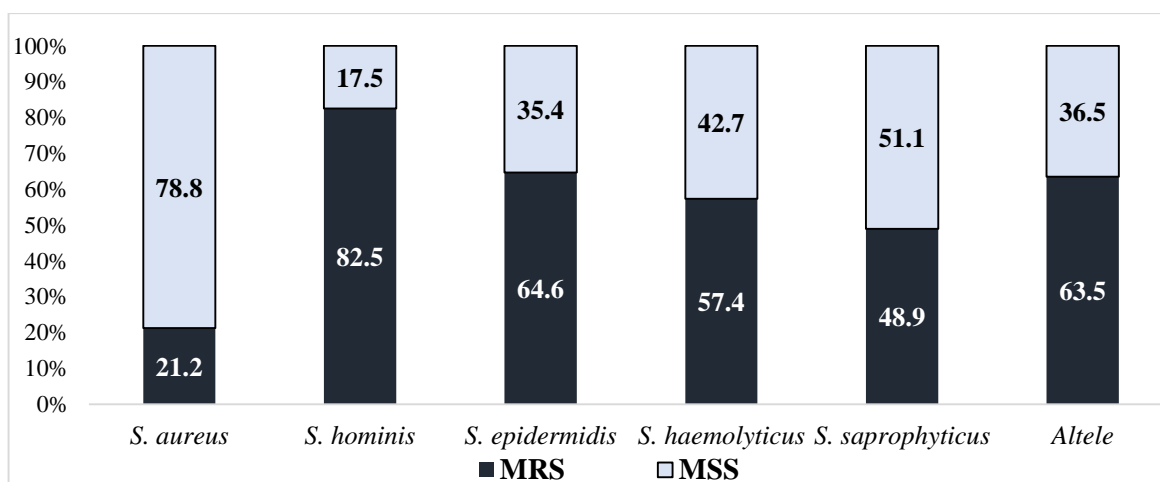


Figura 3. Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în staționarele multiprofil, în funcție de specia stafilococului

Din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* coagulozo-pozitivi (*S. aureus*) testate la sensibilitate/rezistență față de oxacilină/cefotaximă (n=5410), rezistente s-au dovedit a fi 21,2% (95% IC 20,2-22,4). Un grad mult mai înalt de rezistență la oxacilină/cefotaximă s-a constatat la tulpinile de *Staphylococcus* coagulozo-negativi. Tulpinile de *S. hominis* au manifestat rezistență față de oxacilină/cefotaximă în 82,5% (95% IC 75,5-88,8) cazuri, *S. epidermidis* – în 64,6% (95% IC 62,4-66,7), *S. haemolyticus* – în 57,4% (95% IC 55,5-59,2), *S. saprophyticus* – în 48,9% (95% IC 44,8-53,0), și alte specii de stafilococi coagulozo-negativi izolați în ponderi mai mici (*S. capitis*, *S. sciuri*, *S. warneri*, *S. lugdunensis*) au manifestat rezistență în – 63,5% (95% IC 53,1-73,1) (figura 3).

Nivelul de răspândire a MRS variază și în funcție de profilul secției. Mai afectate de MRS în IMSP multiprofil s-au dovedit a fi secțiile de profil: traumatologie și ortopedie 49,4% (95% IC 46,4-52,5) – st. nr. 2; chirurgie 32,2% (95% IC 29,7-34,9) – st. nr. 1 și 34,9% (95% IC 32,1-37,9) – st. nr.2; anestezie și terapie intensivă 23,6% (95% IC 21,3-26,1) – st. nr. 1 și 12,6% (95% IC 10,7-14,8) – st. nr. 2. Totodată în ambele instituții este semnificativ nivelul înalt de izolare a tulpinilor de MRS de la pacienții ambulatoriu 21,1% (95% IC 19,1-23,2) – st. nr1. și 7,2% (95% IC 5,7-8,8) – st. nr. 2.

În dependență de materialul patologic din care au fost izolate, tulpinile de stafilococ au manifestat rezistență variată la meticilină. O pondere evident înaltă de MRS a fost constatată în hemoculturi. Astfel din numărul total de tulpini de stafilococ izolate din sânge (n=201), 153 tulpini, ce constituie 76,1% (95% IC 69,6-81,8), s-au dovedit a fi meticilino-rezistente. De asemenea tulpinile de stafilococ izolate din bilă au manifestat rezistență sporită față de oxacilină – 48,5% (95% IC 42,9-54,0). Tulpinile de stafilococ izolate din prelevatele tractului urogenital au manifestat rezistență la oxacilină – în 22,9% (95% IC 19,4-26,8), iar cele din prelevatele căilor respiratorii – în 16,7% (95% IC 14,6-18,9).

Ponderea înaltă a tulpinilor de MRS izolate din sânge permite de a aprecia problema dată ca fiind una gravă, deoarece este vorba de infecțiile generalizate (pneumonii generalizate, septicemii etc). Din numărul total de pacienți cu ISP cauzate de *Staphylococcus* meticilino-rezistent – 62,3% (56,9-67,9) au fost cu forme clinice generalizate de infecții, inclusiv cu sepsis pulmonar (25,3%, 95% IC 20,5-30,5), sepsis abdominal (21,5%, 95% IC 17,0-26,5), sepsis tegumentar (7,4% 95% IC 4,7-10,9), sepsis uronefrogen (8,3%, 95% IC 5,5-12,0), și doar 37,8% (95% IC 32,1-43,1) cu forme localizate, inclusiv cu inflamații/distrucții pulmonare (9,0%, 95% IC 6,0-12,7), plăgi infectate (14,7%, 95% IC 11,0-19,2), spondiloartrite (13,8%, 95% IC 10,2-18,1).

O semnificație epidemiologică și clinică prezintă tulpinile de MRS izolate în asocieri cu alte specii de microorganisme. Analiza rezultatelor bacteriologice a materialelor patologice, recoltate de la pacienții cu infecții septico-purulente din staționarele medico-sanitare multiprofil, a constatat că tulpinile de MRS în – 62,0% (95% IC 51,7-71,5) cazuri au fost izolate în monoculturi, iar în 38,0% (95% IC 28,6-48,4) cazuri – în asocieri cu alte specii de microorganisme. Asocierile cu o singură specie de microorganisme a constituit – 25,5% (95% IC 17,3-35,2), cu 2 specii de microorganisme – 10,9% (95% IC 5,5-18,7) iar în 1,7% (95% IC 0,2-6,6) cazuri au fost constatate asocieri cu 3 specii de microorganisme, fapt ce complică mult decurgerea patologiilor cauzate de MRS

3.2. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în maternități

În baza studiului realizat în cadrul maternității s-a constatat o pondere ridicată a tulpinilor de MRS. Din numărul total de tulpini de stafilococi izolate și testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticul oxacilina, 61,8% (95% IC 56,1-67,3) s-au dovedit a fi tulpini rezistente (MRS), și doar 38,2% (95% IC 32,7-43,9) tulpini sensibile la oxacilină (MSS).

Tabelul 2. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu ISP din maternitate, în funcție de specia stafilococului

Specia stafilococului	Tulpini izolate (total)	Tulpini testate la oxacilina		inclusiv			
				rezistente (MRS)		sensibile (MSS)	
	abs	abs	%	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
<i>S. aureus</i>	124	124	100,0	54	43,5 (34,7-52,7)	70	56,5 (47,3-65,3)
<i>S. epidermidis</i>	202	185	91,6	137	74,1 (67,1-80,2)	48	25,9 (19,8-32,9)
Total	326	309	94,8	191	61,8 (56,1-67,3)	118	38,2 (32,7-43,9)

3.3. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în instituțiile medicale din mediul rural

În ceea ce privește răspândirea tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în instituțiile medicale din mediul rural, s-a constatat că, ponderea tulpinilor de stafilococ rezistent la meticilină atinge în medie 22,4% (95% IC 19,5-25,4).

Tabelul 3. Ponderea tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP în instituțiile medicale din mediul rural

Caracteristica tulpinilor de stafilococi		indici	Teritoriul administrativ			
			Criuleni	Ialoveni	Strașeni	Total
Tulpini izolate (total)		abs	316	490	284	1090
Tulpini testate la oxacilina		abs	204	382	201	787
		% (95% IC)	64,6 (59,0-69,8)	77,9 (74,0-81,6)	70,8 (65,1-76,0)	72,2 (69,4-74,8)
inclusiv	rezistente (MRS)	abs	54	68	54	176
		% (95% IC)	26,5 (20,6-33,1)	17,8 (14,1-22,0)	26,9 (20,9-33,6)	22,4 (19,5-25,4)
	sensibile (MSS)	abs	150	314	147	611
		% (95% IC)	73,5 (66,1-79,4)	82,2 (78,0-85,9)	73,1 (66,4-79,1)	77,6 (74,6-80,5)

În raionul Strașeni, de exemplu, din numărul total de tulpini de stafilococi izolate de la pacienții cu ISP tulpinile de stafilococ rezistente față de antibioticul oxacilină au constituit – 26,9% (95% IC 20,9-33,6), în raionul Criuleni – 26,5% (95% IC 20,6-33,1) iar în raionul Ialoveni – 17,8% (95% IC 14,1-22,0) (tabelul 3).

3.4. Estimarea nivelului de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova

Din totalul de 13 219 tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente atât din cadrul staționarelor medicale multiprofil, maternitate cât și din instituțiile medicale din mediul rural a fost determinat nivelul mediu de răspândire a tulpinilor de

Staphylococcus metilino-rezistent în Republica Moldova, care constituie aproximativ – 39,8% (95% IC 38,9-40,7).

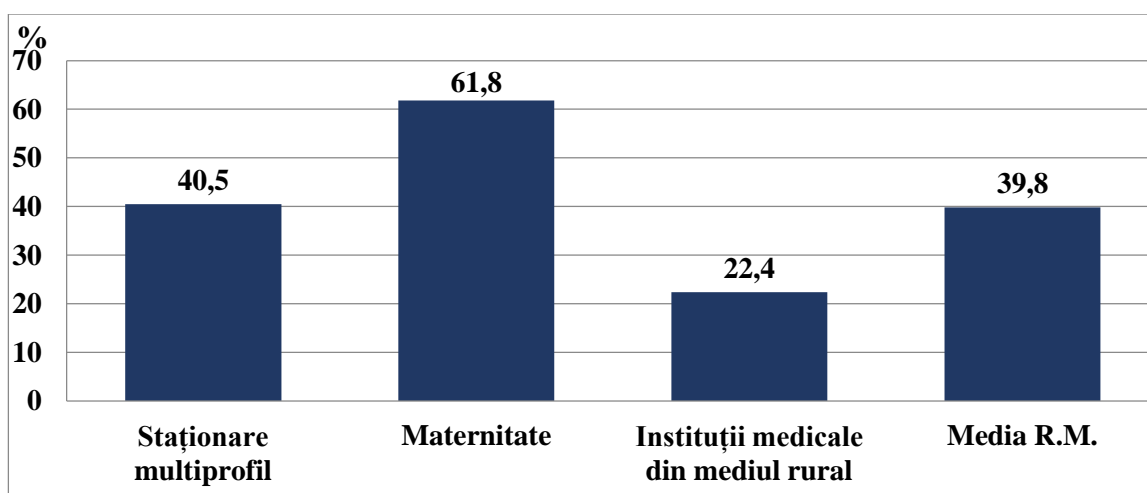


Figura 4. Nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova

Totodată, în rezultatul studiului epidemiologic s-a constatat diferențe semnificative privitor la circulația tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în staționările medicale de diferit profil cât și în funcție de mediul de trai. Cea mai înaltă frecvență de izolare a MRS a fost constatată în maternitate 61,8% (95% IC 56,1-67,3), urmată de staționările multiprofil 40,5% (95% IC 39,6-41,4). O frecvență mai joasă 22,4% (95% IC 19,5-25,4) de izolare a MRS s-a constatat la pacienții cu adresare în instituțiile medicale din mediul rural (figura 4).

4. REZISTENȚA/POLIREZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE *STAPHYLOCOCCUS* METILINO-REZISTENT

4.1. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent

În rezultatul analizei antibioticogramelor tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP, s-a constatat o pondere ridicată a rezistenței față de antibiotice. Rezistența față de preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent a variat atât în funcție de grupul de antibiotice cât și de tipul antibioticului. Conform EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent (rezistente la oxacilină/cefotaximă) sunt tulpini rezistente la antibioticele beta-lactamice, fapt observat și în urma studiului dat.

Rezistența tulpinilor de MRS la antibioticele non-beta-lactamice a variat. Un grad mai înalt de rezistență tulpinile izolate din instituțiile medico-sanitare multiprofil au manifestat față de macrolide, fluorochinolone, lincosamide, aminoglicozide, tetraciclone, fenicoli, iar sensibilitate mai înaltă față de glicopeptide, oxazolidone, sulfamide (figura 5A).

Deși ponderea tulpinilor de MRS în cadrul maternității se dovedește a fi destul de înaltă spectrul de antibiotice față de care este testată sensibilitatea/rezistența este destul de îngust, tulpinile manifestând și un grad înalt de rezistență față de antibioticele testate (figura 5B).

Tulpinile de MRS izolate în instituțiile medicale din mediul rural au manifestat rezistența înaltă la macrolide, tetraciclone, sulfamide, aminoglicozide, fenicoli, și o sensibilitate crescută la glicopeptide (figura 5C).

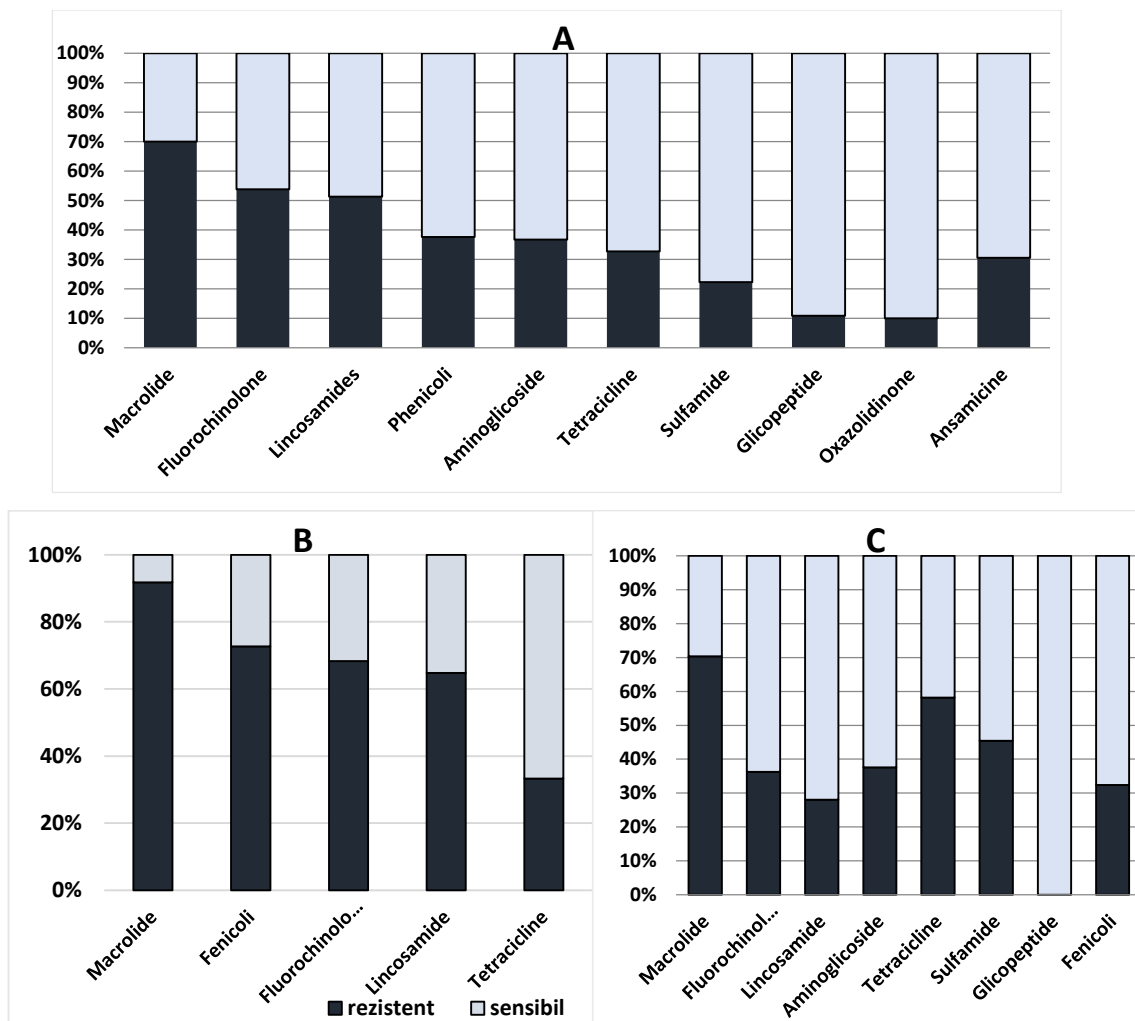


Figura 5. Rezistența la antibioticele non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din staționările multiprofil (A), maternitate (B) și mediul rural (C)

4.2. Polirezistența tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent

Tulpinile de MRS izolate de la pacienții cu ISP s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice – 76,2% (95% IC 74,6-77,8) (figura 6). Analiza fenomenului de polirezistență a tulpinilor de MRS în dinamica multianuală demonstrează faptul că situația este alarmantă, polirezistența tulpinilor de MRS este în creștere de la 79,0% (95% IC 75,8-81,9) - anul 2014, până la 89,9% (95% IC 87,3-92,1) - anul 2017 (figura 7).

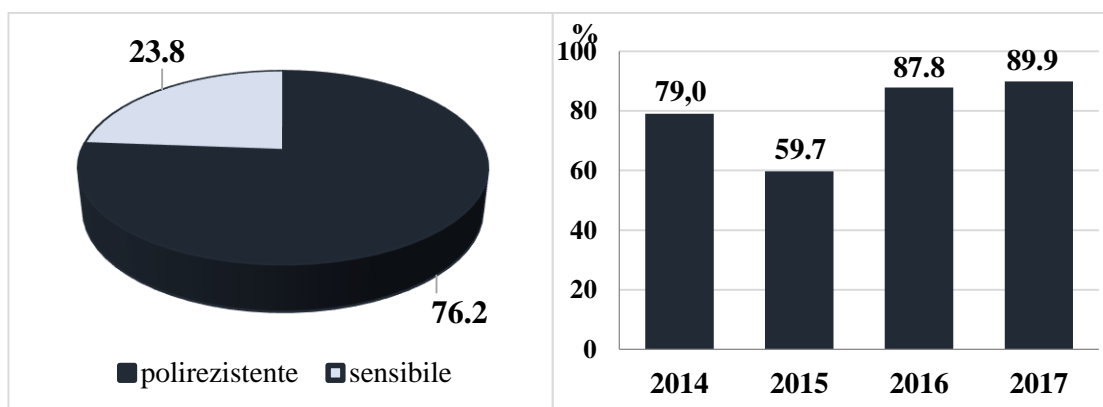


Figura 6. Polirezistența tulpinilor de MRS

Figura 7. Polirezistența tulpinilor de MRS în dinamica multianuală

4.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din sânge

În rezultatul studiului antibiogramelor hemoculturilor de MRS și MSS izolate de la pacienții cu septicemii, s-a constatat o rezistență crescută față de preparatele antibacteriene a tulpinilor de MRS, în comparație cu tulpinile de MSS care au manifestat, în majoritatea cazurilor sensibilitate înaltă față de antibiotice (figura 8).

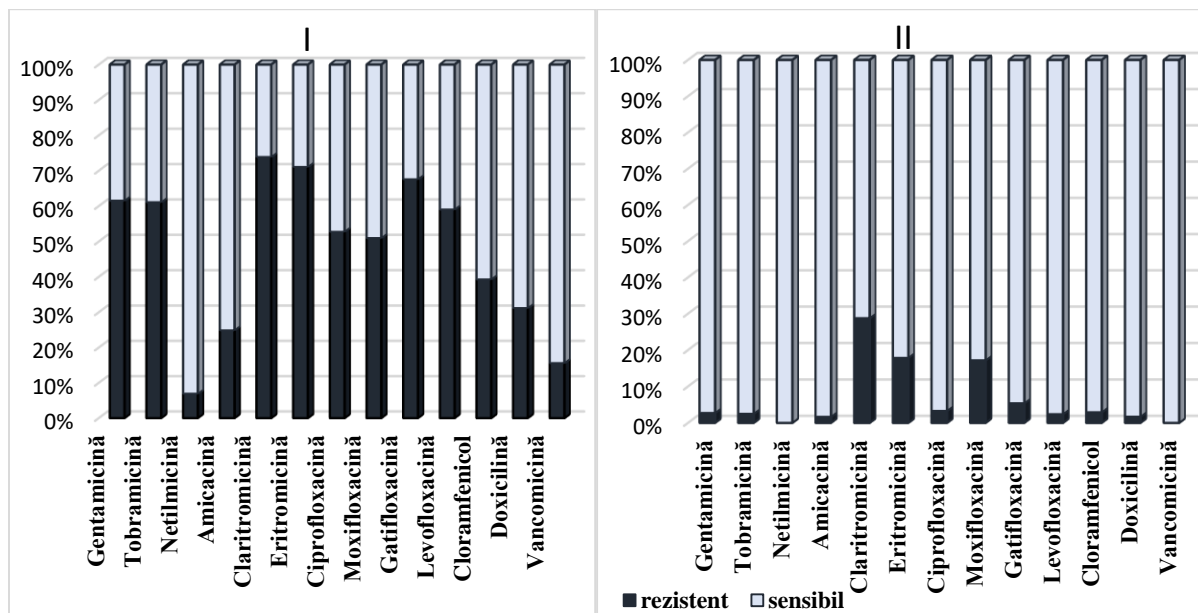


Figura 8. Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non-β-lactamice a tulpinilor de MRS (I) și MSS (II) izolate de la pacienții cu septicemii

5. FACTORI DE RISC, MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI IMPACTUL SOCIO-ECONOMIC ÎN ISP CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT

5.1. Factori de risc în ISP cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent

Tabelul 4. Evaluarea comparativă a factorilor de risc în infecțiile cu MRS conform RR (OR)

Factorii de risc	Septicemii RR (OR) (95% IC)	Ulcere trofice RR (OR) (95% IC)	Inflamații/distrucții pulmonare RR (OR) (95% IC)	Total RR (OR) (95% IC)	Gradul de risc
Vârsta ≥ 50 ani	1,8 (1,1-3,2)	1,5 (0,4-5,2)	1,8 (0,8-4,1)	1,3 (1,0-1,9)	V
Sexul pacient (masculin)	1,2 (0,7-2,0)	1,1 (0,5- 2,2)	1,1 (0,5-2,6)	1,02 (0,7-1,5)	VI
Tipul internării urgent	2,1 (1,2-3,7)	1,2 (0,5-3,1)	1,2 (0,5-2,7)	1,4 (1,0-2,1)	IV
Frecvența internărilor	1,9 (1,1-3,2)	5,2 (2,3-12,1)	3,5 (1,5-8,2)	3,2 (2,2- 4,7)	III
Prezența intervențiilor chirurgicale	2,3 (1,3-4,0)	1,1 (0,2-6,7)	2,0 (0,4-10,0)	1,4 (1,0-2,1)	IV
Asocierile microbiene	2,4 (1,4- 4,2)	16,5 (6,1-44,9)	6,1 (2,1-17,8)	4,8 (3,2-7,3)	I
Expunerea la tratament în UTI	4,0 (2,1-7,3)	5,2 (1,6-17,1)	4,3 (1,7-10,9)	4,5 (3,0-6,7)	II

În rezultatul evaluării comparative a factorilor de risc în infecțiile cu MRS s-a constatat că factorii de risc care complică mult clinica și tratamentul pacienților, s-au dovedit a fi asocierile microbiene RR (OR) – 4,8 (95% IC 3,2-7,3), expunerea la tratament în UTI RR (OR) – 4,5 (95% IC 3,0-6,7), internărilor în mod repetat RR (OR) – 3,2 (95% IC 2,2-4,7), prezența intervențiilor chirurgicale RR (OR) – 1,4 (95% IC 1,0-2,1), internările în mod urgent RR (OR) – 1,4 (95% IC 1,0-2,1), precum și persoanele cu vârsta mai mare de 50 ani RR (OR) – 1,3 (95% IC 1,0-1,9) (tabelul 4).

5.2. Managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu infecții cauzate de *Staphylococcus metilino-rezistent*

Reieșind din tabelul 5 în care este totalizat managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu MRS și MSS, s-a constatat că pacienților cu ISP cu MRS li s-au administrat ca tratament antibacterian de la 1 până la 9 preparate antimicrobiene. În urma comparării rezistenței/sensibilității tulpinilor de MRS decelate de la pacienți, conform antibioticogramei, cu antibioticoterapia administrată, s-a constatat că în 53,2% (95% IC 49,7-56,7) cazuri acestea s-au dovedit a fi rezistente la antibioticele indicate, în 24,7% (95% IC 21,7-27,8) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență și doar în 22,1% (95% IC 19,3-25,2) din cazuri au fost administrate antibiotice, la care tulpinile izolate de la pacienți conform antibiogrammei au manifestat sensibilitate. În medie un singur pacient a primit 3 preparate antimicrobiene.

Tabelul 5. Număr antibiotice administrate unui pacient cu MRS în monoculturi și asocieri microbiene, inclusiv rezistența/sensibilitatea tulpinilor la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice adm.		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total	
Lotul de cercetare (MRS)													
Nr. pacienți	abs	5	54	58	63	41	28	14	1	4	1	269	
	%	1,9	20,1	21,6	23,4	15,2	10,4	5,2	0,4	1,5	0,4	100,0	
Total antibiotice adm.		0	54	116	189	164	140	84	7	32	9	795	
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	-	32	63	103	90	75	45	3	11	1	423
		%	-	59,3	54,3	54,5	54,9	53,6	53,6	42,9	34,4	11,1	53,2
	S	abs	-	6	25	40	38	34	15	2	13	3	176
		%	-	11,1	21,6	21,2	23,2	24,3	17,9	28,6	40,6	33,3	22,1
	netestate	abs	-	16	28	46	36	31	24	2	8	5	196
		%	-	29,6	24,1	24,3	22,0	22,1	28,6	28,6	25,0	55,6	24,7
Lotul control (MSS)													
Nr. pacienți	abs	7	102	54	18	7	3	2	-	-	-	193	
	%	3,6	52,8	28,0	9,3	3,6	1,6	1,0	-	-	-	100,0	
Total antibiotice adm.		-	102	108	54	28	15	12	-	-	-	319	
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	-	1	1	-	1	-	-	-	-	3	
		%	-	1,0	0,9	-	3,6	-	-	-	-	-	0,9
	S	abs	-	81	86	46	18	13	11	-	-	-	255
		%	-	79,4	79,6	85,2	64,3	86,7	91,7	-	-	-	79,9
	netestate	abs	-	20	21	8	9	2	1	-	-	-	61
		%	-	19,6	19,4	14,8	32,1	13,3	8,3	-	-	-	19,1

În ceea ce privește managementul terapeutic al pacienților cu infecții cu MSS, acesta s-a dovedit a fi mult mai eficient, întrucât tulpinile de MSS au manifestat rezistență la preparatele antimicrobiene administrate doar în 0,9% (95% IC 0,2-2,7) și, invers, sensibilitate în 79,9% (95% IC 75,1-84,2). În tratamentul pacienților cu MSS au fost indicate și un număr mai mic de

antibiotice, comparativ cu cei cu MRS, de la 1 până la 6 antibiotice. În medie un singur pacient a primit 1,7 preparate antibacteriene (tabelul 5).

5.3. Impactul socio-economic al infecțiilor cauzate de tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent

Reieșind din tabelul 6 în care este totalizat impactul comparativ în infecțiilor cu MRS și MSS, conform principalelor criterii (numărul de zile pat consumate în staționar, cheltuieli financiare per pacient, rata letalității) devine evidentă situația mult mai gravă în cazul pacienților cu MRS, diferențele de zile pat consumate (19,5 zile vs 12,8 zile), cheltuieli financiare (11 272 lei vs 7530 lei per pacient), dar și a ratei letalității (20,4% vs 4,1%) în loturile de pacienți cu MRS și MSS fiind semnificative.

Tabelul 6. Impactul mediu comparativ în infecțiile cu MRS și MSS

Forme nosologice	Nr. zile pat		Cheltuieli per pacient (lei)		Rata letalității (%)	
	MRS	MSS	MRS	MSS	MRS	MSS
Septicemii	21,1	15,7	12 660	9 438	28,9	7,50
Inflamații/distrucții pulmonare	18,3	11,3	11 010	6 780	8,6	2,5
Ulcere trofice	16,9	10,6	10 146	6 372	7,7	1,4
M_{as} (loturi pacienți)	19,5	12,8	11 272	7 530	20,4	4,1

6. DISCUȚII

Rezistența antimicrobiană reprezintă o problemă prioritară la nivel global. Potrivit OMS rezistența antimicrobiană a atins cote alarmante în multe regiuni ale lumii [14, 15]. Dezvoltarea rezistenței la antibiotice inclusiv a tulpinilor de *Staphylococcus* este una dintre marile provocări cu care se confruntă astăzi omenirea. De la prima raportare a rezistenței la metilina a tulpinilor de *Staphylococcus* în 1961, și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, iar monitorizarea variațiilor de sensibilitate la antibiotice a stafilococului în diferite țări a devenit o preocupare obligatorie. În rezultatul acestor studii în țările europene, de exemplu, s-au constatat variații considerabile în ceea ce privește nivelul de răspândire a tulpinilor de MRSA, unde, se observă un gradient nord-sud, tulpinile de MRSA fiind rare în țările scandinave (< 2%) și mult mai răspândite în țările mediteraneene (> 40%) [7, 8, 9].

Totodată în majoritatea țărilor din UE/EEA, ca urmare a programelor de intervenție aplicate pentru a limita incidența infecțiilor severe produse de MRSA, în ultimii ani indică o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistent la metilina, de la media 19,6% înregistrată în anul 2014 - la 16,9% în 2017 [12, 13].

Studiul efectuat a demonstrat, că infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă o problemă majoră de sănătate publică și pentru Republica Moldova. Nivelul de răspândire a tulpinilor de stafilococ rezistent la metilina în Republica Moldova este înalt constituind în medie 39,8% (95% IC 38,9-40,7) și variază în funcție de tipul instituției medicale. Cea mai mare pondere se înregistrează în cadrul maternităților 61,8% (95% IC 56,1-67,3), urmată de instituțiile medicale multiprofil 40,2% (95% IC (39,6-41,4), un nivel mai jos de răspândire a MRS fiind înregistrată în instituțiile medicale din mediul rural 22,4% (95% IC 19,5-25,4). În dinamica multianuală ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent este în creștere de la 29,6% (95% IC 27,9-31,4) în anul 2014 – până la 55,9% (95% IC 53,4-58,4) în anul 2019,

atingând niveluri înalte în hemoculturi (76,1% (95% IC 69,6-81,8), cât și pentru tulpinile de stafilococi coagulozo-negativi (59,6% (95% IC 58,3-60,9). Republica Moldova actualmente se află într-o situație alarmantă la compartimentul reținerii rezistenței antimicrobiene, fapt ce impune necesitatea unor măsuri de intervenție de maximă urgență la toate nivelurile. Cunoașterea epidemiologiei locale în infecțiile septico-purulente nosocomiale, cu MRS, va contribui la implementarea și asigurarea măsurilor raționale de supraveghere și control a acestei infecții.

Rezistența la meticilină a tulpinilor de *Staphylococcus* are un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice. Infecțiile cu MRS cresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea crescută a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea în teste suplimentare de diagnostic [20, 21, 22, 23, 24, 25].

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru demonstrează faptul că în cazul pacienților cu infecții cauzate de MRS durata de spitalizare este mult mai mare comparativ cu cea a pacienților cu infecții cauzate de MSS, iar managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu MRS s-a dovedit a fi mult mai complicat comparativ cu cel al pacienților cu MSS, primii necesitând un tratament mai complex pe o perioadă mai îndelungată, cât și de un număr mai mare de zile de spitalizare în staționar, inclusiv în secțiile de terapie intensivă. Și rata letalității pacienților cu infecții septico-purulente cauzate de MRS este mult mai mare comparativ cu cea a pacienților cu MSS și constituie în medie – 20,4%, comparativ cu 4,1%, fapt ce demonstrează odată în plus atât severitatea, și actualitatea problemei la zi, cât și necesitatea implementării măsurilor raționale de supraveghere și control.

CONCLUZIILE PRINCIPALE ALE TEZEI

1. Infecțiile nosocomiale cu MRS prezintă actualmente o problemă majoră de sănătate publică. Nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova constituie în medie 39,8% (95% IC 38,9-40,7) din totalul de tulpini de *Staphylococcus* și variază în funcție de tipul instituției medicale. Cea mai mare pondere se înregistrează în cadrul maternităților 61,8% (95% IC 56,1-67,3), urmată de instituțiile medicale multiprofil 40,2% (95% IC (39,6-41,4), un nivel mai jos de răspândire a MRS fiind înregistrată în instituțiile medicale din mediul rural 22,4% (95% IC 19,5-25,4). În dinamica multianuală ponderea tulpinilor de MRS este în creștere de la 29,6% (95% IC 27,9-31,4) în anul 2014 – până la 55,9% (95% IC 53,4-58,4) în anul 2019.

2. O particularitate a infecțiilor septico-purulente nosocomiale cauzate de MRS constituie severitatea formelor clinice, în structura cărora predomină formele generalizate 62,3% (56,9-67,9). Confirmare este rata înaltă 76,1% (95% IC 69,6-81,8), a tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent (MRS) în hemoculturi. În mare parte acest fenomen este favorizat și de asocierile microbiene 38,0% (95% IC 28,6-48,4), fapt ce complică mult atât evoluția clinică cât și tratamentul acestor infecții.

3. Deși stafilococul coagulozo-pozitiv este mai frecvent întâlnit în patologia septico-purulentă umană, gradul de rezistență la meticilină s-a dovedit a fi mai scăzut 21,2% (95% IC 20,2-22,4) în comparație cu aceiași la speciile de stafilococi coagulozo-negativi – 59,6% (95% IC 58,3-60,9).

4. Cele mai afectate departamente prin ISP cu MRS în IMSP multiprofil s-au dovedit a fi de profil: traumatologie și ortopedie, chirurgie, anestezie și terapie intensivă. Totodată o mare parte din tulpinile de MRS în ambele instituții au fost izolate de la pacienți în secțiile consultative cât

și de la pacienții cu tratament ambulatoriu, fapt ce demonstrează posibilitatea importului tulpinilor de MRS în staționările medicale.

5. S-a constatat că tulpinile de MRS manifestă și un grad mult mai înalt de rezistență față de toate grupele de antibiotice în comparație cu tulpinile de MSS. Investigațiile efectuate confirmă gradul înalt de rezistență a MRS la betalactamaze, iar față de antibioticele non- β -lactamice rezistența tulpinilor de MRS variază în funcție de grupul de antibiotice. 76,2% (95% IC 74,6-77,8) din tulpinile de MRS s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice, acest fenomen fiind în creștere în dinamica multianuală de la 79,0% (95% IC 75,8-81,9) în anul 2014 până la 89,9% (95% IC 87,3-92,1) în anul 2017.

6. Ca factori de risc în infecțiile cu MRS s-au dovedit a fi asocierile microbiene, tratamentul în secțiile de terapie intensivă, internările în mod urgent și repetat, prezența intervențiilor chirurgicale cât și persoanele cu vârsta mai mare de 50 ani.

7. Un fenomen important constituie managementul antibacterian nerațional în tratamentul pacienților cu MRS. Pacienților cu tulpini de MRS izolate în monoculturi și asocieri microbiene au fost indicate de la 1 până la 9 antibiotice, la care numai 22,1% (95% IC 19,3-25,2) din tulpini au manifestat sensibilitate. Deși rezistența tulpinilor de MRS la cefalosporine este înaltă acestea continuă de a fi utilizate în tratamentul infecțiilor cu MRS.

8. Impactul socio-economic al pacienților cu ISP cu MRS este mult mai ridicat comparativ cu aceleași al pacienților cu MSS, primii necesitând un tratament mai complex pe o perioadă mai îndelungată și un număr mai mare de zile de spitalizare în staționare. Sunt mult mai grave și consecințele infecțiilor cu MRS, letalitatea fiind de circa 5 ori mai înaltă comparativ cu cea în infecțiile cu MSS, fapt ce determină odată în plus atât severitatea cât și actualitatea problemei la zi.

RECOMANDĂRI

1. Reieșind din actualitatea problemei privitor la răspândirea accelerată și antibioticorezistența crescută a *Staphylococcus* metilino-rezistent este necesară intensificarea supravegherii infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent care ar include: evaluarea nivelului de răspândire a MRS; depistarea, înregistrarea, evidența și analiza cazurilor de infecții cu MRS; evaluarea sistematică a rezistenței tulpinilor de MRS la antibioticele utilizate, determinarea factorilor și secțiile cu risc în toate instituțiile medicale, implimentarea măsurilor stricte de supraveghere și control, inclusiv a utilizării raționale a antibioticelor.

2. La spitalizare, investigarea bacteriologică la prezența MRS, necesită de a fi supuși în mod obligatoriu pacienții transferați din alte staționare, pacienții cu indicații la intervenții chirurgicale complicate în cazul internărilor planificate.

3. Fără un diagnostic microbiologic cu determinarea și scontarea antibiogrammei, practic, este imposibil de a trata eficient bolnavii cu ISPN, în special cauzate de MRS. De unde, este necesară eficientizarea diagnosticului microbiologic ca mijloc principal în supravegherea și controlul infecțiilor cu MRS prin dotarea laboratoarelor microbiologice cu specialiști, tehnică modernă și alte mijloace necesare pentru asigurarea diagnosticului microbiologic la timp și calitativ. Determinarea tulpinilor de MRS impune efectuarea suplimentară, urgentă, a antibiogrammei extinse, la un spectru mai larg de antibiotice, inclusiv la cele din rezerva spitalului.

4. Rezistența crescândă a tulpinilor de MRS la mai mulți agenți antimicrobieni determină necesitatea utilizării prudente a preparatelor antibacteriene, în conformitate cu rezultatele individuale ale testelor de susceptibilitate antimicrobiană pentru izolatele fiecărui pacient.

5. În vederea reducerii riscului de diseminare și contaminarea altor pacienți se impune implementarea unor măsuri stricte de control, prin izolarea pacienților cu MRS în saloane aparte, saloane prevăzute pentru asemenea pacienți, depistarea purtătorilor de MRS printre pacienți la internare cât și printre lucrătorii medicali și asanarea lor.

6. Achiziționarea antibioticelor la necesitatea instituțiilor medicale reieșind din rezultatele studiilor la sensibilitate/rezistență a tulpinilor circulante în instituția respectivă. Utilizarea rațională a antibioticelor va conduce atât la eficientizarea tratamentului cât și la reducerea rezistenței la antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

1. Prisacari V. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009; ed. II: 9-10; 27; 182.
2. Prisacari V, Berdeu I. Problema antibioticorezistenței microbiene. *Akados*. 2014; 1(32): 92-100.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/PPS-HAI-AMR-protocol.pdf> [accesat la 5.12.2019].
4. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr*. 2019; 169(1): 25-30.
5. Busuioc E, Cateriniuc N, Furtuna N, Rata V, Surdu Ș. Pilotarea studiului de prevalență de moment a infecțiilor asociate asistenței medicale și consumul antimicrobienele în spitalele din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 4(82): 299-303.
6. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(4): 203-218.
7. Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 Suppl 4: iv43-iv48.
8. Fluit AC, Wienders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(10): 3727-32.
9. Stenhem M, Ortqvist A, Ringberg H, Larsson L, Olsson-Liljequist B, Haeggman S et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Sweden 2000-2003, increasing incidence and regional differences. *BMC Infectious Diseases*. 2006; 6:30.
10. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr*. 2019; 169(1): 25-30.
11. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4): e00020-18.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm:ECDC; 2017. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> [accesat 12 martie 2020].

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm:ECDC; 2018. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> [accesat 12 ianuarie 2020].
14. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. Geneva, World Health Organization, 2017. Disponibil la: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> [accesat la 10.06.2020].
15. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva, World Health Organization. Disponibil la: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/> [accesat 24 martie 2019].
16. Lee JYH, Monk IR, Gonçalves da Silva A, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, et al. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol*. 2018; 3(10): 1175-1185.
17. Sahal G, Bilkay IS. Multi drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Braz J Microbiol*. 2014; 45(2): 539-544.
18. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(4):870-926.
19. Longauerova A. Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. *Bratisl Lek Listy*. 2006; 107(11-12): 448–452.
20. Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit K. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for MRSA carriers in the context of diagnostic related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 466-471
21. Antonanzas F, Lozano C, Torres C. Economic features of antibiotic resistance: the case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33: 285–325.
22. Joo EJ, Park DA, Kang CI, Chung DR, Song JH, Lee SM, et al. Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Korean J Intern Med*. 2019; 34(6): 1347-1362.
23. Prisacari V, Buga D, Berdeu I. Aspecte epidemiologice în ulcerele trofice cu *Staphylococcus meticilin-rezistent*. *One Health & Risk Management*. 2021; 2: 51-57.
24. Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8305.
25. Thampi N, Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, et al. Multicenter study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Impact of length of stay and intensity of care. *Am J Infect Control*. 2015; 43(7):739-44.
26. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(2): 97-104.
27. Almaş A, Flonta M, Petraşcu M, Năstase V. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. *Clujul Medical*. 2011; 84(2): 173-7.

28. Prisacari V, **Buga D**, Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemiogenic situation at day, solutions. *AKADEMOS*. 2017; 4(47): 72-76.
29. Balan G, Burduniuc O, Sinițina I, Iasâbaș O, Bunescu I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistente în Republica Moldova. *Buletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2017; 1(53): 22-23.
30. Balan G., Covantev S., Cazacu-Stratu A. et al. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in healthcare associated infections in the Republic of Moldova. *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*. 2017; 79-84.
31. Galețchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. *Ghid de microbiologie medicală*. 1997. pp. 44:81, 165:170.
32. BioMerieux – diagnostics. Vitek 2 Compact. Disponibil pe: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vitekr-2-compact-0> [accesat: 19.06.2021].
33. Buiuc D, Neguț M. *Tratat de microbiologie clinică*. Ed. III, Editura medicală București, 2009, pp. 562-582.
34. Prisacari V. *Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi*. Chișinău. 2020; 181-187.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***
 1. **Буга Д.**, Присакарь В. Значимость метициллин-резистентных стафилококков в септической патологии. В: *Медицинский альманах*. 2019; 1: 40-43. ISSN: 1997-7689. doi: 10.21145/2499-9954-2019-1-40-43 (**IF:0,47**).
 2. Prisacari V., **Buga D**. Epidemiology of purulent-septic infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* in the Republic of Moldova. In: *The Medical-Surgical Journal*. 2021; 125(2): 291-299. E-ISSN: 2286-2560 (**IF: 1.044**).
 3. Присакарь В., **Буга Д.**, Сава В. Внутрибольничные инфекции вызванные метициллинрезистентными стафилакокками (MRS). В: *Журнал МедиАль*. 2018; 2: 8-11. ISSN 2225-0026 (**IF: 0,356**).
 4. Присакарь В., **Буга Д.** Проблема роста антибиотикорезистентности микроорганизмов рода *Staphylococcus*. В: *Журнал МедиАль*. 2020;(2):55. ISSN 2225-0026 (**IF: 0,356**).
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
- ✓ **articole în reviste de categoria B**
 5. Prisacari V., **Buga D.**, Berdeu I. Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent: situația epidemiogenă la zi, soluții. În: *AKADEMOS*. 2017; 4: 72-77. ISSN 1857-0461
 6. **Buga D.**, Prisacari V., Berdeu I., Balica I., Sinițina I., Manica L., Rusu V. Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent în Republica Moldova. În: *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 4 (82): 294-299. ISSN 1857-0461
 7. **Buga D.** Problema creșterii rezistenței la preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus*. În: *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 5 (87): 26-31. ISSN 2587-3873
 8. **Buga D.** Infecțiile septico-purulente cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent: articol de

sinteză. In: *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*. (în tipar).

- **Articole în reviste aflate în proces de acreditare:**

9. Prisacari V., **Buga D.**, Berdeu I. Aspecte epidemiologice în ulcerile trofice cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent. In: *One Health & Risk Management*. 2021; 2: 51-57. (IF:0,01).

- **Rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

10. **Buga D.** Aspecte epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septice cauzate de *Staphylococcus* meticilino-rezistent (MRS). În: *Volum de rezumate a manifestărilor științifice, zilele U.M.F din Craiova a XLIX-a ediție*, Editura Universitară Craiova; 2019, p. 75.
11. **Buga D.** Incidența prin infecții nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent în Republica Moldova. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători, USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2019, p. 36.
12. **Буга Д.** Чувствительность к антибиотикам штаммов *Staphylococcus* метициллин-устойчивых в родовспомогательных стационарах. В: *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині, Харків*; 2020, с.15.
13. **Buga D.** Epidemiogenic situation by infection with methicillin-resistant *Staphylococcus* in Republic of Moldova. In: *Abstract book, MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chișinău*; 2020. p. 305.
14. **Buga D.** Problema creșterii rezistenței la preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus*. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. USMF „Nicolae Testemițanu; Chișinău; 2020, p. 169.
15. **Buga D.** Prisacari V. Infecțiile cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în spitalele multiprofil, în dinamica multianuală. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. USMF „Nicolae Testemițanu; Chișinău; 2021, p. 92.

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

16. **Буга Д. В.,** Присакаръ В. И. Роль метициллин-резистентных стафилококков в септической патологии. *Всероссийская научно-практическая конференция специалистов по контролю ИСМП „Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи — междисциплинарный подход к профилактике” с международным участием*. Екатеринбург, 24-25 апреля 2019.
17. **Buga D.** Aspecte epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septice cauzate de *Staphylococcus* meticilino-rezistent (MRS)”. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor U.M.F din Craiova a XLIX-a ediție*. Craiova 7-8 iunie, 2019.
18. В.И. Присакаръ, Н.И. Андронаки, **Д.В. Буга**. Проблема распространения и роста антибиотикорезистентности микроорганизмов рода *Acinetobacter* и *Staphylococcus*. *Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней 2020*. Москва, 21-23 октября 2020.

- ✓ **Naționale cu participare internațională**

19. Prisacari V., **Buga D.**, Berdeu I. Situația prin infecții nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent. *Conferința științifică „Optimizarea supravegherii epidemiologice*

în infecțiile nosocomiale”. Chișinău 13-14 octombrie, 2017.

20. **Buga D.** Epidemiologia Infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilin rezistent în Republica Moldova. *Congresul al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar*. Chișinău, 24-25 octombrie 2019.
21. Prisacari V., Baranețchi I., Spătaru D., **Buga D.**, Andronache N., Sava V. Problema infecțiilor asociate asistenței medicale la zi. *Congresul al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar*. Chișinău, 24-25 octombrie 2019.
22. **Buga D.**, Andronachi N. Problema răspândirii și creșterii rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Acinetobacter* și *Staphylococcus* meticilin-rezistent. *Noaptea cercetătorilor europeni 2020*. Chișinău, 27 noiembrie 2020.
23. Prisacari V., **Buga D.**, Berdeu I. Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova. *Conferința științifică „Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”*. Chișinău, 26 martie 2021.

✓ Naționale

24. **Buga D.** Incidența prin infecții nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
25. **Buga D.** Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în Republica Moldova. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 15-18 octombrie 2019.
26. **Buga D.** Problema creșterii rezistenței la preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus*. *Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 20-23 octombrie 2020.
27. Prisacari V., **Buga D.**, Andronachi N. Problema răspândirii și antibioticorezistenței infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* meticilino-rezistent. *Seminarul științifico-practic în cadrul IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”*. Chișinău, 03 februarie 2021.
28. Prisacari V., **Buga D.**, Andronachi N. Problema răspândirii și antibioticorezistenței infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* meticilino-rezistent. *Seminarul științifico-practic în cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă*. Chișinău, 19 februarie 2021.
29. **Buga D.** Infecțiile cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent în spitalele multiprofil, în dinamica multianuală. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 22-20 octombrie 2021.

• Participări cu postere la foruri științifice:

✓ Internaționale

30. **Buga D.**, Prisacari V. Situația epidemiologică a infecțiilor cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent în Republica Moldova. A XII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie: „*Microbiologia și Epidemiologia Românească – Realizări, Evoluții și Perspective*”, București, 14-16 noiembrie 2019.

✓ Naționale cu participare internațională

31. **Buga D.** Epidemiogenic situation by infection with methicillin-resistant *Staphylococcus* in Republic of Moldova. *MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chisinau, 24-26 september 2020.