

Fig.4 Frecvența numărului de tulpini izolate din focarele patologice în funcție de categoria de vârstă (%)

Concluzii

1. Aproximativ la o jumătate din pacienții cu ISP (43,35%) infecția este provocată de asociații de microorganisme, ceea ce agravează decursul bolii și îngreunează tratamentul.
2. Asociațiile de germeni, cât și microorganismele gramnegative în focarele patologice predomină la pacienți de vârstă înaintată.

Bibliografie

1. Godard I., Vedrinne C., Motin I. La frequence des infections en reanimation polyvalente: une enquete d'incidence. Agrissologie, 1990, vol. 31 (8 Spec. N), p. 529-531.
2. Ivan A., Azoicai D. Boli determinate de asocieri microbiene. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Iași, 2002, p. 738-754.
3. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. Curierul medical, 2005, Nr 3, p.47-52.
4. Prisacari V., Spătaru D. Structura agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil traumatologic. Anale Științifice ale USMF Nicolae Testemițanu, Vol.2, Chișinău, 2012, p.19-25.
5. Шпрыкова О.Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гойно-септических инфекциях. Автор. канд. дисс., Нижний Новгород, 2004.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE *ENTEROBACTERIACEAE* RESPONSABILE DE INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR

¹Greta Balan, ²Corneliu Rotaru, ¹Cristina Caragia-Lupașco, ¹Alina Crivenco

¹Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Secția Urologie, SCAMU mun. Chișinău

Summary

Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains responsible for urinary tract infections

The aim of this retrospective study has consisted in analysing the resistance to antibiotics of the germs from the *Enterobacteriaceae* family involved in urinary infections. The ethiological spectrum of urinary tract infections was dominated by *Escherichia coli* species (62,69%), followed, with lower percenteges, by *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. All the

isolated Enterobacteriaceae strains have presented different levels of resistance to antibiotics. The sensitivity to imipenem and meropenem was higher in all the analyzed strains.

Rezumat

Scopul acestui studiu retrospectiv a constat în analiza rezistenței la antibiotice a germenilor din familia *Enterobacteriaceae* implicați în infecții urinare. Spectrul etiologic al infecțiilor tractului urinar a fost dominat de *Escherichia coli* (62,69%), urmat, cu un procent mai mic, de *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. și *Enterobacter* spp. Toate tulpinile izolate de enterobacterii au prezentat niveluri diferite de rezistență la antibiotice. O sensibilitate marcată a fost înregistrată față de imipenem și meropenem la toate tulpinile analizate.

Actualitatea

Rezistența microbiană la antibiotice constituie o problemă complexă la nivel mondial, trans-frontalieră și inter-generații, care necesită intervenții în timp util având în vedere impactul potențial enorm asupra sănătății umane. Unele organizații naționale și internaționale au dezvoltat strategii care indică prudență în utilizarea antibioticelor la om și animal, cât și importanța măsurilor de igienă în îngrijirea sănătății [1].

Infecția tractusului urinar (ITU) se atribuie către maladiile infecțioase bacteriene cel mai des înregistrate în practica medicală. ITU mai mult de 95 % cazuri sunt provocate de un singur microorganism, cel mai des din familia *Enterobacteriaceae*. *Enterobacteriaceae* reprezentând flora indigenă a tractului gastrointestinal produc majoritatea ITU. *Escherichia coli* reprezintă cauza pentru 50-80% dintre cazurile de ITU, iar *Klebsiella pneumoniae* este agentul etiologic pentru 8-13% dintre cazuri [2,7].

Infecția este o entitate aparte în lumea medicală: este singurul domeniu în care interacționează două ființe vii dotate cu autonomie și viață proprie: gazda (omul care ne preocupă) și agentul patogen. Și unul și altul pot să evolueze, să se apere împotriva agresiunii, să capete informații de la vecini și deci să se adapteze mediului. Evoluția bacteriilor spre rezistență la antibiotice nu este decât rezultatul acestei adaptări bacteriene [5].

În practica medicală antibioticele sunt printre cele mai prescrise preparate farmaceutice. În ultimii ani, multe microorganisme au devenit multirezistente, fie prin achiziționarea unor β-lactamaze, fie prin prezența concomitentă a altor mecanisme de rezistență. Aceste bacterii sunt responsabile în mare parte de infecțiile nosocomiale, care afectează pacienții din sediile de chirurgie, cardiologie, terapie intensivă [5].

Tratamentul ITU constă în administrarea preparatelor antibacteriene. Avantajele utilizării unei terapii eficiente sânt evidente, dar apare și problema utilizării adecvate a agenților antimicrobieni. Un studiu privind utilizarea antibioticelor demonstrează că mai mult de 50% din prescripții sânt inadecvate. Aceasta demonstrează că antibioticele sânt administrate în situații când sânt ineficiente, cum ar fi infecțiile virale, sau când agentul selectat, doza, calea de administrare sau durata utilizării sunt necorespunzătoare. [8].

Utilizarea clinică a agenților antimicrobieni trebuie să se bazeze pe principii care să asigure eficiența și siguranța în administrare [5].

Datele despre rezistența agenților la antibiotice sunt importante în primul rând pentru alegerea terapiei empirice adecvate. Se consideră, dacă nivelul de rezistență a tulpinelor microbiene la antibiotic constituie mai mult de 10-20%, este un reper pentru restricția folosirii acestui preparat ca preparat de selecție [4,9].

Cercetările epidemiologice privind rezistența agenților ITU permanent se efectuează în multe țări a lumii și sunt sinestătătoare sau constituie o parte a unor proiecte mari, deseori aceste cercetări sunt internaționale. [3,6].

Obiective

Ne propunem să stabilim spectrul etiologic microbian în ITU și să analizăm rezistența la antibiotice a tulpinelor izolate de la pacienții cu infecții urinare.

Material și metode

Au fost examinate rezultatele investigațiilor de laborator a urinei pe 4 ani (2009-2012) – 1876 probe recoltate de la pacienții internați în secțiile Spitalului Clinic Republican.

Material de examinat a constituit urina matinală (proba curată prinsă în zbor din jetul mijlociu). Examinarea urinei sa efectuat prin metoda cantitativă (Isenberg, 1992), care a fost standardizată în toate laboratoarele. Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin tehnica Kirby-Bauer conform standardului NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Interpretarea rezultatelor a fost efectuată conform criteriilor recomandate de NCCLS. Pentru controlul de calitate a determinării sensibilității s-a utilizat tulpina *E.coli* ATCC 25922. Tulpinele izolate au fost testate la următoarele chimioterapice: ampicilină, gentamicină, ciprofloxacina, cefotaxim, cefazolină, cefoperazon, cefuroxim, ceftazidimă, ceftriaxonă, meropenem, imipenem, amikacină, netilmicină, furadonină, doxiciclină, polimexină, levomicitină, canamicină și tobramicină.

Rezultate și discuții

Am analizat inițial ponderea genurilor de *Enterobacteriaceae* implicate în producerea infecțiilor urinare depistate la pacienții investigați, așa cum rezultă din figura 1.

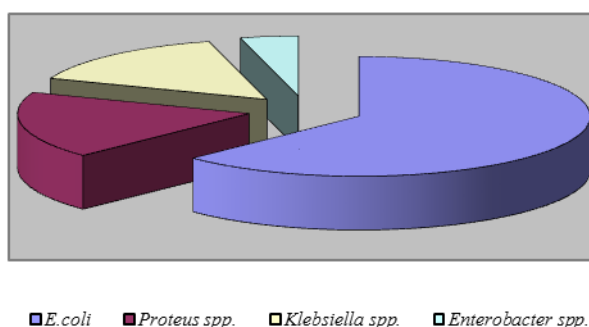


Figura 1. Spectrul etiologic al infecțiilor tractului urinar

Se poate constata că spectrul infecțiilor urinare a fost dominat de *Escherichia coli* (62,69 %), specie care reprezintă principalul agent etiologic și în condițiile studiului realizat. Cu frecvențe mai reduse au fost izolate și alte genuri din familia *Enterobacteriaceae*. De remarcă este ponderea relativ ridicată a tulpinilor de *Proteus spp.* (18,07 %), *Klebsiella spp.* (15,21 %) și *Enterobacter spp.* (4,03 %) ce indică tendința de lărgire a spectrului etiologic al infecțiilor de tract urinar la pacienți spitalizați.

De asemenea, am analizat sensibilitatea la principalele substanțe antibacteriene folosite în terapie a tulpinilor de *Enterobacteriaceae* izolate din urina pacienților pe parcursul studiului. La testarea *in vitro* a comportamentului lor față de antibiotice, au putut fi înregistrate grade diferite de rezistență, ceea ce subliniază importanța efectuării antibiogrammei pentru eficiența terapiei acestor infecții.

Tabelul 2 ilustrează comportamentul față de antibioticele testate al tulpinilor de *Escherichia coli*, *Proteus spp.* și *Klebsiella spp.* izolate din probele de urină.

Analizând datele rezistenței *E.coli* la diverse antibiotice, se evidențiază o frecvență înaltă în cazul cefuroximei (75,0%), netilmicinei (60,0%) și ampicilinei (52,3%). După datele căpătate, putem evidenția preparatele, nivelul rezistenței căreia depășește 50%.

Tulpinele de *Proteus spp.* determină rezistență fenotipică sălbatică la următoarele grupe de antibiotice: aminopeniciline (ex. ampicilina 90,6%); aminoglicozide (ex. gentamicina 64,0%; canamicina 97,4%; tobramicina 90,8%); tetraciclone (ex. doxiciclină 95,4%); cefalosporine (ex. cefazolina 73,8%; cefoperazona 90,5%); fluorochinolone (ex. furadonina 88,2%). Prezintă o sensibilitate naturală fenotipică numai la preparatele din grupul carbapenemelor (ex. imipenemul 80,5% și meropenemul 88,0%).

Profilurile de rezistență (%) ale speciilor de *Enterobacteriaceae* izolate de la pacienții cu ITU

Preparatul antibacterian	<i>E.coli</i>			<i>Proteus spp.</i>			<i>Klebsiella spp.</i>		
	R	S	I	R	S	I	R	S	I
Doxicilină	42,6	48,6	8,8	95,4	4,0	0,6	61,1	27,8	11,1
Cefazolină	36,7	57,5	5,8	73,8	18,2	8,0	61,1	37,7	6,2
Ciprofloxacină	18,8	80,6	0,6	59,3	40,0	0,7	29,6	67,0	3,4
Gentamicină	17,0	82,7	0,3	64,0	36,0	-	44,4	55,6	-
Cefotaxim	14,1	85,3	0,6	42,9	53,1	4,0	38,1	59,8	2,1
Furadonină	11,6	83,8	4,6	88,2	6,9	4,9	51,7	37,1	11,2
Ceftazidim	31,5	64,8	3,7	31,8	63,5	4,7	56,8	35,1	8,1
Cefuroxim	75,0	25,0	-	86,4	13,6	-	84,6	15,4	-
Cefoperazonă	61,0	29,3	9,7	90,5	4,75	4,75	72,7	25,0	2,3
Ceftriaxonă	78,6	21,4	-	70,2	26,9	2,9	56,8	43,2	-
Netilmicină	60,0	30,0	10,0	95,5	3,0	1,5	71,9	18,8	9,3
Amicacină	33,4	47,6	19,0	29,8	57,4	12,8	5,4	94,6	-
Imipenem	-	94,1	5,9	13,9	80,5	5,6	24,9	90,2	4,9
Meropenem	-	100	-	3,0	88,0	9,0	-	93,3	6,7
Polimexină	-	94,4	5,6	85,0	13,7	1,3	-	100	-
Levomicitină	23,4	75,5	1,1	55,5	33,3	11,2	54,5	45,5	-
Ampicilină	52,3	42,8	4,9	90,6	8,0	1,4	83,6	10,0	6,4

Rezistența tulpinelor de *Klebsiella spp.* la ampicilină și cefuroxim, constituie 83,6% și respectiv 84,6%. A fost remarcată o rezistență înaltă la cefoperazonă - 72,7%; netilmicină - 71,9%; doxiciclină și cefazolină - 61,1%; ceftriaxonă și ceftazidimă - 56,8%; levomicetină - 54,5%; furadonină - 51,7%. Totodată nu a fost constatată nici o tulpină de *Klebsiella spp.* rezistentă la meropenem și polimexină.

Rezultatele obținute relevă faptul că rezistența la antibiotice a germenilor implicați etiologic în infecțiile tractului urinar constituie o problemă actuală, care trebuie să rămână mereu în atenția medicilor de diverse specialități.

Rezistența acestor germeni la betalactamine, cefalosporine sugerează că terapia empirică poate fi adesea însoțită de eșec. De asemenea, instalarea rezistenței la fluorochinolone, considerate adeseori ca agenți de elecție în terapia infecțiilor urinare, reprezintă un fenomen îngrijorător. Cu variații în raport cu genul bacterian, a putut fi observată și rezistența la aminoglicozidele testate, mai ales la gentamicină. În schimb, carbapenemele își mențin calitatea de antibiotice de rezervă și în condițiile lotului de *Enterobacteriaceae* studiat, valoarea acestora fiind deosebită în special în infecțiile de tract urinar determinate de tulpini producătoare de BLSE (Beta Lactamase cu Spectru Extins), situații în care opțiunile terapeutice sânt limitate.

Concluzii

1. În condițiile studiului efectuat, spectrul etiologic al infecțiilor urinare a fost dominat de specia *Escherichia coli* (62,69%), urmată, cu frecvențe mai reduse, de *Proteus spp.*, *Klebsiella spp* și *Enterobacter spp.*
2. Toate tulpinile de *Enterobacteriaceae* izolate au prezentat nivele diferite de rezistență la antibioticele testate.
3. Sensibilitatea la imipenem și meropenem a fost ridicată la toate genurile bacteriene analizate ceea ce indică aceste carbapeneme ca antibiotice de rezervă.
4. Rezultatele obținute susțin importanța monitorizării rezistenței la antibiotice și a dotării laboratoarelor de bacteriologie cu mijloace moderne care permit diagnosticul etiologic și instituirea precoce a unei terapii țintite a acestor infecții.

Bibliografie

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009. Surveillance report. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2009 Stockholm: ECDC; 2010. www.ecdc.europa.eu
2. Buiuc D., Neguț M.. Tratat de microbiologie clinică. București, 1999, p.270.
3. Chakupurakal R., Ahmed M. et al. Urinary tract pathogens and resistance pattern, Journal of Clinical Pathology, vol. 63, issue7, 2010, p. 652-654.
4. Eryilmaz M., Bozkurt M.E. et al. Antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, vol. 9, issue 2, 2010, p. 205-209.
5. Jehl F. et al. De la antibioticogramă la prescripție. București, 2004; p.12.
6. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J. Antimicrob. Chemother. 2003, p. 69-76.
7. Karlowsky J.A., Kelly L.J. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; p. 2540-2545.
8. Rai G.K., Upreti H.C., Rai S.K., Shah K.P., Shrestha R.M. Causative agents of urinary tract infections in children and their antibiotic sensitivity pattern: a hospital based study, Nepal Medical College Journal, vol. 10, issue 2, 2008, p. 86-90.
9. Yilmaz N., Agus N., et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey, Medical Science Monitor, vol. 15, issue 11, 2009, p. 161-165.

MONITORIZAREA INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR CAUZATE DE MICROORGANISME REZISTENTE LA ANTIBIOTICE

(revista literaturii)

Olga Burduniuc

Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Monitoring of the urinary tract infection caused by antibiotic-resistant organisms

Microbial resistance to antibiotics, a process that has known a rapid uncontrolled growth in the entire world, are now recognized as one of the major problems of public health at the world's level. It manifests itself by the seriousness of infectious diseases including urinary tract infections (UTI), duration, increase in the number of hospitalization days, and, last but not least, by the resulting costs. It is extremely important to clearly understand the molecular mechanisms of antibiotic resistance of the bacteria. All laboratories should strive to implement an efficient quality system of the antimicrobial resistance monitoring.

Rezumat

Rezistența microbiană la antibiotice, un proces care a cunoscut o creștere necontrolată rapidă în întreaga lume, fiind actualmente recunoscută ca una dintre problemele majore de sănătate publică la nivel mondial. Aceasta se manifestă prin gravitatea bolilor infecțioase inclusiv a infecțiilor de tract urinar (ITU), creșterea numărului de zile de spitalizare, și, nu în ultimul rând, de costurile aferente. Este extrem de important să se înțeleagă clar mecanismele moleculare ale rezistenței la antibiotice a bacteriilor. Toate laboratoarele trebuie să pună în aplicare un sistem de calitate eficient de monitorizare a rezistenței antimicrobiene.