

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

Teză 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.

Componenta 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	5
INTRODUCERE	6
1. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT (REVISTA LITERATURI)	11
1.1. Situația prin infecții asociate asistenței medicale cu <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent la nivel Mondial.....	11
1.2. Aspecte clinice și epidemiologice a infecțiilor cu MRS	17
1.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS	22
1.4. Factorii de risc și măsuri de profilaxie în infecțiile cu MRS	25
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	32
2.1. Caracteristica generală a lotului de investigație	32
2.2. Metodele de cercetare aplicate în studiu	34
3. RĂSPÂNDIREA INFECȚIILOR SEPTICO-PURULENTE CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT ÎN REPUBLICA MOLDOVA	39
3.1. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil.....	39
3.1.1. Ponderea generală prin ISP cu MRS din totalul de tulpini de <i>Staphylococcus</i>	39
3.1.2. Ponderea tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în funcție de specia stafilococului.....	41
3.1.3. Rata tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în funcție de profilul secție...	42
3.1.4. Rata tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în dependență de materialul patologic examinat.....	44
3.1.5. Asocierea tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent cu alte specii de microorganisme	47
3.2. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în cadrul maternității.....	51
3.3. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în mediul rural.....	53
3.4. Estimarea nivelului de răspândire a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent în Republica Moldova.....	56
4. REZISTENȚA/POLIREZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-REZISTENT.....	57
4.1. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent.....	57
4.1.1. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil.....	57
4.1.2. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul maternității.....	62
4.1.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din mediul rural.....	63
4.2. Polirezistența tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent.....	66
4.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de <i>Staphylococcus</i> izolate din sânge.....	68
5. FACTORI DE RISC, MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI IMPACTUL SOCIO-ECONOMIC ÎN ISP CU <i>STAPHYLOCOCCUS</i> METICILINO-	

REZISTENT.....	74
5.1. Factorii de risc în ISP cu <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent.....	74
5.2. Managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu infecții cauzate de tulpinile de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent.....	82
5.3. Impactul socio-economic al infecțiilor cauzate de tulpinile de <i>Staphylococcus</i> metilino-rezistent.....	92
6. DISCUȚII.....	98
CONCLUZII GENERALE	104
RECOMANDĂRI PRACTICE	106
BIBLIOGRAFIE	107
Anexa 1. Fișa epidemiologică în infecții septico-purulente nosocomiale cu MRS și MSS	126
Anexa 2. Polirezistența tulpinilor de MRS în funcție de specia stafilococului, aa. 2014-2017.....	131
Declarație privind asumarea răspunderii.....	145

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 coagulazo-pozitivi
SCN	– Stafilococi coagulazo-negativi
UE	– Uniunea Europeană
UTI	– Unitățile de terapie intensivă
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 microorganisme rezistente la antimicrobiene prezintă astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă. O mare parte din infecțiile stafilococice sunt cauzate de unul dintre cei mai de succes agenți patogeni moderni – *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 meticilino-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* meticilino-rezistent (MRS) sunt fragmentate [28, 29, 30].

Cunoașterea epidemiologiei locale în infecțiile cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent, va contribui la conștientizarea problemei și implementarea 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 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 socioeconomic ca rezultat al infecțiilor septico-purulente cu MRS.

Metodologia cercetării

Determinarea nivelului de raspândirea a MRS, particularităților epidemiologice, gradului de sensibilitate/rezistență la antibiotice a tulpinilor de MRS a fost efectuată în baza studiului epidemiologic observațional descriptiv retrospectiv. În studiu au fost incluse rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente stafilococice din două instituții medico-sanitare multiprofil pe o perioadă de 4 ani, 2014-2017 (ponderea tulpinilor de MRS în dinamica multianuală fiind determinată pe perioada 2014-2019); a unei maternități, precum și rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților din mediul rural (pe modelul a trei raioane), pe perioada anului 2017.

Izolarea tulpinilor stafilococice, determinarea metilino-rezistenței și rezistenței/sensibilității la antibiotice a fost efectuată atât prin metoda clasică, cât și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux).

Pentru determinarea factorilor de risc și al impactului socio-economic a fost efectuat un studiu retrospectiv caz-martor, în baza datelor din anchetele fișelor de observație a pacienților cu ISP cauzate de stafilococi. Pentru cercetare au fost create două loturi: lotul de bază, a inclus pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la MRS și lotul control – pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la MSS.

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 staționarului 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* metilino-rezistent” în cadrul Instituției Medico-Sanitară Publică (IMSP) Spitalului 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

Rezultatele au fost prezentate la foruri științifice internaționale, naționale cu participare internațională și naționale:

- 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 stafilococice 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”) și în instituțiile 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.

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

1.1. Situația prin infecții asociate asistenței medicale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent la nivel mondial

Infecție nosocomială, menționată și ca infecție asociată asistenței medicale (IAAM) sau infecții intraspitalicești – reprezintă orice maladie (stare) infecțioasă, care afectează pacientul ca rezultat al spitalizării sau adresării după asistență medicală, sau maladie infecțioasă care afectează lucrătorul medical al instituției curativ-profilactice ca urmare a îndeplinirii obligațiunilor funcționale, indiferent de momentul apariției simptomatologiei, în spital sau după externare, în limitele perioadei de incubatie [1, 31, 32, 33].

În prezent infecțiile asociate asistenței medicale fac parte din problemele prioritare de sănătate publică prin consecințele pe care le generează, ca urmare a morbidității, mortalității specifice, dar și prin crearea premiselor pentru manifestarea fenomenului de urgență a microorganismelor multirezistente la antibiotice și dezinfectante [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) estimează că, în medie IAAM afectează unul din douăzeci de pacienți spitalizați, ceea ce reprezintă anual 4,1 milioane de pacienți. Anual IAAM cauzează 37 mii decese și contribuie încă la 110 mii de decese. Riscul de achiziționare a IAAM în instituțiile medico-sanitare din țările în curs de dezvoltare este de la 2 până la 20 ori mai frecvent decât în țările dezvoltate. IAAM contribuie la majorarea costului tratamentului, inducând pagube economice, morale și sociale. [40, 43, 44, 45].

Conform datelor OMS, în fiecare an, sute de milioane de pacienți din întreaga lume dezvoltă infecții asociate asistenței medicale, dintre care o mare parte sunt cauzate de microorganisme rezistente la preparatele antimicrobiene. Din 100 pacienți spitalizați, cel puțin 7 vor dobândi o infecție în țările dezvoltate, cel puțin 10 în țările slab/mediu dezvoltate și cel puțin 30 în departamentele de Terapie Intensivă [15, 46].

Infecțiile asociate asistenței medicale au devenit una din problemele majore de sănătate publică din punctele de vedere al clinicii, epidemiologiei și igienei. Acestea constituie un capitol aparte de patologie reliefat mai pregnant în contextul progreselor medicinei moderne determinate atât de înmulțirea manevrelor efectuate în scop diagnostic și terapeutic dar și utilizării abuzive a antibioticelor, mai ales a celor cu spectru larg, ce conduce la selecționarea bacteriilor rezistente [1, 2, 3, 4, 5].

În Republica Moldova, în sistemul național de supraveghere epidemiologică a bolilor transmisibile, IAAM și rezistența antimicrobiană (AMR) sunt listate ca ”probleme speciale de sănătate publică”. Începând cu anul 2011, Republica Moldova, participă la supravegherea consumului de antibiotice în medicina umană în țările sud-est europene și, din 2015, la supravegherea rezistenței antimicrobiene în regiunea Europei de Est și Asiei Centrale (engl. CAESAR), iar ulterior rețeaua națională de laboratoare a fost inclusă în sistemul Global de Supraveghere a Rezistenței la Antimicrobiene - *GLASS* [47, 48, 49].

Sistemul național de supraveghere epidemiologică a IAAM în prezent nu furnizează date consistente și standardizate pentru identificarea factorilor de risc, monitorizarea epidemiologiei agenților patogeni cauzali ai IAAM, precum și pentru evaluarea și orientarea politicilor referitoare la prevenirea și controlul IAAM și a rezistenței antimicrobiene. Studiile în domeniu la nivel național demonstrează că IAAM sunt subraportate, respectiv subestimate [5, 50, 51, 52, 53, 54]. În anul 2017 în țară au fost notificate 1156 cazuri de infecții asociate asistenței medicale (anul 2016 - 1114 cazuri), ce constituie circa 2,0 la 1000 spitalizați [50].

Studiile efectuate în cadrul mai multor instituții medicale au demonstrat că morbiditatea reală prin IAAM este mult mai mare, în secțiile de profil chirurgical fiind 83,16 la 1000 operați [35, 51], iar în cele neurochirurgicale 44,6 la 1000 operați cu o letalitate de 30,17% [52]. Alt studiu a demonstrat că morbiditatea reală în staționările de profil traumatologie și ortopedie constituie 156,42 de cazuri la 1000 de pacienți internați [53, 55, 56].

Rezultatele primului studiu național de prevalență de moment a IAAM și consumul antimicrobienelor realizat în 67 spitale publice și private, 546 secții și 10594 pacienți în baza metodologiei elaborate conform Protocolului 5.3/2016 a Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) (Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS) nr.1290 din 13 noiembrie 2018) prevalența IAAM constituie 1,6%, cu variabile de la 0% până la 6,1% per spital [32, 47].

Impactul infecțiilor nosocomiale este considerabil. Infecțiile asociate îngrijirilor medicale, îndeosebi cele cauzate de microorganisme rezistente la antibiotice, duc la o durată mai mare de internare în staționare, determinând costuri suplimentare pentru sistemul de sănătate, măresc gradul de dizabilitate al populației, dar și numărul de decese [31, 57, 58, 59].

O trăsătură ce caracterizează infecțiile septico-purulente este polimorfismul nosologic, etiologic și clinic pronunțat. Structura etiologică a infecțiilor septico-purulente nosocomiale este destul de variată, și include o diversitate mare de specii bacteriene grampozitive și gramnegative, sporulate și asporulate, aerobe și anaerobe care aparțin la diferite familii și genuri [35, 54, 60, 61, 62].

Majoritatea agenților cauzali ai infecțiilor septico-purulente nosocomiale sunt microorganisme condiționat patogene, multe din ele aparținând la saprofiți. Microorganismele date se caracterizează prin rezistență înaltă la mediul extern, totodată ușor achiziționând rezistență față de antibioticele utilizate în condițiile de spital. Anume rezistența înaltă în mediul extern și polirezistența la preparatele antibacteriene conduce la formarea tulpinilor spitalicești, care circulă ușor în mediul spitalicesc, chiar și sub presiunea antibioticelor și dezinfectanților [35, 63].

Agenții etilogici care pot determina IAAM sunt variați și pot avea o origine atât endogenă, ca autoinfecție, sursa fiind însuși bolnavul, cât și exogenă, prin diferite moduri de transmitere.

Printre agenții patogeni care cauzează infecțiile spitalicești, cocci Gram-pozitivi, inclusiv bacteriile ce aparțin genului *Staphylococcus* ocupă un rol important în structura etiologică, într-o mare măsură, acest lucru rezultă din capacitatea acestora de a acumula determinanții de rezistență la antibiotice [64, 65].

Infecțiile asociate asistenței medicale cauzate de microorganisme rezistente la antimicrobiene sunt astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă, îndeosebi, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent, agent patogen microbian multirezistent la o gamă largă de antibiotice utilizate în practica medicală. Deși s-a raportat un succes bun pentru multe țări, *Staphylococcus aureus* rezistent la metilina (MRSA) rămâne o provocare importantă la nivel european [10, 11, 12, 13].

OMS în primul raport asupra rezistenței bacteriene la antibiotice semnalează că aceasta a devenit o amenințare majoră pentru sănătatea publică la nivel global. Deoarece ultimele decenii au fost marcate de o creștere progresivă, rapidă a numărului de tulpini bacteriene rezistente implicate în patologia umană și de o rată redusă de introducere în terapie de noi antibiotice, în 2017, 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 (MRSA) aparținând nivelului înalt [14, 15].

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 [10, 27, 28, 29].

Staphylococcus aureus metilino-rezistent a fost recunoscut încă din anii 1980 ca fiind un agent patogen principal nosocomial care a cauzat probleme atât în spitale cât și în alte instituții de îngrijire a sănătății din întreaga lume. Inițial, tulpinile de MRSA au fost înregistrate în spitalele europene, și, ulterior, în alte instituții de asistență medicală din întreaga lume, fiind

raportate ca un agent al infecțiilor grave, de multe ori letale, izolat în special din departamentele cu mare risc, cum ar fi chirurgie, hematologie, terapie intensivă [11, 66, 67].

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. Variații considerabile în ceea ce privește prevalența *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină există între instituții și între zone geografice. Astfel de diferențe regionale există nu numai între țări individuale, ci și în interiorul țărilor. În SUA, de exemplu, prevalența MRSA în state individuale variază de la 0/1000 pacienți în Dakota de Sud la 110,8/1000 pacienți în Texas, la general, rata MRSA fiind mai scăzută în nord-vest decât în sud-est [68].

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%). În special, Suedia rămâne una dintre puținele țări cu o prevalență scăzută a infecțiilor cu MRSA. O proporție substanțială de cazuri de MRSA în Suedia fiind importate din străinătate, din cauza călătoriilor și a asistenței medicale între țări [7, 8, 9].

Într-un studiu efectuat în 15 țări din Europa Centrală și de Sud, unde au fost incluse 3051 tulpini de *S. aureus* izolate din 25 spitale universitare (participante la studiu SENTRY), tulpinile de MRSA izolate au constituit 25% din toate izolatele, cea mai mare prevalență a fost observată în spitalele din Portugalia (54%) și Italia (de la 43% la 58%), în timp ce cea mai scăzută prevalență a fost în spitalele din Elveția și Olanda (2%), țări cu tradiție în implementarea unor măsuri stricte de control al infecțiilor asociate asistenței medicale [69].

„În 2014 în primul raport mondial al OMS privind rezistența la antibiotice “Rezistența antimicrobiană: raport mondial de supraveghere”, prin colaborarea datelor din 114 țări, din toate regiunile, raport ce constituie un semnal de alarmă cu privire la rezistența bacteriană, a fost estimat că:

- ✓ Persoanele infectate cu tulpini MRSA au cu 64% mai mult risc de deces decât persoanele infectate cu tulpini sensibile;
- ✓ În Africa se relevă lacune majore în supravegherea rezistenței la antibiotice, prevalența tulpinilor MRSA în unele părți ale regiunii atinge valori de peste 80%;
- ✓ În cele 2 Americi, colectarea datelor privind rezistența la antibiotice din 21 de țări, arată un nivel ridicat de rezistență a tulpinilor de *Staphylococcus*, peste 90% din infecțiile cu *Staphylococcus aureus* sunt raportate a fi meticilino-rezistente;
- ✓ În regiunea Est Mediteraneană mai mult de jumătate din tulpinile de *Staphylococcus aureus* sunt meticilino-rezistente;
- ✓ În Asia de Sud-Est ce include un sfert din populația lumii, peste un sfert din tulpinile de *Staphylococcus aureus* sunt meticilino-rezistente;

- ✓ În Pacificul de Vest peste 80% din infecțiile cu *Staphylococcus aureus* sunt metilino-rezistente;
- ✓ Prevalența tulpinilor de MRSA în Europa variază între 0% și 64,5%, cu o pondere mai mică în nordul Europei și mai mare în partea de sud și sud-est, media din UE/EEA constituind 18,0% în 2013” [15, 44].

În România, situația privind ponderea tulpinilor de MRSA este foarte alarmantă. În anul 2016, nivelul MRSA este pentru al cincilea an consecutiv cel mai ridicat nivel dintre statele europene participante la EARS Net, deși în scădere, la 50,6% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; fiind un nivel de 3,7 ori mai ridicat față de media ponderată pentru toate statele participante (pe fondul tendinței generale de scădere a ponderii MRSA în Europa, România a rămas în 2016 singurul stat care depășește 50%). Aceasta situație se poate explica prin consumul mare de betalactamine și prin insuficiența măsurilor de control al infecțiilor în unitățile medicale [71, 72, 73].

În Republica Moldova studiile privitor la incidența prin infecții nosocomiale cauzate de *Staphylococcus* metilino-rezistent sunt fragmentate. Într-un studiu efectuat pe baza datelor preluate din registrele Laboratorului microbiologic al Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pe perioada ianuarie 2015 – decembrie 2016, s-a estimat că din 941 de tulpini de *Staphylococcus aureus*, 378 (40,2%) au fost identificate ca fiind tulpini de MRSA [29].

În ultimii ani se indică o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus* rezistent la metilina în UE/EEA, de la media 19,6% înregistrată în anul 2014 - la 16,9% în 2017. Cu toate acestea, MRSA rămâne un important agent patogen în UE/EEA, deoarece nivelurile de MRSA rămân încă a fi ridicate în mai multe țări, iar rezistența la multe grupuri antimicrobiene este în continuă creștere [12, 13].

Comparativ cu infecțiile cauzate de tulpinile de *Staphylococcus* metilino-sensibil, infecțiile nosocomiale cauzate de *Staphylococcus* metilino-rezistent sunt asociate cu mortalitate mai crescută și cheltuieli mai mari necesare pentru diagnostic și tratament [74].

La scurt timp după apariția MRSA, s-a realizat că problema rezistenței la metilina implică nu numai tulpinile de stafilococi coaguloso-pozitivi, dar, de asemenea, și tulpinile de stafilococi coaguloso-negativi. Ca și în cazul altor agenți patogeni nosocomiali, 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. 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 rezistenței la preparatele antibacteriene au devenit o sursă de îngrijorare pentru sistemul medical [16, 17].

Astăzi, SCN, ca oportuniști tipici, reprezintă unul dintre agenții patogeni nosocomiali majori, având un impact substanțial asupra vieții și sănătății omului. Acestea sunt asociate în special cu utilizarea corpurilor străine, implante, care sunt indispensabile în medicina modernă. Colonizarea diferitelor părți ale pielii și mucoaselor gazdă este sursa cheie de infecții endogene cauzate de SCN. Cu toate acestea, tulpinile de SCN sunt transmise în principal prin proceduri medicale și/sau de asistență medicală. Odată introduse, corpurile străine pot deveni colonizate de SCN, iar succesul procedurii medicale respective este semnificativ afectat, ceea ce duce la o povară medicală și economică enormă [75, 76].

Deși există variații geografice și în răspândirea tulpinilor de stafilococi coagulazo-negativi, în unele zone 60% - 70% din tulpini s-au dovedit a fi rezistente la meticilină [77, 78, 79].

Îndeosebi tulpinile de *S. epidermidis* și *S. haemolyticus* asociate asistenței medicale tind să fie multidrog-rezistente, cu rezistență la meticilină de la 75% la 90% [80, 81, 82, 83].

Intr-un studiu italian, SCN a reprezentat 41% din toate izolatele din culturi de sânge la pacienții din unitățile de terapie intensivă, dintre acestea, 64% fiind tulpini rezistente la meticilină și demonstrând rate ridicate de rezistență la multe alte antibiotice [84].

La etapa actuală IAAM continuă să fie o problemă majoră pentru domeniul medical. Infecțiile asociate asistenței medicale, inclusiv infecțiile cu MRS determină cheltuieli economice considerabile, prin prelungirea duratei de spitalizare în staționările medicale, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea crescută a preparatelor antimicrobiene și a altor metode de tratament, precum și necesitatea unor teste suplimentare de diagnostic. S-a dovedit că rezistența la meticilină 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].

Studiile efectuate anterior au arătat că pacienții cu infecții severe cu MRSA au o durată de spitalizare mai mare comparativ cu pacienții cu infecții severe cu MSSA [85, 86]. UE a estimat că anual infecțiile cu MRSA determină în plus 1 milion de zile de spitalizare și un cost suplimentar al spitalizării de 380 milioane EURO [87]. Costurile infecțiilor cu MRS variază în funcție de gravitatea și tipul infecției, astfel, bacteremiile sunt mult mai costisitoare în comparație cu pneumoniile, care, la rândul său, pot fi mai costisitoare decât infecțiile chirurgicale. Un studiu retrospectiv și multicentric efectuat în patru spitale terțiare din China între anii 2013 și 2015 a demonstrat că colonizarea sau infecția cu MRSA este asociată cu o creștere a costului total spitalicesc de la 3 220 dolari la 9 606 dolari și o durată excesivă de ședere în spital de 6 zile - 14 zile [89].

Kirkland et al. au estimat că excesul costurilor de spital asociate cu infecția de plagă chirurgicală produsă de MRSA a variat de la 3 089 dolari la 35 367 dolari [90]. Engemann et al.

a descoperit că, în rândul pacienților chirurgicali, cei cu infecții MRSA au fost spitalizați cu 5 zile mai mult decât cei cu infecții cu MSSA. Taxele de spital pentru pacienții cu MRSA au fost, de asemenea, cu 62 908 dolari mai mari decât pentru pacienții fără infecție și cu 40 000 dolari mai mari decât pentru pacienții cu infecții cu MSSA [91].

Abramson et al. au estimat că un caz de bacteriemie cu MRSA este asociat cu o creștere a costului total mediu al spitalului de 27 083 dolari, în timp ce un caz de bacteriemie cu MSSA implică o creștere de 9 661 dolari [92]. Pe de altă parte, Calfee et al. au estimat că reducerea bacteremiilor produse de MRSA ca urmare a măsurilor de supraveghere activă și de izolare este asociată cu o economie de la 313 596 dolari – la 975 632 dolari pentru un spital pe parcursul unui an [93].

În cadrul unui studiu a fost constatat că costurile cheltuite de spitale pentru prevenirea infecțiilor cu MRSA au fost de 35 367 dolari, susținând ipoteza că controlul infecțiilor cu MRSA este important nu numai pentru sănătatea pacientului, ci și din punct de vedere economic [94].

Pacienții cu infecție cu MRSA au avut și o rată a mortalității mai mare comparativ cu pacienții cu infecție cu MSSA (23,6% față de 11,5%; $P < 0,001$) [95].

Pacienții cu MRS s-au dovedit a avea mai multe comorbidități, mai multe complicații pe perioada internării, necesitând investigații suplimentare, internări de lungă durată în staționar, inclusiv în terapie intensivă, tratament mai complex și costisitor. Costurile mult mai ridicate pentru tratamentul infecțiilor cu MRS comparativ cu cel al infecțiilor cu MSS, se datorează atât numărului mai mare de zile de tratament, cât și costurilor suplimentare, care includ costuri pentru screening, utilizarea echipamentelor de protecție personală și costurile antibioticelor și preparatelor utilizate în tratamentul și decolonizarea pacienților [95, 96, 97, 98].

1.2. Aspecte clinice și epidemiologice a infecțiilor cu MRS

Bacteriile din genul *Staphylococcus* sunt agenți patogeni atât ai omului cât și a multor mamifere. Pe baza capacității lor de a coagula plasma sanguină (reacția de coagulază) au fost împărțiți în două grupuri, stafilococi coagulazo-pozitivi ce cuprinde cea mai patogenă specie *Staphylococcus aureus*, și stafilococi coagulazo-negativi cuprinzând mai multe specii, 17 din ele fiind indigene la oameni, restul fiind agenți patogeni non-umani. Stafilococii coagulazo-negativi au fost considerați de multă vreme comensali ai pielii și mucoaselor, rolul lor important ca agenți patogeni fiind recunoscut abia de curând [99, 100].

Staphylococcus aureus este una dintre cele mai piogene bacterii, capabile de a produce infecții cu orice sediu în organism, începând de la simple stafilococii cutanate și până la infecții sistemice cu evoluție gravă. Tulpinile de *Staphylococcus aureus* constituie specia asociată cu infecții ale pielii (foliculite, furuncule, carbuncule, celulita, impetigo, infecții ale plăgilor) dar și cu infecții generalizate [28, 65].

Tulpinile de *S. aureus* sunt frecvent întâlnite ca agenți cauzali al infecțiilor țesutului osos și articular determinând osteomielite, artrite septice etc; al infecțiilor sistemului nervos central (meningite, abcese cerebrale); al infecțiilor genito-urinare (infecții urinare, anexite (postpartum sau postabortum)); al infecțiilor bacteriemice, septicemice și metastatice – stafilococemiile evoluează frecvent cu metastaze septice viscerale (pleuropulmonare, endocardice, renale etc.) realizând tabloul unei septicemii [101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108].

O mare parte dintre aceste infecții sunt determinate de tulpinile de *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent, caracterizate prin rezistență înaltă față de mai multe clase de antibiotice iar prevenirea răspândirii acestora joacă un rol deosebit de important în sănătatea publică [109, 110].

Până de curând, s-a presupus că majoritatea infecțiilor cauzate de stafilococi coagulazo-negativi sunt de origine endogenă, adică provin din flora indigenă a pacientului. Cu toate acestea, majoritatea acestor infecții sunt dobândite în spital, iar studiile din ultimii câțiva ani sugerează cu tărie că sunt adesea cauzate de tulpini transmise în rândul pacienților spitalizați. S-a demonstrat că genotipurile specifice de stafilococi coagulazo-negativi care provoacă bacteremie persistă într-o unitate de terapie intensivă neonatală timp de 10 ani și pot fi recuperate de pe mâinile asistenților medicali la sfârșitul acelei perioade [40, 112, 113].

Colonizarea cu stafilococi, oferă un rezervor din care bacteriile pot fi introduse atunci când sunt încălțate mijloacele de apărare ale gazdei. Astfel, plăgile traumatiche, arsurile, inciziile chirurgicale, ulcerele trofice, inserarea unui cateter intern sau alte tehnici de terapie intensivă creează porți de acces pentru stafilococi. Dacă mecanismele de apărare ale organismului uman sunt perturbate, inoculul bacterian se multiplică rapid, favorizând dezvoltarea unui proces infecțios stafilococic [114, 115, 116].

Incidența crescândă a infecțiilor cauzate de aceste bacterii poate fi atribuită afinității lor deosebite pentru materialele străine care sunt integrante medicinei moderne. Utilizarea din ce în ce mai mare a dispozitivelor protetice, cateterelor intravasculare și a altor tehnologii invazive la pacienții bolnavi, imunosupresați, au adus stafilococii în fruntea agenților patogeni nosocomiali, ceea ce duce la o morbiditate considerabilă și la costuri medicale în exces [117].

Stafilococii sunt recunoscuți ca fiind cele mai frecvente cauze ale infecțiilor asociate biofilmului. Acest statut excepțional în rândul agenților patogeni asociați biofilmului se datorează faptului că stafilococii sunt bacterii comensale ale pielii și suprafețelor mucoasei umane. Astfel, stafilococii se numără printre germenii cu cea mai mare probabilitate de a infecta orice dispozitiv medical care pătrunde în organismul uman [118, 119, 120, 121].

Printre SCN, agentul patogen proeminent este *Staphylococcus epidermidis*, care, pe de o parte, este un membru prevalent al florei pielii, și, pe de altă parte, este un agent infecțios major

la pacienții cu imunitatea compromisă. Deși anterior nu era considerat decât un microorganism comensal inofensiv pe pielea umană, *Staphylococcus epidermidis* este în prezent văzut ca un important patogen oportunist. Tulpinile de *Staphylococcus epidermidis* sunt cea mai frecventă cauză de bacteriemie legată de corpuri străine și dispozitive medicale din interiorul corpului, complicate de formarea biofilmului, care este un factor-cheie în virulența acestei specii și are un impact enorm atât asupra patogenezei cât și asupra terapiei acestor infecții nosocomiale [122, 123 124, 125].

Biofilmele se pot forma pe mai multe implanturi medicale, cum ar fi catetere, șolduri artificiale și lentile de contact, iar îndepărtarea dispozitivului infectat este adesea singura soluție posibilă, crescând astfel trauma la pacient și costul tratamentului. Acest lucru provine probabil de la faptul că *Staphylococcus epidermidis* este un colonizator permanent și omniprezent al pielii umane iar infecția suprafeței polimerului are loc în timpul introducerii dispozitivului, după inocularea unui număr mic de bacterii din mucoasele sau pielea pacientului. S-a estimat că biofilmul este asociat cu 65% din infecțiile nosocomiale [112, 126].

Biofilmele se pot forma pe suprafețele abiotice ale dispozitivelor medicale sau pe suprafețe biotice, cum ar fi țesutul gazdă. Pentru a media atașamentul la suprafețe abiotice sau factorii gazdă, precum și pentru a facilita adeziunea intercelulară, bacteriile genului *Staphylococcus* produc diverse adevine proteice și nonproteice. Fazele distincte ale formării biofilmului de către SCN poate fi împărțită în patru etape. În primul rând, bacteriile se atașează rapid de suprafața biotică sau abiotică. În a doua etapă, după atașare, bacteriile se înmulțesc și se acumulează în agregate celulare multistrat, proces care necesită adeziune intercelulară. În a treia fază, biofilmul crește și se maturizează într-un strat gros, structurat. Un biofilm matur conține canale umplute cu fluid pentru a asigura furnizarea de oxigen și nutrienți către celulele bacteriene situate în straturile mai profunde ale biofilmei. În cele din urmă, celulele unice sau aglomeratele celulare se pot disocia de la biofilm și se pot disemina prin fluxul sanguin pentru a începe colonizarea și formarea biofilmului într-un alt loc [120, 127, 128].

Colonizarea suprafeței polimerice a unui dispozitiv medical prin formarea unui biofilm cu mai multe straturi a fost considerată factorul critic în patogeneza infecțiilor asociate corpului străin cauzate de SCN [129].

În timp ce infecțiile cu *Staphylococcus epidermidis* se dezvoltă doar rareori în boli care pot pune viața în pericol, frecvența lor și faptul că sunt extrem de dificil de tratat reprezintă o povară gravă pentru sistemul de sănătate [130].

Staphylococcus epidermidis, deține cel mai înalt potențial patogen, fiind agentul causal major al infecțiilor asociate asistenței medicale în secțiile de nou născuți și oncologie. În secțiile de chirurgie cardio-vasculară, cauzează infecții cum ar fi, mediastinite, infecții de grefă

vasculară, endocardită asociată cu valve proteice. *Staphylococcus epidermidis* determină ~ 13% din infecțiile cu endocardită valvulară protetică, cu o rată mare de abcese intracardice (38%) și o mortalitate de 24%. *Staphylococcus epidermidis* este agentul patogen primar în infecțiile asociate cu șunturile lichidului cefalorahidian, proteze articulare, dispozitive ortopedice etc. A fost semnalat ca agent primar al peritonitei asociată cu dializă peritoneală ambulatorie continuă și este frecvent izolat din infecțiile tractusului urinar cum sunt cistita, uretrita și pielonefrita [131].

La fel ca și tulpinile de *Staphylococcus epidermidis* și celelalte tulpini de stafilococi coagulazo-negativi joacă un rol important în clinica infecțiilor nosocomiale. Izolatele de *Staphylococcus haemolyticus* sunt bacterii saprofite cu capacitatea de a coloniza pielea umană și membranele mucoasei. Cu toate acestea, aceste bacterii au apărut recent ca agenți patogeni asociați asistenței medicale spitalicești, în principal la pacienții cu imunitate compromisă. Studii recente au identificat *Staphylococcus haemolyticus* ca o cauză importantă a infecțiilor primare ale fluxului sanguin asociate cu utilizarea cateterelor venoase centrale, fiind și una dintre cele mai frecvente izolate dintre toate speciile de stafilococ printre nou-născuții din unitățile de terapie intensivă [132, 133].

Printre SCN, *Staphylococcus haemolyticus* este a doua specie cel mai frecvent izolată din culturile de sânge uman având cel mai înalt nivel de rezistență antimicrobiană dintre toate speciile de SCN, limitând opțiunile terapeutice disponibile și făcând ca infecția cu *Staphylococcus haemolyticus* să fie o amenințare serioasă. Această specie poate provoca septicemii, peritonite, otite și infecții ale tractului urinar [134, 135].

Staphylococcus saprophyticus este a doua cea mai frecventă cauză a infecțiilor tractului urinar după *Escherichia coli*. La femeile cu vârste cuprinse între 16 și 25 de ani, acesta provoacă până la 42% din toate infecțiile tractului urinar. Peste 40% din toate femeile tinere, active sexual conțin *Staphylococcus saprophyticus* ca parte a florei genitourinare normale, bărbații având o incidență mai mică [136].

Factorii generali de risc pentru infecțiile tractului urinar cu *Staphylococcus saprophyticus* includ istoricul infecției urinare recurente, sexul feminin, actul sexual recent, sarcina, cateterul intern și hipertrofia benignă de prostată [137].

Alte specii de stafilococi apar mai rar în patologia infecțioasă umană [65].

Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent variază în funcție de materialul patologic din care a fost izolat. O rezistență destul de înaltă la metilina s-a dovedit a o avea tulpinile de stafilococi izolați din hemoculturi [138].

Infecțiile sanguine au un impact major asupra morbidității și mortalității populației, cu clasare între primele șapte cauze de deces în toate țările din America de Nord și Europa. *Staphylococcus aureus* este al doilea cel mai frecvent agent patogen care provoacă infecții ale

fluxului sanguin în întreaga lume, fiind cauza principală a infecțiilor nosocomiale a fluxului sanguin în Europa [46, 139, 140].

Conform raportului EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System) din anul 2014, cota tulpinilor MRSA izolate din hemoculturi a variat între 0,9% (Netherlands) și 56,0% (România). Cele mai mici valori au înregistrat țările Scandinave, Olanda, iar cele mai mari valori au fost raportate de țările din sudul Europei [141, 142].

Izolarea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă variații și în funcție de profilul staționarului, unitățile de terapie intensivă fiind cel mai frecvent colonizate de tulpinile de MRS. Pacienții admiși în unitățile de terapie intensivă prezintă un risc ridicat de infectare cu MRS, datorită duratei șederii, severității bolii, aplicarea dispozitivelor intravasculare și a altor proceduri invazive, colonizare crescută cu microorganisme rezistente a acestor unități etc. Mai mult decât atât, pacienții admiși în staționările de terapie intensivă sunt aduși din diferite departamente spitalicești, iar apoi, de aici transferați în alte departamente sau spitale, ceea ce servește o cale sigură de transmitere a infecției cu MRS inter sau intra-spitalicească [143].

Prevalența infecției cu MRSA în unitățile de terapie intensivă variază în diferite regiuni, de la 55% în SUA și Iran la aproximativ 1% în Olanda [144, 145].

În spitalele universitare din Europa participante la studiul SENTRY se observă că cea mai crescută rată a MRSA se atestă în unitățile de terapie intensivă, însă numai în procent de 38% [146]. În schimb, studiul EPIC, care a evaluat ponderea MRSA în 1417 unități de terapie intensivă din 17 țări vest-europene, a raportat o pondere de 60% [147].

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor estimează că rezistența la metilina a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* în unitățile de terapie intensivă în anul 2015 a atins 23% cazuri [148].

Mulți pacienți care nu sunt infectați la internare pot deveni colonizați cu MRSA în timp ce se află în unitățile de terapie intensive (UTI). O analiză a unei cohorte a arătat că 8% dintre pacienți au fost colonizați cu MRSA în momentul internării și că acești subiecți pot servi drept rezervor pentru răspândirea acestui agent patogen [149].

Printre staționările medicale de diferit profil, maternitățile reprezintă instituții cu risc crescut de îmbolnăvire prin infecții nosocomiale bacteriene septico-purulente produse de tulpinile de stafilococ metilino-rezistent [150, 151]. Infecțiile cu MRS la gravide, leuze și nou-născuți au o pondere semnificativă în cadrul infecțiilor nosocomiale. De la primul caz raportat de infecție cu *Staphylococcus aureus* rezistent la metilina (MRSA) la un nou-născut în anii 1980, MRSA a devenit o cauză semnificativă a morbidității și mortalității neonatale [152]. Bebeluși prematuri sunt deosebit de sensibili la infecții cu MRSA, iar nou-născuții cu o greutate la naștere <1,500 g pot reprezenta aproximativ 80% din toate cazurile de infecții cu MRSA la

neonatali [153, 154]. După cum a demonstrat un studiu național de cohortă din SUA, incidența infecțiilor cauzate de MRSA a rămas stabilă în ultimele 2 decenii, aproximativ la 10 din 10.000 de sugari spitalizați, în timp ce cea a infecțiilor cauzate de *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MSSA) a scăzut în mod remarcabil [154, 155].

Colonizarea sau infecția cu MRSA la nou-născuți este asociată cu morbiditate semnificativă, iar costul tratamentului medical pentru sugarii afectați are o povară financiară ridicată [156]. Huang et al. raportează că peste 40% dintre sugarii spitalizați au fost colonizați cu MRSA în timpul șederii lor în unități de terapie intensivă neonatală iar 93% dintre sugarii colonizați au fost infectați cu MRSA [157].

1.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS

Rezistența antimicrobiană reprezintă o problemă prioritară la nivel global, fiind cauzată, în mare măsură, de utilizarea inadecvată și necontrolată a preparatelor antimicrobiene, inclusiv supraprescrierea, administrarea dozelor suboptimale, durata insuficientă a tratamentului, precum și diagnosticarea greșită care duce la alegerea necorespunzătoare a preparatului antimicrobian. Microorganismele rezistente sunt transmise printre pacienți, iar factorii de rezistență sunt transferați între bacterii, ambele apărând mai frecvent în unitățile prestatoare de servicii medicale. În Europa antibioretistența este în continuă creștere, Agenția Europeană pentru Medicamente relatează că anual peste 380 000 de europeni suferă de infecții cauzate de bacterii rezistente la medicamente, iar aproximativ 25 000 de oameni din UE mor din această cauză [47, 158, 159, 160].

Rezistența antimicrobiană este o povară socială și economică gravă, cauzând anual 25 mii de decese în Uniunea Europeană [161] și 700 mii de decese la nivel mondial, iar în lipsa acțiunilor, potrivit estimărilor, până în 2050, rezistența antimicrobiană ar putea cauza mai multe decese decât cancerul [49, 162].

În Republica Moldova, conform datelor disponibile, antibioticele constituie aproximativ 10% din numărul total de medicamente. La fel, rezultatele primului studiu național de prevalență de moment a infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) și consumul de antimicrobiene (AM) realizat în 2018 a estimat un consum de AM – 42,7% [32]. Anual în Republica Moldova se lansează Săptămâna mondială de conștientizare a rezistenței la antimicrobiene, ce are scopul de a informa publicul larg despre utilizarea rațională, conform prescripției medicale, a preparatelor antimicrobiene.

În anul 2020 în raportul anual al OMS „Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance” sunt incluse pentru prima dată date privind rezistența la antibiotice în Republica Moldova [163].

Creșterea perioadei și complexității tratamentului asociate rezistenței antimicrobiene, determină sporirea costurilor în sistemul de sănătate, iar în aspect economic determină reducerea productivității muncii. Numai la nivelul UE se estimează că rezistența antimicrobiană implică 1,5 miliarde EURO anual sub formă de costuri medicale și pierderi de productivitate [49, 163, 164].

„Problema rezistenței la antibiotice a tulpinilor de stafilococi se concentrează în cinci direcții: 1. creșterea continuă a numărului de tulpini metilino-rezistente, 2. apariția tulpinilor VISA (*Staphylococcus aureus* intermediar sensibil la Vancomicină), 3. raportarea unor tulpini VRSA (*Staphylococcus aureus* rezistent la Vancomicină), 4. existența unor tulpini *Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi rezistente la Linezolid și la Quinupristin/Dalfopristin, 5. creșterea numărului de tulpini multirezistente” [27].

Înainte de apariția antibioticelor, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* erau considerate a fi o condamnare la moarte [165]. Aceste infecții au devenit cu succes tratabile după descoperirea penicilinei de către Alexander Fleming, datorită susceptibilității uniforme a acestor bacterii la penicilină [166].

La numai un an de la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică, în 1941 au fost raportate identificări de izolate de *Staphylococcus aureus* rezistente la acest medicament miraculos. Tulpinile rezistente la penicilină au fost diseminate cu viteză atât în spitale, cât și în comunitate. Pentru a controla infecțiile cauzate de *Staphylococcus aureus* care produc beta-lactamaze, în anii 1960, au fost introduse peniciline semi-sintetice. Cu toate acestea, la scurt timp după introducerea lor, tulpinile au dezvoltat de asemenea, un mecanism de rezistență împotriva acestor agenți, în 1961 în Marea Britanie fiind raportate primele tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la metilcină [167, 168, 169, 170].

Mecanismul principal de rezistență este datorat prezenței unei proteine suplimentare de legare a penicilinei, PBP2a codificată de gena *mecA* sau PBP2c care este codificată de gena *mecC*. Beta-lactaminele au afinitate scăzută pentru aceste PBP modificate, cu excepția clasei noi de cefalosporine de tipul ceftarolinei și ceftobiprolului care au activitate anti-MRSA datorită unei afinități suficient de mari față de PBP2a și PBP2c. Gena *mecA* este situată într-un element genetic mobil de mărime variabilă numită casetă cromozom stafilococică *mec* (SCC*mec*). Până în prezent, au fost caracterizate șapte tipuri și mai multe subtipuri de SCC*mec* [171, 172, 173, 174].

Între anii 1960-1970, infecțiile cu MRSA au fost predominant asociate cu focare nosocomiale, care afectau pacienții internați sau aflați la tratament ambulator și vizitau frecvent spitalele, fiind numite și tulpini asociate asistenței medicale (HA-MRSA). De la sfârșitul anilor 1980 și până la începutul anilor 1990, tulpinile de MRSA (HA-MRSA), au crescut treptat în

frecvență devenind un agent patogen periculos în spitalele din întreaga lume. La mijlocul anilor 1990 în epidemiologia infecțiilor produse de MRSA, a apărut un al doilea val, cazurile de MRSA fiind raportate în rândul persoanelor fără factori de risc asociați asistenței medicale, acum numite infecții de comunitate, dobândite MRSA (CA-MRSA) [175, 176, 177].

Răspândirea CA-MRSA se poate datora resurselor limitate și respectării inadecvate a măsurilor de control. Aceasta reprezintă o nouă provocare pentru spitalele cu resurse limitate, deoarece MRSA endemică poate fi generată într-un anumit spital atunci când pacienții colonizați cu CA-MRSA sunt admiși fără screening în mediu spitalicesc [178].

Datele raportate pentru anii 2015-2017 indică tendințe de creștere a ponderii tulpinilor producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), frecvența tulpinilor MRSA a fost constantă sau a scăzut în multe țări europene, rămânând semnificativă în sudul și estul Europei [12, 13, 179]. Procentele mari raportate de multe țări demonstrează că rezistența la antimicrobiene prezintă o serioasă amenințare la adresa siguranței pacienților din întreaga lume iar variațiile între țări indică faptul că bunele practici pot contribui la reducerea acestui fenomen.

Monitorizarea sensibilității/rezistenței la antibiotice a stafilococului continuă să fie o preocupare permanentă pe glob, de maximă importanță pentru clinicieni, care au nevoie de date actuale privitor la profilului de sensibilitate în continuă schimbare a stafilococului, pentru diminuarea riscului unor terapii de primoințenție inadecvate, cu consecința unor evoluții defavorabile și a unor costuri de spitalizare ridicate [142].

Datorită utilizării restrânse a beta-lactamelor pentru tratarea infecțiilor cauzate de MRSA, este necesar utilizarea cu prudență a antimicrobienei non-beta-lactamice. Deși datele privind rezistența la antibioticele non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS raportate de diverși autori sunt variate, este subliniat de majoritatea caracterul multirezistent al tulpinilor MRS izolate din mediul spitalicesc [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187].

Apariția rezistenței la vancomicină este cea mai temută adaptare genetică a tulpinilor stafilococice de până în prezent, având în vedere dependența pe scară largă de acest antibiotic în tratarea infecțiilor cu MRS [188].

În anii 1980, din cauza apariției pe scară largă a MRSA, terapia empirică pentru infecțiile stafilococice, în special a sepsisului nosocomial a dus la utilizarea frecventă a antibioticelor din clasa glicopeptidelor, îndeosebi a vancomicinei. Vancomicina a fost considerată mult timp cel mai eficace medicament pentru tratamentul infecției cu MRSA. Utilizarea vancomicinei în SUA a crescut, de asemenea, în această perioadă, din cauza numărului tot mai mare de infecții cu *Clostridium difficile* și stafilococi coaguloso-negativi în instituțiile medicale [189]. Astfel, la începutul anilor 1990 s-a demonstrat o creștere evidentă a consumului de vancomicină. În consecință, a fost stabilită o presiune selectivă care a dus la apariția tulpinilor de *S. aureus* și a

altor specii de stafilococi cu o rezistență intermediară la vancomicină (VISA) sau, mai rău, rezistență deplină la acest antibiotic (VRSA) [190, 191, 192]. De menționat este faptul că rezistența nu se dezvoltă treptat, iar VRSA nu progresează de la VISA, ele având mecanisme de rezistență complet diferite. Prima tulpină de *S. aureus* cu susceptibilitate redusă la vancomicină (VISA) și teicoplanină a fost raportată în Japonia în 1997 [193]. La scurt timp, din Statele Unite au fost raportate două cazuri suplimentare [194]. Cu toate acestea, primul izolat clinic de *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA) a fost raportat în Statele Unite în 2002 [195]. Creșterea infecțiilor sistemice cauzate de tulpinile de MRS rezistente la glicopeptide rămâne a fi o problemă destul de gravă, lăsând clinicianul cu foarte puține opțiuni terapeutice.

Mai nou, pentru tratarea infecțiilor cu MRSA au fost autorizate două noi antibiotice: linezolid și daptomicină. Ambele antibiotice s-au dovedit a fi foarte active împotriva tulpinilor MRSA și, din moment ce structura chimică și mecanismul lor de acțiune au fost noi, nu a fost anticipată apariția rezistenței naturale sau a rezistenței încrucișate. Cu toate acestea, s-au găsit mecanisme de rezistență care apar în mod natural la ambele antibiotice [196, 197], iar rapoartele de dezvoltare a rezistenței în timpul tratamentului cresc.

Rezistența la linezolid a fost descrisă pentru prima dată la un pacient tratat de peritonită asociată dializei din cauza MRSA. Izolatul rezistent a avut o mutație a unui singur nucleotid (guanina care înlocuiește adenina [G2576T]) în locul de legare pentru linezolid [198].

Daptomicina este un antibiotic lipopeptid cu un mecanism unic de acțiune, care implică legarea și inserția în membrana citoplasmatică bacteriană în prezența concentrației fiziologice a ionilor de calciu. Rapoarte ale tulpinilor de *S. aureus* cu susceptibilitate redusă la daptomicină apărute în timpul terapiei au apărut recent [199, 200].

„Incidența tot mai ridicată din ultimii ani, pe plan mondial, a infecțiilor bacteriene soldate cu eșec terapeutic se explică prin: câștigarea unui număr tot mai mare de factori de virulență de către tulpinile bacteriene, utilizarea nejustificată a antibioticelor și diseminarea factorilor de antibiorezistență, utilizarea metodelor de investigație invazive, creșterea numărului de pacienți imunocompromiși, răspândirea rapidă a microorganismelor în mediul ambiant (prin facilitarea globalizării și a mijloacelor moderne de transport)”[201].

1.4. Factorii de risc și măsuri de profilaxie a MRS

Epidemia globală cu MRSA a coincis cu apariția politicilor de sănătate publică care promovează un randament mai mare de pacienți în spitale. Suprapopularea, insuficiența spitalicească și a personalului medical au determinat incapacitatea adaptării serviciilor medicale la numărul diferit de internări ale pacienților. Acest lucru a dus și la eșecul programelor de control a MRSA din cauza conformității scăzute cu igiena mâinilor, circulației sporite a pacienților și a personalului între secțiile spitalicești, scăderea nivelului de cohortare și

supraîncărcare a instalațiilor de depistare și de izolare a persoanelor infectate/purtători etc. La rândul său, incidența ridicată a MRSA crește și numărul de zile de ședere în spital și blocarea patului, ceea ce duce la supraaglomerare și la un ciclu vicios caracterizat prin eșecul suplimentar al controlului infecției [202].

Apariția microorganismelor rezistente este un fenomen la nivel mondial, cu implicații grave asupra calității asistenței medicale și a eficienței serviciilor de sănătate. Printre factorii care au fost asociați cu infecția produsă de MRS au fost evidențiați: spitalizarea anterioară (în ultimele 12 luni), prezența intervenției chirurgicale anterioare și a altor proceduri invazive, alimentații enterale, internarea în unitățile de terapie intensivă, administrare de preparate antibacteriene în anamneză, frecvența tot mai mare a deficitelor imunitare (grupe de vârstă cu risc crescut, prezența comorbidităților), utilizarea de corpurilor străine și implante etc [203, 204, 205, 206, 207].

Spitalizarea anterioară, cu mult timp înainte de infecție, reprezintă un factor de risc cunoscut pentru rezistența antimicrobiană, caracterizat prin prezența bolilor cronice la pacienții internați, expunerea la antibiotice, precum și prezența oportunităților de colonizare cu microorganisme rezistente. S-a constatat, de asemenea, că și infecția cu *Staphylococcus* metilicilin-rezistent este asociată frecvent cu spitalizarea îndelungată, iar șederea în spital de peste două săptămâni cresc șansele de infecție cu MRSA de trei ori în comparație cu MSSA. Acest lucru demonstrează o relație reciprocă între infecțiile cu MRS și internarea în spital, internarea în spital crește riscul de infecție cu MRS, iar infecția cu MRS prelungește durata spitalizării. Rata înaltă a infecțiilor cu MRS în rândul pacienților cu spitalizare de lungă durată se datorează prezenței bolilor grave, utilizării dispozitivelor medicale precum și expunerea constantă și prelungită a lucrătorii din domeniul sănătății și/sau a pacienților la microorganisme multidrog-rezistente [203, 204, 208].

Internarea în unitățile de terapie intensivă s-a dovedit a fi un factor de risc pentru infecțiile cu MRS. *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină este unul dintre microorganismele principale care provoacă infecții în spitale, în special în unitățile de terapie intensivă [209, 210].

Apariția MRSA în unitățile de terapie intensivă este o problemă prioritară din cauza convergenței factorilor la pacienții bolnavi critici, precum existența comorbidităților care implică efecte de răspuns imun, utilizarea intensivă a dispozitivelor medicale și a antibioticelor și circulația tulpinilor rezistente. Apariția bacteremiei cu MRSA la pacienții din unitățile de terapie intensivă a fost asociată cu mai mulți factori, care pot fi clasificați în funcție de trei grupe: a) cei legați de microorganisme, în principal răspândirea clonelor rezistente [211]; b) asociați cu gazda, care includ vârsta, sexul, prezența comorbidităților (în special bolile cronice), utilizarea anterioară a antibioticelor și a dispozitivelor invazive [212, 213]; și c) caracteristicile mediului

spitalicesc și comunitar [212, 214]; în special utilizarea anterioară a antibioticelor având în vedere riscul ridicat asociat cu acest factor și controlul transmiterii încrucișate a microorganismelor.

Una dintre manoperele medicale utilizată cu frecvență în unitățile de terapie intensivă este intubarea. Au existat mai multe motive pentru care intubația a fost selectată drept unul dintre factorii de risc independenți caracteristici în infecțiile nosocomiale cu MRS. Unul dintre ei ar fi frecvența contactului cu personalul medical, care este ridicată pentru pacientul intubat comparativ cu cel al altor pacienți. La un pacient intubat, fiind necesare îngrijiri frecvente, cum ar fi aspirarea secrețiilor, îngrijirea orală și schimbarea posturală. Drept urmare, oportunitatea de transmisie a MRS va crește la persoanele intubate în comparație cu cele ce nu necesită această intervenție. Un alt factor fiind starea de gravitate a pacienților ce necesită sprijin ventilator, fiind demonstrat că pacienții gravi bolnavi tind să dobândească mai frecvent infecție cu MRSA [215].

S-a constatat că șansele de infecție cu MRSA au fost de două ori mai mari decât MSSA atunci când pacienții au fost ventilați mecanic, subliniind importanța prezenței dispozitivelor medicale în achiziția microorganismelor rezistente la medicamente. În SUA, pneumonia asociată ventilatorului reprezintă 39,1% din evenimentele cu pneumonie [216].

Și alimentațiile enterale pot servi ca portal de intrare pentru MRS, iar la persoanele deja infectate cu MRS pot reprezenta o severitate mai mare a bolii. Contaminarea soluțiilor nutriționale enterale poate apărea în timpul asamblării sau administrării printr-un tub de alimentare contaminat. Factorii care contribuie la contaminarea furajelor enterale includ durata administrării, compoziția soluției enterale și numărul de manipulări în procesul de hrănire [217].

Prezența intervenției chirurgicale a fost identificată ca un factor de risc important pentru infecțiile nosocomiale, inclusiv cu MRS, determinând o defalcare a apărărilor normale ale gazdei prin tehnica chirurgicală sau îngrijirea postoperatorie. Contaminarea cu microorganisme rezistente depinde de tipul intervenției chirurgicale (curat, contaminat, murdar), calitatea tehnicii chirurgicale, prezența corpurilor străine, inclusiv drenuri, durata operațiunii, precum și de starea generală a pacientului [218, 219].

Studii anterioare au descoperit în mod similar că expunerea la antibiotice este un factor de risc semnificativ pentru infecția cu MRSA, iar expunerea anterioară la antibiotice a crescut în mod independent șansele de MRSA de cinci ori în comparație cu MSSA. Utilizarea necorespunzătoare a antibioticelor, cum ar fi subdozarea sau supradozarea, durata excesivă a cursurilor de tratament, utilizarea preparatelor antibacteriene cu spectru larg sunt factori majori în răspândirea rezistenței la antibiotice în mediul sanitar. Controlul utilizării agenților antimicrobieni reprezintă un mijloc de prevenire a transmiterii MRSA [120, 121].

Fukatsu et al. au raportat o reducere a ratelor de infecție cu MRSA postoperator după o reducere a utilizării cefalosporinelor de a treia generație în profilaxia chirurgicală [222], în timp ce Landman et al. au demonstrat că restricțiile privind utilizarea carbapenemelor, cefalosporinelor, vancomicinei și clindamicinei au rezultat în reducerea ratei infecțiilor cu MRSA de la $21,9 \pm 8,1$ la $17,2 \pm 7,2$ pacienți / 1000 externări [223].

Colonizarea cu MRS este asociată cu dezvoltarea infecției atât în interiorul, cât și în afara spitalelor. În general, colonizarea MRSA nazală, fie prezentă la internarea în spital, fie dobândită în timpul spitalizării, crește riscul de infecție cu MRSA în comparație cu pacienții fără colonizare nazală (25% față de 2%) [224].

Un studiu prospectiv efectuat pe 500 de pacienți chirurgicali din UTI a descoperit că colonizarea a fost un factor de risc pentru infecția postoperatorie cu MRSA, pacienții colonizați cu MRSA au dezvoltat infecții aproape de două ori mai repede decât cei necolonizați [225].

S-a demonstrat că aproximativ o treime din populația generală poate fi colonizată de *Staphylococcus aureus* [226]. Nou-născuții devin colonizatori de *Staphylococcus aureus* datorită trecerii prin canalul nașterii, alăptării, contactului cu oamenii și mediul înconjurător [227, 228]. Într-un studiu longitudinal, ratele de colonizare cu *Staphylococcus aureus* au fost raportate la 40–50% nou-născuți în primele 8 săptămâni de viață, urmate de o scădere treptată până la aproximativ 20% la vârsta de 6 luni [227]. Aproximativ 1 din 5 nou-născuți colonizați cu MRSA pot dezvolta o infecție [229, 230], ceea ce corespunde unui risc relativ de 24,2 (IC 95% 8,9-66,0) comparativ cu nou-născuții necolonizați [231]. Prematuritatea s-a dovedit a fi principalul factor de risc pentru colonizarea cu MRSA precum și a infecțiilor ulterioare [229]. Alți factori de risc pentru infecțiile cu MRS caracteristici maternităților includ spitalizarea prelungită, supraaglomerarea în secțiile neonatale, utilizarea pe termen lung a suportului respirator, catetere intravasculare, antibiotice și nutriție parenterală totală, precum și proceduri chirurgicale [232, 233]. Timpul mediu dintre colonizarea cu MRSA și debutul infecției poate varia de la 4 la 9 zile [234].

Prin urmare, decolonizarea poate preveni infecțiile cu MRSA prin eliminarea rezervorului de bacterii [235].

Recunoașterea și izolarea persoanelor colonizate sau infectate cu MRS este recomandat pentru a reduce la minimum răspândirea MRS în spitale. Societatea Epidemiologilor din America recomandă efectuarea culturilor de supraveghere la momentul internării în spital pentru pacienții cu risc ridicat de transport a MRSA [236].

Multiple studii au arătat că efectuarea culturilor de supraveghere cu scop de a izola/grupa pacienții purtători de MRSA într-o unitate spitalicească, reduce riscul de contaminare a altor

pacienți (direct sau prin intermediul personalului medical), prin utilizarea precauțiilor de îngrijire a acestora [237, 238, 239].

Creșterea prevalenței infecțiilor severe dar și a portajului cu tulpini rezistente sau multi-rezistente impune reducerea utilizării nejustificate a antibioticelor și utilizarea unor protocoale de supraveghere a rezistenței cu scopul de prelungire a duratei de viață a antibioticelor aflate în uz.

Au existat multe dezbateri despre cum să prevenim și să controlăm cel mai bine transmisia MRS. Consensul general este că utilizarea mai adecvată și mai prudentă a antibioticelor ar ajuta la abordarea creșterii bacteriilor rezistente [240, 241]. Este de asemenea recunoscut faptul că procedurile de prevenire și control al infecțiilor au un rol important în prevenirea și controlul transmiterii MRSA [242, 243].

Primele linii directe pentru controlul infecțiilor cu *Staphylococcus* rezistent la metilicilină în spitalele din Marea Britanie au fost publicate de un grup de lucru comun al Societății Britanice pentru chimioterapie antimicrobiană și Societatea de infecții spitalicești în 1986 [244] și 1990 [245], împreună cu Asociația Asistenților de Control al Infecției în 1998 [246]. Odată cu creșterea interesului public, precum și cu apariția tulpinilor de *Staphylococcus aureus* rezistente la glicopeptide și la noilor medicamente, inclusiv linezolid și teicoplanină, Comitetul consultativ de specialitate al Sănătății pentru Rezistența la Antimicrobiene (SACAR) a cerut celor trei societăți să revizuiască liniile directe acordând un accent sporit profilaxiei și terapiei infecțiilor cu MRSA; diagnosticului de laborator și testării susceptibilității MRSA; precum și prevenirii și controlul infecțiilor cu MRSA în Marea Britanie. Respectiv au fost elaborate ghiduri de prevenire și control a *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent în unitățile sanitare, autentice pentru toate setările de asistență medicală. Pentru controlul și prevenirea infecțiilor cu MRSA au fost recomandate un șir de precauții ce includ:

1. Bariere: de exemplu, izolarea pacientului, precauții de barieră și screening.
2. Piele: igiena mâinilor, decontaminarea pielii, curățarea și antisepsia.
3. Mediu: decontaminare și dezinfectare, rolul mediului și echipamentelor în transmiterea MRSA.

Precauțiile de barieră includ separarea pacienților colonizați sau infectați cu MRSA. Aceasta poate fi într-o cameră single sau într-o cameră comună cu alți pacienți (cohorting pacient) care sunt de asemenea colonizați sau infectați cu MRSA. De asemenea, se recomandă, dacă este posibil, personalul desemnat îngrijirii pacienților cu MRSA să se limiteze doar la îngrijirea pacienților cu MRSA, pentru a evita transmiterea ulterioară către alți pacienți necolonizați/neinfectați. Precauțiile de barieră includ deasemenea utilizarea mănușilor de unică folosință la îngrijirea pacienților, care ar trebui schimbate între pacienți. Purtarea echipamentului

de protecție special, recomandat pentru a proteja pielea și hainele lucrătorilor medicali, împotriva contaminărilor cu MRSA.

Se recomandă deasemenea screening-ul personalului și al pacienților printr-o serie de tehnici microbiologice, în special în situațiile de focar. Utilizarea culturilor de supraveghere activă implică depistarea pacienților în momentul internării în spital pentru a identifica purtătorii MRSA (transportatori prevalenți), urmată de screeningul periodic pentru a identifica pacienții care dobândesc MRSA în timpul șederii în spital (cazuri incidente). Numeroase studii au demonstrat că punerea în aplicare a culturilor de supraveghere activă a MRS și măsurile de izolare au făcut posibilă reducerea semnificativă a colonizării și infecției pacientului, în timp ce au existat rapoarte privind o creștere treptată a prevalenței MRSA în acele spitale care nu aplică un program activ de supraveghere [247, 248, 249, 250, 251]. Detaliile cu privire la pacienții supuși screeningului vor fi determinate local de echipa de control al infecției intraspitalicești și discutate cu echipele clinice corespunzătoare iar ulterior avizate de structura relevantă de management al spitalului. Acestea vor fi influențate de prevalența locală a MRSA în spitalul și unitatea în cauză, motivul internării pacientului, starea de risc a unității la care este internat și probabilitatea ca pacientul să aibă MRSA. Toți pacienții care prezintă un risc ridicat pentru transportul MRSA trebuie analizați la momentul internării, cu excepția cazurilor în care sunt primiți direct în instalații de izolare, și la necesitate în funcție de indicațiile clinice și epidemiologice li se va efectua decontaminarea.

Karchmer et al. au estimat că costul supravegherii active și al izolării pacienților colonizați și infectați de MRSA a fost de 19-27 de ori mai mic decât cel atribuit bacteriemiei MRSA ca urmare a unui focar necontrolat [252].

Contaminarea manuală a personalului medical reprezintă unul dintre principalele mecanisme de transmitere a diferiților agenți bacterieni de la medic la pacient, iar mai apoi de la pacient la pacient, inclusiv a infecțiilor cu MRSA. În numeroase studii, MRSA și alte microorganisme multi-rezistente, au fost izolate atât de pe mâini, cât și de pe mănuși, șorțuri și alte instrumente utilizate de personalul sanitar implicat în îngrijirea pacienților infectați sau colonizați de acești agenți [253, 254]. Devine et al. au raportat izolarea MRSA de pe tastaturile calculatorului utilizate doar de medici [255], în timp ce Boyce et al. au găsit o incidență de contaminare de 42% a mănușilor utilizate de asistenții medicali care nu au avut contact direct cu pacientul, dar care au atins suprafețele din camera unui pacient infectat cu MRSA [256] .

În literatura de specialitate a fost, de asemenea, frecvent raportată contaminarea îmbrăcămintei personalului medical ca factor în transmiterea agenților patogeni de la pacient la pacient. Boyce et al. au raportat o incidență de 40% și 69% de contaminare a șorțurilor albe, ca

urmare a îngrijirii pacienților colonizați cu MRSA. În 27% din cazuri, contaminarea a fost transmisă în continuare pe mâinile personalului medical [257].

Au fost raportate instrumente utilizate în îngrijirea zilnică a pacienților, cum ar fi termometre, fonendoscopuri și otoscopuri, ca vectori în transmiterea agenților patogeni precum MRSA și a altor bacterii multirezistente între pacienți, atât prin contact direct pacient-instrument, și indirect, prin contactul cu mâinile personalului medical [258]. În plus, și noile tehnologii de comunicare pot fi ușor contaminate cu MRSA și pot avea un impact asupra contaminării încrucișate [259].

La fel cum echipamentele utilizate în gestionarea pacienților pot fi contaminate cu MRSA, încăperile pacienților și obiectele amplasate în acestea pot acționa, de asemenea, ca rezervoare pentru transmiterea agenților rezistenți, precum MRSA. MRSA a fost izolat de pe o gamă largă de obiecte, cum ar fi mobilier, podele și ustensile de curățare [260]. Este important de subliniat că MRSA poate rămâne pe diverse suprafețe săptămâni și chiar luni, crescând astfel riscul de transmitere [261].

Controlul eficient al MRSA se bazează pe un grup de măsuri, de la respectarea fermă a principiilor de bază al controlului infecției (cum ar fi igiena mâinilor), până la identificarea precoce și izolarea pacienților colonizați sau infectați cu MRSA, precum și decolonizarea în situații specifice. Acest set de măsuri, aplicat agresiv, a făcut posibil ca țări precum Danemarca și Țările de Jos să aibă cele mai mici rate la nivel mondial de infecții nosocomiale cauzate de MRSA [12, 13].

2. MATERIAL ȘI METODĂ DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a lotului de investigație

Cercetările descrise în lucrare au fost efectuate în baza studiului epidemiologic descriptiv retrospectiv incluzând rezultatele 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, Strășeni) 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 instituțiile medicale 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 instituțiilor medicale din 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) [264, 265].

Izolarea tulpinilor de stafilococ și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice a fost efectuată prin metoda clasică (descrisă de către Galețchi P. și coaut. (1997); Buiuc D. (2009)), cât și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux) [65, 262, 263, 264, 265].

Testarea la antibiotice a tulpinilor izolate a fost realizată prin metoda calitativă difuzimetrică Kirby-Bauer, cu utilizarea discurilor de antibiotice, cât și prin metoda cantitativă, metoda diluțiilor, folosită în sistemul automat VITEK 2 Compact (bioMérieux).

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. Exponenții în lotul de bază au constituit pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la MRS, iar în lotul control pacienții cu investigații bacteriologice pozitive la MSS. În studiu au fost incluși toți pacienții cu septicemii, cu ulcere trofice și inflamații distrucții pulmonare de la care au fost izolate tulpini de stafilococ, 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.

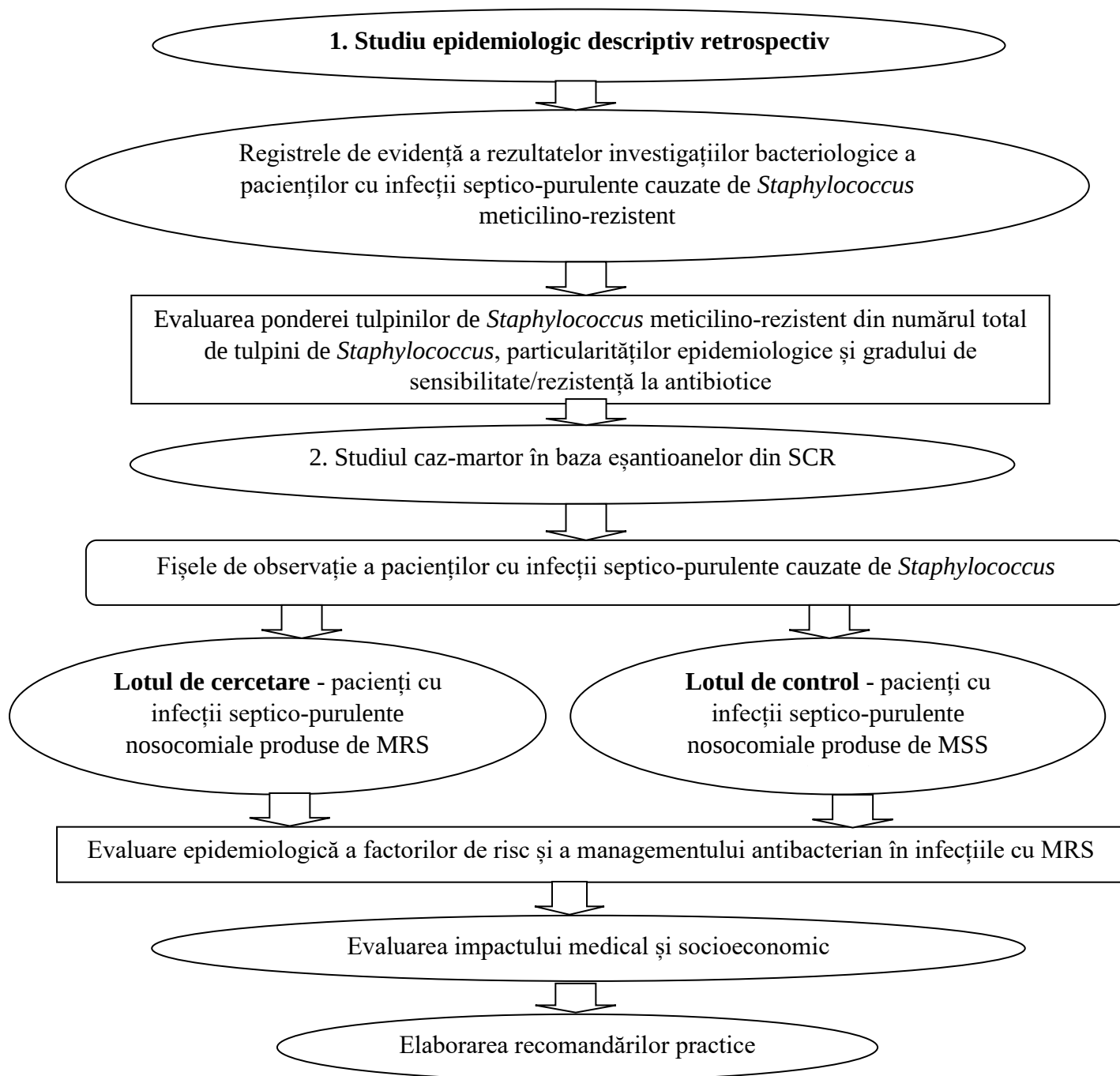


Figura 1. Design-ul cercetării

2.2. Metodele de cercetare aplicate în studiu

Metodele microbiologice

Izolarea tulpinilor de stafilococ și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice în cadrul laboratoarelor bacteriologice incluse în studiu a fost efectuată prin metoda clasică (descrișă de către Galețchi P și coaut. (1997); Buiuc D (2009)), cât și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux) [65, 262, 263].

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 și incubate timp de 24 ore la temperatura +37°C. Cultura pură a fost verificată microscopic, iar mai apoi supusă testelor de identificare la coagulază și fermentarea manitei în condiții anaerobe, cu scop de a separa tulpinile de stafilococ coagulazo-pozitive de cele coagulazo-negative. Pentru identificarea speciei de stafilococ și ulterior testarea sensibilității/rezistenței față de antibiotice, s-a ales metoda clasică sau sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux), cea din urmă oferind date mult mai rapide în comparație cu metoda clasică [65, 262, 263].

Testarea la antibiotice a tulpinilor izolate a fost realizată prin metoda calitativă difuzimetrică Kirby-Bauer, cu utilizarea discurilor de antibiotice, cât și prin metoda cantitativă, metoda diluțiilor, folosită în sistemul automat VITEK 2 Compact (bioMérieux).

- Antibiotograma difuzimetrică calitativă (metoda Kirby-Bauer).

„Această metodă se bazează pe două fenomene care se produc concomitent: difuzarea antibioticului și creșterea bacteriei. 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. Pentru toți pașii antibiogramei (pentru prepararea inoculului, inocularea plăcilor Petri, alegerea și aranjarea discurilor de testare, temperatura și timpul de incubare) și interpretarea rezultatelor s-au utilizat tehnicile standard propuse de CLSI și EUCAST. Discurile din hârtie, impregnate cu o concentrație prestabilită de agent antimicrobian sunt depozitate pe suprafața unui mediu propice, care a fost anterior inoculat cu un inocul calibrat format din cultură pură și proaspătă din tulpina bacteriană de testat. După incubare, plăcile Petri sunt examinate și sunt măsurate zonele de inhibiție din jurul discurilor și comparate cu valorile de referință pentru agenții antimicrobieni testați, pentru a determina categoria clinică a susceptibilității (rezistent, intermediar, sensibil). Diametrul zonei de inhibiție este proporțional cu susceptibilitatea tulpinii bacteriene testate, în conformitate cu ghidurile actuale (CLSI, EUCAST)” [264, 265, 266].

- Antibiograma cantitativă: metoda diluțiilor.

„Metoda este folosită în sistemul automat VITEK 2 Compact (bioMérieux), care permite identificarea bacteriană și testarea sensibilității la antibiotice. Pentru 95% din bacteriile uzuale, identificarea se realizează în 5-6 ore, iar antibiograma pentru 80% din bacteriile uzuale se realizează în 7-8 ore. Sistemul VITEK 2 Compact permite de a detecta o serie de fenotipuri de rezistență a microorganismelor, de exemplu: ESBL (Beta-lactamazele cu spectru larg), MRSA, Screening pentru VRSA (*Staphylococcus aureus* rezistent la vancomicină), rezistență indusă la clindamicină, etc”[263].

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 ponderii, 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 V în „Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (2020) [267].

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. Colectarea datelor din fișele de observație a pacienților s-a efectuat conform anchetei (anexa 1).

Construirea eșantioanelor/grupurilor (de lucru) a fost efectuată conform metodei descrise în „Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (2020) [267], procedeul de eșantionare fiind unul subiectiv (prin evaluare), exponenții constituind în lotul de bază pacienții cu MRS, iar în lotul control pacienții cu MSS.

Întrucât în cadrul studiului epidemiologic observațional descriptiv efectuat a fost determinată o pondere ridicată a tulpinilor de MRS izolate din sânge, la fel fiind înregistrate și

ponderi ridicate de ISP cu MRS în secțiile de chirurgie toracală, precum și o frecvență destul de înaltă de izolare a tulpinilor de MRS din ulcerele trofice, au fost create grupuri de lucru din aceste populații de pacienți.

Volumul eșantionului total de lucru a fost apreciat prin aplicarea formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:}$$

P_0 – proporția pacienților cu MRS conform datelor bibliografice.

Conform datelor bibliografice [15, 125, 268], este cunoscut faptul că ponderea MRSA din numărul total de tulpini de *S. aureus* izolate, în unele țări Europene constituie 50,0%, Federația Rusă atestă o pondere de 24,9% a tulpinilor de MRSA, iar în cazul stafilococilor coagulonegativi, tulpinile de *S. epidermidis* manifestă în 70,0% rezistență la meticilină. Valoarea medie a fenomenului este de 51,2%. $P_0 = 51,2\%$ sau $P_0 = 0,51$.

P_1 – proporția pacienților cu MRS în lotul de cercetare este apreciată prin următoarea formulă: $P_1 = P_0 RP / [1 + P_0(RP - 1)]$, unde RP se specifică de cercetător și este egal cu 2.

$$P_1 = P_0 RP / [1 + P_0(RP - 1)] = 0,67$$

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,59$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când α , – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$.

Z_{β} – valoarea tabelară. Când β , – puterea statistică a comparației este de 80,0, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$

f – proporția subiecților care pot să abandoneze studiul din motive diferite

$$q = 1 / (1 - f), f = 10,0\% (0,1).$$

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1 - 0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,59(1 - 0,59)}{(0,51 - 0,67)^2} = 169$$

Pentru cercetare au fost create două loturi:

- ✓ Lotul de cercetare (L_1) trebuie să includă nu mai puțin de 169 pacienți cu investigații bacteriologice pozitive la MRS.
- ✓ Lotul control (L_0) trebuie să includă nu mai puțin de 169 de pacienți, dar cu investigații bacteriologice pozitive la MSS.

Metode 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 IMB SPSS Statistics 22.

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

Pentru determinarea particularităților epidemiologice, ponderii rezistenței tulpinilor de MRS față de antibiotice precum și pentru determinarea factorilor de risc și a impactului socio-economic au fost calculați indicii extensivi. **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 [267]:

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

Intervalul de încredere cu probabilitatea de 95% a fost determinat 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:

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

Determinarea riscului a fost efectuat în baza calcului **raportului cotelor (odds ratio)**, prin următoarele formule:

a) Cota (odss) expunerii printre cazuri:

$$\frac{\text{Proporția de cazuri expuse}}{\text{Proporția de cazuri neexpuse}}$$

b) Cota (odss) expunerii printre martori:

$$\frac{\text{Proporția de martori expuși}}{\text{Proporția de martori neexpuși}}$$

c) Raportul cotelor (șanselor) (odss ratio (OR):

$$\frac{\text{Cota expunerii printre cazuri}}{\text{Cota expunerii printre martori}}$$

Raportul cotelor (OR) aproximează riscul relativ și a fost calculat prin raportul produselor încrucișate după tabelele 2x2.

Interpretarea rezultatelor conform Odds ratio (OR):

- $OR > 1$ – factor de risc;

Valori peste 1, arată o tendință de corelație între expunere și boală, corelație care este considerată de obicei ca fiind CAUZALĂ.

- $OR = 1$ – factor indiferent;

Valori apropiate de 1, arată cote asemănătoare, cea ce înseamnă că expunerea nu influențează prezența bolii.

- $OR < 1$ – factor de protecție;

Valori sub 1 arată tot o corelație, dar în acest caz, expunerea este considerată un factor de protecție.

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

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

3.1.1. Ponderea generală prin ISP cu MRS din totalul de tulpini de *Staphylococcus*

Incidența tulpinilor de *Staphylococcus* în structura etiologică a ISP în instituțiile medico-sanitare multiprofil conform rezultatelor studiului, constituie – 24,15%.

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 – metilino-rezistența determinată conform rezistenței față de oxacilină

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

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% (95 IC 91,6-92,5), au fost testate la sensibilitate/rezistență față de oxacilină/cefoxitină. În rezultat s-a constatat că, ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în instituțiile multiprofil constituie în medie 40,5% (95 IC 39,6-41,4).

Din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate din staționarul nr.2 și testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticul oxacilină/cefoxitină, 41,0% (95 IC 39,7-42,5) s-au dovedit a fi rezistente (MRS). Deși în cadrul staționarului nr.1 numărul de tulpini de stafilococ izolate și testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticul oxacilină/cefoxitină a fost mai mare (n=5940) în comparație cu cel din staționarul nr.2 (n=4921), ponderea tulpinilor rezistente la oxacilină/cefoxitină constituie – 40,0 % (95 IC 38,7-41,2) (tabelul 1).

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

Anul	Staționar nr 1			Staționar nr 2			Total		
	testate oxa/ cef	rezistente (MRS)		testate oxa/ cef	rezistente (MRS)		testate oxa/ cef	rezistente (MRS)	
	abs	abs	% (95% IC)	abs	abs	% (95% IC)	abs	abs	% (95% IC)
2014	1601	341	21,3 (19,3-23,3)	954	416	43,6 (40,4-46,8)	2555	757	29,6 (27,9-31,4)
2015	1505	597	39,7 (37,2-42,2)	985	374	37,9 (34,9-41,1)	2490	971	38,9 (37,1-40,9)
2016	995	359	36,1 (33,1-39,2)	170	68	40,0 (32,6-47,8)	1165	427	36,7 (33,9-39,4)
2017	713	306	42,9 (39,2-46,6)	863	367	42,5 (39,2-45,9)	1576	673	42,7 (40,2-45,2)
2018	438	297	67,8 (63,2-72,2)	1077	400	37,1 (34,2-40,1)	1515	697	46,0 (43,4-48,6)
2019	688	475	69,0 (65,4-72,4)	872	397	45,5 (42,2-48,9)	1560	872	55,9 (53,4-58,4)
Total	5940	2375	40,0 (38,7-41,2)	4921	2022	41,0 (39,7-42,3)	10 861	4397	40,5 (39,6-41,4)

Nota: oxa – oxacilina, cef – cefoxitina

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 (tabelul 2, figura 2).

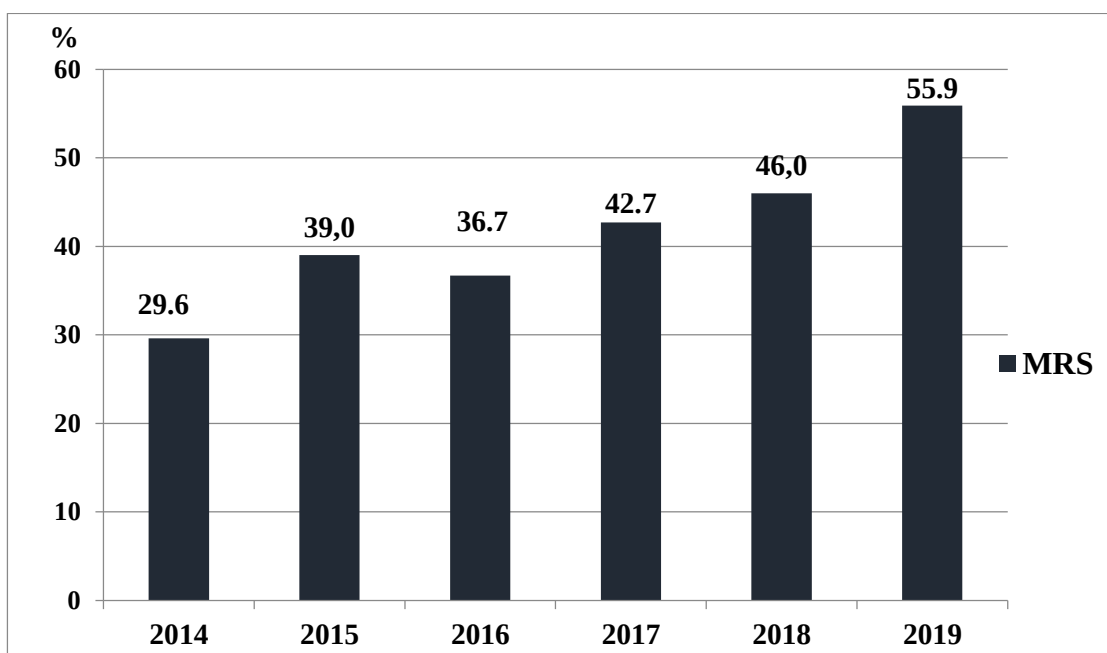


Figura 2. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* în dinamica multianuală

3.1.2. Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în funcție de specia stafilococului

În rezultatul studiului s-a constatat ca posibilitatea obținerii rezistenței față de metilina (oxacilina, cefoxitina) este caracteristică atât pentru stafilococi coagulazo-pozitivi cât și pentru stafilococi coagulazo-negativi. Totodată, analiza ponderii tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în funcție de specia stafilococului a constatat niveluri diferite de sensibilitate/rezistență (tabelul 3, figura 3).

Tabelul 3. Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent izolate de la pacienții cu ISP în staționările multiprofil, în funcție de specia stafilococului, anii 2014-2019

Specia stafilococului	Tulpini testate la oxacilina/cefotitina			rezistente (MRS)					
	total	st. nr.1	st. nr.2	total		st. nr.1		st. nr.2	
		abs	abs	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
<i>S. aureus</i>	5410	2808	2602	1149	21,2 (20,2-22,4)	530	18,9 (17,4-20,4)	619	23,8 (22,2-25,5)
<i>S. haemolyticus</i>	2748	1769	979	1576	57,2 (55,5-59,2)	984	55,6 (53,3-57,9)	592	60,5 (57,3-63,5)
<i>S. epidermidis</i>	1888	808	1080	1219	64,6 (62,4-66,7)	537	66,5 (63,1-69,7)	682	63,1 (60,2-66,0)
<i>S. saprophyticus</i>	599	364	235	293	48,9 (44,8-53,0)	185	50,8 (45,6-56,1)	108	45,9 (39,5-52,6)
<i>S. hominis</i>	120	110	10	99	82,5 (75,5-88,8)	91	82,7 (74,3-89,3)	8	80,0 (44,4-97,5)
Altele	96	81	15	61	63,5 (53,1-73,1)	48	59,3 (47,8-70,1)	13	86,7 (59,5-98,3)

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

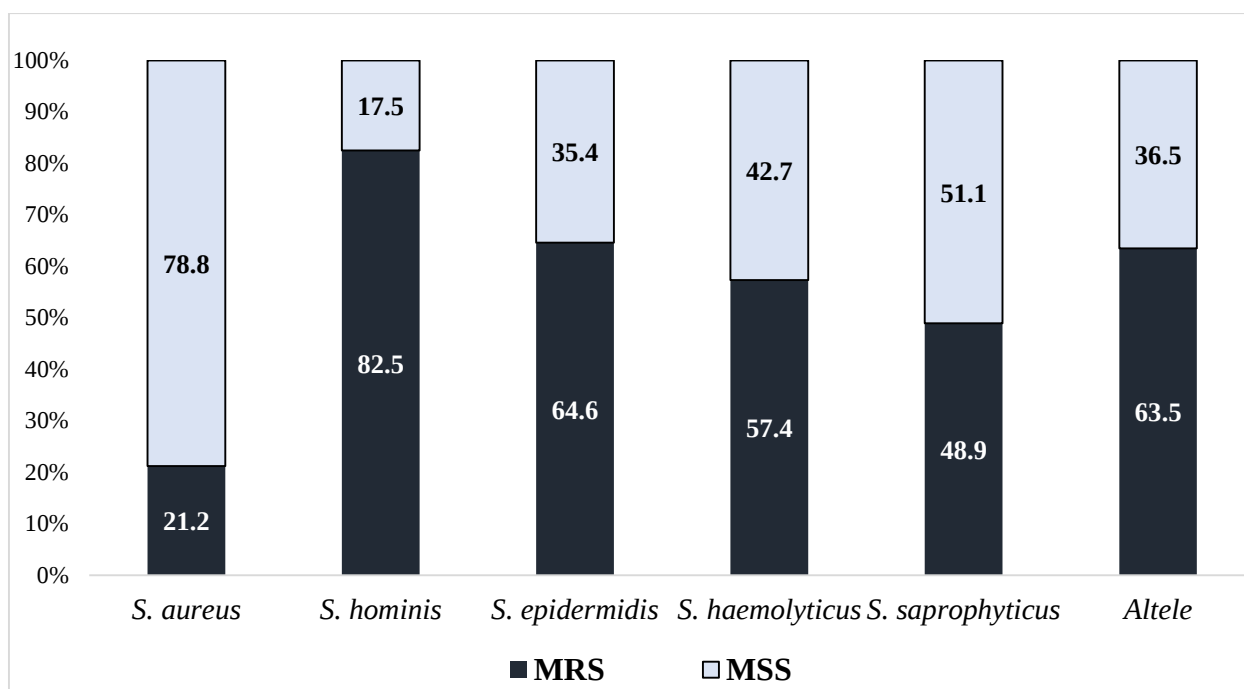


Figura 3. **Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în staționarele multiprofil, în funcție de specia stafilococului**

Așadar, deși stafilococul coagulazo-pozitiv (*S. aureus*) este mai frecvent întâlnit în patologia septico-purulentă umană, ponderea tulpinilor de *S. aureus* rezistente la metilina (MRSA) din numărul total de tulpini de stafilococi metilino-rezistenți este mai scăzută (26,1% (95% IC 24,8-27,5)), în comparație cu cel al speciilor de stafilococi coagulazo-negativi rezistente la metilina (73,9% (95% IC 72,5-75,2)).

3.1.3. Rata tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în funcție de profilul secției

Nivelul de răspândire a MRS variază și în funcție de profilul secției. În cadrul staționarului nr. 1 ponderea tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP predomină în departamentul de terapie – 36,7% (95% IC 34,0-39,4), departamentul chirurgie – 32,2% (95% IC 29,7-34,9) și departamentul de anesteziologie, reanimare și terapie intensivă – 23,6% (95% IC 21,3-26,1) (tabelul 4); în cadrul staționarului nr. 2 o pondere crescută de tulpini de MRS s-a atestat la pacienții din departamentele de: ortopedie și traumatologie – 49,4% (95% IC 46,4-52,5), chirurgie – 34,9% (95% IC 32,1-37,9), anestezie și terapie intensivă – 12,6% (95% IC 10,7-14,8) (tabelul 5). Totodată, menționăm faptul că, 21,1% (95% IC 19,1-23,2) (st. nr. 1) și 7,2% (95% IC 5,7-8,8) (st. nr. 2) din tulpinile de MRS au fost izolate de la pacienții cu tratament ambulatoriu (tabelul 4, tabelul 5).

**Tabelul 4. Distribuția tulpinilor de MRS în staționarul nr. 1
în funcție de profilul secției**

Departament	Secția	Cazuri înregistrate	
		abs	% din total secții (95% IC)
Departamentul chirurgie	hemodializă și transplant renal	21	1,7 (1,0-2,5)
	ORL	75	6,0 (4,7-7,4)
	oftalmologie	9	0,7 (0,3-1,4)
	urologie	16	1,3 (0,7-2,1)
	neurochirurgie	8	0,6 (0,2-1,3)
	chirurgie septică	88	7,00(5,7-8,6)
	chirurgie generală	92	7,3 (5,9-8,9)
	chirurgie colorectală	28	2,2 (1,5-3,2))
	chirurgie hepatobiliopancreatică	32	2,5 (1,7-3,6)
	chirurgie vasculară	10	0,8 (0,4-1,5))
	chirurgie viscerală, abdominală și endocrină	26	2,1 (1,4-3,0)
total		405	32,2 (29,7-34,9)
Departamentul anestezie și terapie intensivă	total secții	297	23,6 (21,3-26,1)
total		297	23,6 (21,3-26,1)
Departamentul terapie	terapie generală cu alergologie	164	13,1 (11,2-15,1)
	endocrinologie	19	1,5 (0,9-2,4)
	gastroenterologie	10	0,8 (0,4-1,5)
	hepatologie	109	8,7 (7,2-10,4)
	artrologie/reumatologie	103	8,20(6,7-9,9))
	nefrologie	56	4,5 (3,4-3,5)
total		461	36,7 (34,0-39,4)
Departament chirurgie cardiovasculară și toracică	chirurgie toracală	73	5,8 (4,6-7,3)
	chirurgie cardiacă	12	0,9 (0,5-1,7)
	chirurgia malformațiilor cardiace	8	0,6 (0,3-1,3)
total		93	7,4 (6,0-9,0)
Total secții spital		1256	78,9 (76,7-80,7)
Departamentul management sanitar	secția consultativ-policlinică	336	21,1 (19,1-23,2)
total		336	21,1 (19,1-23,2)
Total		1592	100,0

Ponderile ridicate a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții aflați la tratament în secțiile chirurgie, anesteziologie, reanimare și terapie intensivă, traumatologie și ortopedie demonstrează situația epidemiogenă nefavorabilă la zi în aceste secții.

**Tabelul 5. Distribuția tulpinilor de MRS în staționarul nr. 2
în funcție de profilul secției**

Departament	Secția	Cazuri înregistrate	
		abs	% din total secții (95% IC)
Departamentul ortopedie și traumatologie	traumatologie	459	43,2 (40,2-46,3)
	ortopedie	57	5,4 (40,1-69,0)
	microchirurgie	5	0,5 (1,5-10,1)
	chirurgie spinală	4	0,37 (1,0-9,6)
total		525	49,4 (46,4-52,5)
Departamentul anestezie și terapie intensivă	terapie intensivă	40	3,8 (2,70-5,1)
	reanimare	88	8,3 (6,7-10,1)
	hemodializă	6	0,6 (0,2-1,2)
total		134	12,6 (10,7-14,8)
Departamentul chirurgie	trauma asociate	5	0,5 (0,1-1,1)
	ginecologie	40	3,8 (2,7-5,1)
	urologie	5	0,5 (0,1-1,1)
	chirurgie	321	30,2 (27,5-33,1)
total		371	34,9 (32,1-37,9)
Departamentul neurochirurgie	neurochirurgie	10	0,9 (0,5-1,7)
	oftalmologie	2	0,2 (0,02-0,7)
	ORL	12	1,1 (0,6-2,0)
total		24	2,3 (1,5-3,3)
Departamentul neurologie	boli cerebrovasculare	8	0,8 (0,3-1,5)
total		8	0,8 (0,3-1,5)
Total secții spital		1062	92,8 (91,2-94,3)
Ambulator	ambulator	82	7,2 (5,7-8,8)
total		82	7,2 (5,7-8,8)
Total		1144	100,0

3.1.4. Rata tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în dependență de materialul patologic examinat

Tulpinile de MRS au fost izolate din diverse materiale patologice, cu o pondere mai mare din prelevatele plăgilor infectate – 45,0% (95% IC 43,0-46,9), sânge – 15,1% (95% IC 13,8-16,6), prelevat nozofaringian/spută – 14,7% (95% IC 13,4-16,2), bilă – 6,6% (95% IC 5,7-7,7) și în număr mai mic în cazul altor materiale patologice (frotiu – conjunctival, vaginal, auricular, de pe piele; lichid – pleural, ascitic, sinovial, din dren, LCR; urina, mase fecale) (tabelul 6).

Tabelul 6. Ponderea tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil, în funcție de materialul examinat

Materialul examinat	Staționar nr. 1		Staționar nr. 2		Total	
	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
Prelevat nazofaringian/sputa	335	21,8 (19,8-24,0)	35	3,6 (2,5-4,9)	370	14,7 (13,4-16,2)
Sânge	318	20,7 (18,7-22,8)	62	6,3 (4,9-8,0)	380	15,1 (13,8-16,6)
Bila	166	10,8 (9,3-12,4)	0	0,0 (0,0-0,4)	166	6,6 (5,7-7,7)
Secret prostatic	40	2,6 (1,9-3,6)	24	2,5 (1,6-3,6)	64	2,5 (1,9-2,2)
Urina	85	5,5 (4,4-6,8)	7	0,7 (0,2-1,5)	92	3,7 (2,9-4,4)
Frotiu conjunctival	12	0,8 (0,4-1,3)	3	0,3 (0,06-0,8)	15	0,6 (0,3-0,9)
Frotiu vaginal	14	0,9 (0,4-1,5)	28	2,9 (1,9-4,1)	42	1,7 (1,2-2,2)
Frotiu auricular	106	6,9 (5,7-8,3)	1	0,1 (0-0,5)	107	4,3 (3,5-5,1)
Prelevat din plagă	384	25,0 (22,9-27,2)	746	76,4 (73,6-78,9)	1130	45,0 (43,0-46,9)
Lichid pleural	21	1,4 (0,8-2,0)	9	0,9 (0,04-0,2)	30	1,2 (0,8-1,7)
Lichid ascitic	5	0,3 (0,1-0,7)	0	0,0 (0,0-0,4)	5	0,2 (0,06-0,4)
Lichid sinovial	11	0,7 (0,3-1,2)	0	0,0 (0,0-0,4)	11	0,4 (0,2-0,7)
Lichid din dren	25	1,6 (1,1-2,4)	54	5,5 (4,1-7,1)	79	3,1 (2,4-3,9)
Altele	12	0,8 (0,4-1,4)	8	0,8 (0,3-1,6)	20	0,8 (0,4-1,2)
Total	1534	100,0	977	100,0	2511	100,0

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) (tabelul 7, figura 4).

Tabelul 7. Rata tulpinilor de stafilococ metilino-rezistent în diferite substraturi biologice, SCR, anii 2014-2015

Materialul patologic	Specia stafilococului												Total		
	S. aureus			S. epidermidis			S. haemolyticus			S. saprophyticus					
	Total	inclusiv MRS		Total	inclusiv MRS		Total	inclusiv MRS		Total	inclusiv MRS		Total	inclusiv MRS	
		abs	% (95% IC)		abs	% (95% IC)		abs	% (95% IC)		abs	% (95% IC)		abs	% (95% IC)
Prelevate din căile respiratorii	1169	172	14,7 (17,7-16,8)	6	1	16,7 (0,4-64,1)	40	25	62,5 (45,8-77,3)	15	7	46,7 (21,3-73,4)	1230	205	16,7 (14,6-18,9)
Prelevate din tractul urogenital	39	3	7,7 (1,6-20,8)	81	17	21,0 (12,7-31,4)	324	76	23,5 (18,9-28,5)	66	21	31,8 (20,9-44,4)	510	117	22,9 (19,4-26,8)
Bilă	79	32	40,5 (29,5-52,1)	71	39	54,9 (42,7-66,8)	121	44	36,4 (27,8-45,6)	55	43	78,2 (65,0-88,2)	326	158	48,5 (42,9-54,0)
Sânge	23	10	43,5 (23,1-65,5)	75	70	93,3 (85,1-97,8)	82	56	68,3 (57,1-78,1)	21	17	80,9 (58,1-94,6)	201	153	76,1 (69,6-81,8)
Alte biosubstrate	360	33	9,2 (6,3-12,6)	169	99	58,6 (50,7-66,1)	199	77	38,7 (31,9-45,8)	109	48	44,0 (34,5-53,9)	837	257	30,7 (27,6-34,0)
Total	1670	250	15,0 (13,2-16,8)	402	266	66,1 (61,3-70,8)	766	278	36,3 (32,9-39,8)	266	136	51,1 (45,0-57,3)	3104	890	28,7 (27,1-30,3)

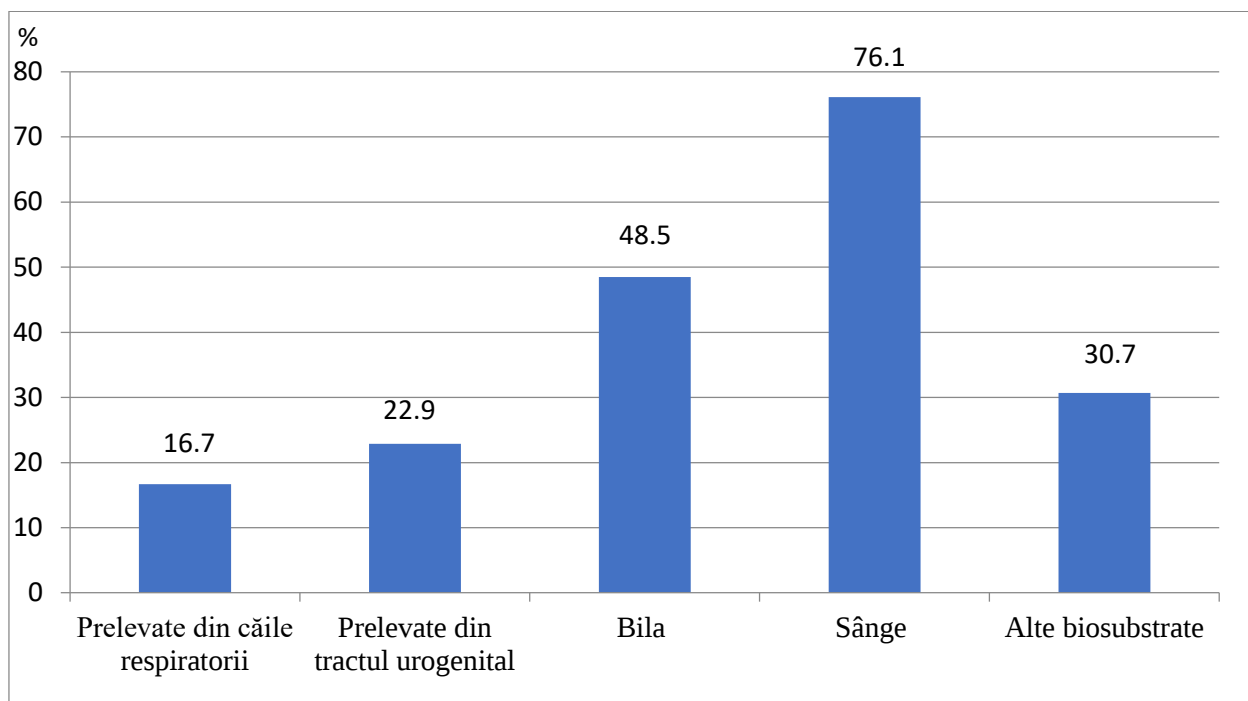


Figura 4. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate în diferite substraturi biologice în SCR, anii 2014-2015

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* metilicilino-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).

3.1.5. Asocierea tulpinilor de *Staphylococcus* metilicilino-rezistent cu alte specii de microorganisme

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 staționările 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 (figura 5).

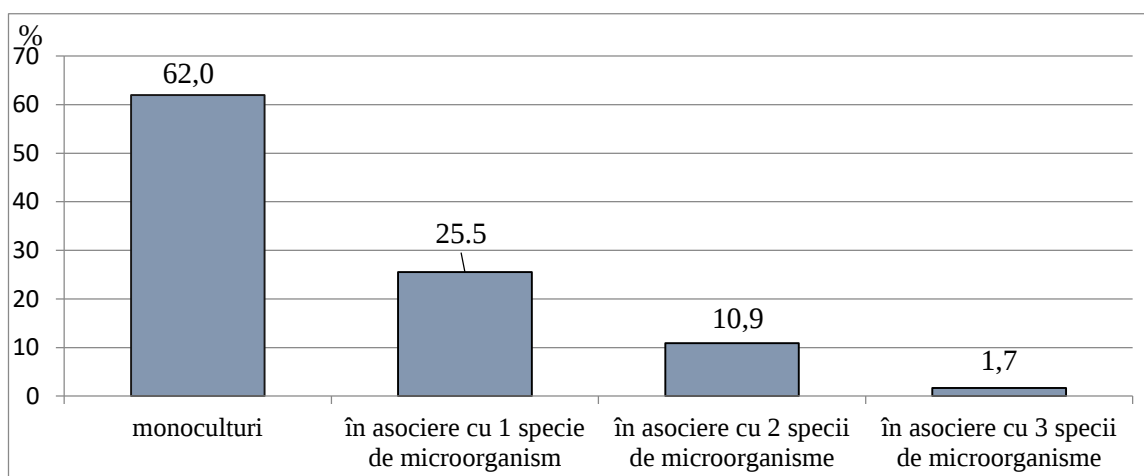


Figura 5. **Ponderea tulpinilor de MRS izolate în monoculturi și asocieri cu alte specii de microorganisme**

În componența asociațiilor cu MRS prevalează microorganismele gram-negative (48,2% 95% IC 45,6-50,8), dintre care se evidențiază *Klebsiella pneumoniae* (18,5% 95% IC 15,8-21,6), *Escherichia coli* (17,3% 95% IC 14,6-20,3), *Pseudomonas aeruginosa* (16,2% 95% IC 13,5-19,1), *Neisseria sp.* (9,1% 95% IC 7,1-11,5), *Acinetobacter spp.* (8,0% 95% IC 6,1-10,3) *Proteus mirabilis* (7,9% 95% IC 6,0-10,1), *Enterobacter aerogenes* (4,2% 95% IC 2,3-6,0). O pondere mai mică de la 0,3% (95% IC 0,03-1,0) până la 4,1% (95% IC 2,7-5,8), revenindu-le: *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Providencia stuarti*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Pantoea agglomerans*, *Burkholderia cepacia*.

Din rândul microorganismelor gram-pozitive asociate cu MRS (37,5% 95% IC 33,7-38,6) predomină *Enterococcus faecalis* (29,5% 95% IC 25,7-33,5), *Streptococcus viridans* (26,8% 95% IC 23,1-30,7), *Streptococcus grup C* (9,6% 95% IC 7,3-12,3), *Staphylococcus aureus* (MSSA) (9,6% 95% IC 7,3-12,3), *Streptococcus agalactiae* (8,3% 95% IC 6,2-10,9). O pondere mai mică, de la 0,4% (95% IC 0,04-1,3) până la 5,8% (95% IC 4,0-8,1), din grupul microorganismelor gram-pozitive constituie, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* (MSS), *Staphylococcus haemolyticus* (MSS), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* (MSS), *Staphylococcus hominis* (MSS), *K. kristinae*.

În 14,3% (95% IC 12,6-16,2) cazuri MRS se asociază cu diferite specii de fungi: *Candida albicans* (70,1% 95% IC 63,5-76,2), *Candida glabrata* (18,5% 95% IC 13,5-24,4), *Candida krusei* (9,0% 95% IC 5,5-13,7), *Candida tropicalis* (2,4% 95% IC 0,8-5,4) (tabelul 8, figura 6).

Tabelul 8. Structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP asociate cu MRS

Specia microorganismului	Staționar nr.1			Staționar nr.2			Total		
	abs	% din grup	% din totalul de tulpini	abs	% din grup	% din totalul de tulpini	abs	% din grup	% din totalul de tulpini
Microorganisme gram-negative									
<i>E. coli</i>	51	16,0	5,8	72	18,3	12,1	123	17,3	8,3
<i>K.pneumoniae</i>	54	17,0	6,2	78	19,8	13,1	132	18,6	8,9
<i>K. oxytoca</i>	13	4,1	1,5	6	1,5	1,0	19	2,7	1,3
<i>C. freundii</i>	18	5,7	2,1	5	1,7	0,8	23	3,2	1,6
<i>Neisseria sp.</i>	65	20,4	7,4	-	-	-	65	9,1	4,4
<i>P. mirabilis</i>	17	5,3	1,9	39	9,9	6,5	56	7,9	3,8
<i>P. vulgaris</i>	22	6,9	2,5	7	1,8	1,2	29	4,1	2,0
<i>P. rettgeri</i>	-	-	-	5	1,3	0,8	5	0,7	0,3
<i>P. stuarti</i>	-	-	-	5	1,3	0,8	5	0,7	0,3
<i>M. morgani</i>	2	0,6	0,2	15	3,8	2,6	17	2,4	1,2
<i>P. aeruginosa</i>	36	11,3	4,1	79	20,1	13,2	115	16,2	7,8
<i>Acinetobacter spp.</i>	13	4,1	1,5	44	11,2	7,4	57	8,0	3,9
<i>E. aerogenes</i>	21	6,6	2,4	9	2,3	1,5	30	4,2	2,0
<i>E. cloacae</i>	6	1,9	0,7	15	3,8	2,6	21	3,0	1,4
<i>B. cepacia</i>	-	-	-	2	0,5	0,3	2	0,3	0,1
<i>S. liquefaciens</i>	-	-	-	5	1,3	0,8	5	0,7	0,3
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	4	1,0	0,7	4	0,6	0,3
<i>P. agglomerans</i>	-	-	-	3	0,8	0,5	3	0,4	0,2
Total microrg.G-	318	100,0	36,2	393	100,0	65,8	711	100,0	48,2
Microorganisme gram-pozitive									
<i>K. kristinae</i>	-	-	-	2	1,2	0,3	2	0,4	0,1
<i>E. faecalis</i>	95	24,4	10,8	68	41,7	11,4	163	29,5	11,0
<i>E. faecium</i>	23	5,9	2,6	9	5,5	1,5	32	5,8	2,2
<i>S. viridans</i>	143	36,7	16,3	5	3,1	0,8	148	26,8	10,0
<i>S. agalactiae</i>	36	9,2	4,1	10	6,1	1,7	46	8,3	3,1
<i>Streptococcus grup C</i>	44	11,3	5,0	9	5,5	1,5	53	9,6	3,6
<i>S. pneumoniae</i>	11	2,8	1,3	-	-	-	11	1,9	0,7
<i>S. saprophyticus</i>	-	-	-	5	3,1	0,8	5	0,9	0,3
<i>S. haemolyticus</i>	9	2,3	1,0	9	5,5	1,5	18	3,3	1,2
<i>S. aureus</i>	17	4,4	1,9	36	22,1	6,0	53	9,6	3,6
<i>S. epidermidis</i>	12	3,1	1,4	7	4,3	1,2	19	3,4	1,3
<i>S. hominis</i>	-	-	-	3	1,8	0,5	3	0,5	0,2
Total microrg.G+	390	100,0	44,4	163	100,0	27,3	553	100,0	37,5
Fungi									
<i>C. albicans</i>	122	71,8	13,9	26	63,4	4,4	148	70,1	10,0
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	5	12,2	0,8	5	2,4	0,3
<i>C. glabrata</i>	29	17,1	3,3	10	24,4	1,7	39	18,5	2,6
<i>C. krusei</i>	19	11,2	2,2	-	-	0,0	19	9,0	1,3
Total fungi	170	100,0	19,4	41	100,0	6,7	211	100,0	14,3
Total	878		100,0	597		100,0	1475		100,0

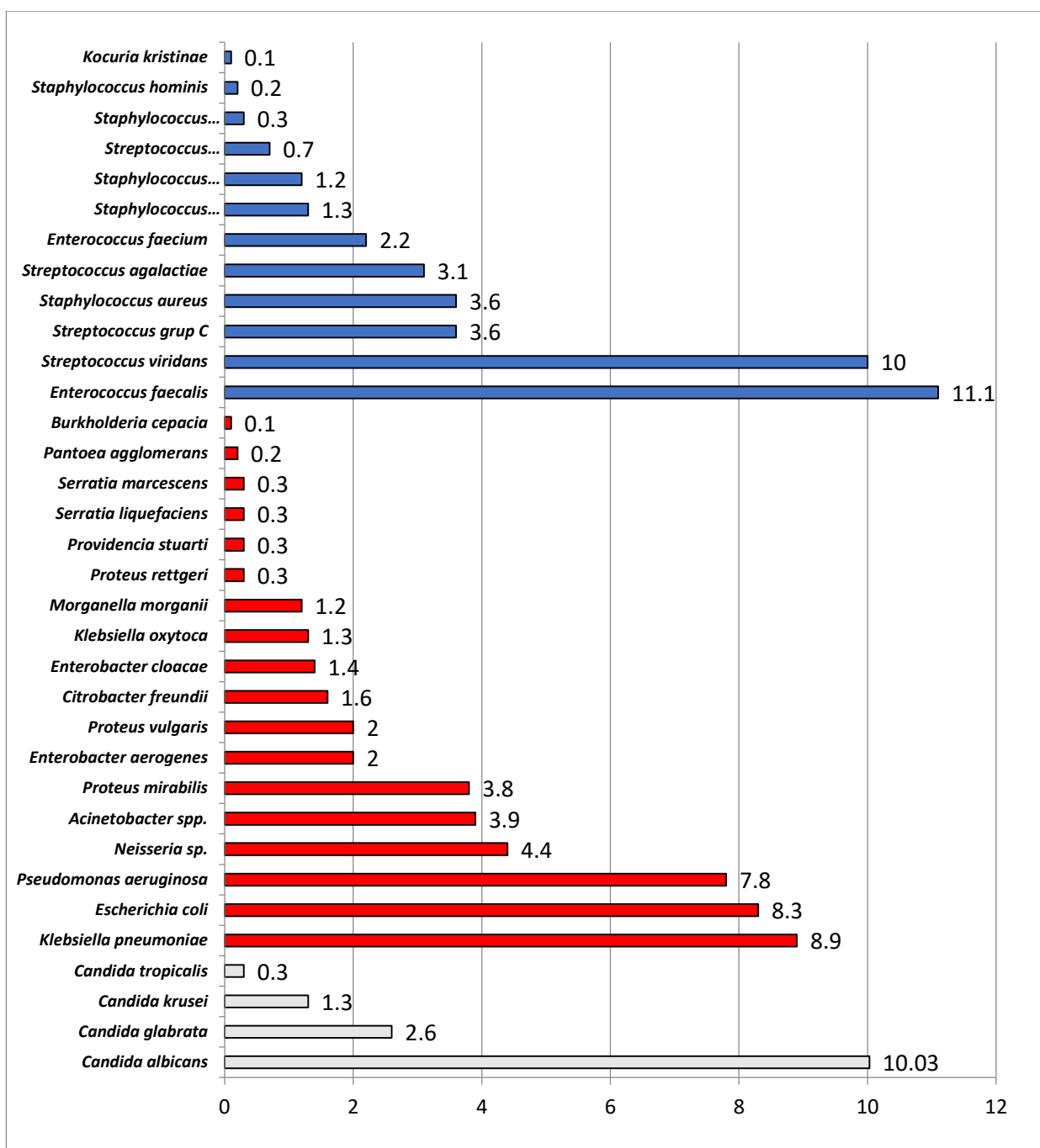


Figura 6. Ponderea speciilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP asociate cu MRS

La general, în structura asocierilor de microorganisme ca factor etiologic în infecțiile septico-purulente cu MRS predomină următoarele specii de microorganisme: *Enterococcus faecalis* (11,1% 95% IC 9,5-12,8), *Streptococcus viridans* (10,0% 95% IC 8,5-11,7), *Candida albicans* (10,0% 95% IC 8,5-11,7), *Klebsiella pneumoniae* (9,0% 95% IC 7,5-10,5), *Escherichia coli* (8,3% 95% IC 7,5-10,5), *Pseudomonas aeruginosa* (7,8% 95% IC 6,5-9,3), *Neisseria sp.* (4,4% 95% IC), *Acinetobacter spp* (3,9% 95% IC 2,9-5,0), *Proteus mirabilis* (3,8% 95% IC 2,9-4,9) (figura 6).

3.2. Răspândirea infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus* metilino-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 9. 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)

În etiologia ISP cu MRS s-au constatat atât tulpini de stafilococi coaguloso-pozitivi (*S. aureus*) – 43,5% (95% IC 34,7-52,7), cât și tulpini de stafilococi coaguloso-negativi (*S. epidermidis*), cu un grad de rezistență mai mare la oxacilină a celor din urmă – 74,1% (95% IC 67,1-80,2) (tabelul 9).

Tabelul 10. Distribuția tulpinilor de MRS în funcție de profilul secției în cadrul maternității

Profilul secțiilor	Numărul de tulpini de MRS izolate		
	abs	% din centru (95% IC)	% din totalul de tulpini (95% IC)
Centrul Perinatologic			
Reanimare și terapie intensivă a nou-născuților nr.1	1	0,9 (0,02-5,1)	0,5 (0,01-3,0)
Patologia nou-născuților nr.1	16	15,1 (8,8-23,4)	8,7 (5,1-13,7)
Patologia gravidității nr.1	12	11,3 (5,8-18,9)	6,5 (3,4-11,1)
Patologia gravidității nr.2	5	4,7 (5,8-18,9)	2,7 (0,9-6,2)
Ginecologie septică	72	67,9 (58,2-76,7)	39,1 (32,0-46,6)
Total Centrul Perinatologic	106	100,0	57,6 (50,1-64,8)
Centrul Neonatal-Pediatric			
Îngrijirea copiilor prematuri	17	21,8 (13,2-32,6)	9,2 (5,5-14,4)
Reanimare și terapie intensivă a nou-născuților nr.2	6	7,7 (2,9-16,0)	3,3 (1,2-7,0)
Patologia nou-născuților nr.2	47	60,3 (48,5-71,2)	25,5 (19,4-32,5)
Neurologie infantilă	8	10,3 (4,5-19,2)	9,2 (1,9-8,4)
Total Centrul Neonatal-Pediatric	78	100,0	42,4 (35,1-49,9)
Total	184	100,0	100,0

Menționăm faptul că, tulpinile de MRS au fost izolate atât din staționarele Centrului Perinatologic (n=106) cât și din staționarele Centrului Neonatal-Pediatric (n=78). Din numărul total de tulpini izolate în cadrul Centrului Perinatologic cele mai multe s-au dovedit a fi de la pacienții următoarelor secții: ginecologie septică – 67,9% (95% IC 58,2-76,7), patologia nou-născuților nr.1 – 15,1% (95% IC 8,8-23,4), patologia gravidității – 16,0% (95% IC 9,6-24,4). În cadrul Centrului Neonatal-Pediatric tulpinile de MRS au fost mai frecvent izolate de la pacienții din staționarele: patologia nou-născuților nr.2 – 60,3% (95% IC 48,5-71,2), îngrijirea copiilor prematuri – 21,8% (95% IC 13,2-32,6), neurologie infantilă – 10,3% (95% IC 4,5-19,2), reanimare/terapie intensivă a nou-născuților nr.2 – 7,7% (95% IC 2,9-16,0) (tabelul 10).

Tabelul 11. Ponderea materialelor patologice din care au fost decelate tulpinile de MRS din cadrul maternității

Grup	Materialul examinat	Numărul de tulpini de MRS izolate		
		abs	% din grup (95% IC)	% din total (95% IC)
Copii/nou-născuți	frotiu conjunctival	50	57,8 (48,9-70,8)	28,2 (22,7-36,9)
	frotiu ombilical	9	10,8 (5,1-19,6)	5,3 (2,4-9,8)
	frotiu de pe piele	7	9,6 (3,5-16,6)	4,7 (1,7-8,3)
	prelevat nozofaringian/spută	13	7,2 (8,6-25,3)	7,6 (4,1-12,7)
	sânge	4	4,8 (1,3-11,8)	2,4 (0,6-5,9)
Total grup		83	100,0	48,8 (41,1-56,6)
Gravide/lauze	frotiu vaginal	66	75,9 (65,5-84,4)	38,8 (31,6-46,6)
	urina	4	4,6 (1,3-11,4)	2,4 (0,6-5,1)
	plagă	10	11,5 (5,7-20,1)	5,9 (2,9-10,6)
	sânge	7	8,0 (3,3-15,9)	4,1 (1,7-8,3)
Total grup		87	100,0	51,2 (43,4-58,9)
Total		170	100,0	100,0

Tulpinile de MRS au fost izolate de la gravide/lauze – în 51,2% (95% IC 43,4-58,9), și anume din frotiu vaginal – 75,9% (95% IC 65,5-84,4), plagă – 11,5% (95% IC 5,7-20,1), sânge – 8,0% (95% IC 3,3-15,9) și urină – 4,6% (95% IC 1,3-11,4). De la nou-născuți/copii, tulpinile de MRS au fost izolate în 48,8% (95% IC 41,1-56,6), cele mai multe tulpini fiind izolate din frotiu conjunctival – 57,8% (95% IC 48,9-70,8), frotiu ombilical – 10,84% (95% IC 5,1-19,6), frotiu de pe piele – 9,63% (3,5-16,6), prelevat nazofaringian/spută – 7,2% (95% IC 8,6-25,3), sânge – 4,8% (95% IC 1,3-11,8) (tabelul 11).

Tabelul 12. **Formele clinice produse de tulpinile de MRS în maternitate**

Grup	Forma nosologică	Total		
		abs	% din grup (95% IC)	% din total (95% IC)
Copii/nou-născuți	conjunctivite	50	60,2 (48,9-70,8)	29,4 (26,7-36,9)
	omfolite	9	10,8 (5,1-19,6)	5,3 (2,4-9,8)
	pneumonii, inclusiv cu detresă respiratorie	17	20,5 (12,4-30,8)	10,0 (5,9-15,5)
	piodermite	7	8,4 (3,5-16,6)	4,1 (1,7-8,3)
Total grup		83	100,0	48,8 (41,1-56,6)
Gravide/lăuze	endometrite	34	39,1 (28,8-50,1)	20,0 (14,3-26,8)
	salpingite	16	18,4 (10,9-28,1)	9,4 (5,5-14,8)
	anexite	15	17,2 (10,0-26,8)	8,8 (5,0-14,1)
	pelvioperitonite	8	9,2 (4,1-17,3)	4,7 (2,0-9,0)
	bartolonite	4	4,6 (1,3-11,4)	2,4 (0,6-5,9)
	hematom supurat	3	3,4 (0,7-9,7)	1,8 (0,4-5,1)
	septicemii	7	8,0 (3,3-15,9)	4,1 (1,7-8,3)
Total grup		87	100,0	51,2 (43,4-58,9)
Total		170	100,0	100,0

În maternitate tulpinile de MRS au determinat următoarele forme clinice la copii/nou-născuți: conjunctivite – 60,2% (95% IC 48,9-70,8), omfolite – 10,84% (95% IC 5,1-19,6), pneumonii (cu detresă respiratorie) – 20,5% (95% IC 12,4-30,8), piodermite – 8,4% (95% IC 3,5-16,6); la gravide/lăuze: endometrite – 39,1% (95% IC 28,8-50,1), salpingite – 18,4% (95% IC 10,9-28,1), anexite – 17,24% (95% IC 10,0-26,8), pelvioperitonite – 9,2% (95% IC 4,1-17,3), bartolonite – 4,6% (95% IC 1,3-11,4), hematom supurat – 3,4% (95% IC 0,7-9,7), septicemii – 8,0% (3,3-15,9) (tabelul 12).

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

În ceea ce privește răspândirea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în instituțiile medicale din mediul rural, s-a constatat că, ponderea tulpinilor de stafilococ rezistent la metilina atinge în medie 22,4% (95% IC 19,5-25,4). Astfel, în raionul Strașeni din numărul total de tulpini de stafilococi izolate de la pacienții cu ISP tulpinile de stafilococ rezistente față de antibioticul oxacilina 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 13).

Tabelul 13. Ponderea tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din raioane

Tipul insuțit	Caracteristica tulpinilor de stafilococi		indici	Teritoriul administrativ			
				Criuleni	Ialoveni	Strașeni	Total
Staționare medicale	Tulpini izolate (total)		abs	121	407	98	626
	Tulpini testate la oxacilina		abs	78	318	66	462
			% (95% IC)	64,5 (55,2-72,5)	78,1 (73,8-82,1)	67,3 (57,1-76,5)	73,8 (70,2-77,2)
	incisiv	rezistente (MRS)	abs	22	56	24	102
			% (95% IC)	28,2 (18,6-39,5)	17,6 (13,6-22,3)	36,4 (24,9-49,1)	22,1 (18,4-26,1)
		sensibile (MSS)	abs	56	262	42	360
			% (95% IC)	71,8 (60,5-81,4)	82,4 (77,7-86,4)	63,6 (50,9-75,1)	77,9 (73,9-81,6)
	Centre de Sănătate	Tulpini izolate (total)		abs	195	83	186
Tulpini testate la oxacilina		abs	126	64	135	325	
		% (95% IC)	64,6 (57,5-71,3)	77,1 (66,6-85,6)	72,6 (65,6-78,9)	70,0 (65,6-74,2)	
incisiv		rezistente (MRS)	abs	32	12	30	74
			% (95% IC)	25,4 (18,1-33,9)	18,8 (10,1-30,5)	22,2 (15,5-30,2)	22,8 (18,3-27,7)
		sensibile (MSS)	abs	94	52	105	251
			% (95% IC)	74,6 (66,1-81,9)	81,3 (69,5-89,9)	77,8 (69,8-84,5)	77,2 (72,3-81,7)
Total		Tulpini izolate (total)		abs	316	490	284
	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)
	incisiv	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)

Materialele investigate în cadrul laboratorului bacteriologic au fost colectate atât de la pacienții aflați la tratament în staționare medicale raionale, cât și de la pacienții din cadrul Centrelor de Sănătate raionale (CS). Rata generală a tulpinilor de *Staphylococcus* rezistent la oxacilină s-a dovedit a fi, practic, identică, la pacienții aflați în staționare fiind de 22,1% (95% IC 18,4-26,1), iar la cei a căror probe au fost colectate în cadrul Centrelor de Sănătate raionale fiind – 22,8% (95% IC 18,3-27,7) (tabelul 13).

Deși în totalul de tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu ISP în mediul rural, rata stafilococilor coagulozo-pozitivi (*S. aureus*) constituie – 46,6% (95% IC 43,6-49,6), iar a celor coagulozo-negativi – 53,4% (95% IC 50,4-56,4), tulpinile de MRS în mediul rural evident predomină în rândul speciilor de stafilococi coagulozo-negativi (*S. haemolyticus*, *S. epidermidis*,

S. saprophyticus) – 77,8% (95% IC 71,0-83,7), iar printre stafilococii coagulozo-pozitivi (*S. aureus*) doar – 22,2% (95% IC 16,25-29,0) (figura 10).

Tabelul 14. Ponderea tulpinilor MRS izolate de la pacienții cu ISP din staționările medicale și CS raionale în funcție de specia stafilococului

Specia stafilococului			S. <i>aureus</i>	S. <i>haemolyticus</i>	S. <i>epidermidis</i>	S. <i>saprohyticus</i>	Total	
Staționare medicale	Tulpini izolate (total)		abs	306	315	3	2	626
	testate la oxacilina		abs	230	229	2	1	462
			%	75,2	72,69	66,7	50,0	73,8
	inclusiv	MRS	abs	23	77	1	1	102
			% (95% IC)	10,0 (6,4-14,6)	33,6 (27,5-40,1)	50,0 (1,3-98,7)	100,0 (2,5-100,0)	22,1 (18,4-26,1)
Centre de Sănătate	Tulpini izolate (total)		abs	202	254	4	4	464
	testate la oxacilina		abs	140	180	4	1	325
			%	69,3	70,9	100,0	25,0	70,0
	inclusiv	MRS	abs	16	57	0	1	74
			% (95% IC)	11,4 (6,7-17,9)	31,7 (24,9-39,0)	0,0 (0,0-60,2)	100,0 (2,5-100,0)	22,8 (18,3-27,7)
Total	Tulpini izolate (total)		abs	508	569	7	6	1090
	testate la oxacilina		abs	370	409	6	2	787
			%	72,8	71,9	85,7	33,3	72,2
	inclusiv	MRS	abs	39	134	1	2	176
			% (95% IC)	10,5 (7,6-14,1)	32,8 (28,2-37,5)	16,7 (0,4-64,1)	100,0 (15,8-100,0)	22,4 (19,5-25,4)

Tulpinile de MRS au fost izolate preponderent de la pacienții din următoarele profiluri de secții: consultativă – 64,0%, pediatrie – 15,0%, ginecologie – 7,0%, chirurgie – 5,0%, boli infecțioase – 3,0%, ORL – 3,0%, maternitate – 2,0% și urologie – 1,0%.

Numărul mare de tulpini de MRS izolate de la pacienții din secția consultativă demonstrează necesitatea testării selective a pacienților la momentul internării, izolarea lor în cazul rezultatelor pozitive la MRS, precum și sanarea lor în cazul necesității, deoarece în mediul spitalicesc în special în secțiile de profil chirurgical ei prezintă o sursă posibilă de infecție.

Persoanele de la care au fost decelate cele mai multe tulpini de MRS au fost diagnosticate cu infecții ale căilor respiratorii (amigdalită/ faringită/ angină – 22,0%; sinusită/ rinită – 7,7%; bronhopneumonie – 3,6%; IRVA – 3,6%; bronșită obstructivă – 3,0%) – 39,9%, infecții ale tractului urinar (prostatită/ cistită/ pielonefrită/ alte infecții a căilor urinare) – 30,4%, infecții genitale (anexită/ colpită/ endometrită/ vulvovaginită/ infecție intrauterină) – 16,7%.

3.4. Estimarea nivelului de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-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).

Tabelul 15. Nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova

Instituția	Tulpini izolate (total)	Tulpini testate la oxacilină/cefotină		inclusiv			
				rezistente (MRS)		sensibile (MSS)	
		abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
Staționare multiprofil	11 803	10 861	92,0 (91,5-92,5)	4397	40,5 (39,6-41,4)	6464	59,5 (58,6-60,4)
Maternitate	326	309	94,8 (91,7-96,9)	191	61,8 (56,1-67,3)	118	38,2 (32,7-43,9)
Instituții medicale din mediul rural	1090	787	72,2 (69,4-74,8)	176	22,4 (19,5-25,4)	611	77,6 (74,6-80,5)
Total	13 219	11 957	90,5 (89,9-90,9)	4764	39,8 (38,9-40,7)	7193	60,2 (59,3-61,0)

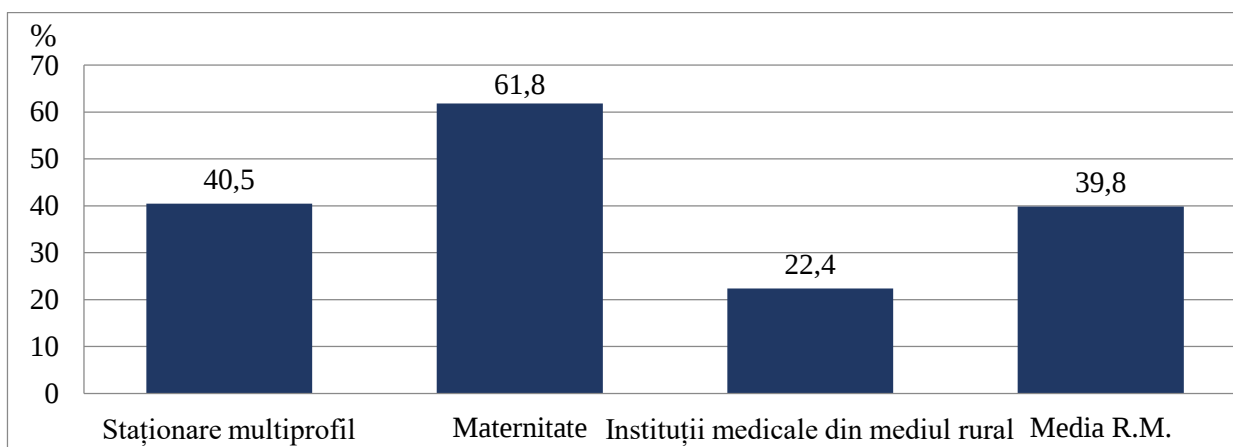


Figura 7. Nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova

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 (tabelul 15, figura 7).

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

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

4.1.1. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil

În rezultatul analizei antibioticogramelor (n=4397) tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil, s-a constatat o pondere ridicată a tulpinilor rezistente față de antibiotice. Rezistența față de preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-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* meticilino-rezistent sunt tulpini rezistente la antibioticele beta-lactamice, fapt observat și în urma studiului dat. Privitor la rezistența/sensibilitatea la antibioticele non-beta-lactamice, în rezultatul studiului, la general, tulpinile de MRS, care au constituit în cadrul spitalelor multiprofil 40,5% din totalul de tulpini de stafilococi, au manifestat rezistență în – 43,6% (95% IC 43,0-44,2), inclusiv, în st. nr. 1 – 43,6% (95% IC 42,8-44,5) și st. nr. 2 – 43,5% (42,6-44,5) și sensibilitate în – 56,4% (95% IC 55,8-57,0), inclusiv, în st. nr. 1 – 56,4 (95% IC 55,5-57,2) și st. nr. 2 – 56,5% (95% IC 55,5-57,4) (tabelul 16).

Un grad mai înalt de rezistență tulpinile de *Staphylococcus* meticilino-rezistent au manifestat față de macrolide, fluoroquinolone, lincosamide, aminoglicozide, tetraciline, fenicoli, iar sensibilitate mai înaltă față de glicopeptide, oxazolidone, sulfamide. În cadrul celor două staționare multiprofil nu se observă diferențe semnificative privind rezistența/sensibilitatea tulpinilor de MRS la diferite grupe de antibioticele non-beta-lactamice.

În staționarul nr. 1, de exemplu tulpinile de MRS au fost rezistente la macrolide – în 70,1% (95% IC 68,3-71,8) cazuri, inclusiv la azitromicină – 71,7% (95% IC 68,5-74,7), claritromicină – 70,3% (95% IC 67,5-73,0), eritromicină – 68,1% (95% IC 64,6-71,3). În staționarul nr. 2 rezistența tulpinilor de MRS la această grupă de antibiotice a constituit – 69,9% (95% IC 67,8-72,1), inclusiv față de eritromicină – 67,4% (95% IC 63,5-71,1), azitromicină – 73,1% (95% IC 69,4-76,5) și claritromicină – 69,3% (95% IC 65,2-73,2).

Un nivel sporit de rezistență tulpinile de MRS atestă față de fluoroquinolone, atât în cadrul st. nr. 1 - 54,0% (95% IC 52,2-55,8), inclusiv la gatifloxacină – 67,9% (95% IC 63,7-72,0), norfloxacină – 59,0% (95% IC 48,7-68,7), moxifloxacină – 54,2% (95% IC 50,0-58,4), ciprofloxacină – 52,2% (95% IC 48,8-55,6), levofloxacină – 52,1% (95% IC 46,6-57,5), ofloxacină – 40,3% (95% IC 36,2-44,5), cât și în st. nr. 2 – 53,5% (95% IC 51,5-55,6), inclusiv la ciprofloxacină – 62,4% (95% IC 58,1-66,5), norfloxacină – 57,3% (95% IC 45,4-68,7),

moxifloxacină – 55,3% (95% IC 51,2-59,3), levofloxacină – 50,5% (95% IC 45,3-55,7), ofloxacină – 46,1% (95% IC 42,3-50,0).

Tabelul 16. Rezistența la antibioticele non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP în staționarele multiprofil

Grupa antibioticului	Tipul Antibioticului	Inclusiv în funcție de instituția medico-sanitară					
		Staționar nr. 1			Staționar nr. 2		
		Total	rezistente		Total	rezistente	
		abs	abs	% (95% IC)	abs	abs	% (95% IC)
Sulfamide	Sulfametoxazol-trimetoprimum (cotrimoxazol)	770	111	14,4 (12,0-17,1)	393	65	16,5 (13,0-20,6)
	Trimetoprimum	352	145	41,2 (36,0-46,5)	569	145	25,5 (22,0-29,3)
	Total	1122	256	22,8 (20,4-25,4)	962	210	21,8 (19,3-24,6)
Aminoglicozide	Gentamicină	972	394	40,5 (37,4-43,7)	1179	534	45,3 (42,4-48,2)
	Tobramicină	791	295	37,3 (33,9-40,8)	15	5	33,3 (11,8-61,6)
	Netilmicină	520	132	25,4 (21,7-29,4)	179	57	31,8 (25,1-39,2)
	Amicacină	867	248	28,6 (25,6-31,7)	53	17	32,1 (19,9-46,3)
	Total	3150	1069	33,9 (32,3-35,6)	1426	613	42,9 (40,4-45,6)
Glicopeptide	Vancomicină	366	40	10,9 (7,9-14,6)	422	52	12,3 (9,3-15,8)
	Teicoplanină	35	2	5,7 (0,7-19,2)	112	8	7,1 (3,1-13,6)
	Total	401	42	10,5 (7,6-13,9)	534	60	11,2 (8,7-14,2)
Macrolide	Claritromicină	1080	759	70,3 (67,5-73,0)	538	373	69,3 (65,2-73,2)
	Eritromicină	770	524	68,1 (64,6-71,3)	616	415	67,4 (63,5-71,1)
	Azitromicină	830	595	71,7 (68,5-74,7)	624	456	73,1 (69,4-76,5)
	Total	2680	1878	70,1 (68,3-71,8)	1778	1244	69,9 (67,8-72,1)
Tetracicline	Doxiciclină	1283	349	27,2 (24,8-29,7)	145	43	29,7 (22,4-37,8)
	Tetraciclină	438	217	49,5 (44,8-54,3)	485	249	51,3 (46,8-55,9)
	Tigeciclină	35	5	14,3 (4,8-30,3)	411	52	12,7 (9,6-16,3)
	Total	1756	571	32,5 (30,3-34,8)	1041	344	33,0 (30,2-36,0)
Fenicoli	Cloramfenicol	396	149	37,6 (32,8-42,6)	-	-	-
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	841	439	52,2 (48,8-55,6)	534	333	62,4 (58,1-66,5)
	Moxifloxacină	557	302	54,2 (50,0-58,4)	599	331	55,3 (51,2-59,3)
	Gatifloxacină	506	344	67,9 (63,7-72,0)	-	-	-
	Levofloxacină	336	175	52,1 (46,6-57,5)	374	189	50,5 (45,3-55,7)
	Ofloxacină	556	224	40,3 (36,2-44,5)	661	305	46,1 (42,3-50,0)
	Norfloxacină	100	59	59,0 (48,7-68,7)	75	43	57,3 (45,4-68,7)
	Acid nalidixic	77	62	80,5 (69,9-88,7)	-	-	-
	Acid pipemidic	29	17	58,6 (38,9-76,5)	-	-	-
	Total	3002	1622	54,0 (52,2-55,8)	2243	1201	53,5 (51,5-55,6)
Lincosamide	Lincomicină	-	-	-	645	362	56,1 (52,2-60,0)
	Clindamicină	616	258	41,9 (37,9-45,9)	559	314	56,2 (51,9-60,3)
	Total	616	258	41,9 (37,9-45,9)	1204	676	56,1 (53,3-59,0)
Oxazolidinone	Linezolid	326	32	9,8 (6,8-13,6)	808	82	10,1 (8,2-12,4)
	Total	326	32	9,8 (6,8-13,6)	808	82	10,1 (8,2-12,4)
Ansamicine	Rifampicină	45	13	28,9 (16,4-44,3)	638	196	30,7 (27,2-34,5)
	Total	45	13	28,9 (16,4-44,3)	638	196	30,7 (27,2-34,5)
Total		13 494	5890	43,6 (42,8-44,5)	10634	4626	43,5 (42,6-44,5)

În ce privește rezistența la lincosamide și anume la lincomicină și clindamicină, tulpinile de MRS au avut o rezistență în st. nr. 2 de – 56,1% (95% IC 53,3-59,0), inclusiv la lincomicină – 56,1% (95% IC 52,2-60,0), clindamicină – 56,2% (95% IC 51,9-60,3) și în st. nr. 1 – 41,9% (95% IC 37,9-45,9), inclusiv la clindamicină – 41,9% (95% IC 37,9-45,9).

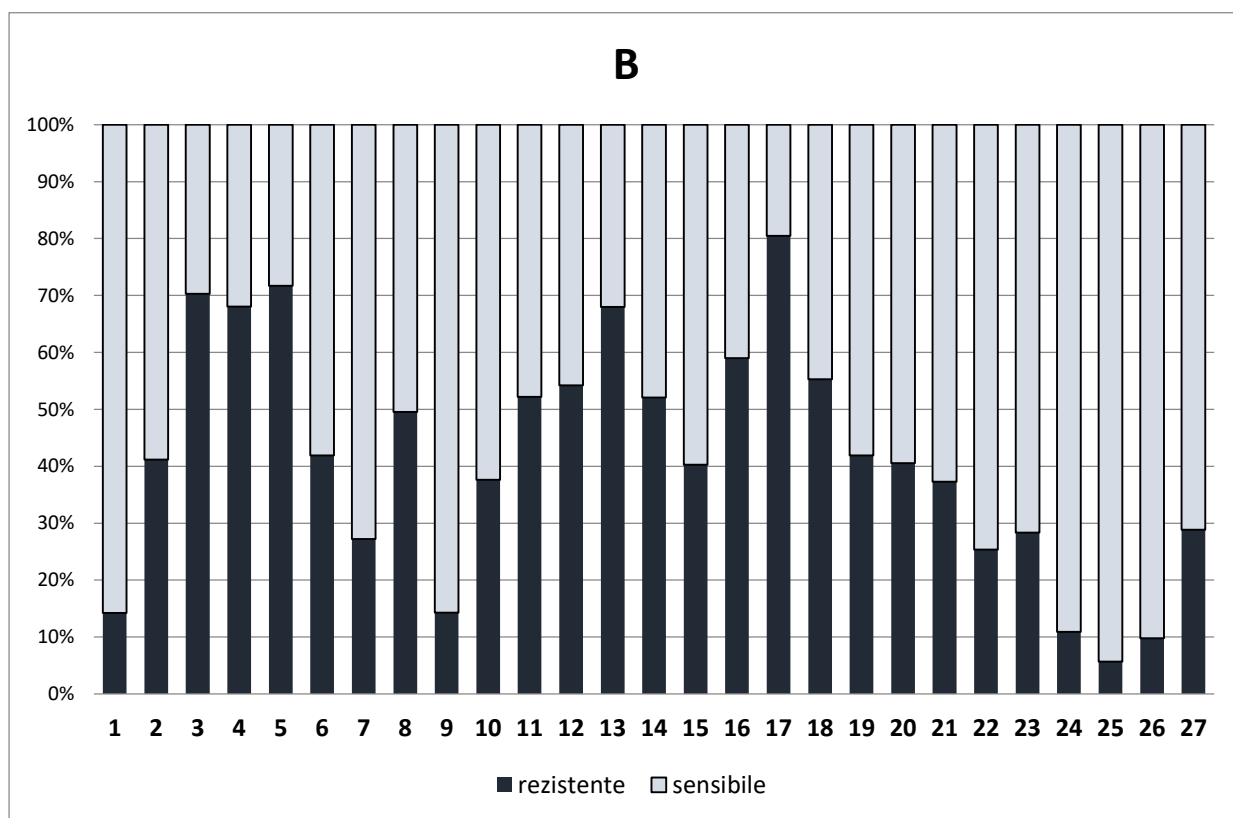
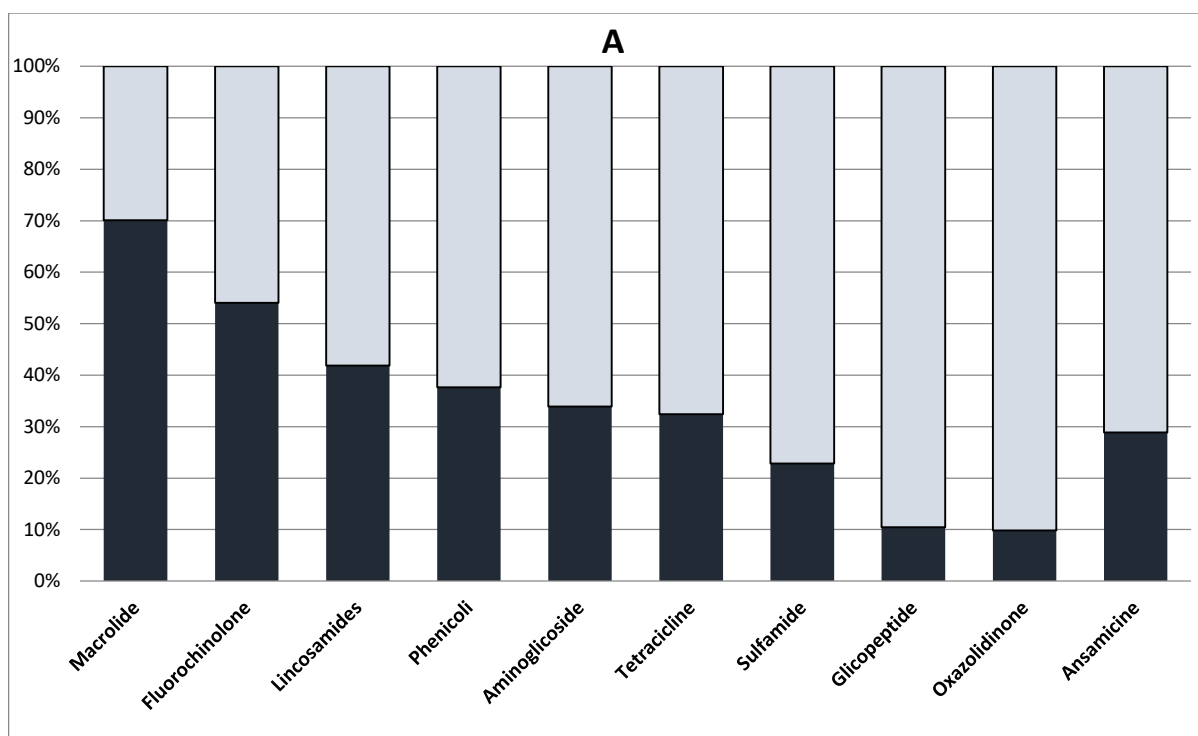
Rezistența tulpinilor de MRS la aminoglicozide constituie – 33,9% (95% IC 32,3-35,6) în st. nr.1, inclusiv la gentamicină – 40,5% (95% IC 37,4-43,7), tobramicină – 37,3% (95% IC 33,9-40,8), amicacină – 28,6% (95% IC 25,6-31,7), netilmicină – 25,4% (95% IC); și în st. nr. 2 – 42,9% (95% IC 40,4-45,6), inclusiv la gentamicină – 45,3% (95% IC 42,4-48,2), tobramicină – 33,3% (95% IC 11,8-61,6), netilmicină – 31,8% (95% IC 25,1-39,2), amicacină – 32,1% (95% IC 19,9-46,3).

Tulpinile de MRS au fost rezistente la tetraciclina în 32,5% (95% IC 30,3-34,8) – st. nr. 1, și în 33,0% (95% IC 30,2-36,0) – st.nr. 2.

O rezistență mai joasă a tulpinilor de MRS, în ambele staționare, se observă față de antibioticele din grupul sulfamide, în st. nr. 1 fiind rezistente în 22,8% (95% IC 20,4-25,4) cazuri, inclusiv la co-trimoxazol – 14,4% (95% IC 12,0-17,1), trimetoprim – 41,2% (95% IC 36,0-46,5); iar în st. nr. 2 tulpinile de MRS au fost rezistente în 21,8% (95% IC 19,3-24,6), inclusiv la co-trimoxazol – 16,5% (95% IC 13,0-20,6), trimetoprim – 25,5% (95% IC 22,0-29,3).

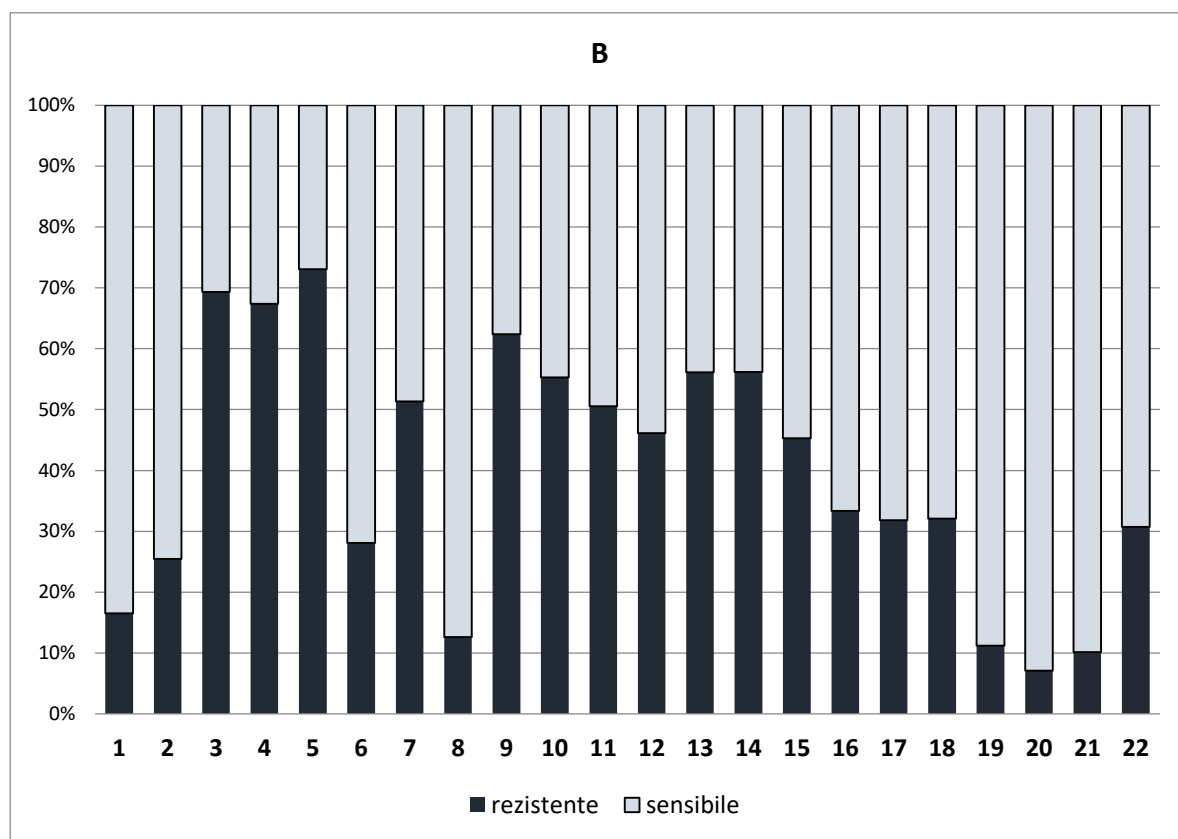
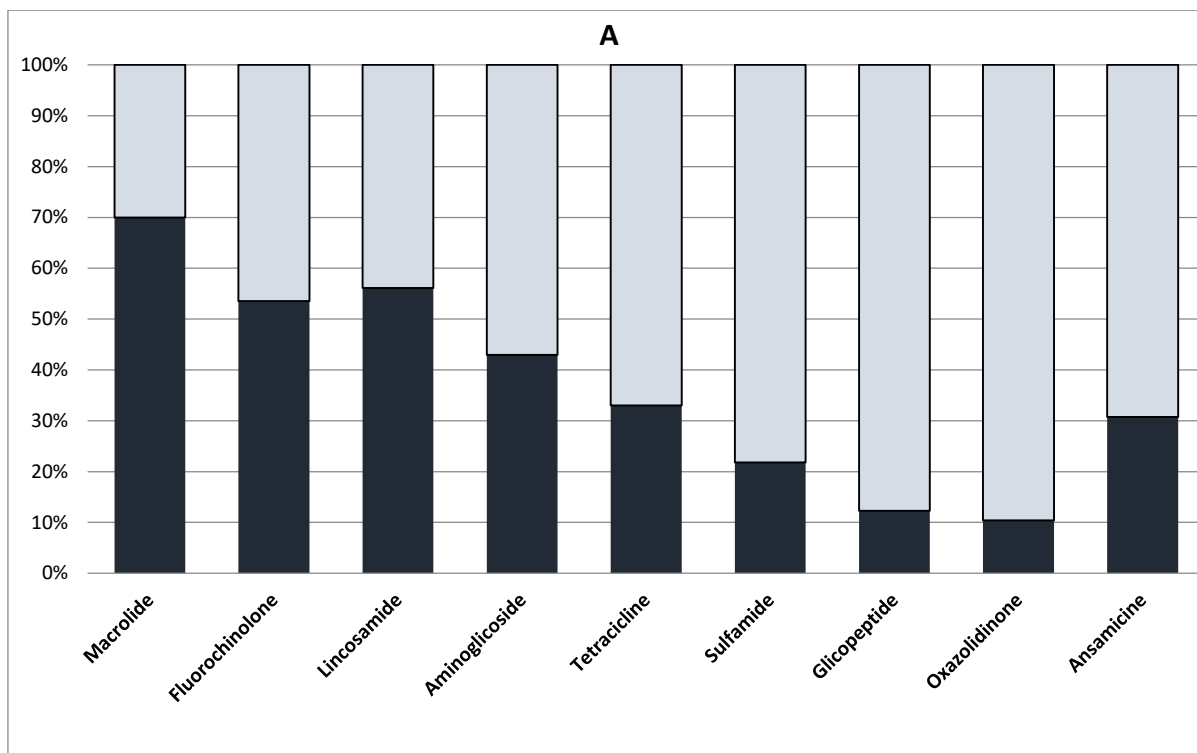
La antibioticele din grupul oxazolidone, tulpinile de MRS au manifestat rezistență de 9,8% (95% IC 6,8-13,6), inclusiv în st. nr. 1 și de 10,1% (95% IC 8,2-12,4) în st. nr 2.

Într-un număr mai mic, în cadrul ambelor instituții, tulpinile de MRS au fost testate și la sensibilitate/rezistență față de grupul de antibiotice glicopeptide, rezistența în cadrul st. nr. 1 constituind 10,5% (95% IC 7,6-13,9), iar în st. nr. 2 – 11,2% (95% IC 8,7-14,2), (tabelul 16, figura 8, figura 9).



1. Cotrimaxazol 2. Trimetoprim 3. Claritromicină 4. Eritromicină 5. Azitromicină 6. Clindamicină 7. Doxicilină 8. Tetracilină 9. Tigeciclină 10. Cloramfenicol 11. Ciprofloxacină 12. Moxifloxacină 13. Gatifloxacină 14. Levofloxacină 15. Ofloxacină 16. Norfloxacină 17. Acid nalidixic 18. Acid pipemidic 19. Clindamicină 20. Gentamicină 21. Tobramicină 22. Netilmicină 23. Amicacină 24. Vancomicină 25. Teicoplanină 26. Linezolid 27. Rimfapicină

Figura 8. Rezistența față de diferite grupe (A) și tipuri (B) de antibiotice non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul staționarului nr.1



1. Cotrimaxazol 2. Trimetoprim 3. Claritromicină 4. Eritromicină 5. Azitromicină 6. Doxicilină 7. Tetracilină 8. Tigeciclină 9. Ciprofloxacină 10. Moxifloxacină 11. Levofloxacină 12. Ofloxacină 13. Lincomicină 14. Clindamicină 15. Gentamicină 16. Tobramicină 17. Netilmicină 18. Amicacină 19. Vancomicină 20. Teicoplanină 21. Linezolid 22. Rimfapicină

Figura 9. Rezistența față de diferite grupe (A) și tipuri (B) de antibiotice non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul staționarului nr.2

4.1.2. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul maternității

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 (tabelul 17, figura 10).

Tabelul 17. Rezistența la antibiotice non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul maternității

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	total	rezistente	
		abs	abs	% (95% IC)
Aminoglicozide	Gentamicină	144	58	40,3 (31,2-48,8)
	Tobramicină	32	17	53,1 (34,7-70,9)
	Amicacină	21	6	28,6 (11,3-52,2)
	Total	197	81	41,1 (34,2-48,3)
Macrolide	Claritromicină	148	134	90,5 (84,6-94,7)
	Eritromicină	171	156	91,2 (85,9-95,0)
	Azitromicină	180	165	91,7 (86,6-95,3)
	Total	499	455	91,2 (88,3-93,5)
Tetraciclina	Doxiciclină	3	1	33,3 (0,8-90,6)
Fenicoli	Cloramfenicol	11	8	72,7 (39,0-94,0)
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	65	45	69,2 (56,6-80,1)
	Moxifloxacină	8	0	0,00
	Levofloxacină	145	98	67,6 (59,3-75,1)
	Ofloxacină	6	4	66,7 (22,3-95,7)
	Total	224	153	68,3 (61,8-74,3)
Lincosamide	Clindamicină	176	114	64,8 (57,2-71,8)
Total		1110	812	73,2 (70,4-75,7)

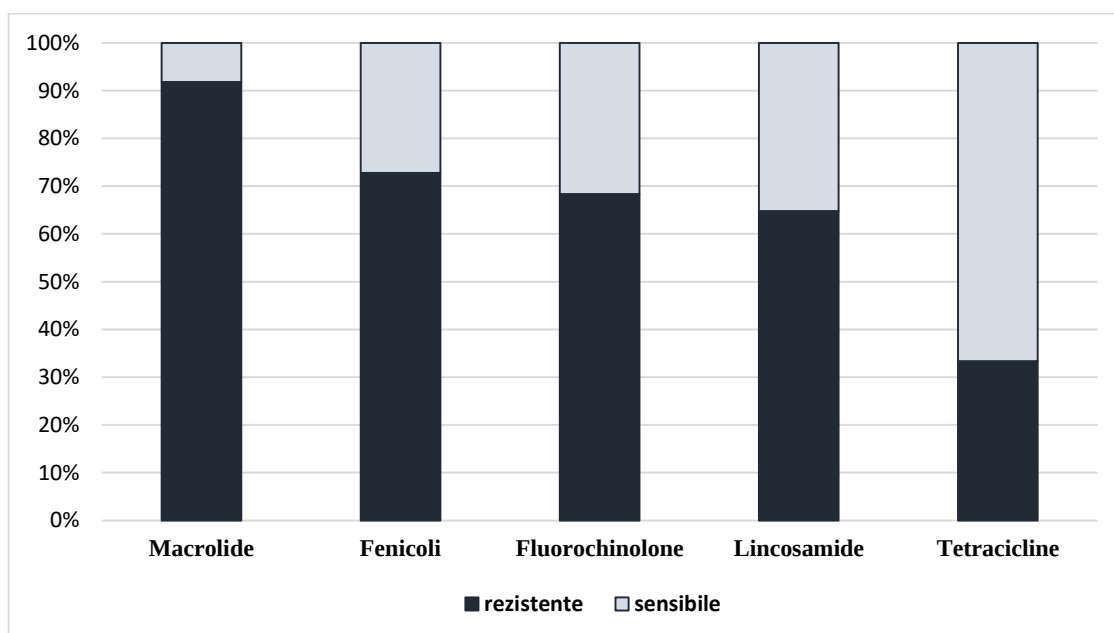


Figura 10. Rezistența/sensibilitatea la antibiotice non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din maternitate

În rezultatul analizei antibioticogramelor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent izolat de la pacienții din cadrul maternității s-a constatat o rezistență sporită a tulpinilor de MRS la antibioticele non-beta-lactamice – 73,2% (95% IC 70,4-75,7) (tabelul 17, figura 10).

Tulpinile de MRS izolate s-au dovedit a fi rezistente la macrolide în 91,2% (95% IC 88,3-93,5) și sensibile doar în 8,8% (95% IC 6,5-11,7). În cazul fenicolicilor tulpinile de MRS au manifestat rezistență în 72,7% (95% IC 39,0-94,0), iar față de fluorochinolone în 68,3% (95% IC 61,8-74,3).

Nivelul de rezistență la lincosamide constituie 64,8% (95% IC 57,2-71,8), la aminoglicozide de 41,1% (95% IC 34,2-48,3), iar la tetracicline de 33,3% (95% IC 0,9-90,6). Tulpinile de MRS nu au fost testate la sensibilitate/rezistență față de mai multe grupe de antibiotice, inclusiv la cele de o importanță deosebită, glicopeptide și oxazolidone.

4.1.3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP în instituțiile medicale din mediul rural

Tabelul 18. Rezistența la antibiotice non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP în mediul rural

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	MRS (CS)			MRS (staționar)		
		Total	rezistente		Total	rezistente	
			abs	% (95% IC)		abs	% (95% IC)
Sulfamide	Sulfametoxazol-triametoprimum (cotrimoxazol)	3	1	33,3 (0,8-90,6)	8	4	50,0 (15,7-84,3)
	total	3	1	33,3 (0,8-90,6)	8	4	50,0 (15,7-84,3)
Aminoglicozide	Gentamicină	34	9	26,5 (12,9-44,4)	57	22	38,6 (26,0-52,4)
	Tobramicină	17	6	35,3 (14,2-61,7)	21	9	42,9 (21,8-66,0)
	Kanamicină	27	13	48,2 (28,7-68,1)	35	16	45,7 (28,8-63,4)
	Amicacină	35	11	31,4 (16,9-49,3)	48	17	35,4 (22,2-50,5)
	total	113	39	34,5 (25,8-44,0)	161	64	39,8 (32,1-47,8)
Glicopeptide	Vancomicină	1	0	0,0	3	0	0,0
	Teicoplanină	-	-	-	1	0	0,0
	total	1	0	0,0	4	0	0,0
Macrolide	Claritromicină	6	4	66,7 (22,3-95,7)	11	9	81,8 (48,2-97,7)
	Eritromicină	68	44	64,7 (52,2-75,9)	100	66	66,0 (55,8-75,2)
	Azitromicină	55	38	69,1 (55,2-80,9)	71	58	81,7 (70,7-89,9)
	Total	129	86	66,7 (57,8-74,7)	182	133	73,1 (66,0-79,4)
Lincosamide	Clindamicină	41	11	26,8 (14,2-42,9)	66	19	28,8 (18,3-41,3)
Tetracicline	Doxicilină	6	2	33,3 (4,3-77,7)	6	3	50,0 (11,8-88,2)
	Tetracilină	49	30	61,2 (46,2-74,8)	66	43	65,2 (52,4-76,5)
	Tigeciclină	22	10	45,5 (24,4-67,8)	16	8	50,0 (24,7-75,3)
	total	77	42	54,5 (42,8-65,9)	88	54	61,4 (50,4-71,6)
Fenicoli	Cloramfenicol	7	2	28,6 (3,7-71,0)	27	9	33,3 (16,5-54,0)
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	9	3	33,3 (7,5-70,1)	20	9	45,0 (23,1-68,5)
	Moxifloxacină	31	7	22,6 (9,6-41,1)	41	12	29,3 (16,1-45,5)
	Levofloxacină	8	5	62,5 (24,5-91,5)	20	8	40,0 (19,1-45,5)
	Norfloxacină	34	9	26,5 (12,9-44,4)	59	21	35,6 (23,6-49,1)
	Ofoxacină	64	23	35,9 (24,3-48,9)	70	32	45,7 (33,7-58,1)
	total	146	47	32,2 (24,7-40,4)	210	82	39,0 (32,4-46,0)
Total		517	228	44,1 (39,8-48,5)	746	365	48,9 (45,3-52,6)

În cadrul studiului a fost realizată o analiză comparativă a rezistenței/sensibilității tulpinilor de MRS izolate de la pacienții din cadrul Centrelor de Sănătate și staționarelor medicale raionale. Rezistența tulpinilor de MRS a fost diferită în funcție de grupul de antibiotice precum și de instituția din care au fost izolate.

Rezistența la antibioticele non- β -lactamice a tulpinilor de MRS izolate din mediul rural a variat, fiind puțin mai ridicată la cele izolate din staționarele medicale. Din totalul de tulpini de MRS (n=102) izolate de la pacienții tratați în staționar în cadrul celor trei raioane și testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticele non- β -lactamice (n=746), la 365 (48,9% (95% IC 45,3-52,6)) au manifestat rezistență și la 381 (51,1% (95% IC 47,4-54,7)) - sensibilitate. Spre deosebire de staționar, tulpinile de MRS izolate de la pacienții investigați din cadrul Centrelor de Sănătate (n=74) și testate la 517 antibiotice non- β -lactamice, în 228 (44,1% (95% 39,8-48,5)) au manifestat rezistență și în 289 (55,9% (95% IC 51,5-60,2)) – sensibilitate (tabelul 18, figura 11, figura 12).

Așadar, rezistența generală la antibioticele non- β -lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții din staționare medicale, s-a dovedit a fi puțin mai înaltă (48,9% (95% IC 45,3-52,6)) în comparație cu cea a tulpinilor izolate de la pacienții din cadrul Centrelor de Sănătate (44,1% (95% 39,8-48,5)).

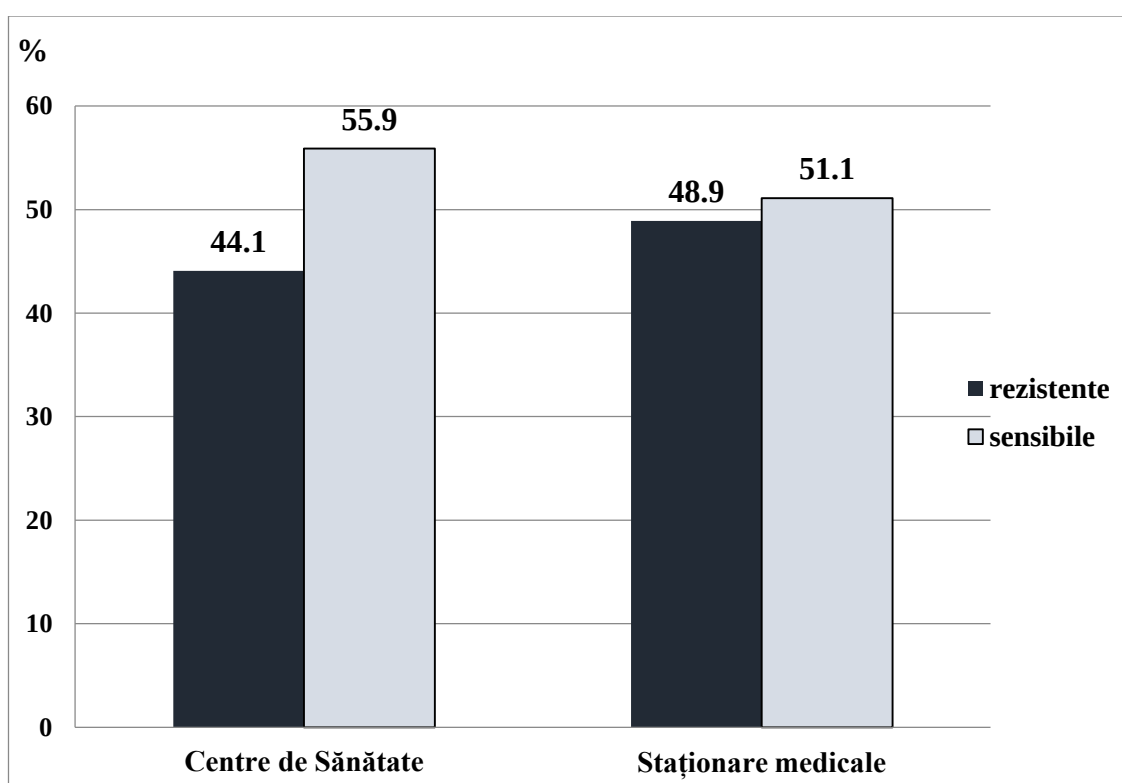


Figura 11. Rezistența la antibioticele non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din staționarele medicale și Centrele de Sănătate raionale

Respectiv, tulpinile de MRS izolate de la pacienții tratați în staționarele medicale s-au dovedit a fi rezistente la macrolide în 73,1% (95% IC 66,0-79,4), iar tulpinile recoltate de la pacienții din Centrele de Sănătate în 66,7% (95% IC 57,8-74,7).

Față de antibioticele din grupa aminoglicozide tulpinile de MRS izolate de la pacienții din staționare medicale au manifestat rezistență în 39,8% (95% IC 32,1-47,8), iar cele din cadrul CS în 34,51% (95% IC 25,8-44,0).

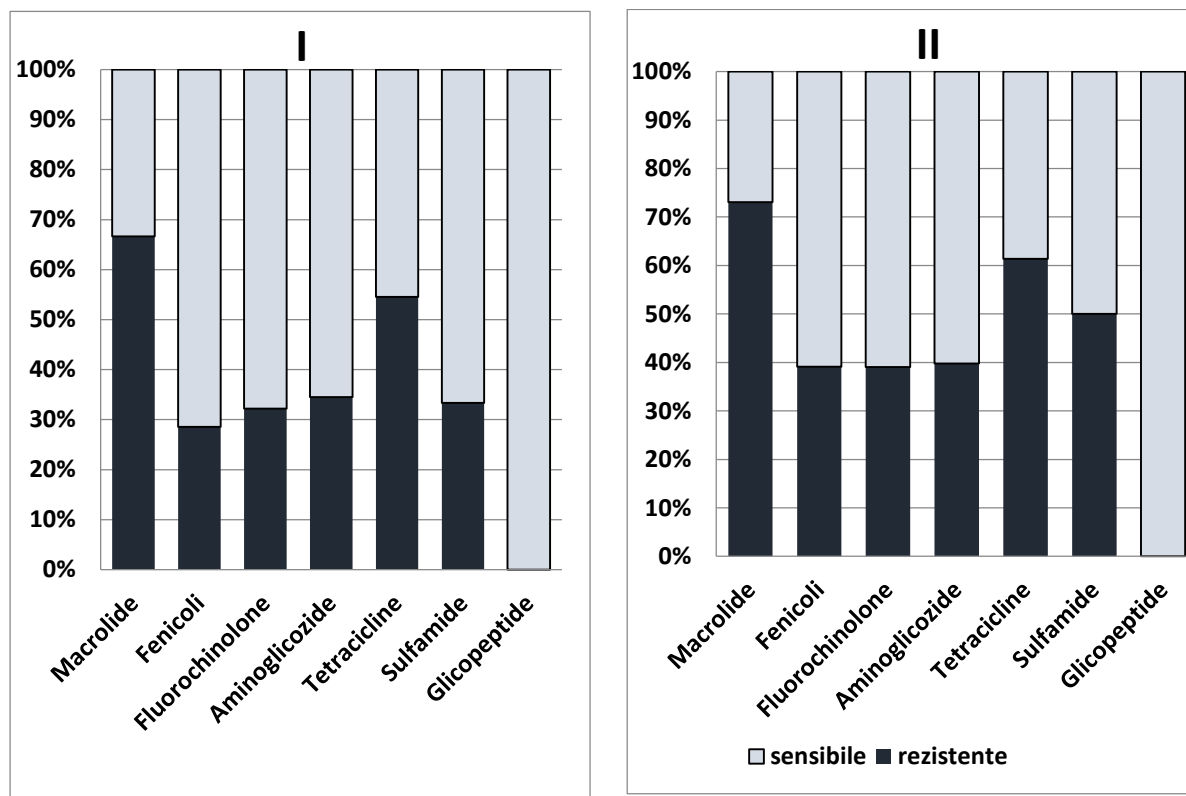


Figura 12. Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non-beta-lactamice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din mediul rural, I (CS) și II (staționare medicale)

Un nivel înalt de rezistență tulpinile de MRS au avut față de antibioticele din grupa tetraciline, aceasta fiind de – 61,4% (95% IC 50,4-71,6) la pacienții tratați în staționare medicale și – 54,5% (95% IC 42,8-65,9) la cei din cadrul CS.

Nivelul de rezistență la lincosamide și fenicoli a tulpinilor de MRS a fost practic aceeași în ambele loturi de pacienți, 28,8% (95% IC 18,3-41,3) și, respectiv, 33,3% (95% IC 16,5-54,0) la cei din staționar și 26,8% (95% IC 14,2-42,9) și 28,8% (95% IC 3,7-71,0) - la cei din CS.

Rezistența față de fluorochinolone s-a dovedit a fi puțin mai mare la pacienții din staționare medicale – 39,0% (95% IC 32,4-46,0), comparativ cu – 32,2% (95% IC 24,7-40,4) la cei din CS.

Deși antibioticele din grupa glicopeptidelor și oxazolidonelor rămân de a fi utilizate în tratamentul de elecție în cazul ISP cu MRS, la nivel raional un număr mic de tulpini sunt testate la aceste antibiotice, sensibilitatea/rezistența față de antibioticele din clasa glicopeptide a fost determinată doar pentru 5 tulpini, toate tulpinile manifestând sensibilitate

4.2. Polirezistența tulpinilor de *Staphylococcus metilino-rezistent*

Tulpinile de MRS izolate de la pacienții cu ISP din instituțiile medico-sanitare multiprofil în – 76,2% (95% IC 74,6-77,8) s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice. Polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de MRS izolate de la pacienții din cadrul st. nr. 2 – 85,1% (95% IC 83,0-87,1), în comparație cu cele izolate din st. nr.1 – 69,2% (95% IC 66,9-71,5) (anexa 2, figura 13).

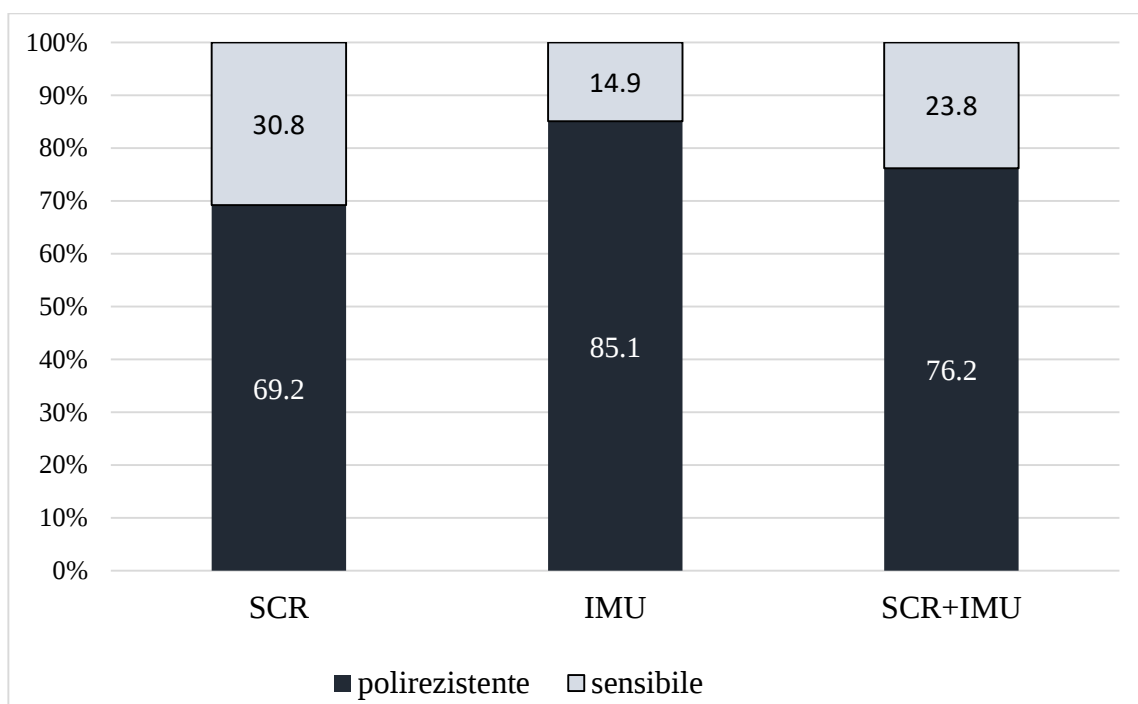
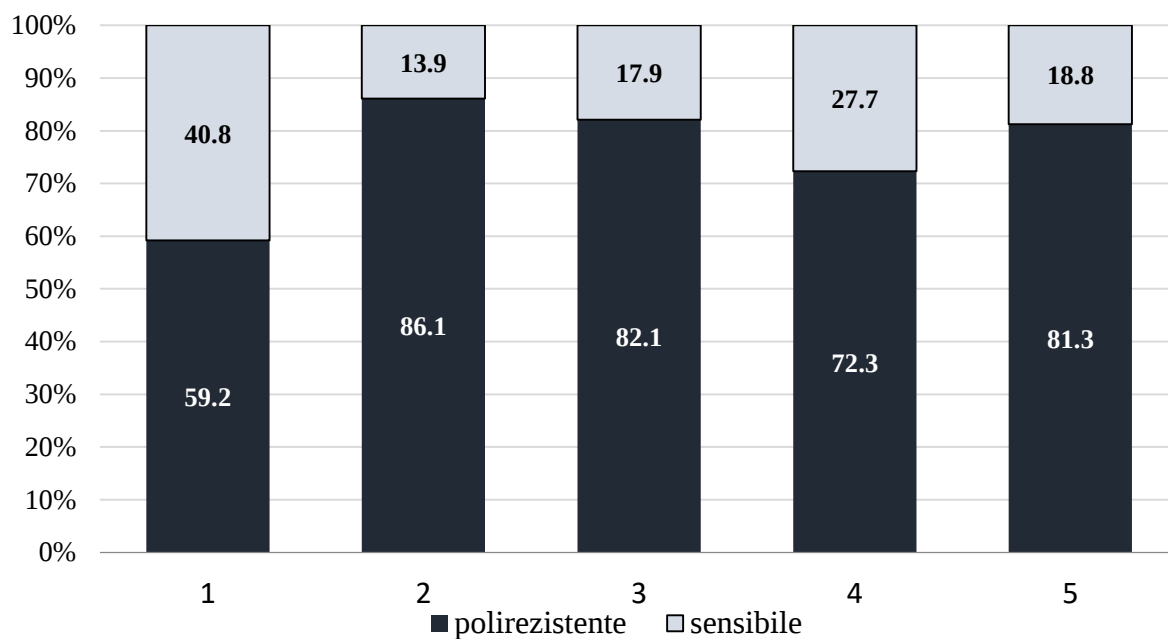


Figura 13. Ponderea tulpinilor de MRS polirezistente la antibiotice

În rezultatul analizei separate a polirezistenței tulpinilor de MRS coagulozo-pozitivi și coagulozo-negativi în ambele instituții multiprofil s-a constatat o polirezistență mai înaltă a tulpinilor de MRS coagulozo-negativi în comparație cu cele coagulozo-pozitive. Respectiv, în cadrul st. nr.1 tulpinile de MRS coagulozo-negative au manifestat polirezistență față de antibiotice: *S. hominis* – 81,8% (95% IC 48,2-97,7), *S. epidermidis* – 79,8% (95% IC 75,4-83,7), *S. haemolyticus* – 79,6% (95% IC 76,2-82,4), *S. saprophyticus* – 63,7% (95% IC 56,2-70,7), pe când tulpinile de MRS coagulozo-pozitivi (*S. aureus*) s-au dovedit a fi polirezistente în 41,0% (95% IC 35,7-46,4) cazuri.

În cadrul st. nr. 2 polirezistența tulpinilor de MRS coagulozo-negativi a avut valori și mai mari: *S. haemolyticus* – 94,0% (95% IC 88,5-97,4), *S. saprophyticus* – 91,4% (95% IC 83,0-96,5), *S. epidermidis* – 90,2% (95% IC 87,5-92,5), *S. hominis* – 80,0% (95% IC 28,4-99,5), iar cea a tulpinilor de MRS coagulozo-pozitivi (*S.aureus*) – 74,2% (95% IC 69,7-78,3), (anexa 2, figura 14).



1. *S. aureus* 2. *S. epidermidis* 3. *S. haemolyticus* 4. *S. saprophyticus* 5. *S. hominis*

Figura 14. Polirezistența tulpinilor de MRS în funcție de specia stafilococului

Analiza fenomenului de polirezistență a tulpinilor de MRS în dinamica multianuală demonstrează faptul că situația este alarmantă. În cadrul ambelor instituții 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 15).

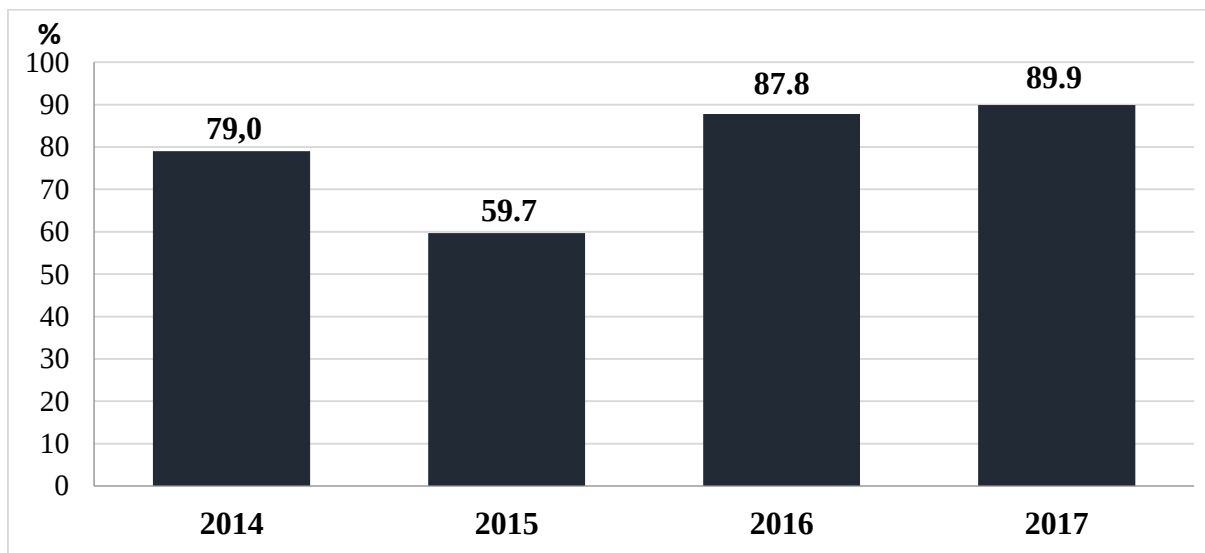


Figura 15. Polirezistența tulpinilor de MRS în dinamica multianuală

Totuși, o ascensiune mai remarcantă se observă în cadrul st. nr.1, dacă în anul 2014 tulpinile de MRS au manifestat polirezistență în 68,3% (95% IC 62,6-73,6) cazuri, atunci în anul 2017 aceasta a atins valori de 91,1% (95% IC 87,2-94,2). În st. nr. 2 polirezistența tulpinilor de

MRS crește de la 86,4% (95% IC 82,7-89,8) - în anul 2014, la 88,9% (95% IC 85,2-92,0) - anul 2017 (anexa 1).

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

Pe parcursul anilor de studii 2014-2017 în laboratorului bacteriologic din cadrul st. nr. 1 au fost investigate 5656 hemoculturi, din ele 16,15% (95% IC 15,2-17,1) (n=914) s-au dovedit a fi pozitive. Microorganismele din genul *Staphylococcus* au fost izolate în proporții ridicate. Din numărul total de hemoculturi pozitive – 914, tulpinile din genul *Staphylococcus* au constituit 417 sau 51,5% (95% IC 48,2-54,8). Ponderea ridicată a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din sânge se înregistrează pe parcursul întregii perioade de studiu, care constituie de la 43,8% (95% IC 37,7-50,0) până la 59,3% (95% IC 53,0-65,4) (tabelul 19).

Tabelul 19. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate din sânge

Anii	Total hemoculturi	Hemoculturi pozitive		inclusiv pozitive cu <i>Staphylococcus</i>					
				total		tulpini testate la oxacilină		inclusiv rezistente (MRS)	
				abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
2014	1330	183	13,8 (12,0-15,7)	93	50,8 (43,3-58,3)	86	92,5 (85,1-96,9)	55	64,0 (52,9-74,0)
2015	1348	265	19,7 (17,6-21,9)	116	43,8 (37,7-50,0)	113	97,4 (92,6-99,5)	97	85,8 (78,0-91,7)
2016	1655	253	15,3 (13,6-17,1)	150	59,3 (53,0-65,4)	148	98,7 (95,3-99,8)	104	70,3 (62,2-77,5)
2017	1323	213	16,1 (14,2-18,2)	112	52,6 (45,6-59,4)	110	98,2 (93,7-99,8)	69	62,7 (53,0-71,8)
Total	5656	914	16,2 (15,2-17,1)	471	51,5 (48,2-54,8)	457	97,0 (95,1-98,4)	325	71,1 (66,7-75,2)

O problemă destul de gravă s-a dovedit a fi nu doar rata foarte înaltă de izolare a tulpinilor de stafilococ în hemoculturi, dar și rezistența acestora la metilicilină. Din numărul total de tulpini de stafilococ izolate din sânge și testate la sensibilitate/rezistență față de oxacilină, 325, sau 71,1% (95% IC 66,7-75,2) sau dovedit a fi tulpini de MRS, și doar 28,9% (95% IC 24,8-33,3) tulpini de MSS (tabelul 19).

Din sânge, au fost izolate atât tulpini de stafilococi coaguloso-pozitivi (*S. aureus*) cât și tulpini de stafilococi coaguloso-negativi (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*), cu o rezistență mai crescută la metilicilină a celor din urmă (tabelul 20).

Tabelul 20. Ponderea tulpinilor de MRS izolate din sânge, în funcție de specia stafilococului

Specia stafilococului	Tulpini izolate (total)	Tulpini testate la oxacilină		inclusiv rezistente (MRS)	
		abs	% (95% IC)	abs	% (95% IC)
<i>S. aureus</i>	50	49	98,0 (89,4-99,9)	13	26,5 (14,9-41,1)
<i>S. epidermidis</i>	181	177	97,8 (94,4-99,4)	143	80,8 (74,2-86,3)
<i>S. haemolyticus</i>	188	182	96,8 (93,2-98,8)	136	74,7 (67,8-80,9)
<i>S. saprophyticus</i>	48	45	93,8 (82,8-98,7)	29	64,4 (48,8-78,1)
<i>S. hominis</i>	4	4	100,0 (39,7-100)	4	100,0 (39,7-100)
Total	471	457	97,0 (95,1-98,4)	325	71,1 (66,7-75,2)

Din hemoculturile recoltate, au fost izolate 49 tulpini de *S. aureus*, din care doar - 13 (26,5% (95% IC 14,9-41,1)) au manifestat rezistență la oxacilină, restul - 36 (73,5% (95% IC 58,9-85,1)) din tulpini s-au dovedit a fi sensibile (MSS). Cea mai înaltă rezistență la meticilină a fost constatată la tulpinile de *S. hominis*, aceasta fiind de 100,0% (95% IC 39,7-100), ne reprezentând semnificație statistică din cauza numărului mic de tulpini izolate (n=4). Rezistență sporită la meticilină s-a constatat la tulpinile de *S. epidermidis*. Din totalul de tulpini izolate (n=177) și testate la rezistența/sensibilitate față de oxacilină, 80,8% (95% IC 74,2-86,3) (n=143) s-au dovedit a fi tulpini MRS, și doar 19,2% (95% IC 13,7-25,8) (n=34) – tulpini MSS. Tulpinile de *S. haemolyticus* și *S. saprophyticus*, la fel au manifestat rezistență crescută la meticilină, aceasta constituind 74,7% (95% IC 67,8-80,9) și, respectiv, 64,4% (95% IC 48,8-78,1) (tabelul 20).

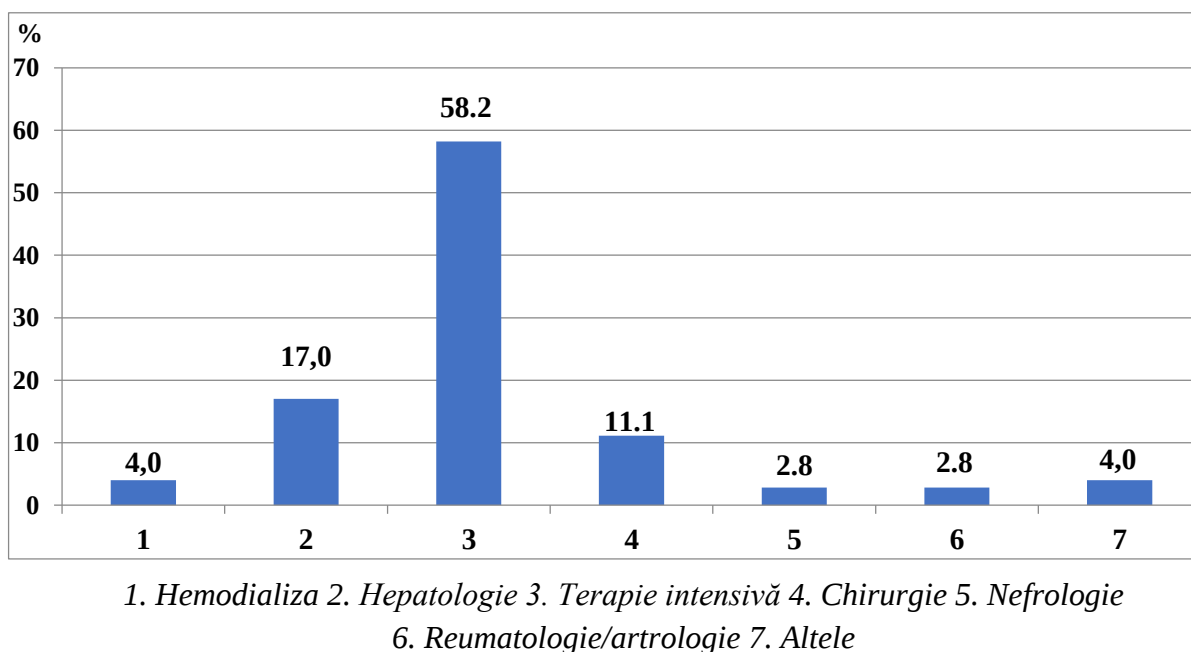


Figura 16. Ponderea tulpinilor de MRS în hemoculturi, în funcție de profilul secției

Ponderea tulpinilor de MRS izolate din hemoculturi a variat în funcție de profilul secției. Cele mai multe tulpini au fost izolate de la pacienții cu septicemii internați în unitățile de terapie intensivă – 58,2% (95% IC 52,6-63,6), hepatologie – 17,0% (95% IC 13,1-21,6) și chirurgie – 11,1% (95% IC 7,9-15,1). Cu valori mai mici, însă în același timp de o importanță epidemiologică, tulpinile de MRS au fost izolate din sânge de la pacienții din secțiile de hemodializă și transplant renal – câte 4,0% (95% IC 2,2-6,8), nefrologie – 2,8% (95% IC 1,3-5,2), reumatologie și artrologie – 2,8% (95% IC 1,3-5,2) (figura 16).

Așadar pacienții unităților de terapie intensivă aparțin la grupul cu risc sporit de dezvoltare a septicemiilor produse de MRS, ce reprezintă o povară atât epidemiologică cât și clinică, inclusiv de tratament pentru aceste secții.

Septicemiile cauzate de bacterii rezistente la antibiotice, îndeosebi cele produse de MRS, constituie o problemă majoră pentru sistemul de sănătate publică, prin faptul că în mare parte determină lipsa de răspuns clinic la tratament, cât și evoluția rapidă spre șoc septic și deces. Pentru a demonstra dificultatea fenomenului dat, inclusiv al tratamentului pacienților cu MRS, în cadrul studiului dat, ne-am propus de a compara antibioticogramele tulpinilor de MRS cu cele ale tulpinilor de MSS.

Tabelul 21. Rezistența la antibioticele non-β-lactamice a tulpinilor de MRS/MSS izolate de la pacienții cu septicemii

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	Agentul cauzal					
		MRS			MSS		
		total	rezistente		total	rezistente	
		abs	abs	% (95% IC)	abs	abs	% (95% IC)
Aminoglicozide	Gentamicină	265	163	61,5 (53,4-67,4)	74	2	2,7 (0,3-9,4)
	Tobramicină	316	193	61,1 (55,5-66,5)	121	3	2,5 (0,5-7,1)
	Netilmicină	58	4	6,9 (1,9-16,7)	31	0	0,0 (0-11,2)
	Amicacină	314	78	24,8 (20,2-30,0)	120	2	1,7 (0,2-5,9)
	total	953	438	46,0 (42,8-49,2)	346	7	2,0 (0,8-4,1)
Glicopeptide	Vancomicină	212	33	15,6 (11,0-21,2)	77	0	0,0 (0-4,7)
Macrolide	Claritromicină	264	195	73,9 (68,1-79,1)	87	25	28,7 (19,5-39,4)
	Eritromicină	76	54	71,1 (59,5-80,1)	28	5	17,9 (6,1-36,9)
	Azitromicină	2	2	100,0 (15,8-100,0)	-	-	-
	total	342	251	73,4 (68,4-78,0)	115	30	26,1 (18,3-35,1)
Tetracicline	Doxicilină	276	86	31,2 (25,7-37,0)	110	2	1,7 (0,2-6,4)
Fenicoli	Cloramfenicol	237	93	39,2 (33,0-45,8)	69	2	2,9 (0,4-10,1)
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	313	165	52,7 (47,0-58,4)	123	4	3,3 (0,9-8,1)
	Moxifloxacină	320	163	50,9 (45,3-56,5)	128	22	17,2 (11,1-24,9)
	Gatifloxacină	262	177	67,6 (61,5-73,2)	93	5	5,4 (1,8-12,1)
	Levofloxacină	317	187	59,0 (53,4-64,5)	126	3	2,4 (0,5-6,8)
	total	1212	692	57,1 (54,3-59,9)	470	34	7,2 (5,1-10,0)
Total		3232	1596	49,4 (47,6-51,1)	1187	75	6,3 (5,0-7,9)

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 – (49,4% (95% IC 68,4-78,0), în comparație cu tulpinile de MSS care au manifestat, în majoritatea cazurilor rezistență joasă față de antibiotice – 6,3% (95% IC 5,0-7,9) (tabelul 21, figura 17).

Rezistența la macrolide a tulpinilor de MRS a fost – 73,4% (95% IC 68,4-78,0), inclusiv la eritromicină – 71,1% (95% IC 59,5-80,1) și claritromicină – 73,9% (95% IC 68,1-79,1). Valori de rezistență mult mai mici față de această grupă de antibiotice au manifestat tulpinile de MSS – 26,1% (95% IC 18,3-35,1), inclusiv la claritromicină – 28,7% (95% IC 19,5-39,4), eritromicină – 17,9% (95% IC 6,1-36,9).

Și în cazul aminoglicozidelor s-au determinat diferențe în rezistența/sensibilitatea tulpinilor de MRS și MSS, aceasta fiind de 46,0% (95% IC 42,8-49,2) în cazul tulpinilor de MRS și de 2,0% (95% IC 0,8-4,1) în cazul MSS, inclusiv față de: gentamicină – 61,5% (95% IC 53,4-67,4) (MRS) și – 2,7% (95% IC 0,3-9,4) (MSS); tobramicină – 61,1% (95% IC 55,5-66,5) (MRS) și – 2,5% (95% IC 0,5-7,1) (MSS); ampicilină – 24,8 (95% IC 20,2-30,0) (MRS) și – 1,7% (95% IC 0,2-5,9) (MSS).

Față de tetraciclina tulpinile testate de MRS au manifestat rezistență în – 31,2% (95% IC 25,7-37,0), comparativ cu tulpinile de MSS – 1,7% (95% IC 0,2-6,4), iar față de fenicolii tulpinile de MRS au fost rezistente în 39,2% (95% IC 33,0-45,8) și tulpinile de MSS în doar 2,9 (95% IC 0,4-10,1).

Rezistență înaltă tulpinile de MRS au manifestat și față de fluorochinolone – 57,1% (95% IC 54,3-59,9), comparativ cu rezistența mult mai joasă a tulpinilor de MSS – 7,2% (95% IC 5,1-10,0), inclusiv la ciprofloxacină tulpinile de MRS au manifestat rezistență în – 52,7% (95% IC 47,0-58,4), iar MSS – în 3,3% (95% IC 0,9-8,1), moxifloxacină – 50,9% (95% IC 45,3-56,5) și, respectiv – 17,2% (95% IC 11,1-24,9), gatifloxacină – 67,6% (95% IC 61,5-73,2) și – 5,4% (95% IC 1,8-12,1), levofloxacină – 59,0% (95% IC 53,4-64,5) și – 2,4% (95% IC 0,5-6,8).

În cadrul studiului dat s-a constatat că 15,6% (95% IC 11,0-21,2) din tulpinile de MRS au manifestat rezistență la vancomicină.

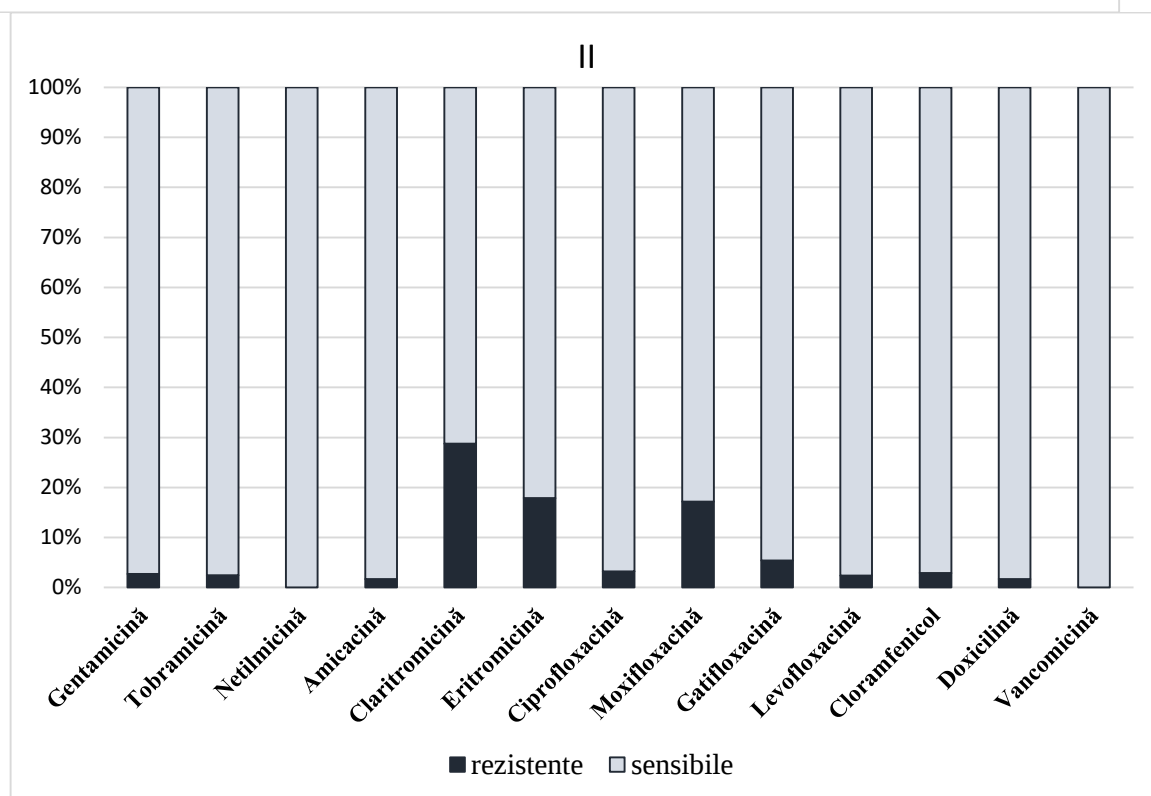
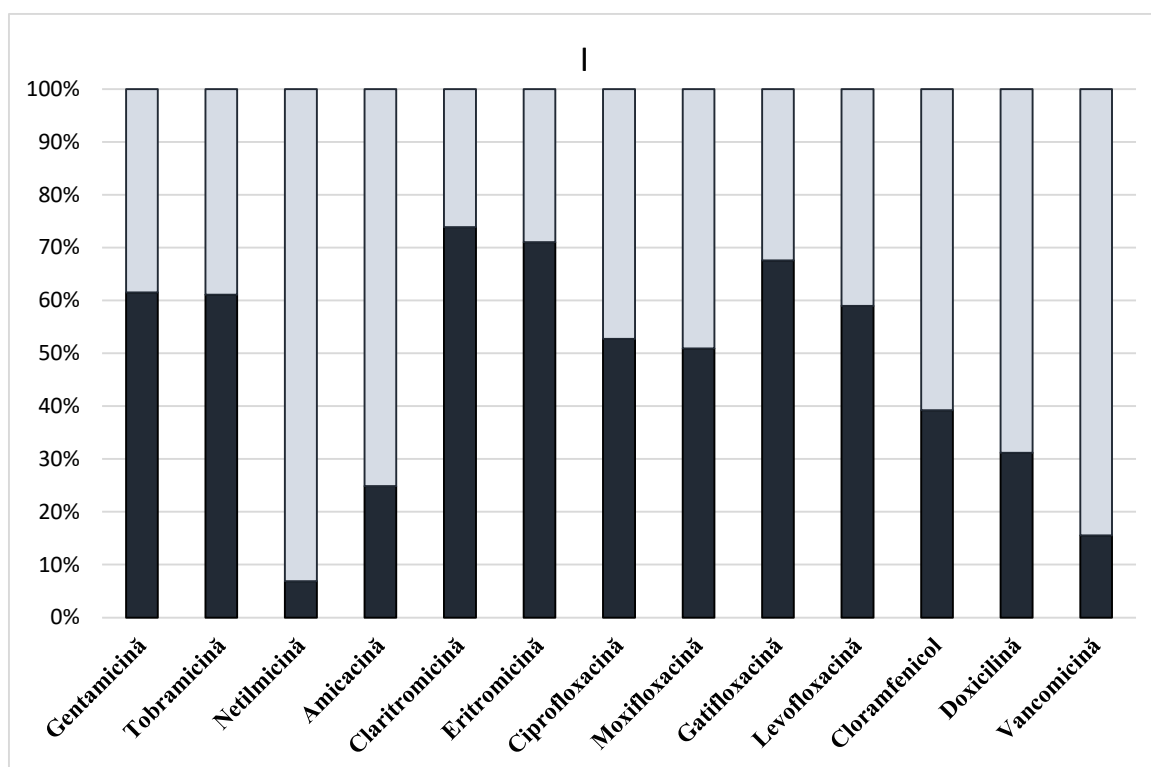


Figura 17. Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non- β -lactamice a tulpinilor de MRS (I) și MSS (II) izolate de la pacienții cu septicemii

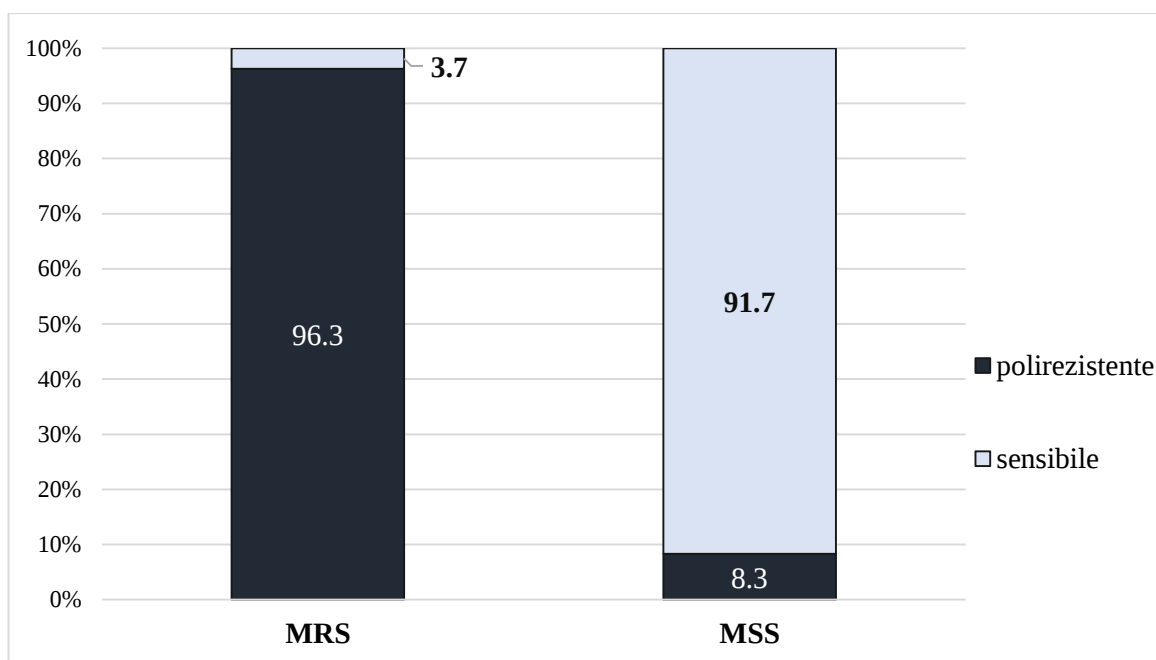


Figura 18. Ratele de polirezistența a tulpinilor de MRS și MSS izolate din sânge

Tulpinile de MRS izolate din sânge de la pacienții cu septicemii, în 96,3% (95% IC 93,6-98,1) din cazuri s-au dovedit a fi polirezistente și sensibile în doar 3,7% (95% IC 1,9-6,4), în timp ce, majoritatea tulpinilor de MSS – 91,7% (95% IC 85,6-95,8) s-au dovedit a fi sensibile la antibiotice și doar 8,3% (95% IC 4,2 -14,4) – polirezistente (figura 18).

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

În urma analizei retrospective a fișelor de observație a pacienților cu infecții septico-purulente cu MRS și MSS, s-a constatat că, în structura bolnavilor predomină bărbații, atât în lotul de bază – 62,8% (MRS) cât și în lotul control – 62,2% (MSS), în comparație cu femeile – 37,2% și respectiv – 37,8% (tabelul 23).

Tabelul 23. Ponderele infecțiilor septico-purulente cu MRS și MSS în funcție de gen

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
abs	%	abs	%	abs	%	abs	%			
Lotul de cercetare (MRS)	sexul pacientului	masculin	95	59,7	35	67,3	39	67,2	169	62,8
		femenin	64	40,3	17	32,7	19	32,8	100	37,2
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
Cota (odds)			1,5		2,1		2,1		1,7	
Lotul control (MSS)	sexul pacientului	masculin	45	56,3	49	67,1	26	65,0	120	62,2
		femenin	35	43,7	24	32,9	14	35,0	73	37,8
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
Cota (odds)			1,3		2,0		1,9		1,6	
RR (OR) (95% IC)			1,2 (0,7-2,0)		1,0 (0,5-2,2)		1,1 (0,5- 2,6)		1,02 (0,7-1,5)	

Rezultatele studiului arată că sexul pacienților nu prezintă un factor de risc în infecțiile cu MRS, riscul relativ (OR) constituind 1,02 (95% IC 0,7-1,5).

Același lucru se observă pentru toate grupele de pacienți luate în studiu, în septicemiile cu MRS, riscul relativ (OR) constituind 1,2 (95% IC 0,7-2,0), în ulcerele trofice infectate cu MRS – RR (OR) – 1,0 (95% IC 0,5-2,2), iar în inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, RR (OR) – 1,1 (95% IC 0,5- 2,6).

**Tabelul 24. Ponderea infecțiilor septico-purulente cu MRS și MSS
în funcție de categoria de vârstă**

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcere trofice		inflamații/ distrucții pulmonare			
			abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Lotul de cerceta re MRS	I Categorie: până la 50 ani	0-19 ani	10	6,3	-	-	1	1,7	11	4,1
		20-29 ani	11	6,9	-	-	7	12,1	18	6,7
		30-39 ani	20	12,6	1	1,9	5	8,6	26	9,7
		40-49 ani	13	8,2	3	5,8	9	15,5	25	9,3
	Total		54	34,0	4	7,7	22	37,9	80	29,7
	II Categorie: ≥ 50 ani	50-59 ani	52	32,7	14	26,9	15	25,9	81	30,1
		≥ 60 ani	53	33,3	34	65,4	21	36,2	108	40,1
	Total		105	66,0	48	92,3	36	62,1	189	70,3
	Total			159	100,0	52	100,0	58	100,0	269
Cota (odds)			1,9		12,0		1,6		2,4	
Lotul control MSS	I Categorie: până la 50 ani	0-19 ani	7	8,8	1	1,4	4	10,0	12	6,2
		20-29 ani	7	8,8	-	-	3	7,5	10	5,2
		30-39 ani	13	16,3	2	2,7	8	20,0	23	11,9
		40-49 ani	12	15,0	5	6,8	6	15,0	23	11,9
	Total		39	48,8	8	11,0	21	52,5	68	35,2
	II Categorie: ≥ 50 ani	50-59 ani	21	26,3	19	11,0	6	15,0	46	23,8
		≥ 60 ani	20	25,0	46	63,0	13	32,5	79	40,9
	Total		41	51,3	65	89,0	19	47,5	125	64,8
Total			80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
Cota (odds)			1,05		8,1		0,9		1,8	
RR (OR) (95% IC)			1,8 (1,1- 3,2)		1,5 (0,4-5,2)		1,8 (0,8- 4,1)		1,3 (1,0-1,9)	

Analiza morbidității conform contingentelor de vârstă (tabelul 24) demonstrează faptul că infecțiile stafilococice se înregistrează mai frecvent în rândul pacienților cu vârsta ≥ 50 ani, totuși, cu o pondere mai mare în rândul pacienților cu infecțiile septico-purulente cu MRS, cota parte a căroră atinge – 70,3%, cota expunerii fiind 2,4, inclusiv în categoria de vârstă 50-59 ani – 30,1% și în categoria – ≥ 60 ani – 40,1%; față de MSS – 64,8%, cu o cotă a expunerii de 1,8, inclusiv în categoria de vârstă 50-59 ani – 23,8% și în categoria – ≥ 60 ani – 40,9%.

În categoriile de vârstă până la 49 ani invers, predomină pacienții cu infecții septico-purulente cu MSS – 35,2% comparativ cu cei cu MRS – 29,7%.

Vârsta înaintată a pacienților prezintă factor de risc pentru pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS, riscul relativ (OR) constituind 1,3 (95% IC 1,0-1,9).

Totodată, rezultatele studiului demonstrează faptul că există diferențe în grupele de pacienți incluse în studiu, vârsta înaintată a pacienților fiind un factor de risc pentru septicemiile cu MRS, RR (OR) – 1,8 (95% IC 1,1- 3,2), pe când la pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS și cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, vârsta înaintată nu a prezentat factor de risc, RR (OR) constituind – 1,5 (95% IC 0,4-5,2) și respectiv – 1,8 (95% IC 0,8- 4,1).

Tabelul 25. Ponderea infecțiilor septico-purulente cu MRS și MSS în funcție de tipul internării

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
			abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Lotul de cercetare (MRS)	tipul internării	planificată	37	23,3	8	15,4	21	36,2	66	24,5
		urgentă	122	76,7	44	84,6	37	63,8	203	75,5
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
Cota (odds)			3,3		5,5		1,8		3,1	
Lotul control (MSS)	tipul internării	planificată	31	38,8	13	17,8	16	40,0	60	31,1
		urgentă	49	61,2	60	82,2	24	60,0	133	68,9
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
Cota (odds)			1,5		4,6		1,5		2,2	
RR (OR) (95% IC)			2,1 (1,2-3,7)		1,2 (0,5-3,1)		1,2 (0,5-2,7)		1,4 (1,0-2,1)	

Printre factorii de risc la pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS a fost constatat și caracterul internării. Studiul nostru arată un risc mai mare la cei cu urgențe medicale sau chirurgicale, comparativ cu cei internați în mod planificat. Din totalul de pacienți cu ISP cu MRS, 75,5% constituie cei internați în mod de urgență, în comparație cu cei internați în mod planificat – 24,5%, cota expunerii constituind – 3,1. Deși același fenomen se observă și în lotul de pacienți cu ISP cu MSS, respectiv, 68,9% fiind internați în mod urgent, și planificat – 31,1%, totuși în acest caz cota expunerii este mult mai mică – 2,2. Internările în mod urgent prezintă un factor de risc în ISP cu MRS, riscul relativ (OR) constituind – 1,4 (95% IC 1,0-2,1) (tabelul 25).

Urgențele medicale s-au dovedit a fi factor de risc în septicemiile cu MRS - RR (OR) constituind 2,1 (95% IC 1,2-3,7), iar pentru pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS – RR (OR) – 1,2 (95% IC 0,5-3,1) și inflamații/distrucții cu MRS – RR (OR) – 1,2 (95% IC 0,5-2,7) nu au prezentat factor de risc.

Tabelul 26. Ponderea infecțiilor septico-purulente cu MRS și MSS în funcție de frecvența internării pacienților

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
							abs	%		
Lotul de cercetare (MRS)	frecvența internării	prima dată	52	32,7	27	51,9	14	24,1	93	34,6
		repetat	107	67,3	25	48,1	44	75,9	176	65,4
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
Cota (odds)			2,1		0,9		3,1		1,9	
Lotul control (MSS)	frecvența internării	prima dată	38	47,5	62	84,9	21	52,5	121	62,7
		repetat	42	52,5	11	15,1	19	47,5	72	37,3
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
Cota (odds)			1,1		0,2		0,9		0,6	
RR (OR) (95% IC)			1,9 (1,1- 3,2)		5,2 (2,3-12,1)		3,5 (1,5-8,2)		3,2 (2,2- 4,7)	

În rezultatul studierii expunerii pacienților cu infecții septico-purulente în funcție de frecvența internărilor, s-a constatat o pondere mai ridicată la internările repetate a pacienților cu MRS (65,4%), cu o cotă a expunerii de 1,9, comparativ cu pacienții cu MSS (37,3%), unde cota expunerii a fost de doar 0,6. Riscul relativ (OR) pentru pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS spitalizați repetat a constituit 3,2 (95% IC 2,2-4,7) (tabelul 26). Respectiv, spitalizările repetate constituie un factor de risc pentru pacienții cu MRS, aceștea fiind în trecut supuși manoperelor medicale și tratamentului medicamentos (tabelul 26).

Spitalizările în mod repetat s-au dovedit a fi factor de risc pentru toate grupele de pacienți incluse în studiu. 67,3 % din pacienții cu septicemii cu MRS au fost spitalizați repetat și doar 32,7% au fost la prima spitalizare, cota expunerii constituind 2,1. Și la pacienții cu septicemii cu MSS se observă o pondere mai mare a celor cu spitalizare repetată 52,5%, comparativ cu cei aflați la prima spitalizare 47,5%, cota expunerii fiind însă mai mică de 1,1, iar RR (OR) – 1,9 (1,1-3,2).

În ulcerele trofice ponderea pacienților cu MRS internați în mod repetat constituie – 48,1%, iar pentru pacienții cu MSS – 15,1%, riscul relativ (RR (OR)) constituind – 5,2 (95% IC 2,3-12,1).

Pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, în 75,9% cazuri au fost supuși spitalizărilor repetate și doar 24,1% au fost la prima spitalizare, cota expunerii constituind 3,1. Pe când, în lotul control, pacienții cu infecții pulmonare cu MSS în cea mai mare parte au fost la prima spitalizare - 52,5%, cota expunerii constituind – 0,9, iar RR (OR) – 3,5 (95% IC 1,5-8,2).

Tabelul 27. Prezența intervențiilor chirurgicale la pacienții cu infecții cu MRS și MSS

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
							abs	%		
Lotul de cercetare (MRS)	prezența intervențiilor chirurgicale	prezentă	117	73,6	50	96,2	55	94,8	222	82,5
		lipsește	42	26,4	2	3,8	3	5,2	47	17,5
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
	Cota (odds)			2,8		0,04		0,1		4,7
Lotul control (MSS)	prezența intervențiilor chirurgicale	prezentă	44	55,0	70	95,9	36	90,0	150	77,7
		lipsește	36	45,0	3	4,1	4	10,0	43	22,3
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
	Cota (odds)			1,2		0,04		0,1		3,5
RR (OR) (95% IC)			2,3 (1,3- 4,0)		1,1 (0,2-6,7)		2,0 (0,4-9,6)		1,4 (1,0-2,1)	

Un risc în infecțiile septico-purulente cu MRS a constituit prezența intervențiilor chirurgicale. În rezultatul studiului s-a constatat că 82,5% din pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS au fost supuși intervențiilor chirurgicale și doar 17,5% - tratamentului conservator, cota expunerii fiind 4,7. În același timp pacienții cu infecții septico-purulente cu MSS tratați prin manopere chirurgicale au constituit – 77,7% și conservativ – 22,3%, cota expunerii printre martori fiind mai mică 3,5. Prezența intervențiilor chirurgicale este un factor de risc în infecțiile septico-purulente cu MRS, riscul relativ (OR) constituind – 1,4 (95% IC 1,0-2,1) (tabelul 27).

Totodată, intervențiile chirurgicale s-au dovedit a fi factor de risc doar pentru septicemiile cu MRS – RR (OR) constituind 2,3 (95% IC 1,3-4,0). Din numărul total de pacienți cu septicemii cu MRS la – 73,6% au fost prezente intervențiile chirurgicale, cota expunerii fiind 2,8, iar cei cu MSS la – 55,0%, cota expunerii fiind mult mai mică 1,2. Pentru pacienții cu ulcere trofice și inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, intervențiile chirurgicale nu a fost factor de risc, riscul relativ (OR) constituind – 1,1 (95% IC 0,2-6,7) și 2,0 (95% IC 0,4-9,6).

Tabelul 28. Ponderea tulpinilor de MRS și MSS izolate în monoculturi și asocieri microbiene la pacienții cu ISP

			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
			abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Stafilococ										
Lotul de cercetare (MRS)	spectrul microbian	monoculturi	59	37,1	21	40,4	31	53,4	111	41,3
		Asocieri, inclusiv	100	62,9	31	59,6	27	46,6	158	58,7
		cu 1 specie	50	31,4	24	46,2	17	29,3	91	57,6
		cu 2 specii	24	15,1	6	11,5	5	8,6	35	22,2
		cu 3 specii	13	8,2	1	1,9	2	3,4	16	10,1
		cu 4 specii	11	6,9	-	-	2	3,4	13	8,1
		cu 5 specii	2	1,3	-	-	1	1,7	3	1,9
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
Cota (odds)			1,7		1,5		0,9		1,4	
Lotul control (MSS)	spectrul microbian	monoculturi	47	58,8	67	91,8	35	87,5	149	77,2
		asocieri, inclusiv	33	41,3	6	9,0	5	12,5	44	22,8
		cu 1 specie	20	25,0	6	9,0	4	10,0	30	68,2
		cu 2 specii	5	6,3	-	-	1	2,5	6	3,1
		cu 3 specii	6	7,5	-	-	-	-	6	3,1
		cu 4 specii	1	1,3	-	-	-	-	1	2,3
		cu 5 specii	1	1,3	-	-	-	-	1	2,3
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100,0
Cota (odds)			0,7		0,1		0,1		0,3	
RR (OR) (95% IC)			2,4 (1,4-4,2)		16,5 (6,1- 44,9)		6,1 (2,1-17,8)		4,8 (3,2-7,3)	

Un alt factor de risc la pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS s-a dovedit a fi prezența asocierilor microbiene. Natura monoetiologică la pacienții cu ISP cu MRS a fost stabilită la 111 pacienți, ce constituie 41,3%, la ceilalți pacienți – în 58,7% au fost întâlnite asocierile cu alte specii de microorganisme inclusiv, cu una specie microorganisme – 57,6%, cu două specii microorganisme – 22,2%, cu trei specii microorganisme – 10,1%, cu patru specii microorganisme – 8,1% și cu cinci specii microorganisme – 1,9%, cota expunerii fiind de 1,4. Totodată pacienții cu ISP cu MSS în monoculturi au constituit – 77,2% și în asocieri cu alte specii de microorganisme – 22,8%, inclusiv, cu una specie microorganisme – 68,2%, cu două specii microorganisme – 3,1%, cu trei specii microorganisme – 3,1%, cu patru specii microorganisme – 2,3% și cu cinci specii microorganisme – 2,3%, cota expunerii în acest caz fiind mai mică – 0,3 (tabelul 28). Așadar, la pacienții cu ISP cu MRS asocierile cu alte specii de microorganisme se întâlnesc în proporții mai ridicate – 58,7% în comparație cu cei cu MSS – 22,8%, riscul relativ (OR) constituind 4,8 (95% IC 3,2-7,3) (tabelul 28).

Asocierile microbiene au reprezentat factor de risc pentru toate grupele de pacienți incluși în studiu. Respectiv, din totalul de pacienți cu septicemii cu MRS (n=159) la 62,9% au fost constatate asocieri din 2 și mai multe specii de microorganisme, iar la 37,1% izolate monoculturi. Totodată pacienții cu septicemii cu MSS cu monoculturi au constituit – 58,8% și în asocieri cu alte specii de microorganisme – 41,3%. Așadar, la pacienții cu septicemii cu MRS, asocierile cu alte specii de microorganisme izolate se întâlnesc în proporții mai ridicate – 62,9% în comparație cu pacienții cu septicemii cu MSS – 41,3%, riscul relativ (OR) constituind 2,4 (95% IC 1,4-4,2).

Și la pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS, asocierile cu alte specii de microorganisme, s-a dovedit a fi mult mai ridicată – 59,6% în comparație cu cele infectate cu tulpini de MSS – 9,0%. Tulpinile de MRS fiind izolate în asocieri cu una specie microorganisme – 46,2%, cu 2 specii microorganisme – 11,5% și cu 3 specii microorganisme – 1,9%, pe când tulpinile de MSS au fost izolate doar în asocieri cu una specie microorganisme – 9,0%. Invers, infecțiile monoetiologice a pacienților cu ulcere trofice a predominat la cei infectați cu tulpini de MSS – 91,8%, în comparație cu – 40,4% la cei infectați cu MRS. Asocierile microbiene reprezintă un factor de risc în ulcerale trofice infectate cu MRS, riscul relativ (OR) constituind – 16,5 (95% IC 6,1-44,9).

Pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare de la care au fost izolate tulpini de MRS au fost în asocieri cu alte specii de microorganisme în proporții mai ridicate – 46,6% în comparație cu cele infectate cu tulpini de MSS – 12,5%, asocierile microbiene fiind factor de risc și la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, RR (OR) – 6,1 (95% IC 2,1-17,8).

Tabelul 29. Ponderea pacienților cu septicemii produse de MRS și MSS aflați la tratament în secțiile de terapie intensivă

Stafilococ			grupa						Total	
			septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare			
							abs	%		
Lotul de cercetare (MRS)	internare în UTI	Da	132	83,0	12	23,1	30	51,7	174	64,7
		Nu	27	17,0	40	76,9	28	48,3	95	35,3
	Total		159	100,0	52	100,0	58	100,0	269	100,0
Cota (odds)			4,9		0,3		1,1		1,8	
Lotul control (MSS)	internare în UTI	Da	44	55,0	4	10,3	8	20,0	56	29,9
		Nu	36	45,0	69	89,7	32	80,0	137	70,1
	Total		80	100,0	73	100,0	40	100,0	193	100
Cota (odds)			1,2		0,05		0,3		0,4	
RR (OR) (95% IC)			4,0 (2,1-7,3)		5,2 (1,6-17,1)		4,3 (1,7-10,9)		4,5 (3,0-6,7)	

Aflarea pacienților la tratament în secția de terapie intensivă se dovedește a fi factor de risc în infecțiile septico-purulente cu MRS. S-a constatat că din numărul total de pacienți cu ISP cu MRS – 64,7% au fost expuși tratamentului în secția de terapie intensivă, iar – 35,3% nu au fost expuși tratamentului în această secție, cota expunerii constituind 1,8. În același timp s-a determinat că, ponderea pacienților cu MSS supuși tratamentului în secția de terapie intensivă constituie 29,9%, restul pacienților – 70,1% nu au fost internați în secțiile de terapie intensivă, cota expunerii fiind 0,4. Prin urmare internările în terapie intensivă constituie un factor de risc pentru pacienții cu infecții septico-purulente cu MRS, riscul relativ (OR) constituind 4,5 (95% IC 3,0-6,7) (tabelul 29).

Expunerea la tratament în secțiile de terapie intensivă a fost factor de risc pentru toate grupele de pacienți incluși în studiu. Din numărul total de pacienți cu septicemii cu MRS – 83,0% au fost supuși tratamentului în secția de terapie intensivă, iar cei cu septicemii cu MSS – 55,0%, RR (OR) constituind – 4,0 (95% IC 2,1-7,3).

Pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS supuși tratamentului în secțiile de terapie intensivă au fost – 23,1%, comparativ cu lotul control, unde doar 10,3% din pacienții cu ulcere trofice infectate cu MSS au primit tratament în secțiile respective, riscul relativ (OR) constituind – 5,2 (95% IC 1,6-17,1)

Internările în secțiile de terapie intensivă sunt un factor de risc și pentru contaminarea cu MRS a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare, RR (OR) constituind – 4,3 (95% IC 1,7-10,9).

Tabelul 30. 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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)

În rezultatul evaluării comparative a factorilor de risc în infecțiile cu MRS (tabelul 30), ca factori de risc care complică mult clinica și tratamentul pacienților, s-au dovedit a fi asocierile microbiene RR (OR) – 4,8 (95% IC 3,2-6,7), 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 1,4 (95% IC 1,0-2,1), precum și vârsta pacienților ≥ 50 ani RR (OR) – 1,3 (95% IC 1,0-1,9).

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

În rezultatul analizei managementului terapeutic antibacterian al pacienților cu ISP cu MRS și MSS, am determinat dificultatea tratamentului terapeutic antibacterian al pacienților cu ISP cu MRS comparativ cu cei cu MSS.

Tabelul 31. Număr antibiotice administrate unui pacient cu MRS în monoculturi și asocieri microbiene, inclusiv rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate 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
	netes tate	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
	netes tate	abs	-	20	21	8	9	2	1	-	-	-	61
		%	-	19,6	19,4	14,8	32,1	13,3	8,3	-	-	-	19,1

S-a constatat că pacienților cu ISP cu MRS li s-au administrat ca tratament antibacterian de la 1 până la 9 preparate antimicrobiene, inclusiv un singur antibiotic – la 54 pacienți (20,1%), 2 tipuri de antibiotice – la 58 pacienți (21,6%), 3 tipuri de antibiotice – la 63 pacienți (23,4%), 4

tipuri de antibiotice – la 41 pacienți (15,2%), 5 tipuri de antibiotice – la 28 pacienți (10,4%), 6 tipuri de antibiotice – la 14 pacienți (5,2%), 7 tipuri de antibiotice – la 1 pacient (0,4%), 8 tipuri de antibiotice – la 4 pacienți (1,5%) și 9 tipuri de antibiotice – la 1 pacient (0,4%). În medie un singur pacient a primit 3 preparate antimicrobiene. În timp ce, pacienților cu ISP cauzate de MSS li s-au indicat ca tratament antibiotice într-un număr mai mic, de la 1 până la 6 preparate antimicrobiene. Respectiv, un singur antibiotic a fost indicat la 102 pacienți (52,8%), 2 tipuri de antibiotice – la 54 pacienți (28,0%), 3 antibiotice – la 18 pacienți (9,3%), 4 antibiotice – la 7 pacienți (3,6%), 5 antibiotice – la 3 pacienți (1,6%), iar 6 antibiotice – la doar 2 pacienți (1,0%). În medie un singur pacient a primit 1,7 preparate antibacteriene (tabelul 31).

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) 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 ceea ce privește managementul terapeutic al pacienților cu infecții cu MSS, acesta s-a dovedit a fi mult mai sensibil, 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).

Tratamentul pacienților cu ISP cu MRS și MSS, inclusiv, numărul de preparate antimicrobiene indicate, precum și durata de administrare a acestora a variat în grupele de pacienți incluși în studiu.

Pacienților cu septicemii produse de MRS în monoculturi (n=59) au fost administrate de la 1 până la 8 tipuri de antibiotice. La 10 pacienți (16,9%) li s-a administrat un singur antibiotic, la 11 pacienți (18,6%) – 2 tipuri de antibiotice, la 21 pacienți (35,6%) – 3 antibiotice, la 10 pacienți (16,9%) – 4 antibiotice, la 2 pacienți (3,4%) – 5 antibiotice, la un pacient (1,7%) – 8 antibiotice. În medie un singur pacient a primit până la 3 preparate antimicrobiene. Pacienților cu septicemii cauzate de MSS în monoculturi li s-au indicat ca tratament antibiotice într-un număr mai mic, în comparație cu pacienții cu MRS. Un singur antibiotic a fost indicat la 16 pacienți (34,0%), 2 tipuri de antibiotice – la 16 pacienți (34,0%), 3 antibiotice – la 8 pacienți (17,0%), iar 4 antibiotice – la 4 (8,5%). În medie un singur pacient a primit 1,9 preparate antibacteriene.

Tabelul 32. Număr antibiotice administrate unui pacient cu septicemii produse de MRS și MSS în monoculturi, inclusiv rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice administrate			0	1	2	3	4	5	8	Total
Lotul de cercetare (MRS)										
Nr. pacienți	abs		4	10	11	21	10	2	1	59
	%		6,8	16,9	18,6	35,6	16,9	3,4	1,7	100,0
Total antibiotice administrate			4	10	22	63	40	10	8	153
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	0	7	14	37	24	4	4	90
		%	0,0	70,0	63,6	58,7	60,0	40,0	50,0	58,8
	S	abs	0	0	5	13	11	5	4	38
		%	00,0	0,0	22,7	20,6	27,5	50,0	50,0	24,8
	netestate	abs	0	3	3	13	5	1	0	25
		%	00,0	30,0	13,6	20,6	12,5	10,0	0,0	16,3
Lotul control (MSS)										
Nr. pacienți	abs		3	16	16	8	4	-	-	47
	%		6,4	34,0	34,0	17,0	8,5	-	-	100,0
Total antibiotice administrate			0	16	32	24	16	-	-	88
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	-	1	1	0	0	-	-	2
		%	-	6,3	3,1	0,0	0,0	-	-	2,3
	S	abs	-	14	27	20	14	-	-	75
		%	-	87,5	84,4	83,3	87,5	-	-	85,2
	netestate	abs	-	1	4	4	2	-	-	11
		%	-	6,3	12,5	16,7	12,5	-	-	12,5

În urma comparării rezistenței/sensibilității tulpinilor de MRS decelate de la pacienți cu septicemii, cu antibioticoterapia administrată, s-a constatat o rezistență crescută a acestora la antibioticele indicate 58,8% (95% IC 50,6-66,7), în 16,3% (95% IC 10,9-23,2) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență și doar în 24,8% (95% IC 18,2-32,5) din cazuri au fost administrate antibiotice, la care tulpinile izolate de la pacienți conform antibiogramelor au manifestat sensibilitate. Pe când tulpinile de MSS, au manifestat o sensibilitate crescută la antibioticele indicate – 85,2% (95% IC 76,1-91,9) și doar în 2,3% (95% IC 0,3-8,0) fiind rezistente (tabelul 32).

Mult mai dificil s-a dovedit a fi tratamentul pacienților cu septicemii produse de MRS în asocieri microbiene, întrucât la prescrierea preparatelor antimicrobiene este necesar de a lua în calcul sensibilitatea/rezistența tuturor tulpinilor decelate în corespundere cu spectrul bacterian. În baza studiului dat s-a constatat că toți pacienții cu septicemii produse de tulpinile de MRS în asocieri cu alte specii de microorganisme au primit ca tratament de la unu până la 9 tipuri de antibiotice, inclusiv 10 pacienți au primit un singur antibiotic, 14 pacienți – 2 tipuri de antibiotice, 25 pacienți – 3 antibiotice, 20 pacienți – 4 antibiotice, 18 pacienți – 5 antibiotice, 9 pacienți – 6 antibiotice, 4 pacienți – ≥ 7 antibiotice. În medie un singur pacient a primit până la 4 preparate antimicrobiene (tabelul 33).

Tabelul 33. Număr antibiotice administrate unui pacient cu septicemii produse de MRS și MSS în asocieri microbiene, inclusiv rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Lotul de cercetare (MRS)													
Nr. pacienți	abs		-	10	14	25	20	18	9	1	2	1	100
	%		-	10,0	14,0	25,0	20,0	18,0	9,0	1,0	2,0	1,0	100,0
Total antibiotice administrate			-	10	28	75	80	90	54	7	16	9	369
inclusiv sensibilitatea MRS la antibiotic ele indicate	R	abs	-	4	16	38	42	50	29	3	5	1	188
		%	-	40,0	57,1	50,6	52,5	55,5	53,7	42,8	31,2	11,1	50,9
	S	abs	-	0	7	19	20	22	9	2	6	3	88
		%	-	0,0	25,0	25,3	25,0	24,4	16,6	28,5	37,5	33,3	23,8
	nete state	abs	-	6	5	18	18	18	16	2	5	5	93
		%	-	60,0	17,8	24,0	22,5	20,0	29,6	28,5	31,2	55,5	25,2
Lotul control (MSS)													
Nr. pacienți	abs		1	9	9	7	2	3	2	-	-	-	33
	%		3,0	27,2	27,2	21,2	6,1	9,1	6,1	-	-	-	100,0
Total antibiotice administrate			0	9	18	21	8	15	12	-	-	-	83
inclusiv sensibilitatea MSS la antibiotic ele indicate	R	abs	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
		%	-	-	-	-	12,5	-	-	-	-	-	1,2
	S	abs	-	9	15	20	3	13	11	-	-	-	71
		%	-	100,0	83,3	95,2	37,5	86,6	91,7	-	-	-	85,5
	nete state	abs	-	-	3	1	4	2	1	-	-	-	11
		%	-	-	16,6	4,8	50,0	13,3	8,3	-	-	-	13,3

În asocierile microbiene doar la 23,8% (95% IC 19,6-28,5) din antibioticele administrate tulpinile de MRS izolate, conform antibiogramei, au manifestat sensibilitate, pe când în 50,9% (95% IC 45,7-56,2) – rezistență, iar în 25,2% (95% IC 20,9-30,0) cazuri, sensibilitatea/rezistența față de antibioticul administrat nu a fost testată.

În același timp pacienții cu septicemii cauzate de MSS în asocieri microbiene ca tratament antibacterian au primit de la unu până la 6 antibiotice, în medie constituind 2,5 antibiotice per pacient. Tulpinile de MSS au manifestat și un grad mai înalt de sensibilitate față de antibioticele administrate – 85,5% (95% IC 76,1-92,3). În restul cazurilor s-au dovedit a fi rezistente – 1,2% (95% IC 0,03-6,5), sau rezistența/sensibilitatea nefiind determinată – 13,3% (95% IC 6,8-22,5) (tabelul 33).

Tabelul 34. Număr antibiotice administrate unui pacient cu ulcere trofice de la care au fost izolate tulpini de MRS și MSS în monoculturi, rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice administrate			0	1	2	3	Total
Lotul de cercetare (MRS)							
Nr. pacienți	abs		1	10	5	5	21
	%		4,8	47,6	23,8	23,8	100,0
Total antibiotice administrate			0	10	10	15	35
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	-	9	6	9	24
		%	-	90,0	60,0	60,0	68,6
	S	abs	-	0	1	1	2
		%	-	0,0	10,0	6,7	5,7
	netestate	abs	-	1	3	5	9
		%	-	10,0	30,0	33,3	25,7
Lotul control (MSS)							
Nr. pacienți	abs		2	46	18	1	67
	%		3,0	68,7	26,9	1,5	100,0
Total antibiotice administrate			0	46	36	3	85
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	-	-	-	-	-
		%	-	-	-	-	-
	S	abs	-	36	29	2	67
		%	-	78,3	80,6	66,7	78,8
	netestate	abs	-	10	7	1	18
		%	-	21,7	19,4	33,3	21,1

Și în tratamentul pacienților cu ulcere trofice infectate cu MRS și MSS au fost determinate diferențe. În rezultatul studiului s-a constatat că pacienților cu ulcere trofice infectate cu tulpini de MRS în monoculturi (n=21) au fost administrate de la 1 până la 3 tipuri de antibiotice, inclusiv un singur antibiotic – la 47,6% pacienți, 2 antibiotice – la 23,8% și 3 antibiotice – la 23,8% pacienți. În medie un singur pacient a primit până la 1,7 preparate antimicrobiene (tabelul 34). Pe când, pacienților cu ulcere trofice infectate cu MSS li s-au indicat ca tratament antibiotice într-un număr mai mic, în comparație cu pacienții cu MRS. În medie un singur pacient a primit 1,3 preparate antibacteriene. La 46 pacienți (68,7%) li s-a indicat 1 singur antibiotic, la 18 pacienți (26,9%) – 2 antibiotice și doar 1 pacient (1,5%) a primit 3 antibiotice.

În urma comparării rezistenței/sensibilității tulpinilor de MRS decelate de la pacienți, cu antibioticoterapia administrată, s-a constatat o rezistență crescută a acestora la antibioticele indicate 68,6% (95% IC 50,7-83,1), iar în 25,7% (95% IC 12,5-43,3) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență și doar în 5,7% (95% IC 0,7-19,2) din cazuri au fost administrate antibiotice, la care tulpinile izolate de la pacienți conform antibiogramelor au manifestat sensibilitate. În același timp tulpinile de MSS au avut și o sensibilitate crescută față de

preparatele antimicrobiene administrate – 78,8% (95% IC 68,6-86,9), iar în 21,1% (95% IC 13,1-31,4) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență (tabelul 34).

Tabelul 35. Număr antibiotice administrate unui pacient cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS în asocieri microbiene, rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice administrate			1	2	3	4	5	6	Total
Lotul de cercetare (MRS)									
Nr. pacienți	abs		7	12	3	3	4	2	31
	%		22,6	38,7	9,7	9,7	12,9	6,5	100,0
Total antibiotice administrate			7	24	9	12	20	12	84
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	4	13	2	4	10	3	36
		%	57,1	54,2	22,2	33,3	50,0	25,0	42,9
	S	abs	2	6	3	2	1	5	19
		%	28,6	25,0	33,3	16,7	5,0	41,7	22,6
	nete state	abs	1	5	4	6	9	4	29
		%	14,3	20,8	44,4	50	45,0	33,3	34,5
Lotul control (MSS)									
Nr. pacienți	abs		2	4	-	-	-	-	6
	%		33,3	66,7	-	-	-	-	100,0
Total antibiotice administrate			2	8		-	-	-	10
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	-	-	-	-	-	-	-
		%	-	-	-	-	-	-	-
	S	abs	1	6	-	-	-	-	7
		%	50,0	75,0	-	-	-	-	70,0
	nete state	abs	1	2	-	-	-	-	3
		%	50,0	25,0	-	-	-	-	30,0

În cazul pacienților cu ulcere trofice cu asocieri microbiene tratamentul s-a dovedit a fi mai dificil, în special a pacienților cu ulcere trofice infectate cu MRS comparativ cu cele infectate cu MSS. În baza studiului dat s-a constatat că toți pacienții cu ulcere trofice infectate cu tulpini de MRS în asocieri cu alte specii de microorganisme au primit ca tratament de la unu până la 6 tipuri de antibiotice, în medie 2,7 antibiotice per pacient (tabelul 35).

În asocierile microbiene doar la 22,6% (95% IC 14,2-33,0) din antibioticele administrate tulpinile de MRS izolate, conform antibiogramelor, au manifestat sensibilitate, pe când în 42,9% (95% IC 32,1-54,1) – rezistență, iar în 34,5% (95% IC 24,5-45,7) cazuri, sensibilitatea/rezistența față de antibioticul administrat nu a fost testată.

În același timp pacienții cu ulcere trofice infectate cu tulpini de MSS cu asocieri microbiene au primit ca tratament unu sau două preparate antimicrobiene, față de care tulpinile de MSS, conform antibiogramelor, au manifestat sensibilitate în 70,0% (95% IC 34,8-93,3) iar în

restul 30,0% (95% IC 6,7-65,2) cazuri, sensibilitatea/rezistența față de antibioticul administrat nu a fost testată. În medie unui pacient fiind administrate – 1,7 antibiotice.

Tabelul 36. Număr antibiotice administrate unui pacient cu inflamații/distrucții pulmonare infectate cu tulpini de MRS și MSS în monoculturi, rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice administrate			0	1	2	3	4	5	Total
Lotul de cercetare (MRS)									
Nr. pacienți	abs		-	13	9	5	3	1	31
	%		-	41,9	29,0	16,1	9,7	3,2	100,0
Total antibiotice administrate			-	13	18	15	12	5	63
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	-	5	9	10	6	2	32
		%	-	38,5	50,0	66,7	50,0	40,0	50,8
	S	abs	-	3	5	1	1	2	12
		%	-	23,1	27,8	6,7	8,3	40,0	19,0
	netes tate	abs	-	5	4	4	5	1	19
		%	-	38,5	22,2	26,7	41,7	20,0	30,2
Lotul control (MSS)									
Nr. pacienți	abs		1	25	7	2	-	-	35
	%		2,9	71,4	20,0	5,7	-	-	100,0
Total antibiotice administrate			0	25	14	6	-	-	45
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	-	-	-	-	-	-	-
		%	-	-	-	-	-	-	-
	S	abs	-	19	9	4	-	-	32
		%	-	76,0	64,3	66,7	-	-	71,1
	netes tate	abs	-	6	5	2	-	-	13
		%	-	24,0	35,7	33,3	-	-	28,9

S-a constatat că pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare infectate cu tulpini de MRS în monoculturi au fost administrate de la 1 până la 5 tipuri de antibiotic. La 13 (41,9%) pacienți au fost administrate un singur antibiotic, la 9 pacienți (29,1%) – 2 tipuri de antibiotice, la 5 pacienți (16,1%) – 3 antibiotice, la 3 pacienți (9,7%) – 4 antibiotice, la un pacient (3,2%) – 5 antibiotice. În medie un singur pacient a primit până la 2 preparate antimicrobiene. Pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare contaminate cu tulpini de MSS în monoculturi li s-au indicat ca tratament antibiotice într-un număr mai mic, în comparație cu pacienții cu MRS. În medie un singur pacient a primit 1,2 preparate antibacteriene. La 25 pacienți (71,4%) li s-a indicat 1 singur antibiotic, la 7 pacienți (20,0%) – 2 antibiotice iar 2 pacienți (5,7%) – 3 antibiotice (tabelul 36).

În urma comparării rezistenței/sensibilității tulpinilor de MRS decelate de la pacienți, cu antibioticoterapia administrată, s-a constatat o rezistență crescută a acestora la antibioticele indicate 50,8% (95% IC 37,9-63,6), în 30,2% (95% IC 19,2-43,0) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență și doar în 19,0% (95% IC 10,2-30,9) din cazuri au fost administrate antibiotice, la care tulpinile izolate de la pacienți conform antibiogramelor au manifestat sensibilitate.

Tulpinile de MSS au manifestat sensibilitate crescută la preparatele antimicrobiene administrate – 71,1% (95% IC 55,7-83,6), iar în 28,9% (95% IC 16,4-44,3) cazuri fiind netestate la sensibilitate/rezistență.

Tabelul 37. Număr antibiotice administrate unui pacient cu inflamații/distrucții pulmonare contaminate cu tulpini de MRS și MSS în asocieri microbiene, rezistența/sensibilitatea tulpinilor izolate la preparatele antimicrobiene

Nr. antibiotice administrate			1	2	3	4	5	6	8	Total
Lotul de cercetare (MRS)										
Nr. pacienți	abs		4	7	4	5	3	3	1	27
	%		14,8	25,9	14,8	18,5	11,1	11,1	3,7	100,0
Total antibiotice administrate			4	14	12	20	15	18	8	91
inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs	3	5	7	14	9	13	2	53
		%	75,0	35,7	58,3	70,0	60,0	72,2	25,0	58,2
	S	abs	1	1	3	4	4	1	3	17
		%	25,0	7,1	25,0	20,0	26,7	5,6	37,5	18,7
	net estimate	abs	0	8	2	2	2	4	3	21
		%	0	57,1	16,7	10,0	13,3	22,2	37,5	23,1
Lotul control (MSS)										
Nr. pacienți	abs		4	-	-	1	-	-	-	5
	%		50,0	-	-	20,0	-	-	-	100,0
Total antibiotice administrate			4	-	-	4	-	-	-	8
inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs	0	-	-	0	-	-	-	0
		%	0,0	-	-	0,0	-	-	-	0,0
	S	abs	2	-	-	1	-	-	-	3
		%	50,0	-	-	25,0	-	-	-	37,5
	net estimate	abs	2	-	-	3	-	-	-	5
		%	50,0	-	-	75,0	-	-	-	62,5

În asocieri cu alte specii de microorganisme pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare infectate cu tulpini de MRS au primit ca tratament de la unu până la 8 tipuri de antibiotice. În medie unui pacient fiind administrate 3,4 antibiotice. La 18,7% (95% IC 11,3-28,2) din antibioticele administrate tulpinile de MRS izolate, conform antibiogramei, au manifestat sensibilitate, pe când în 58,2% (95% IC 47,4-68,5) - rezistență, iar în 23,1% (95% IC 14,9-33,1) cazuri, sensibilitatea/rezistența față de antibioticul administrat nu a fost testată.

În același timp pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare infectate cu tulpini de MSS în asocieri microbiene au primit ca tratament unu și 4 preparate antimicrobiene. În medie un pacient a primit 1,6 antibiotice, față de care tulpinile de MSS, conform antibiogramei, au manifestat sensibilitate în 37,5% (95% IC 8,5-75,5), iar în restul 62,5% (95% IC 24,5-91,5) cazuri, sensibilitatea/rezistența față de antibioticul administrat nu a fost testată (tabelul 37).

Tabelul 38. Utilizarea cefalosporinelor în tratamentul pacienților cu ISP cu MRS în monoculturi și asocieri microbiene

Forma clinică	Monoculturi / asocieri	Număr pacienți tratați cu preparate antibacteriene	Număr pacienți tratați cu a/b clasa cefalosporine		inclusiv					
					1 antibiotic		2 antibiotice		3 antibiotice	
		abs	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
septicemii	Monoculturi	55	49	89,1	27	55,1	18	36,7	4	8,2
	Asocieri	100	83	83,0	49	59,0	20	24,1	14	16,9
	Total	155	132	85,2	76	57,6	38	28,8	18	13,6
ulcer trofic	Monoculturi	20	19	95,0	14	73,7	5	23,8	-	-
	Asocieri	31	26	83,9	16	61,5	9	34,6	1	100
	Total	51	45	88,2	30	66,7	14	31,1	1	2,2
inflamații/distrucții	Monoculturi	31	22	71,0	15	68,2	6	27,3	1	4,5
	Asocieri	27	22	81,5	17	77,3	2	9,1	3	13,6
	Total	58	44	75,9	32	72,7	8	18,2	4	9,1
Total	Monoculturi	106	90	84,9	56	62,2	29	32,2	5	5,6
	Asocieri	158	131	82,2	82	62,6	31	23,7	18	13,7
	Total	264	221	83,7	138	62,4	60	27,1	23	10,4

Deși este constatat faptul că rezistența tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent la cefalosporine constituie ~ 100% [264], fapt demonstrat și în rezultatul studiului nostru (rezistența la cefalosporine ~ 98,7%), totodată acestea sunt utilizate foarte frecvent în tratamentul pacienților cu ISP cauzate de MRS. Din numărul total de pacienți cu ISP cu MRS care au primit tratament antibacterian (n=264) la 83,7% (95% IC 78,7-87,9) (n=221) li s-a administrat în tratament antibiotice din clasa cefalosporinelor, inclusiv un antibiotic – la 62,4% (95% IC 55,7-68,4) din pacienți, 2 antibiotice – la 27,1% (95% IC 21,4-33,5) din pacienți și 3 antibiotice – la 10,4% (95% IC 6,7-15,2) din pacienți (tabelul 38, figura 19).

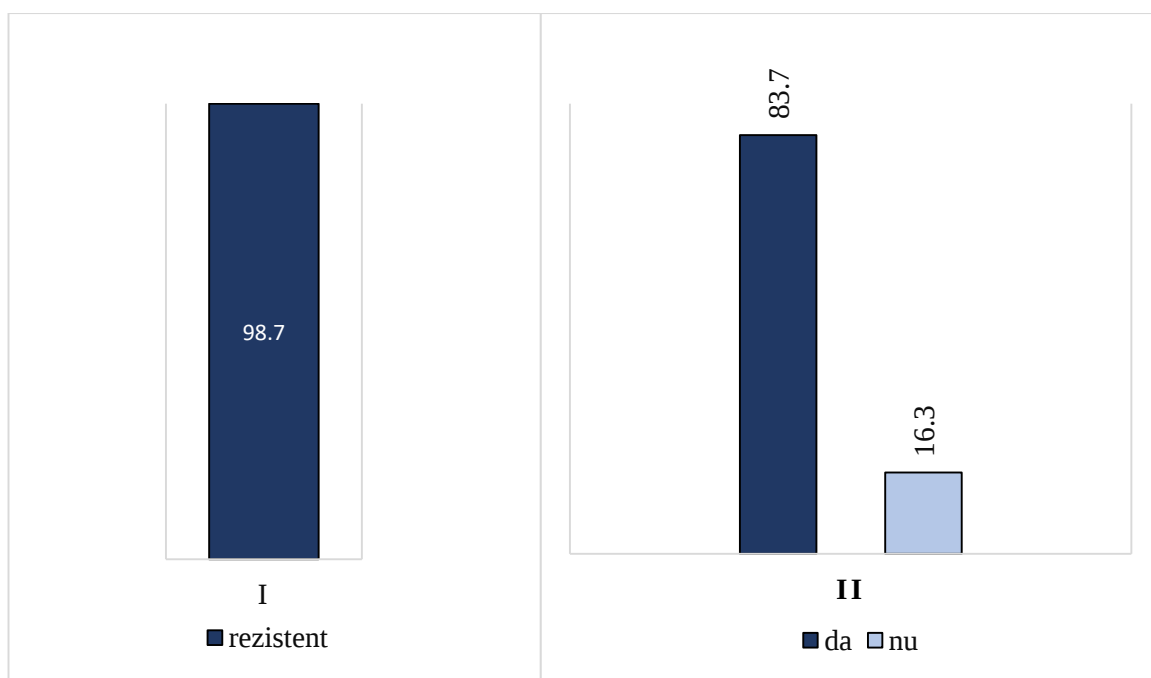


Figura 19. Rezistența generală a tulpinilor de MRS la antibioticele din clasa cefalosporinelor (I), ponderea utilizării preparatelor antibacteriene din clasa cefalosporinelor în tratamentul pacienților cu septicemii cu MRS (II)

Tabelul 39. Frecvența indicării antibioticelor din clasa cefalosporinelor în tratamentul pacienților cu ISP cu MRS

Clasa	Antibioticul	septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare		Total	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Cefalosporine generația I	cefazolin	8	6,1	2	4,4	4	9,1	14	6,3
Cefalosporine generația II	cefuroxim	35	26,5	13	28,9	10	22,7	58	26,2
	cefotaxim	5	3,8	-	-	2	4,5	7	3,2
Cefalosporine generația III	ceftriaxon	63	47,7	17	37,8	12	27,3	92	41,6
	ceftazidim	42	31,8	15	33,3	14	31,8	71	32,1
	cefoperazon	23	17,4	12	26,7	15	34,1	50	22,6
Total pacienți tratați cu antibiotice clasa cefalosporine		132	100,0	45	100,0	44	100,0	221	100,0

Mai frecvent utilizate în tratamentul pacienților s-au dovedit a fi cefalosporinele de generația a III - a, inclusiv, ceftriaxon – indicat la 41,6% (95% IC 35,1-48,4) pacienți, ceftazidim – 32,1% (95% IC 26,0-38,7), cefoperazon – 22,6% (95% IC 17,3-28,7), urmată de cefalosporinele de generația a II - a, respectiv, cefuroxim – 26,2% (95% IC 20,6-32,6), cefotaxim – 3,2% (95% IC 1,3-6,4), și cefalosporine de generația a I, cefazolin – 6,3% (95% IC 3,5-10,4) (tabelul 39, figura 20).

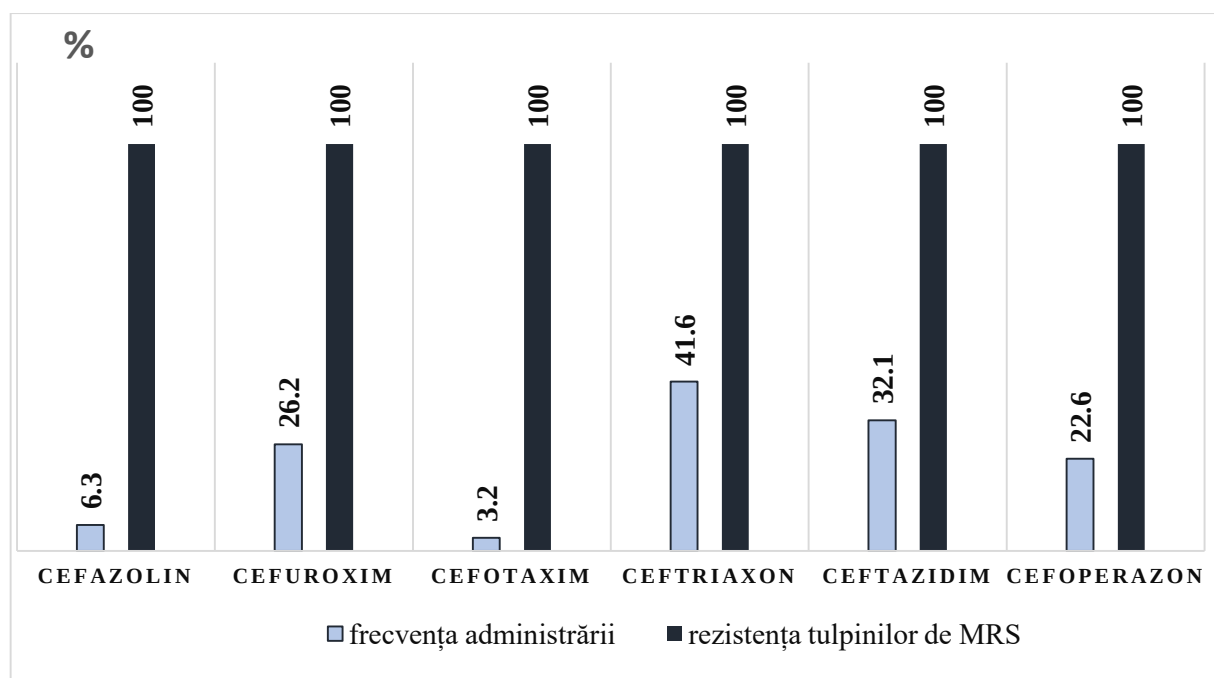


Figura 20. Frecvența administrării antibioticelor din clasa cefalosporinelor în tratamentul pacienților cu ISP cu MRS și rezistența tulpinilor la antimicrobienele date

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

Durata de spitalizare a pacienților cu infecții septico-purulente cauzate de MRS este mult mai mare comparativ cu cea a pacienților cu MSS. Pacienți cu ISP cauzate de MRS, cu excluderea cazurilor de deces și transfer în alte instituții medicale, sau aflat pentru tratament în staționările medicale în medie 19,5 zile, în același timp pacienții cu MSS au fost spitalizați pe o perioadă mai mică, în medie 12,8 zile. Așadar, pacienții cu ISP cauzate de MRS s-au aflat pentru tratament în spital cu 6,7 zile mai mult comparativ cu cei cu MSS (tabelul 40).

Totodată pentru pacienții cu ISP cauzate de MSS se observă o pondere mai mare de spitalizare cu durata 1-20 zile – 88,5% (95% IC 82,9-92,8)), comparativ cu cei cu MRS – 64,6% (95% IC 57,6-71,1), pe când în grupul de pacienți cu durata spitalizării 21-40 zile și mai mult de 40 zile predomină pacienții cu ISP cauzate de MRS. Din totalul de pacienți cu ISP produse de MRS – 61 (29,6% (95% IC 23,5-36,4)) au fost spitalizați – 21-40 zile și 12 (5,8% (95% IC 3,0-9,9)) pacienți mai mult de 41 zile, comparativ cu cei cu MSS, respectiv, 19 (10,4% (95% IC 6,4-15,7)) – 21-40 zile și doar 2 (1,1% (95% IC 0,1-3,9)) – mai mult de 41 zile (tabelul 40, figura 21).

Reieșind din sinecostul zilei pat în medie de circa 600 lei, cheltuieli suplimentare în cazul pacienților cu ISP cu MRS vor constitui 4 011 lei per pacient, comparativ cu cheltuieli pentru aceiași pacienți cu MSS, iar la general 11 700 per pacient.

**Tabelul 40. Număr zile de internare în staționare a pacienților cu ISP
produse de MRS și MSS**

Numărul de zile	Indicii	Lotul de cercetare (MRS)							
		septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare		Total	
		Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile
1-20	abs	65	810	32	392	36	484	133	1686
	%	60,2	-	68,1	-	70,6		64,6	
21-40	abs	34	927	13	308	14	397	61	1632
	%	31,5	-	27,7	-	27,5		29,6	
> 41 zile	abs	9	542	2	95	1	55	12	692
	%	8,3	-	4,3	-	1,9		5,8	
Total	abs	108	2279	47	795	51	936	206	4010
M_{as}		21,1		16,9		18,4		19,5	
Lotul control (MSS)									
1-20	abs	57	654	70	720	35	354	162	1728
	%	79,2	-	97,2	-	89,7		88,5	
21-40	abs	13	356	2	45	4	87	19	488
	%	18,1	-	2,8	-	10,3		10,4	
> 41 zile	abs	2	123	-	-	-	-	2	123
	%	2,8	-	-	-	-	-	1,1	
Total	abs	72	1133	72	765	39	441	183	2339
M_{as}		15,7		10,6		11,3		12,8	

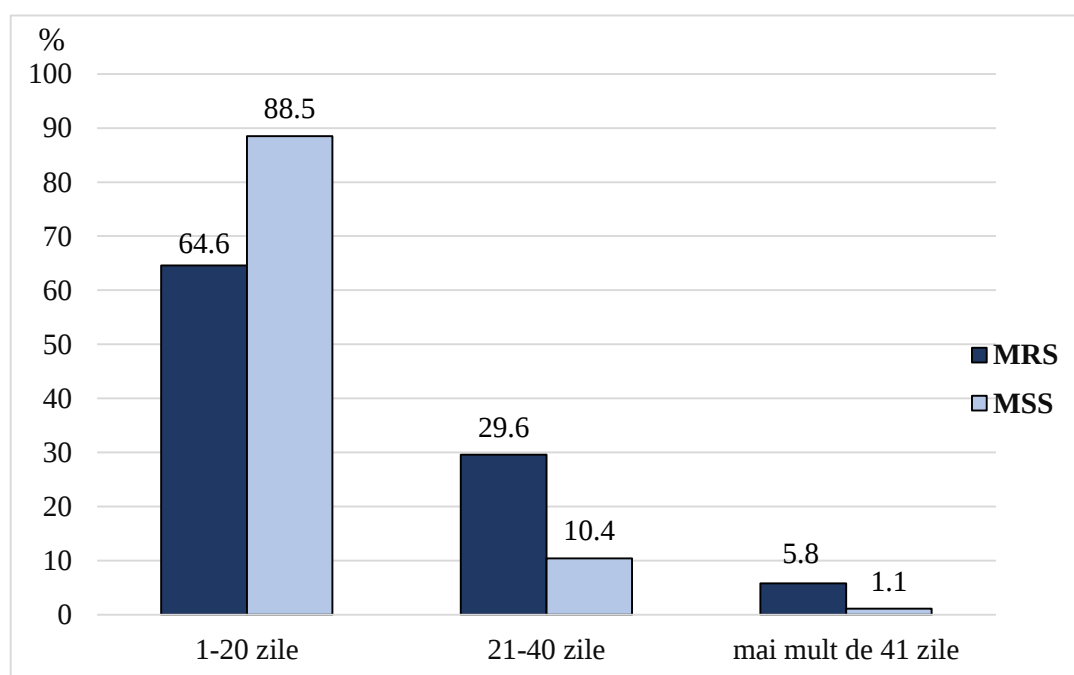


Figura 21. Durata internării pacienților cu ISP produse de MRS și MSS

Durata de spitalizare mai mare a pacienților cu MRS comparativ cu cei cu MSS se observă în toate grupele de pacienți luați în studiu.

La pacienții cu septicemii cauzate de MSS se observă o pondere mai mare de spitalizare cu durata 1-20 zile – 79,2% (95% IC 68,0-87,8)), comparativ cu cei cu MRS – 60,2% (95% IC 50,3-69,5)), pe când în grupul de pacienți cu durata spitalizării 21-40 zile și mai mult de 40 zile predomină pacienții cu septicemii cauzate de MRS. Astfel, 34 (31,5% (95% IC 22,9-41,1)) pacienți cu septicemii cu MRS au fost spitalizați – 21-40 zile și 9 (8,3% (95% IC 3,9-15,2)) pacienți mai mult de 41 zile, comparativ cu cei cu MSS, unde, 13 (18,1% (95% IC 10,0-28,9)) – 21-40 zile și doar 2 (2,8% (95% IC 0,3-9,7)) – mai mult de 41 zile.

Respectiv, pacienții cu septicemii cauzate de MRS s-au aflat pentru tratament în spital cu 5,4 zile mai mult comparativ cu cei cu MSS, cheltuielile suplimentare în cazul pacienților cu septicemii cu MRS constituind 3 222 lei per pacient, comparativ cu cheltuieli pentru aceiași pacienți cu MSS, iar la general 12 660 per pacient.

Cea mai mare parte a pacienților cu ulcere trofice infectate cu MSS – 97,2% (95% IC 90,3-99,7)) sau aflat pentru tratament în spital până la 20 zile și doar – 2,8% (95% IC 0,3-9,7) de la 21 până la 40 zile; pe când cei cu MRS au fost spitalizați până la 20 zile – 68,1% (95% IC 52,9-80,9), între 21 și 40 zile – 27,7% (95% IC 15,6-42,6), iar 4,3% (95% IC 0,5-14,5) mai mult de 41 zile.

Respectiv, impactul economic la pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS este mai ridicat, comparativ cu cel al pacienților cu ulcere trofice infectate cu MSS, primii având un număr mai mare de zile de spitalizare în staționare – 16,9 zile, comparativ cu – 10,6 zile a pacienților cu MSS, pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS fiind spitalizați cu 6,3 zile mai mult comparativ cu cei cu MSS, ceea ce determină cheltuieli suplimentare.

Luând în considerație sinecostul unei zile pat de circa 600 lei, cheltuielile suplimentare în cazul pacienților cu ulcere trofice infectate cu MRS constituie 3 774 lei per pacient, iar la general 10 140 lei per pacient.

Cea mai mare parte a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS – 89,7% (95% IC 75,8-97,1)) sau aflat pentru tratament în spital până la 20 zile și doar – 10,3% (95% IC 2,9-24,2) de la 21 până la 40 zile; pe când cei cu MRS au fost spitalizați până la 20 zile – 70,6% (95% IC 56,2-82,5), între 21 și 40 zile – 27,5% (95% IC 15,9-41,7), iar 1,9% (95% IC 0,04-10,4) mai mult de 41 zile.

Durata de spitalizare în staționar a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS în medie constituie – 18,4 zile, iar a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS – 11,3 zile. Durata spitalizării pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS fiind cu 7,1 zile mai mare, comparativ cu durata spitalizării a celor cu MSS, ceea ce determină cheltuieli suplimentare de 4 230 lei per pacient, comparativ cu cheltuieli pentru aceiași pacienți cu MSS, iar la general 11 040 per pacient.

În același timp pacienții cu ISP cu MRS sau aflat și o durată mai mare pentru internare în secțiile de terapie intensivă – 11,2 zile, comparativ cu cei cu MSS – 6,7 zile. Cea mai mare parte din pacienții cu ISP cu MSS – 83,9% (95% IC 71,7-93,4), au avut o durată de tratament în secțiile de terapie intensivă de 1-10 zile, și doar 8,9% (95% IC 3-19,6) - 11-20 zile, 5,4% (95% IC 1,1-14,9) - 21-30 zile, 1,8% (95% IC 0,04-9,6) - mai mult de 31 zile, pe când cei cu MRS – 63,8% (95% IC 56,2-70,9) din ei au fost spitalizați 1-10 zile, 23,6% (95% IC 17,5-30,6) - 11-20 zile, 6,9% (95% IC 3,6-11,7) - 21-30 zile și 5,7% (95% IC 2,8-10,3) - mai mult de 31 zile (tabelul 41).

Tabelul 41. Număr zile de internare în secțiile de terapie intensivă a pacienților cu ISP produse de MRS și MSS

Numărul de zile	Indicii	Lotul control (MRS)							
		septicemii		ulcer trofic		inflamații/ distrucții pulmonare		Total	
		Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile
1-10	abs	82	463	10	48	19	73	111	584
	%	62,1	-	83,3	-	63,3	-	63,8	
11-20	abs	31	452	1	17	9	131	41	600
	%	23,5	-	8,3	-	30,0	-	23,6	
21-30	abs	10	250	1	22	1	21	12	293
	%	7,6	-	8,3	-	3,3	-	6,9	
> 31	abs	9	415	-	-	1	52	10	467
	%	6,8	-	-	-	3,3	-	5,7	
Total	abs	132	1580	12	87	30	277	174	1944
M _{as}		12,0		7,25		9,23		11,2	
Lotul de cercetare (MSS)									
1-10	abs	35	141	4	18	8	18	47	177
	%	79,5	-	100,0	-	100,0	-	83,9	-
11-20	abs	5	80	-		-	-	5	80
	%	11,4	-	-		-	-	8,9	-
21-30	abs	3	82	-		-	-	3	82
	%	6,8	-	-		-	-	5,4	-
> 31	abs	1	35	-		-	-	1	35
	%	2,3	-	-		-	-	1,8	-
Total	abs	44	338	4	18	8	18	56	374
M _{as}		7,7		4,5		2,25		6,7	

Inclusiv, pacienții cu septicemii cu MRS sau aflat internați în secțiile de terapie intensivă pe o durată mai mare – 12,0 zile, comparativ cu cei cu MSS – 7,7 zile. Pacienții cu septicemii cu MSS, în mare parte, au avut o durată de tratament în secțiile de terapie intensivă de 1-10 zile – 79,5% (95% IC 64,7-90,2), și doar 11,4% (95% IC 3,8-24,6) - 11-20 zile, 6,8% (95% IC 1,4-18,7) - 21-30 zile, 2,3% (95% IC 0,05-12,0) - mai mult de 31 zile, pe când cei cu MRS – 62,1%

(95% IC 53,3-70,4) din ei au fost spitalizați 1-10 zile, 23,5% (95% IC 16,5-31,6) - 11-20 zile, 7,6% (95% IC 3,7-13,5) - 21-30 zile și 6,8% (95% IC 3,2-12,5) - mai mult de 31 zile.

Și pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS sau aflat o durată mai mare pentru internare în secțiile de terapie intensivă – 7,25 zile, comparativ cu cei cu MSS – 4,5 zile. Toți pacienții cu ulcere trofice infectate cu MSS au avut o durată de tratament în secțiile de terapie intensivă de la 1 până la 10 zile, pe când cei cu MRS – 83,3% (95% IC 51,6-97,9) din ei au fost spitalizați 1-10 zile, 8,3% (95% IC 0,2-38,5) - 11-20 zile, și 8,3% (95% IC 0,2-38,5) - 22 zile.

Rezultatele studiului a constatat o durată mai mare de spitalizare în secția de terapie intensivă și a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS – 9,23 zile, în comparație cu doar 2,25 zile a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS. Toți pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS au fost internați în secțiile de terapie intensivă pe o durată de 1-10 zile, pe când cei cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS 63,3% (95% IC 43,9-80,1) - 1-10 zile, 30,0% (95% IC 14,7-49,4) - 11-20 zile, 3,3% (95% IC 0,08-17,2) - 21 zile și 3,3% (95% IC 0,08-17,2) - 52 zile (tabelul 41).

Tabelul 42. Numărul total de zile cu administrare de preparate antimicrobiene la pacienții cu infecții septico-purulente cauzate de tulpinile de MRS și MSS

Tratament	Lotul de cercetare (MRS)			
	septicemii	ulcer trofic	inflamații/ distrucții pulmonare	Total
Total pacienți tratați cu antibiotice	155	51	58	264
Total zile de administrare a antibioticelor	2607	620	801	4028
M_{as}	16,8	12,2	13,8	15,3
Lotul control (MSS)				
Total pacienți tratați cu antibiotice	76	71	39	186
Total zile de administrare a antibioticelor	818	488	275	1581
M_{as}	10,8	6,9	7,1	8,5

Infecțiile septico-purulente cu MRS s-au dovedit a fi mult mai dificil de tratat, în medie un pacient a primit 15,3 zile de tratament antimicrobian, comparativ cu cei cu MSS cărora li s-a administrat antibiotice în medie 8,5 zile. Inclusiv, pacienții cu septicemiile cu MRS în medie au primit 16,8 zile de tratament antimicrobian, iar cu cei cu septicemii cu MSS – 10,8 zile; pacienții cu ulcere trofice cu MRS – 12,2 zile, iar cei cu MSS – 6,9 zile; pacienți cu

inflamații/distrucții pulmonare cu MRS – 13,8 zile, iar cei cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS – 7,1 zile (tabelul 42).

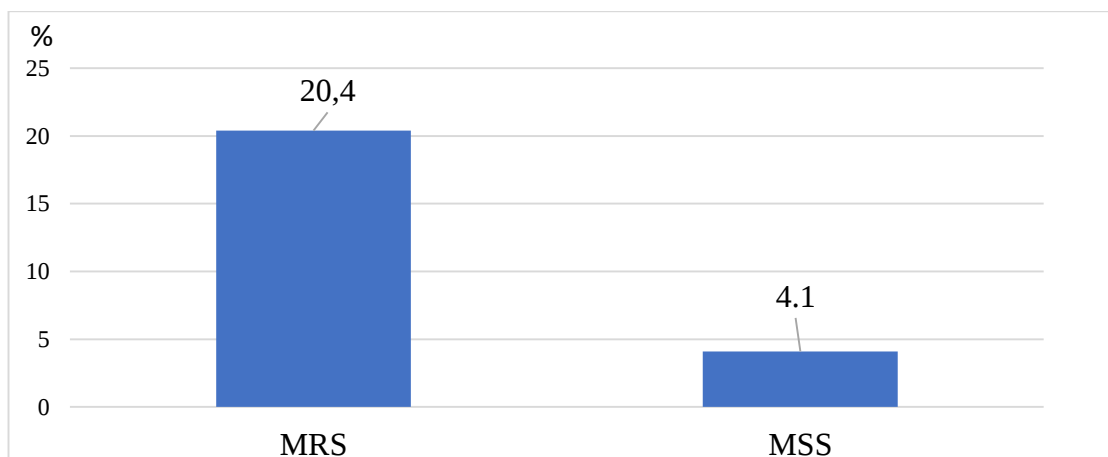


Figura 22. Rata deceselor printre pacienții cu ISP cu MRS și MSS

Pe lângă impactul socio-economic și medical cauzat de ISP cu MRS este mult mai mare și ponderea deceselor prin ISP cu MRS – 20,4% (95% IC 15,8-25,8), comparativ cu cea la pacienții cu ISP cauzate de tulpinile de MSS – 4,1% (95% IC 1,8-8,0), diferența fiind statistic semnificativă ($t=5,7$, $p<0,001$) (figura 23). Inclusiv, letalitatea prin septicemii cu MRS fiind de – 28,9% (95% IC 22,0-36,6) iar la pacienții cu septicemii cauzate de tulpinile de MSS – 7,5% (95% IC 2,8-15,6); în ulcerele trofice cu MRS constituie – 7,7% (95% IC 2,1-18,5) iar în cele infectate cu MSS – 1,4% (95% IC 0,03-7,4); în inflamații/distrucții pulmonare cu MRS – 8,6% (95% IC 2,9-19,0), iar prin inflamații/distrucții pulmonare cu MSS – 2,5% (95% IC 0,06-13,2) (figura 22).

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, diferența de zile pat consumate, cheltuieli financiare, dar și a ratei letalității în lotul de pacienți cu MRS și MSS fiind semnificative.

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 metilicilină a tulpinilor de *Staphylococcus* în 1961, și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, iar monitorizarea variațiilor de sensibilitate la antibiotice a microorganismelor de gen *Staphylococcus* 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].

Realizarea cercetării în cadrul acestui studiu de doctorat a fost determinată de necesitatea cunoașterii particularităților epidemiologice prin infecții nosocomiale produse de MRS în Republica Moldova, determinarea gradului de rezistență la antibiotice, evaluarea managementului terapeutic antibacterian, ceea ce prezintă elemente esențiale în supravegherea epidemiologică și controlul infecțiilor septico-purulente nosocomiale produse de MRS.

Studiul efectuat a demonstrat, că infecțiile cu *Staphylococcus* metilicino-rezistent prezintă o problemă majoră de sănătate publică și pentru Republica Moldova. Nivelul de răspândire a tulpinilor de stafilococ rezistent la metilicilină în Republica Moldova s-a dovedit a fi 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 constatată în instituțiile medicale din mediul rural 22,4% (95% IC 19,5-25,4).

Majoritatea țărilor din UE/EEA, ca urmare a programelor de intervenție aplicate pentru a limita incidența infecțiilor severe produse de MRSA, indică în ultimii ani o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină, de la media 19,6% înregistrată în anul 2014 - la 16,9% în 2017 [12, 13]. În Republica Moldova în baza datelor pe modelul instituțiilor multiprofil este demonstrat faptul că în dinamica multianuală ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilicino-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.

La scurt timp după apariția MRSA, s-a realizat că problema rezistenței la metilicilină implică nu numai tulpinile de stafilococi coagulazo-pozitivi, dar, de asemenea, și tulpinile de stafilococi coagulazo-negativi. Stafilococii coagulazo-negativi din flora normală a pielii și a

membranelor mucoase au atras recent atenția ca potențial agent patogen, în special pentru infecțiile asociate asistenței medicale [16, 17]. Îndeosebi bacteremiile cauzate de tulpinile de stafilococi coagulazo-negativi apar ca urmare a utilizării pe termen lung a cateterelor venoase, a administrării de nutriție parenterală și a utilizării în trecut a antibioticelor, precum și a comorbidităților care duc la scăderea imunității și a altor factori predispozanți, inclusiv internările în secția de terapie intensivă [269]. În Republica Moldova gradul de rezistență la met icilină a tulpinilor de *Staphylococcus* coagulazo-negativi este mai crescut în comparație cu cel al tulpinilor de *Staphylococcus* coagulazo-pozitivi. Din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* coagulazo-pozitivi (*S. aureus*) izolate de la pacienții din spitalele multiprofil (n=5410), rezistente la met icilină s-au dovedit a fi 21,2% (95% IC 20,2-22,4), pe când un grad mult mai înalt de rezistență la met icilină s-a constatat la tulpinile de *Staphylococcus* coagulazo-negativi, inclusiv la *S. hominis* – 82,5% (95% IC 75,5-88,8), *S. epidermidis* - 64,6% (95% IC 62,4-66,7), *S. haemolyticus* – 57,2% (95% IC 55,5-59,2), *S. saprophyticus* - 48,9% (95% IC 44,8-53,0).

O pondere ridicată de izolare a tulpinilor de stafilococi met icilino-rezistenți se atestă în hemoculture. Conform raportului EARSS din 2014, procentajul tulpinilor MRSA izolate din hemoculturi a variat între 0,9% (Netherlands) și 56,0% (România) [141]. Rezultatele obținute privitor la ponderea tulpinilor de MRS izolate din hemoculturi în spitalele multiprofil din Republica Moldova de asemenea atestă o pondere ridicată de rezistență a tulpinilor de *Staphylococcus* la met icilină, care constituie – 76,1% (95% IC 69,6-81,8). 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). În rezultatul studiului s-a constatat că din numărul total de pacienți cu ISP cauzate de *Staphylococcus* met icilino-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).

Riscul de contractare, cât și specificul patologiei nosocomiale, sunt în funcție directă de profilul staționarului medical și de factorii de risc specifici instituției, unitățile de terapie intensivă fiind cel mai frecvent colonizate de tulpinile de MRS. Specificul unităților de terapie intensivă și reanimare constă în concentrarea într-un spațiu limitat a pacienților cu stări grave, cât și a lucrătorilor medicali, utilizarea masivă a metodelor invazive de diagnostic și tratament, cât și gradul înalt de imunodeficiență a pacienților. Din aceste considerente pacienții unităților de

terapie intensivă aparțin la grupul cu risc sporit de contractare și dezvoltare a infecțiilor nosocomiale, inclusiv a infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent. În spitalele multiprofil din Republica Moldova mai afectate de MRS s-au dovedit a fi secțiile de profil – traumatologie și ortopedie, chirurgie, anestezie și terapie intensivă.

Rezistența antimicrobiană este definită ca problemă de sănătate publică, determinată și de creșterea continuă a rezistenței agenților cauzali la antimicrobiene, care fiind parte componentă a sistemului național de supraveghere epidemiologică a bolilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică și necesită abordare comprehensivă și intersectorială. Conform datelor din literatura de specialitate din ultimii ani utilizarea excesivă și nerațională a antibioticelor rămâne de a fi unul din principalii factori de risc în ce privește creșterea rezistenței bacteriene la antibiotice. În pofida măsurilor întreprinse la nivel global, ponderea bolilor transmisibile cauzate de microorganisme multirezistente la antimicrobienele de ultimă generație este în creștere. În același timp, ritmul de descoperire (numai 1 din 16 antibiotice în cercetare ajung la aplicare clinică) și producere a unor noi antimicrobiene a încetinit semnificativ în ultimele decenii. Republica Moldova actualmente se găsește într-o situație alarmantă la compartimentul reținerii rezistenței antimicrobiene, fapt ce impune necesitatea unor măsuri de intervenție de maximă urgență la toate nivelurile. Fortificarea rețelelor naționale în domeniul rezistenței antimicrobiene și extinderea participării ulterioare în rețele globale și regionale va permite Republicii Moldova ajustarea standardelor de calitate și procedurilor operaționale la rigorile internaționale și obținerea datelor comparabile, standardizate și veridice pentru luarea deciziilor bazate pe dovezi [49].

În ceea ce privește rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus*, se observă o creștere semnificativă a infecțiilor cu stafilococi rezistenți la metilina, iar aceste bacterii au început să câștige rezistență la tot mai multe antibiotice utilizate pe scară largă [269].

Înainte de apariția antibioticelor, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* erau considerate a fi o condamnare la moarte. Observația lui Alexander Fleming că creșterea *S. aureus* poate fi inhibată de un mușgai contaminant a condus la descoperirea revoluționară a penicilinei și a inițiat era antibioticelor. În ultimii 75 de ani, beta-lactamele au fost cea mai importantă clasă de antibiotice utilizată în tratamentul infecțiilor cu *S. aureus*. Cu toate acestea, unele tulpini de *S. aureus* dispun de un mecanism puternic de rezistență la beta-lactamaze. Capacitatea tulpinilor de *S. aureus* de obține rezistență la beta-lactamaze, dând naștere la noile tulpini de *S. aureus* rezistente la metilina (MRSA), a devenit o preocupare majoră la nivel mondial. Literatură științifică privitoare la epidemiologia MRSA și la mecanismele de rezistență la antibiotice este complexă, cu toate acestea, există încă lacune importante de cunoștințe [270].

Meticilino-rezistența este însoțită nu doar de rezistență crescută la antibioticele β -lactamice, inclusiv la antibioticele din grupul cefalosporinelor, monobactamelor și carbapenemelor, dar și la cele non- β -lactamice, aspect foarte îngrijorător din punct de vedere al opțiunilor terapeutice și al prevenției infecțiilor asociate asistenței medicale iar tratamentul aleatoriu al pacienților cu MRS, fără scontarea antibioticogramei, în cele mai multe cazuri poate conduce la eșec terapeutic. Rezultatele studiului dat privitor la rezistența tulpinilor de MRS față de preparatele antibacteriene a demonstrat că aceasta a variat atât în funcție de grupul de antibiotice cât și tipul antibioticului. Investigațiile efectuate confirmă gradul înalt de rezistență a MRS la betalactamaze iar față de antibioticele non- β -lactamice rezistența tulpinilor de MRS constituie în medie – 44,9% și variază în funcție de tipul de antibiotice. Totodată, 76,2% (95% IC 74,6-77,8) din tulpini de MRS s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice. Polirezistența tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în dinamica multianuală fiind în creștere, de la media de – 79,0% (95% IC 75,8-81,9) în anul 2014 – la 89,9% (95% IC 87,3-92,1) în 2017. Polirezistență mai crescută manifestă tulpinile de MRS izolate din sânge – 96,3% (95% IC 93,6-98,1), în timp ce tulpinile de MSS, izolate din sânge, în 91,7% cazuri (95% IC 85,6-95,8) s-au dovedit a fi sensibile la antibiotice și doar 8,3% (95% IC 4,2 -14,4) - polirezistente.

Sistemul de supraveghere epidemiologică a rezistenței antimicrobiene, existent în Republica Moldova este bazat pe monitorizarea circulației agenților microbieni identificați de la bolnavi și generează date parțiale și inconsistente. Rezultatele naționale privind sensibilitatea la antimicrobiene a microorganismelor patogene izolate de la persoane atestă o rezistență îngrijorătoare față de preparatele incluse în protocoalele naționale pentru terapia de primă intenție [49]. Cunoașterea epidemiologiei locale în infecțiile septico-purulente, inclusiv cu MRS, și a rezistenței acestora la antibiotice va contribui la implementarea măsurilor de supraveghere și control precum și la asigurarea respectării recomandărilor propuse.

Deși implementarea screening-ului MRSA este asociată cu cheltuieli mari pentru spital, rentabilitatea efectuării screening-ului MRSA a fost deja confirmată în mai multe studii [271, 272].

Conform Zhen et al. [272] infecțiile cu *Staphylococcus aureus* rezistent la metilcină (MRSA) reprezintă o provocare serioasă pentru instituțiile medicale, MRSA fiind asociat cu rezultate clinice mai slabe și costuri mai mari pentru îngrijire medicală comparativ cu MSSA. Tulpinile de *Staphylococcus aureus* rezistent la metilcină sunt o problemă specială în mai multe afecțiuni, inclusiv în pneumoniile dobândite în spital (inclusiv pneumonii asociate ventilatorului), infecțiile pielii și ale țesuturilor moi și infecțiile piciorului diabetic. Costurile de spitalizare asociate infecției cu MRSA sunt substanțial mai mari comparativ cu cele asociate infecției cu MSS, infecțiile cu MRSA având efecte economice mai ample implicând costuri

indirecte pentru pacient și pentru societate. În mai multe țări, programele de control al infecțiilor au arătat potențiale beneficii economice, deoarece s-a demonstrat că economiile obținute din controlul strict și eficient depășesc costul implementării politicii.

În cadrul studiului dat a fost demonstrat faptul că managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu ISP cu MRS este mult mai complicat, necesitând un număr mai mare de antibiotice și o durată mare de tratament comparativ cu cel al pacienților cu ISP cu MSS. Așadar, pacienților cu ISP cu MRS li s-au administrat ca tratament antibacterian de la 1 până la 9 preparate antimicrobiene, în medie un singur pacient a primit 3 preparate antimicrobiene. În timp ce, pacienților cu ISP cauzate de MSS li s-au indicat ca tratament antibiotice într-un număr mai mic, de la 1 până la 6 preparate antimicrobiene, în medie un singur pacient a primit 1,7 preparate antibacteriene. În antibioticoterapia administrată, s-a constatat o pondere crescută a rezistenței tulpinilor de MRS la antibioticele indicate, comparativ cu tulpinile de MSS. Tulpinilor de MRS au manifestat rezistență la antibioticele administrate în – 53,2% (95% IC 49,7-56,7), comparativ cu rezistența mult mai joasă a tulpinilor de MSS – 0,9% (95% IC 0,2-2,7). Deși este constatat faptul că tulpinile de MRS sunt rezistente la cefalosporine, totuși antibioticele din clasa cefalosporinelor sunt utilizate frecvent în tratamentul pacienților cu ISP cauzate de MRS, la 83,7% pacienți li s-a administrat în tratament antibiotice din clasa cefalosporinelor, fapt ce diminuează efectul tratamentului.

Și impactul socio-economic al pacienților cu ISP cauzate de MRS este mult mai ridicat comparativ cu cel al pacienților cu ISP cauzate de MSS, rezistența la metilicină având un impact negativ asupra rezultatelor clinice, în special în ceea ce privește formele clinic severe și mortalitatea crescută, cât și durata prelungită a spitalizării. Reieșind din studiul nostru, conform principalelor criterii (numărul de zile pat consumate în staționar, cheltuielile financiare per pacient și 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.

Ponderea crescută de izolare a tulpinilor de MRS în staționarele din Republica Moldova precum și creșterea acesteia în dinamica multianuală argumentează necesitatea implementării intervențiilor de supraveghere și control în infecțiile cu *Staphylococcus* metilicino-rezistent. Aceste intervenții urmăresc atât cunoașterea nivelului de răspândire a MRS în instituțiile medicale cât și limitarea apariției infecțiilor cu *Staphylococcus* metilicino-rezistent prin utilizarea judicioasă a preparatelor antimicrobiene (inclusiv introducerea de restricții asupra prescripției acestora), controlul purtătorilor de MRS, precum și prevenirea transmiterii MRS între pacienți și prevenirea dezvoltării infecției la purtători. De obicei, sunt necesare mai multe

măsuri pentru a preveni cu succes transmiterea și infecția cu MRS. Igiena mâinilor reprezintă un factor sigur în prevenirea transmiterii infecției cu MRS. OMS a identificat igiena mâinilor ca un factor important în îngrijirea sigură a pacienților și a emis instrucțiuni detaliate cu privire la practicile adecvate de igiena mâinilor în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății [273, 274]. Eficacitatea îmbunătățirii conformității cu igiena mâinilor în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății în controlul MRSA a fost demonstrată în cadrul mai multor studii. De exemplu, lansarea unui program național de igienă a mâinilor în Anglia de la sfârșitul anului 2004 a fost asociată cu o scădere a incidenței bacteriemiei cu MRSA de la 1,88 la 0,91 la 10.000 de zile de pat pacienți [275, 276].

Fără un diagnostic microbiologic cu determinarea și scontarea antibiogramelor, 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.

Mai mulți factori, inclusiv o mai bună cunoaștere a epidemiologiei infecției, diagnosticarea precoce, asigurarea disponibilității opțiunilor de tratament eficiente și optimizarea măsurilor de prevenire pot facilita cu succes controlul acestui agent patogen. Totodată, după cum se evidențiază în raportul OMS din 2017 [14, 15] MRSA rămâne printre microorganismele multirezistente prioritare care au nevoie de eforturi pentru cercetarea și dezvoltarea de noi antibiotice și abordări preventive inovatoare.

CONCLUZII GENERALE

1. Infecțiile nosocomiale cu MRS prezintă actualmente o problemă majoră de sănătate publică. Nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-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% (95% IC 56,9-67,9). Confirmare este rata înaltă 76,1% (95% IC 69,6-81,8), a *Staphylococcus* metilino-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 coaguloso-pozitiv este mai frecvent întâlnit în patologia septico-purulentă umană, gradul de rezistență la metilina este mai scăzut 21,2% (95% IC 20,2-22,4) în comparație cu același la speciile de stafilococi coaguloso-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 staționarele 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 betalactame, 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 tulpini 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 evidențiat 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 în 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. Reeșind 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, implementarea 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 antibiogramelor, 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 antibiogramelor 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 reeșind 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 12.03.2020].
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 12.01.2020].
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/surveillancereport/en/> [accesat 24.03.2019].
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 ulcerale trofice cu *Staphylococcus metilicilin-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 MA. Situația actuală a fenomenului de rezistență la antibiotice a tulpinilor de stafilococ. Rezumat teză de doctor. Cluj-Napoca, 2011.
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, Iasăbaș O, Bunescu I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilicilino-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. Duce G, Fabry J and Nicoll L. *Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide 2nd edition*. World Health Organisation, Geneva, 2002. Disponibil la: <https://www.who.int/csr/resources/publications/whodscsreph200212.pdf> [accesat 18.01.2019].
32. Ordinul MSMPS nr. 410 din 16.03.2018 Cu privire la pilotarea studiului de prevalență de moment al IAAM și consumul antimicrobienele. Disponibil la: https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/metodologia_pps_iaam-consum_am_2018_2_1.pdf [accesat 8.01.2021].
33. Azoică D, Matei M. Actualități privind infecțiile asociate asistenței medicale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2017; 3(55): 294-298.
34. Prisacari V, Baranetchi I. Studiu asupra epidemiologiei infecțiilor septico-purulente nosocomiale în secția de traume multiple. *Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu*. 2011; 2 (XII): 12-17.
35. 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*. 2005; 2(2): 73-86.
36. Prisacari V. Particularități epidemiologice privitor la infecțiile nosocomiale septico-purulente în funcție de profilul staționarului. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2012; 2(41): 59.
37. Брико Н. И. Контроль внутрибольничных инфекций. *Издательский дом „Русский врач”*. 2003; 6-95.
38. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. *Curierul medical*. 2005; 3: 47-52.
39. Spătaru D. Evaluarea sensibilității/ rezistenței tulpinilor nosocomiale la dezinfectante. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2020; 5(87): 84-89.
40. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Atelier de lucru pentru nurse „Reducerea incidenței infecțiilor prin igiena mâinilor” 2018. Disponibil la: <https://old.ansp.md/atelier-de-lucru-pentru-nurse-cu-tema-reducerea-incidentei-infectiilor-prin-igiena-mainilor/> [accesat 19.06.2021].
41. Шайхразиева Н, Булычева И, Лопушов Д, Сабеева Ф. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов в отделении анестезиологии и реанимации. *Медицинский Альманах*. 2019; 1(58): 2-34.
42. Ковалишена О. В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Ремедиум (Приволжье)*. 2008; 1: 49-51.
43. 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/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf> [accesat 13 ianuarie 2019].
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> [accesat 24.01.2019].
45. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr*. 2019; 169(1): 25-30.

46. Campania anuală mondială „Salvează vieți: igiena mâinilor!”. Analiză de situație. 2015; 1:14.
47. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Atelier de instruire privind pilotarea studiului de prevalență de moment al Infecțiilor Asociate Asistenței Medicale și consumul antibioticelor în spitale, 2018. Disponibil la: <https://old.ansp.md/atelier-de-instruire-privind-pilotarea-studiului-de-prevalenta-de-moment-al-infecțiilor-asociate-asistenței-medicale-si-consumul-antibioticelor-in-spitale/> [accesat 15.06.2021].
48. Hotărârea Guvernului nr. 951 din 25 noiembrie 2013 privind Regulamentul sistemului național de supraveghere epidemiologică și control al bolilor transmisibile. In: Monitorul Oficial, nr. 284-289 din 06.12.2013, art. 1062. Disponibil la: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=29971&lang=ro [accesat 13.03.2020].
49. Programul național pentru supravegherea și combaterea rezistenței antimicrobiene pentru anii 2019-2028 (502/MSMPS/2019). Disponibil la: https://cancelaria.gov.md/sites/default/files/document/attachments/proiectul_502.pdf [accesat 15.03.2021].
50. Busuioc E, Rață V, Dumitriu V. Supravegherea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale, rezistență antimicrobiană și dezinfecție. *Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova. Raport Național, 2017*. 2018; 50-52. Disponibil la: <https://old.ansp.md/wp-content/uploads/2014/07/2.Raport-2017-Web.pdf> [accesat 13.06.2021].
51. Paraschiv A. Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană (pe modelul mun. Chișinău). Teză de doctor în științe medicale, 2006.
52. Leu E. Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale în staționările neurochirurgicale. Teză de doctor în științe medicale, 2009.
53. Baranetchi I. Optimizarea supravegherii epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septico-purulente în staționările de profil Traumatologie și Ortopedie. Teză de doctor în științe medicale, 2016.
54. Spătaru D. Particularitățile etiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic. Teză de doctor în științe medicale, 2018.
55. Spătaru D, Prisacari V. Antibioticorezistența microbiană în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie: studiu epidemiologic, descriptiv, transversal. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017; 11(1): 44-57.
56. 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; 2(8): 15-27.
57. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013; 9-23;173(22): 2039-46.
58. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(12): 1729-35.
59. Prisacari V, Berdeu I. Antibioticorezistența/sensibilitatea microorganismelor, agenți cauzali în infecțiile septico-purulente, *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2013; 117(22): 457-464.

60. Spătaru D, Prisacari V. Particularities of the etiological structure of nosocomial infections in hospitals of orthopedics and traumatology profile. *The Medical-Surgical Journal*. 2017; 121 (1): 178-184.
61. Babady NE. Hospital-Associated Infections. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(3).
62. Spătaru D, Prisacari V. Structura etiologică și rezistența microbiană în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2017; 3(55): 312-322.
63. Berdeu I. Optimizarea monitoringului antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție medicală. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.
64. Присакарь В.И., Спэтару Д.Ю. Чувствительность возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам. *Медицинский Альманах*. 2015; 5: 109-111.
65. Buiuc D, Neguț M. *Tratat de microbiologie clinică*. Ed. III, Editura medicală București, 2009, pp. 562-582.
66. Simor AE. Containing methicillin-resistant *S. aureus*. Surveillance, control and treatment methods. *Postgraduate Medicine*. 2001; 110: 43-8.
67. Carbon C. MRSA and MRSE: is there an answer? *Clin Microbiol Infect*. 2000; 6(2): 17-22
68. Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn RY. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *Am J Infect Control*. 2012; 40(3): 194-200.
69. Fluit AC, Wielders 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.
70. Bîrluțiu V, Bîrluțiu RM. 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 Infect Dis*. 2014; 14(7): O29.
71. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC country visit to Romania to discuss antimicrobial resistance issues. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country-visit-Romania-discuss-AMR-issues-June-2018.pdf> [accesat 13.06.2020].
72. Popescu GA, Șerban R, Niculcea A. Institutul Național de Sănătate Publică. *Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2016*. 2018; 4-5, 36.
73. European Centre for Disease Prevention and Control. Exploring opportunities for support in healthcare-associated infections – Romania, 2016. Stockholm: ECDC; 2017. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/mission-report-HAI-Romania-4-7-July-2016.pdf> [accesat 16.06.2020].
74. Klein EY, Jiang W, Mojica N, et al. National Costs Associated With Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations in the United States, 2010-2014. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):22-28.
75. Widerström M, Wiström J, Sjöstedt A, Monsen T. Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on

Staphylococcus epidermidis and *Staphylococcus saprophyticus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(1): 7-20.

76. Longauerova A. Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. *Bratisl Lek Listy*. 2006; 107(11-12): 448–452
77. Pereira VC, Cunha Mde L. Coagulase-negative staphylococci strains resistant to oxacillin isolated from neonatal blood cultures. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(7): 939-942.
78. **Buga D.** Incidența prin infecții nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent în Republica Moldova. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători, USMF „Nicolae Testemițanu”*. 2019; 36.
79. Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, et al. Clinical Characteristics of Methicillin-resistant Coagulase-negative *Staphylococcal* Bacteremia in a Tertiary Hospital. *Intern Med*. 2017; 56(7): 781-785.
80. Decousser JW, Desroches M, Bourgeois-Nicolaos N, Potier J, Jehl F, Lina G, et al. Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46(6): 622-30.
81. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* - the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(8): 555-67.
82. European Centre for Disease Prevention and Control. Multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* – 8 November 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil la: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/15-10-2018-RRA-Staphylococcus%20epidermidis%2C%20Antimicrobial%20resistance-World_ZCS9CS.pdf [accesat 9.05.2019].
83. Barros EM, Ceotto H, Bastos MC, Dos Santos KR, Giambiagi-Demarval M. *Staphylococcus haemolyticus* as an important hospital pathogen and carrier of methicillin resistance genes. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(1): 166–168.
84. Nicoletti G, Bonfiglio G, Bartoloni A, Mattina R, Nicoletti P, Pecile P, et. al. Distribution and antibiotic resistance of isolates from lower respiratory tract and blood cultures from patients in three Italian intensive care units: a 2-year comparison. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 15(4): 265-9.
85. Macedo-Viñas M, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, et al. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. *J Hosp Infect*. 2013; 84(2): 132–137.
86. Davis WT, Gilbert SR. Comparison of Methicillin-resistant Versus Susceptible *Staphylococcus aureus* Pediatric Osteomyelitis. *J Pediatr Orthop*. 2018; 38(5): e285-e291.
87. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. ECDC/EMA Joint Technical Report—The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC & EMA, 2009. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf [accesat 22.05.2019].
88. Paladino JA. Economic justification of antimicrobial management programs: implications of antimicrobial resistance. *Am J Health Syst Pharm*. 2000; 57(1): S10–S12
89. Zhen X, Lundborg CS, Zhang M, Sun X, Li Y, Hu X, et al. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3900.

90. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 725–30.
91. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:592–8.
92. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 408–411.
93. Calfee DP, Farr BM. Infection control and cost control in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(7): 407-10.
94. Stone PW, Larson E, Kwar LN. A systematic audit of economic evidence linking nosocomial infections and infection control interventions: 1990-2000. *Am J Infect Control*. 2002; 30(3): 145-52.
95. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(4): 365-73.
96. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 166–74.
97. Lee YJ, Chen JZ, Lin HC, Liu HY, Lin SY, Lin HH et al. Impact of active screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2015; 19(1): 143.
98. Klein EY, Jiang W, Mojica N, Tseng KK, McNeill R, Cosgrove SE et al. National Costs Associated with Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations in the United States, 2010-2014. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(1): 22-28.
99. Grace JA, Olayinka BO, Onaolapo JA, Obaro SK. *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococci* in Bacteraemia: The Epidemiology, Predisposing Factors, Pathogenicity and Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol*. 2019; 8: 325.
100. Balasubramanian D, Harper L, Shopsis B, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. *Pathog Dis*. 2017; 75(1): ftx005.
101. Tong S, Davis J, Eichenberger E, Holland T, Fowler V.G *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin. Microbiol. Rev*. 2015; 28: 603–661.
102. Kahl B, Becker K, Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of *Staphylococcal* Small Colony Variants in Persistent Infections. *Clin. Microbiol. Rev*. 2016; 29: 401–427.
103. Menetrey A, Janin A, Pullman J, Overcash J, Haouala A, Leylavergne F, et al. Bone and Joint Tissue Penetration of the *Staphylococcus*-Selective Antibiotic Afabycin in Patients Undergoing Elective Hip Replacement Surgery. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2019; 63.
104. Iunac D, Balan G. Rezistența la antibiotice și factorii de persistență a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolat din ulcere trofice. *Culegere de rezumate ale Congresului consacrat aniversării a 75-a de la formarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. 2020; 174.

105. Kobayashi S, Malachowa N, DeLeo F. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Abscesses. *Am. J. Pathol.* 2015; 185: 1518–1527.
106. Reich PJ, Boyle MG, Hogan PG, Johnson AJ, Wallace MA, Elward AM, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in the neonatal intensive care unit: an infection prevention and patient safety challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 645.e1–e8.
107. Filleron A, Lotthé A, Jourdes E, Jeziorski E, Prodhomme O, Didelot MN, et al. Atypical pneumonia linked to community-acquired *Staphylococcus aureus* cross-transmission in the nursery. *Neonatology.* 2013; 104: 156–160.
108. Jenul C, Horswill AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. *Microbiol Spectr.* 2019; 7(2): 10.
109. Гостев В, Калиногорская О, Попенко Л, Черненькая Т, Науменко З, Ворошилова Т, и др. Антибиотикорезистентность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015; 60(1–2): 3–10.
110. Зырянов С, Сычев И, Гущина Ю. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA, и пути их решения. *Антибиотики и Химиотерапия.* 2017; 62(7-8): 69-79.
111. 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.
112. Sahal G, Bilkay IS. Multi drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Braz J Microbiol.* 2014; 45(2): 539-544.
113. Yu W, Kim HK, Rauch S, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenic conversion of coagulase-negative staphylococci. *Microbes Infect.* 2017; 19(2): 101-109.
114. Liu, G. Molecular Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Infection. *Pediatr Res.* 2009; 65(5 Pt 2): 71R-77R.
115. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(5): S350-S359.
116. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. Coagulase-Negative *Staphylococci* Pathogenomics. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(5): 1215.
117. Paharik AE, Horswill AR. The *Staphylococcal* Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(2): 10.
118. Бэлан Г, Бурдунюк О. Antibiotic resistance and biofilm formation of *S. aureus* and *C. albicans* strains isolated from trophic ulcers. *Научные горизонты.* 2020; 9: 110-118
119. Balan G, Burduniuc O. Antimicrobial susceptibility and biofilm production among *Staphylococcus* and *Candida* species. In: *The Moldovan Medical Journal.* 2020; 63(1): 3-7
120. Otto M. *Staphylococcal* biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 322:207-228.
121. Беляева Е, Ермолина Г, Борискина Е, Кряжев Д, Шкуркина И. Мониторинг биопленкообразующей способности у циркулирующих в детском стационаре коагулазонегативных стафилококков. *Медицинский Альманах.* 2018; 4(55): 26-30.
122. O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol.* 2001; 50(7): 582-587.

123. Sabaté Brescó M, Harris LG, Thompson K, Stanic B, Morgenstern M, O'Mahony L et al. Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in *Staphylococcus epidermidis* Device-Related Infection. *Front Microbiol.* 2017; 8:1401.
124. Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5:14.
125. John JF, Davidson RJ, Low DE. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. *Infectious Disease Antimicrobial Agents.* 2015; 45: 293-298.
126. Le KY, Park MD, Otto M. Immune Evasion Mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Infection. *Front Microbiol.* 2018; 9:359.
127. Azmi K, Qrei W, Abdeen Z. Screening of genes encoding adhesion factors and biofilm production in methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus* isolated from Palestinian patients. *BMC Genomics.* 2019; 20(1):578.
128. Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(12): 1499-1516.
129. Wojtyczka RD, Orlewska K, Kępa M, Idzik D, Dziedzic A, Mularz T, et al. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from a hospital environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(5): 4619-33.
130. Uçkay I, Pittet D, Vaudaux P, Sax H, Lew D, Waldvogel F. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Med.* 2009; 41(2): 109-19.
131. Chu VH, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Jones P, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis--a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart.* 2009; 95(7): 570-6.
132. Brzychczy M, Borszewska-Kornacka M, Gulczynska E, Wojkowska-Mach J, Sulik M, Grzebyk M, et al. Prevalence of antibiotic resistance in multi-drug resistant coagulase-negative staphylococci isolated from invasive infection in very low birth weight neonates in two Polish NICUs. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013, 12: 41-10.
133. Keim LS, Torres-Filho SR, Silva PV, Teixeira LA. Prevalence, aetiology and antibiotic resistance profiles of coagulase-negative *Staphylococci* isolated in a teaching hospital. *Braz J Microbiol.* 2011; 42: 248-255
134. Takeuchi F, Watanabe S, Baba T, Yuzawa H, Ito T, Morimoto Y, et al. Whole-genome sequencing of *Staphylococcus haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. *J Bacteriol.* 2005; 187: 7292-7308.
135. Fredheim EG, Klingenberg C, Rohde H, Frankenberger S, Gaustad P, Flaegstad T, et al. Biofilm formation by *Staphylococcus haemolyticus*. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(4): 1172-80.
136. Hur J, Lee A, Hong J, Jo WY, Cho OH, Kim S, et al. *Staphylococcus saprophyticus* Bacteremia originating from Urinary Tract Infections: A Case Report and Literature Review. *Infect Chemother.* 2016; 48(2): 136-9.
137. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(5): 269-84

138. Буга Д, Присакаръ В. Значимость метициллин-резистентных стафилококков в септической патологии. *Медицинский альманах*, 2019; 1: 40-43.
139. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998, *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 454-60.
140. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(12): 849-55.
141. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Disponibil la: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf> [accesat 22 aprilie 2016].
142. Buga D, Prisacri V, Balica I, Berdeu I, Sinitâna I, Manica L. Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 4(82): 294-299.
143. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med*. 2004; 97(11): 521-6.
144. Wassenberg M, Kluytmans J, Erdkamp S, Bosboom R, Buiting A, van Elzakker E, et al. Costs and benefits of rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care*. 2012; 16(1): R22.
145. Askari E, Soleymani F, Arianpoor A, Tabatabai SM, Amini A, Naderinasab M. Epidemiology of mecA-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci*. 2012; 15(5): 1010-9.
146. 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.
147. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274(8): 639-44.
148. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017. Disponibil la: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-healthcare-associated-infections_0.pdf [accesat 22 iunie 2019].
149. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(10): 1032-40.
150. Буга Д. В. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Staphylococcus* метициллин-устойчивых в родовспомогательных стационарах. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині*. Харків. 2020; 15.
151. Shirai Y, Arai H, Tamaki K, Konishi H, Kawase Y, Shimizu N, et al. Neonatal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017; 10(4): 439-444.

152. Weeks JL, Garcia-Prats JA, Baker CJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in a neonate. *JAMA*. 1981; 245(16): 1662–4.
153. Lessa FC, Edwards JR, Fridkin SK, Tenover FC, Horan TC, Gorwitz RJ. Trends in incidence of late-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in neonatal intensive care units: data from the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1995–2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 577–581.
154. Ericson JE, Popoola VO, Smith PB, Benjamin DK, Fowler VG, Benjamin DK et al. Burden of invasive *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1105–1111.
155. Dong Y, Glaser K, Speer CP. New Threats from an Old Foe: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Neonates. *Neonatology*. 2018; 114(2): 127-134.
156. Song X, Perencevich E, Campos J, Short BL, Singh N. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection on neonates in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(2): 177-82.
157. Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2006; 118(2): 469–74.
158. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2011. Disponibil la: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf [accesat 2.05.2016].
159. Burduniuc O. Fenomenul de rezistență la antibiotice problemă gravă de sănătate publică. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2012; 1(40): 57-60.
160. Burduniuc O. Evoluția rezistenței la antibiotice – problemă urgentă mondială. *Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu*. 2011; 2 (XII): 12-17.
161. ECDC/EMEA joint technical report The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009, ECDC. Disponibil la: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf [accesat 2.09.2017].
162. O’neill J. The review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations; 2016. Disponibil la: https://www.biomerieuxconnection.com/wp-content/uploads/2018/04/Tackling-Drug-Resistant-Infections-Globally_-Final-Report-and-Recommendations.pdf [accesat 5.09.2019].
163. WHO. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020. Disponibil la: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf [accesat 20.02.2021].
164. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(8): 1175-84.

165. Erdem H, Tetik A, Arun O, Besirbellioglu B, Coskun O, Eyigun C. War and infection in the pre-antibiotic era: The Third Ottoman Army in 1915. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2011; 43(9): 690-695.
166. Gaynes R. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(5): 849-853.
167. Eady E, Cove J. Staphylococcal resistance revisited: Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* — An emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003; 16: 103–124.
168. Sabath L, Finland M. Inactivation of methicillin, oxacillin and ancillin by *Staphylococcus aureus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962; 111: 547–550.
169. Turner N, Sharma-Kuinkel B, Maskarinec S, Eichenberger E, Shah P, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17:203.
170. Сабирова Е, Гординская Н, Абрамова Н, Некаева Е. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных в ожоговом центре в 2002–2008 гг. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2010; 12(1): 77-81.
171. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem.* 2015; 84: 577-601.
172. Bæk KT, Gründling A, Mogensen RG, Thøgersen L, Petersen A, Paulander W, Frees D. β -Lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 is increased by inactivation of the ClpXP protease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(8): 4593-603.
173. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 16(1): S3-10.
174. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(4): 203-218.
175. Enas Mamdouh Hefzy, Gamal Mohamedin Hassan. Rapid Molecular Identification of Hospital-acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) Lineages. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2016; 25(4): 91-97.
176. Mao P, Peng P, Liu Z, Xue Z, Yao C. Risk Factors and Clinical Outcomes Of Hospital-Acquired MRSA Infections In Chongqing, China. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 3709-3717.
177. Aires de Sousa M., de Lencastre H. Bridges from hospitals methicillin-resistant the laboratory: genetic portraits of *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2004; 40: 101-11.
178. Stevens DL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections: Increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium. *Curr Opin Infect Dis.* 2003; 16(3): 189-91.
179. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 201. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Disponibil la: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf> [accesat 15.09.2019].

180. Appelbaum PC. Microbiology of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45(3): S165–S170.
181. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:107.
182. Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha LDL, Reiter KC, Dias CAG, d'Azevedo PA. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014-2019. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200431.
183. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. *Cel Mol Lif Scie*. 2010; 67: 419–431.
184. Shanson DC, McSwiggan DA. Operating theatre acquired infection with a gentamicin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 1980; 1:171-172.
185. Albertini MT, Benoit C, Berardi L, Berrouane Y, Boisivon A, Cahen P et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *J Hosp Infect*. 2002; 52(2): 107-13.
186. Hauschild T, Sacha P, Wiecek P, Zalewska M, Kaczyńska K, Tryniszewska E. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a University hospital in Białystok, Poland. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008; 46(2): 225-228.
187. Emaneini M, Taherikalani M, Eslampour MA, Sedaghat H, Aligholi M, Jabalameli F, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of aminoglycoside resistance in clinical isolates of staphylococci in Tehran, Iran. *Microb Drug Resist*. 2009; 15(2): 129-32.
188. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-218.
189. Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital: a 10 year study. *JAMA*. 1993; 269: 598-602.
190. Holmes N, Tong S, Davis J, and van Hal S. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 36: 17–30.
191. Amberpet R, Sistla S, Suguma, M, Nagasundaram N, Manoharan M, Parija S. Detection of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a preliminary report from south India. *Indian J. Med. Res*. 2019; 150: 194–198.
192. Вериковский В, Минаков О, Денисова О, Бондаренко Е. Результаты исследования чувствительности к ванкомицину метициллинорезистентных стафилококков в клинических отделениях крупного многопрофильного стационара и рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии вызванной ими инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015; 60(11-12): 35-38.
193. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40: 135-136.
194. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States, 1997. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR*. 1997; 46: 765-766.

195. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR*. 2002; 51: 565-567.
196. Gómez Casanova N, Siller Ruiz M, Muñoz Bellido JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30(6): 391-396.
197. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the antibiotic resistome. *Science*. 2006; 311 (5759): 374-7.
198. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001; 358 (9277): 207-8.
199. Vikram HR, Havill NL, Koeth LM, Boyce JM. Clinical progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis associated with reduced susceptibility to daptomycin. *J. Clin. Microbiol*. 2015; 43(10): 5384–5387.
200. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(2): 595-7.
201. Merezeanu (Hagianu) N. Studiul fenotipic și molecular al factorilor de virulență de natură enzimatică la tulpini microbiene gram pozitive, gram negative și levuri de interes clinic. Rezumatul tezei de doctor. Ploiești, 2016.
202. Clements A, Halton K, Graves N, Pettitt A, Morton A, Looke D, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(7): 427-34.
203. 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.
204. Lawes T, Edwards B, Lopez-Lozano J-M, Gould I. Trends in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006–2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open*. 2012; 2(3): e000797.
205. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 592-8.
206. Зырянов С, Сычев И, Гущина Ю. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62(7-8): 69-79.
207. Prisacari V., Buga D. Epidemiology of purulent-septic infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* in the Republic of Moldova. *Revista medico-chirurgicală*. Iași. (în tipar).
208. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P, Coma Del Corral MJ, Palomar Martínez M, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med*. 2016; 24(3): 201-9.
209. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med*. 2004; 97(11): 521-526.

210. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 1032-40.
211. Arias Ca, Rincón S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med*. 2008; 359: 2177-9.
212. Ho KM, Robinson JO. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: A case control study. *Anaesth Intensive Care*. 2009; 37: 457-63.
213. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A case-control study. *Epidemiol Infect*. 2006; 134: 1167-73.
214. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (5): S350-S359..
215. Черненькая Т, Годков М. Проблемные полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2015; 3: 30-35.
216. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014; 370(13): 1198–208.
217. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49(6): 999-1005.
218. Leaper D, Van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss H, Torres A, et al. Surgical site infection-European perspective of incidence and economic burden. *Int. Wound J*. 2004; 1(4): 247-273.
219. Harbarth S, Huttner B, Gervaz P, Fankhauser C, Chraïti MN, Schrenzel J et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(9): 890-3.
220. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13(1): 96-102.
221. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control*. 2006; 34(1): 1–5.
222. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg*. 1997; 132(12): 1320-5.
223. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(5): 1062-6.
224. Ansari S, Gautam R, Shrestha S, Ansari SR, Subedi SN, Chhetri MR. Risk factors assessment for nasal colonization of *Staphylococcus aureus* and its methicillin resistant strains among pre-clinical medical students of Nepal. *BMC Res Notes* 9. 2016; 214.

225. Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ, Mulligan ME, Wilson SE. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg*. 1994; 78: 644–50.
226. Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Front Immunol*. 2014; 4:507.
227. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 5718–5725.
228. Roca A, Bojang A, Camara B, Oluwalana C, Lette K, West P, et al. Maternal colonization with *Staphylococcus aureus* and group B *Streptococcus* is associated with colonization in newborns. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 974–979.
229. Giuffrè M, Amodio E, Bonura C, Geraci DM, Saporito L, Ortolano R et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a level III neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 476–481.
230. Ramsing BG, Arpi M, Andersen EA, Knabe N, Mogensen D, Buhl D, et al. First outbreak with MRSA in a Danish neonatal intensive care unit: risk factors and control procedures. *PLoS One*. 2013; 8:e66904.
231. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric ICU: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133:e1015–e1023.
232. Shirai Y, Arai H, Tamaki K, Konishi H, Kawase Y, Shimizu N, et al. Neonatal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017; 10(4): 439-444.
233. Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Kankel S, Stock M, Neubert R, Lorenzo-Diaz F et. al. Early Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance Gene Acquisition in Newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:332.
234. Kim YH, Chang SS, Kim YS, Kim EA, Yun SC, Kim KS, et al. Clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - colonized neonates in the neonatal intensive care unit. *Neonatology*. 2007; 91: 241–247.
235. Newnam KM. Surveillance and isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care*. 2016; 16: 298–307.
236. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24(5): 362-86.
237. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, Van Der Werken C. Are MRSA more contagious than MSSA in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 491-494.
238. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scotford R, Siren E, Vuopio-Varkila J. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 101-107.
239. Kong Y, Ye J, Zhou W, Jiang Y, Lin H, Zhang X, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation among healthcare workers at a tertiary care hospital in southeastern China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018; 15: 256-261.

240. Berdeu I, Prisăcaru I. Antibioticorezistența / sensibilitatea microorganismelor în infecțiile septico-purulente pe modelul secțiilor de chirurgie aseptică și septică. *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2011; (II): 19-27.
241. **Buga D.** Problema creșterii rezistenței la preparatele antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus*. *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*. 2020; 5(87): 26-31.
242. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, et al. Guidelines for the control and prevention methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection*. 2006; 63S: S1-S44.
243. Global consensus conference: final recommendations. *Am J Infect Control*. 1999; 27(6): 503-13.
244. Guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Hosp Infect*. 1986; 7(2): 193-201.
245. Working Party Report. Guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 1990; 16: 351e377.
246. Duckworth G, Cookson B, Humphreys H, Heathcock R. Revised methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection control guidelines for hospitals. Report of a Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. *J Hosp Infect*. 1998; 39: 253e290.
247. Cooper CL, Dyck B, Ormiston D et al. Bed utilization of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Canadian tertiary-care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(9): 483-4.
248. Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K et al. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(6): 457-65.
249. Schelenz S, Tucker D, Georgeu C et al. Significant reduction of endemic MRSA acquisition and infection in cardiothoracic patients by means of an enhanced targeted infection control programme. *J Hosp Infect*. 2005; 60(2): 104-10.
250. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2005; 31(8): 1051-7.
251. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK et al. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis*. 2007; 195(3): 330-8.
252. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2002; 51(2): 126-32.
253. Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ et al. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers in an endemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990; 11(9): 479-85.
254. Zachary KC, Bayne PS, Morrison VJ et al. Contamination of gowns, gloves, and stethoscopes with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22(9): 560-4.

255. Devine J, Cooke RP, Wright EP. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) contamination of ward-based computer terminals a surrogate marker for nosocomial MRSA transmission and handwashing compliance? *J Hosp Infect.* 2001; 48(1): 72-5.
256. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18(9): 622-7.
257. Boyce JM, Chenevert C. Isolation gowns prevent health care workers (HCWs) from contaminating their clothing, and possibly their hands, with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and resistant enterococci. Presented at the Eighth Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Orlando, USA, 1998.
258. Singh D, Kaur H, Gardner WG, Treen LB. Bacterial contamination of hospital pagers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(5): 274-6.
259. Ulger F, Esen S, Dilek A et al. Are we aware how contaminated our mobile phones with nosocomial pathogens? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8:7.
260. Oie S, Kamiya A. Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on naturally contaminated dry mops. *J Hosp Infect.* 1996; 34(2): 145-9.
261. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(2): 724-6.
262. Galetchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. *Ghid de microbiologie medicală.* 1997. pp. 44:81, 165:170.
263. BioMerieux – diagnostics. Vitek 2 Compact. Disponibil pe: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vitekr-2-compact-0> [accesat: 19.06.2021].
264. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Disponibil pe: <https://pdfs.semanticscholar.org/8fa9/0d4e48d77c9fb0e33a4e700d45cdde09b232.pdf> [accesat: 7.05.2019].
265. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Disponibil pe: <https://clsi.org/> [accesat: 19.03.2019].
266. Determinarea susceptibilității la antibiotice. Disponibil pe: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/ro/66098_2016_11_RO.pdf [accesat: 19.06.2021].
267. Prisacari V. *Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi.* Chișinău. 2020; 181-187.
268. Козлов. Р. С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения. *Вестник росздравнадзора.* 2017; 4: 28-33.
269. Koksai F, Yasar H, Samasti M. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res.* 2009; 164(4): 404-10.
270. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum.* 2019; 7(2).
271. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 13: 8-137.

272. Shorr A. Epidemiology and Economic Impact of Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25: 751–768.
273. World Health Organization. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care*. World Alliance for Patient Safety (WHO Press, Geneva, 2009). Disponibil pe: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/who_guidelines-handhygiene_summary.pdf. [accesat: 22.09.2021].
274. Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect*. 2007; 67(1): 9-21.
275. Stone SP, Fuller C, Savage J, Cookson B, Hayward A, Cooper B et al. Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ*. 2012; 3: 344-e3005.
276. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 31: 4-18033.

**Fișa epidemiologică în infecții septico-purulente nosocomiale
cu MRS și MSS**

1. Nr. fișei de observație _____
2. N. P. _____
3. Genul: 3.1. masc.; 3.2. fem.;
4. Vârsta _____
5. Localitatea: 5.1. Urban 5.2. Rural
6. Locul de muncă, profesia, postul (pentru copii – denumirea instituției, pentru invalizi – gradul) _____
7. Grupa de sânge: 7.1. 0 (I); 7.2. A (II); 7.3. B (III); 7.4. AB (IV)
8. Rezus factor: 8.1. pozitiv; 8.2. negativ
9. Data internării _____
10. Secția _____
11. Data externării _____
12. Internarea: 12.1. planificată; 12.2. urgentă
13. Diagnosticul la internare _____
14. Diagnosticul definitiv _____
15. Complicații septico-purulente _____
16. Alte complicații _____
17. Boli concomitente _____
18. Internat anul curent în legătură cu această boală: 18.1. pentru prima dată;
18.2. repetat; 18.3. în total de ____ ori
19. Transferat din:
 - 19.1. instituția curativă _____
 - 19.2. secția _____
 - 19.3. cauza transferului _____
 - 19.3. nu a fost transferat _____
20. Control primar:
 - 20.1. Acuze la internare _____
 - 20.2. Istoricul bolii acute _____
 - 20.3. Tratamente efectuate _____
 - 20.4. Antecedente _____
21. Durata aflării în staționar până la intervenția chirurgicală _____
22. Data intervenției chirurgicale _____
23. Denumirea intervenției chirurgicale _____
24. Durata totală a operației _____
25. Nr. intervențiilor chirurgicale _____
26. Echipa de chirurghi ce a participat la operație _____
27. Operație 27.1. curată; 27.2. condiționat curată; 27.3. purulentă
28. Forma de anestezie: 28.1. generală _____; 28.2. locală _____
29. În ce perioadă a zilei a fost efectuată: 8-12 _____ 12-18 _____ 18-24 _____ 00-8 _____
30. Manipulări în timpul intervenției chirurgicale:
 - 30.1 cateterism vezical _____
 - 30.2 hemotransfuzii _____
 - 30.3 hemodializă _____
 - 30.4 drenarea plăgii _____
 - 30.5 altele _____

31. Administrarea profilactică a antibioticelor în perioada preoperatorie :
- 31.1.Denumirea preparatului_____
- 31.2.Doza preparatului administrat_____
- 31.3.Durata administrării_____
32. Administrarea profilactică a antibioticelor în timpul operației :
- 32.1.Denumirea preparatului_____
- 32.2.Doza preparatului administrat_____
- 32.3.Durata administrării_____
33. Administrarea antibioticilor imediat după finisarea operației în secția ATI:
- 33.1.Denumirea preparatului_____
- 33.2.Doza preparatului administrat_____
- 33.3.Durata administrării_____
34. Durata aflării în secția reanimare_____
35. Manipulări postoperatorii în secția reanimare: 35.1. injecții; 35.2. perfuzii;
- 35.3. pansamente; 35.4. altele_____
36. Manipulări postoperatorii în secția unde e internat: 35.1. injecții; 35.2. perfuzii;
- 35.3. pansamente; 35.4. altele_____
37. Pansamente au fost efectuate : 37.1. o dată-n zi; 37.2. peste o zi; 37.3. peste 2-3 zile;
- 37.4. nu au fost efectuate_____
38. Antisepticul utilizat_____
39. Complicația apărută_____
40. Data apariției complicației_____
41. Data depistării complicației_____
42. Manifestările clinice ale complicației:
- 42.1. Febră_____
- 42.2. Dureri localizate_____ difuze_____
- 42.3. Hiperemia în zona inciziei_____
- 42.4. Tumefierea în zona inciziei_____
- 42.5. Infiltrat inflamator_____
- 42.6. Secreții purulente din incizie_____
- 42.7. Drenaj purulent din profunzimea plăgii_____
- 42.8. Deschiderea spontană a plăgii_____
- 42.9. Deschiderea ei deliberată de chirurg_____
- 42.10. Abces_____
- 42.11. Hematom_____
- 42.12. Spută purulentă_____
- 42.13. Altele_____
43. Investigații paraclinice efectuate :
- Analiza generală a sangelui :
- 43.3.Hemoglobina(130-160g/l)_____
- 43.4.Eritrocite(4-5/10/l)_____
- 43.5.Leucocite(4-9/-10/l)_____
- 43.6.Nesegmentate(1-6 %)_____
- 43.7.Segmentate(47-72 %)_____
- 43.8.VSH(2-10 mm/h)_____
- 43.9.Indecele de culoare(0,85-1,05)_____
- 43.10. Trombocite(150000-300000 mm/cubi)_____
- 43.11. Limfocite(19-37%)_____
- 43.12. Monocite(3-11%)_____
- 43.13. Hematocritul(0,40-0,48)_____

Analiza generală a urinei :

- 43.14. Culoarea(culoarea paiului)_____
- 43.15. leucocite(0-3/ camp)_____
- 43.16. bacterii_____
- 43.17. transparența(transparentă)_____
- 43.18. densitatea relativă _____
- 43.19. Reacția(acidă)_____
- 43.20. Proteina(0 – 0,002)_____
- 43.21. Epitelii(plat , renale 0-3/camp)_____
- 43.22. Eritrocite(0-2/camp)_____
- 43.23. Cilindri_____
- 43.24. Mucozitate_____
- 43.25. Săruri_____
- 43.26. Glucoza (0)_____
44. Investigații bacteriologice : 44.1 da; 44.2 nu
45. Materialul cercetat_____
46. Agentul cauzal izolat_____
47. Dovada radiologică a infecției_____
48. Tratamentul infecției septico-purulente : 48.1. conservativ; 48.2. chirurgical;
48.3. folosirea antibioticelor
49. Administrarea antibioticelor în perioada postoperatorie până la obținerea antibioticogramei:
49.1. da; 49.2. nu
- 49.1.1.denumirea preparatului_____
- 49.1.2.doza preparatului_____
- 49.1.3.data și durata administrării_____
50. Antibioticograma, data efectuării acesteia_____
51. Indicarea antibioticului după efectuarea antibioticogramei
51.1. da; 50.2. nu
- 51.1.1.denumirea preparatului_____
52. Durata perioadei postoperatorii_____
53. Starea la externare:
- 53.1. vindecat
- 53.2. ameliorat
- 53.3. staționar
- 53.4. transferat în altă instituție_____
- 53.5. pe parcurs tratament
- 53.6. a decedat postoperator

Antibioticograma pentru fiecare specie microbiană izolată

Grupa antibioticului		Tipul antibioticului	Agentul cauzal					
			1	2	3	4	5	6
Aminoglicozid		Gentamicina*						
		Tobramicina						
		Netilmicina						
		Amikacina						
Peniciline		Oxacilina						
		Amoxicilina						
		Ampicilina						
		Ticarcilina						
		Piperacilina						
peniciline+ inhibitori de betalactamaze		Amoxicilina-clavulanat						
		Ampicilina-sulbactam						
		Cefoperazon-sulbactam						
		Ticarcilina-clavulanat						
		Piperacilina-tazobactam						
		Piperacilina-sulbactam						
		Imipenem-cilastatin						
Cefalosporine	orale	Cefalexin						
	Generația I	Cefazolin						
		Cefalotina						
	Generația II	Cefuroxim						
		Cefoxitina						
		Cefaclor						
	Generația III	Cefotaxim						
		Ceftazidim						
		Ceftriaxon						
		Cefixim						
Generația IV	Cefepim							
	Cefpiroma							
Sulfamide		Cotrimoxazol						
Carbapeneme		Imipinem						
		Meropenem						
Glicopeptide		Vancomicina						
		Teicoplanina						
Macrolide		Claritromicina						
		Eritromicina						
		Azitromicina						
		Clindamicina						
Tetraciclina		Doxicilină						
		Tetraciclina						
		Minociclin						
Fenicoli		Cloramfenicol						
Oxazolidinone		Linezolid						
Chinolone și fluorochinolon		Ciprofloxacina						
		Moxifloxacina						

	Norfloxacină						
	Gatifloxacină						
	Ofloxacină						
	Pefloxacină						
	Levofloxacină						
	Acid nalidixic						
	Nitroxolin						
Nitrofurani	Furadonină/ Nitrofurantoin						
	Furazolidon						
Poliptide	Colistină						
	Polimixina B						
Rifamicine	Rifampicina						
Alte antibact.	Fosfomicină						
Antifungice	Nistatină						
	Amfotericină						
	Clotrimazol						
	Fluconazol						
	Ketoconazol						

* Semne de marcare a sensibilității/rezistenței: R – rezistent; I – intermediar; S – sensibil;

Notițe:

Polirezistența tulpinilor de MRS în funcție de specia stafilococului, aa. 2014-2017

anii	indicii		Staționar nr.1						Staționar nr.2						Total					
			S. aureus	S. epidermidis	S. haemolyticus	S. saprophyticus	S. hominis	Total	S. aureus	S. epidermidis	S. haemolyticus	S. saprophyticus	S. hominis	Total	S. aureus	S. epidermidis	S. haemolyticus	S. saprophyticus	S. hominis	Total
2014	total	abs	45	48	182	18	-	293	151	194	39	41	-	425	196	242	221	59	-	718
		S	abs	11	17	63	2	93	40	17	0	1	-	58	51	34	63	3	-	151
		%	24,4	35,4	34,6	11,1	-	31,7	26,5	8,8	0,0	2,4	-	13,6	26,0	14,0	28,5	5,1	-	21,0
	P	abs	34	31	119	16	-	200	111	177	39	40	-	367	145	208	158	56	-	567
		%	75,6	64,6	65,4	88,9	-	68,3	73,5	91,2	100,0	97,6	-	86,4	74,0	85,9	71,5	94,9	-	79,0
2015	total	abs	205	178	96	118	-	597	106	185	42	19	-	352	311	363	138	137	-	949
		S	abs	168	50	35	57	310	39	26	3	4	-	72	207	76	38	61	-	382
		%	82,0	28,1	36,5	48,3	-	51,9	36,8	14,1	7,1	21,1	-	20,5	66,6	20,9	27,5	44,5	-	40,3
	P	abs	37	128	61	61	-	287	67	159	39	15	-	280	104	287	100	76	-	567
		%	18,0	79,9	63,5	51,7	-	48,1	63,2	85,9	92,9	78,9	-	79,5	33,4	79,1	72,5	55,5	-	59,7
2016	total	abs	67	105	153	34	-	359	33	23	11	-	-	67	100	128	164	34	-	426
		S	abs	19	4	14	6	43	5	3	1	-	-	9	24	7	15	6	-	52
		%	28,4	3,8	9,2	17,6	-	12,0	15,2	13,0	9,1	-	-	13,4	24	5,5	9,1	17,6	-	12,2
	P	abs	48	101	139	28	-	316	28	20	10	-	-	58	76	121	149	28	-	374
		%	71,6	96,2	90,8	82,4	-	88,0	84,8	87,0	90,9	-	-	86,6	76	94,5	90,9	82,4	-	87,8
2017	total	abs	22	45	195	9	11	282	124	170	41	21	5	361	146	215	236	30	16	643
		S	abs	2	5	16	0	25	23	10	4	2	1	40	25	15	20	2	3	65
		%	9,1	11,1	8,2	0,00	18,2	8,9	18,5	5,9	9,8	9,5	20,0	11,1	17,1	7,0	8,5	6,7	18,8	10,1
	P	abs	20	40	179	9	9	257	101	160	37	19	4	321	121	200	216	28	13	578
		%	90,9	88,9	91,8	100	81,8	91,1	81,5	94,1	90,2	90,5	80,0	88,9	82,9	93,0	91,5	93,3	81,3	89,9
Total	total	abs	339	376	626	179	11	1531	414	572	133	81	5	1205	753	948	759	260	16	2736
		S	abs	200	76	128	65	471	107	56	8	7	1	179	307	132	136	72	3	650
		%	59,0	20,1	20,4	36,3	18,2	30,7	25,8	9,8	6,0	8,6	20,0	14,9	40,8	13,9	17,9	27,7	18,8	23,8
	P	abs	139	300	498	114	9	1060	307	516	125	74	4	1026	446	816	623	188	13	2086
		%	41,0	79,8	79,6	63,7	81,8	69,2	74,2	90,2	94,0	91,4	80,0	85,1	59,2	86,1	82,1	72,3	81,3	76,2

**LISTA publicațiilor și a manifestărilor științifice
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale,
cu tema „Epidemiologia infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în
Republica Moldova”**

realizată în cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești”
pe lângă Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă
a dnei Buga Diana

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* metilino-rezistent: situația epidemiogenă la zi, soluții. În: *AKADEMOS*. 2017; 4: 72-77. ISSN 1857-0461
6. **Buga D.,** Prisacari V., Berdeu I., Balica I., Sinișina I., Manica L., Rusu V. Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* metilino-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* metilino-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 ulcerele trofice cu *Staphylococcus* metilino-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* metilino-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* metilino-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* metilino-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.,** Присакарь 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* metilino-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. Присакарь, 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* metilino-rezistent. *Conferința științifică „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile nosocomiale”*. Chișinău 13-14 octombrie, 2017.
20. **Buga D.** Epidemiologia Infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-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* metilicilin-rezistent. *Noaptea cercetătorilor europeni 2020*. Chișinău, 27 noiembrie 2020.
23. Prisacari V., **Buga D.**, Berdeu I. Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* metilicilino-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* metilicilino-rezistent. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
25. **Buga D.** Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* metilicilino-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* metilicilino-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* metilicilino-rezistent. *Seminarul științifico-practic în cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă*. Chișinău, 19 februarie 2021.
29. **Buga D.** Infecțiile cu *Staphylococcus* metilicilino-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* metilicilin-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.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND SOCIAL PROTECTION
OF THE REPUBLIC OF 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, contact@usmf.md, www.usmf.md

19.04.2021 nr. 03-796

la nr. _____ din _____

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă implementarea materialelor elaborate de doctoranda Diana Buga la tema tezei de doctor în științe medicale „Epidemiologia infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova”, în cadrul Departamentului Medicină Preventivă, Disciplina de epidemiologie, în procesul de instruire a studenților din anii IV, V și VI, facultățile Medicină și Stomatologie, rezidenților epidemiologi și microbiologi la tema cursului „Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale”, cursului opțional „Școala epidemiologului de spital” și în cadrul cursurilor de educație medicală continuă.

Prim-prorector,
prorector pentru activitate didactică,
Olga Cernetchi
dr. hab. med., profesor universitar





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 022 72-85-85; 022 40-36-00; 022 40-34-85. Fax: +373 022 72-90-33,
<http://www.scr.md>; e-mail: scr@ms.md

Nr. 18/822 din 05.04.2021

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă prezentarea de către doctoranda Buga Diana a rezultatelor cercetării științifice la tema tezei de doctorat „Epidemiologia infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova”, cât și recomandările practice rezultate din actuala cercetare, în cadrul seminarului științifico-practic „Problema infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent”, organizat în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” desfășurat la data de 03 februarie 2021. Rezultatele cercetării, cât și recomandările practice, privitor la optimizarea sistemului de monitoring epidemiologic și control al infecțiilor septico-purulente nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” au fost bine primite de către specialiști și implementate în practica medicală.



Uncuța Andrei

Dr. șt. med.

Director IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD - 2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, nr. 1
Tel: (022) 25 07 04

Nr. 01-8/526
din 05.04.2021

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă prezentarea de către doctoranda Buga Diana a rezultatelor cercetării științifice la tema tezei de doctorat „Epidemiologia infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova”, cât și recomandările practice rezultate din actuala cercetare, în cadrul seminarului științifico-practic „Problema infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent”, organizat în cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă, desfășurat la data de 19 februarie 2021. Rezultatele cercetării, cât și recomandările practice, privitor la optimizarea sistemului de monitoring epidemiologic și control al infecțiilor septico-purulente nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în IMSP Institutul de Medicină Urgentă au fost bine primite de către specialiști și implementate în practica medicală.

Ciocanu Mihail
Dr. hab. în med., prof. univ.
Director
IMSP Institutul de Medicină Urgentă





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD2025, Chișinău, str. N. Testemișanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-34-85. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail: scr@ms.md
http://www.scr.md

nr. 18/2810 din 07.12.2021
la nr. _____ din _____

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemișanu”
Școala doctorală

Conform rezultatelor studiului prezentate de către Prisacari Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ., și doctoranda Buga Diana, privitor la răspândirea tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) în IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în cadrul seminarului științifico-practic „Problema infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS)”, constatăm că infecțiile nosocomiale cu MRS prezintă o problemă majoră de sănătate, nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent constituind – 40,2%. Totodată s-a constatat faptul că în dinamica multianuală ponderea tulpinilor de MRS este în creștere de la 29,6% în anul 2014 – până la 55,9% în anul 2019. Cele mai afectate departamente s-au dovedit a fi: „Terapie”, „Chirurgie”, „Anesteziologie, reanimare și terapie intensivă”. O particularitate a infecțiilor septico-purulente nosocomiale cauzate de MRS constituie severitatea formelor clinice, în structura cărora predomină formele generalizate (pneumonii, septicemii). Confirmare este rata înaltă (76,1%) a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent izolate din sânge. Spre deosebire de tulpinile de *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS), tulpinile de MRS, atât coagulozo-pozitive cât și coagulozo-negative, prezintă rezistență totală față de antibioticele beta-lactamice, cât și polirezistență înaltă față de antibioticele non-betalactamice. Impactul socio-economic al pacienților cu ISP cauzate de MRS s-a dovedit a fi mult mai ridicat comparativ cu cel al pacienților cu *Staphylococcus* metilino-sensibil, primii necesitând un tratament mai complex pe o perioadă mai îndelungată și un număr mai mare de zile de spitalizare în staționar. 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 problemei cât și necesitatea implementării unor măsuri de control în infecțiile cu MRS.

Reieșind din actualitatea problemei privitor la răspândirea accelerată și antibioticorezistența crescută a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent se impune intensificarea supravegherii și controlului infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent, în condiție IMSP Spitalul Clinic Republican care ar include:

Atenție! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrate în cadrul sistemului de evidență nr.0002099, înregistrat în Registrul de evidență a operatorilor de date cu caracter personal www.registru.datepersonale.md. Prelucrarea ulterioară a acestora poate fi efectuată numai în condițiile prevăzute Legea nr.133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal.

1. Eficientizarea diagnosticului microbiologic ca mijloc principal în supravegherea și controlul infecțiilor cu MRS prin identificarea cât mai corectă și rapidă a prezenței MRS în probele analizate și de a comunica rapid acest rezultat. La determinarea tulpinilor de MRS se impune efectuarea suplimentară, urgentă, a antibiogramelor extinse, la un spectru mai larg de antibiotice non-betalactamice, inclusiv la cele din rezerva spitalului.

2. Rezistența înaltă a tulpinilor de MRS la mai mulți agenți antimicrobieni determină necesitatea utilizării selective a preparatelor antibacteriene în tratamentul terapeutic individual în conformitate cu buna practică a terapiei cu antibiotice prin consultarea obligatorie a antibioticogramei.

3. În vederea reducerii riscului de diseminare și contaminarea altor pacienți cu MRS se impune implementarea următoarelor măsuri:

- investigarea bacteriologică obligatorie la prezența MRS: pacienților transferați din alte staționare; pacienților cu indicații la intervenții chirurgicale complicate; pacienților din programele de dializă cronică; pacienților purtători de dispozitive medicale; pacienților supuși cateterizării (venoase, urinare) și drenării (toracică, abdominală); pacienților cu sonde digestive; pacienților internați în secțiile de terapie intensivă, transplant și hepatologie; pacienților cu leziuni cutanate (plăgi, ulcere trofice);
- gruparea pacienților cu MRS prin izolarea lor în saloane aparte, prevăzute pentru asemenea pacienți;
- la investigarea lucrătorilor medicali la portajul *S. aureus*, în cazul rezultatului pozitiv, în mod obligatoriu de determinat rezistența tulpinii la metilicilină;
- în cazul depistării purtătorilor de MRS printre pacienți la internare, cât și printre lucrătorii medicali, se impune asanarea lor obligatorie, prin administrarea intranasală de mupirocin (2%) la 12 ore, timp de 5-12 zile, sau un alt topic eficient;
- respectarea precauțiilor standard (prelucrarea mâinilor înainte și după fiecare contact cu pacientul, utilizarea echipamentului getabil de protecție);
- dezinfecția profilactică sistematică în unitatea sanitară;
- dezinfecția curentă a saloanelor cu pacienți infectați/colonizați cu MRS cu substanțe biocide adecvate;
- dezinfecția de tip terminal în sala de operație după o intervenție chirurgicală la un pacient infectat/colonizat cu MRS sau după eliberarea salonului de pacienți cu MRS;
- studierea sistematică a nivelului de răspândire a MRS în secțiile de toate profilurile.

Vicedirector



Alexandru Ferdohleb

Atenție! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrate în cadrul sistemului de evidență nr.0002099, înregistrat în Registrul de evidență a operatorilor de date cu caracter personal www.registru.datepersonale.md. Prelucrarea ulterioară a acestora poate fi efectuată numai în condițiile prevăzute Legea nr.133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal.







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



CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Bugar Diana

pentru participare activă la Seminarul Științifico-Practic
„Supravegherea Epidemiologică și Controlul Infecțiilor Nosocomiale”
14 octombrie 2017

Seria MSP, codul XVII, Nr. _____

7 ore
de educație medicală continuă



Rector Ion Ababii,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM



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

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Bugar Diana

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

15-18 octombrie 2019

12 ore
de educație medicală continuă



Teodorone Rojnovanu,
prorector pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

SE CERTIFICĂ FAPTUL CĂ

Domnul/Doamna DIANA BUGA

a participat la

Congresul al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății
publice și managementului sanitar „O SINGURĂ SĂNĂTATE”

Congresul este acreditat cu 20 credite de educație medicală continuă
(Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 1184 din 22 octombrie 2019)

Chișinău, 24-25 octombrie 2019

Alexandru Voloc,
Secretar de Stat, Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

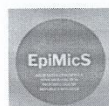
Seria: MMX

Codul: XIX

Numărul: 13354



Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Departamentul Medicină Preventivă,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”



Societatea Științifico-Practică a
Epidemiologilor și Microbiologilor
din Republica Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Seria MMX, XXI

Nr 3598

se certifică participarea *Doamnei*

Buga Diana

la conferința on-line științifico-practică națională cu participare internațională
în 26 martie 2021 cu genericul:

**MALADIILE INFECȚIOASE ÎN LUMEA MODERNĂ:
PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE**

Se acordă 7 credite de Educație medicală continuă, dispoziția MSMPs din RM nr. 178-d din 22.03.2021

Dr. șt. med, conferențiar universitar,
Șef Disciplină de epidemiologie,
Departamentul Medicină preventivă



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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Doamnei Buga Diana

*Pentru prezentarea lucrării: Infecțiile cu Staphylococcus
meticilino-rezistent în spitalele multiprofil, în dinamica
multianuală*

Grupul de autori: Buga Diana, Prisacari Viorel

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



HR EXCELLENCE IN RESEARCH



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Conferinței

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Buga Diana

Semnătura:

Data: