

Aspecte privind rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Enterobacteriaceae*, responsabile de infecții ale tractului urinar

O. Burduniuc, *G. Bălan, Iu. Roșcin

Department of Microbiology, Virology and Immunology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
24/6, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205461. E-mail: balangreta@rambler.ru
Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Aspects of antibiotic resistance strains of *Enterobacteriaceae* responsible for urinary tract infections

The aim of this retrospective study was to analyze the resistance to antibiotics of the germs from the *Enterobacteriaceae* family implicated in urinary infections. The etiological spectrum of urinary tract infections was dominated by *Escherichia coli* species (62.69%), followed, with lower percentages, 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 bacterial genres.

Key words: urinary tract infection, antibiotics, antimicrobial resistance, *Enterobacteriaceae*.

Аспекты устойчивости к антибиотикам штаммов *Enterobacteriaceae*, вызывающих инфекции мочевыводящих путей

Целью данного ретроспективного исследования был анализ устойчивости к антибиотикам бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, вызывающих инфекции мочевых путей. В этиологическом спектре инфекций мочевыводящих путей преобладает вид *Escherichia coli* (62,69%), а затем, в более низком процентом соотношении *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. Все выделенные штаммы семейства *Enterobacteriaceae* показали различный уровень устойчивости к антибиотикам. Отмечена повышенная чувствительность к имипенему и меропенему у всех исследуемых бактерий.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, антибиотики, устойчивость к антибиотикам, *Enterobacteriaceae*.

Introducere

Infecția tractusului urinar (ITU) se atribuie la 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 întâlnit din familia *Enterobacteriaceae*, reprezentând flora indigenă a tractului gastrointestinal, care produce majoritatea ITU. *Escherichia coli* reprezintă agentul patogen pentru 50-80% dintre cazurile de ITU, iar *Klebsiella pneumoniae* este agentul etiologic pentru 8-13% din cazuri [1, 2].

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 [3].

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 [3].

Tratamentul ITU constă în administrarea preparatelor antibacteriene. Avantajele utilizării unei terapii eficiente sunt evidente, dar apare și problema utilizării adecvate a agenților antimicrobieni. Un studiu privind utilizarea antibioticelor demonstrează, că mai mult de 50% din prescripții sunt inadecvate. Aceasta de-

monstrează că antibioticele sunt administrate fiind ineficiente, în infecțiile virale, sau când agentul selectat, doza, calea de administrare sau durata utilizării sunt necorespunzătoare [4].

Utilizarea clinică a agenților antimicrobieni trebuie să se bazeze pe principii care să asigure eficiența și siguranța în administrare [3].

Datele despre rezistența agenților la antibiotice sunt importante, în primul rând, pentru alegerea terapiei empirice adecvate. Se consideră, că 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 [5, 6].

Cercetările epidemiologice privind rezistența agenților ITU se efectuează permanent în multe țări ale lumii și sunt de sine-stătătoare sau constituie o parte a unor proiecte mari, exemplu SENTRY. Deseori, aceste cercetări sunt internaționale, exemplu proiectul ECO-SENS, care se realizează pe teritoriul țărilor Europene și în Canada [7, 8].

Material și metode

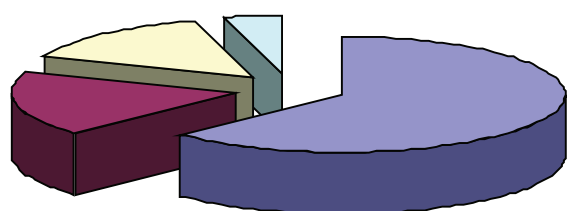
Au fost examinate rezultatele investigațiilor de laborator ale urinei pe 4 ani (2008-2011), aceasta constituind 2408 probe preluate de la pacienții din secțiile Spitalului Clinic Republican.

Drept material pentru examinare a fost preluată urina matinală (proba curată prinsă în zbor din jetul mijlociu). Examinarea urinei s-a 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 stan-

dardului 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. Tulpinile izolate au fost testate la următoarele chimioterapice: ampicilină, gentamicină, ciprofloxacina, cefotaxim, cefazolină, cefoperazon, cefuroxim, ceftazidimă, ceftriaxonă, meropenem, imipenem, amikacină, netilmicină, furadonină, doxiciclină, polimexină, levomicetină, canamicină și tobramicină.

Rezultate obținute

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



■ *E. coli* ■ *Proteus spp.* ■ *Klebsiella spp.* ■ *Enterobacter spp.*

Fig. 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 remarcat este ponderea relativ ridicată a tulpinilor de *Proteus spp.* (18,07%), *Klebsiella spp.* (15,21%) și *Enterobacter spp.* (4,03%), ceea ce indică tendința de lărgire a spectrului etiologic al infecțiilor de tract urinar la pacienții spitalizați.

De asemenea, am analizat sensibilitatea la principalele substanțe antibacteriene, folosite în terapie a tulpinilor de *Entero-*

bacteriaceae, 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 1 ilustrează comportamentul față de antibioticele testate ale 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 ampicilinei (52,3%); cefuroximului (75,0%) și netilmicinei (60,0%). Conform datelor obținute, putem evidenția preparatele, nivelul rezistenței cărora depășește 50%.

Tulpinile de *Proteus spp.* determină rezistență fenotipică sălbatică la următoarele grupuri de antibiotice: aminopeniciline (ex. ampicilină 90,6%); aminoglicozide (ex. gentamicină 64,0%; canamicină 97,4%; tobramicină 90,8%); tetraciclone (ex. doxiciclină 95,4%); cefalosporine (ex. cefazolină 73,8%; cefoperazonă 90,5%); fluorochinolone (ex. furadonină 88,2%). Prezintă o sensibilitate naturală fenotipică numai la preparatele din grupul carbapenemelor (ex. imipenemul 80,5% și meropenemul 88,0%).

Rezistența tulpinilor 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 ideea 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

Tabelul 1

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
Doxiciclină	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
Ciprofloxacina	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
Amikacină	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	-
Levomicetină	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

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 Lactamaze cu Spectru Extins), situații în care opțiunile terapeutice sunt 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 niveluri 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. Buiuc D, Neagu M. Tratat de microbiologie clinică. București, 1999;270.
2. Karlowsky JA, Kelly LJ. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;2540-2545.
3. Jehl F. De la antibioticogramă la prescripție. București, 2004;12.
4. Rai GK, Upreti HC, Rai SK, et al. Causative agents of urinary tract infections in children and their antibiotic sensitivity pattern: a hospital based study. *Nepal Medical College Journal.* 2008;10(2):86-90.
5. Yilmaz N, Agus N. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey. *Medical Science Monitor.* 2009;15(11):161-165.
6. Eryilmaz M, Bozkurt ME. Antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2010;9(2):205-209.
7. Chakupurakal R, Ahmed M. Urinary tract pathogens and resistance pattern. *Journal of Clinical Pathology.* 2010;63(7):652-654.
8. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;69-76.

Enterobacterii secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins, izolate în infecțiile tractului urinar

*O. Burduniuc, R. Cojocaru, Iu. Roșcin, C. Spînu

National Centre of Public Health

67/a, Gh. Asachi Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322574703. E-mail: oburduniuc@rambler.ru

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase isolated from urinary tract infections

Key words: urinary tract infection, extended spectrum beta lactamases, *Enterobacteriaceae*.

Энтеробактерии продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, выделенных при инфекциях мочевыводящих путей

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, бета-лактамазы, энтеробактерии.

Introducere

Antibioticorezistența microorganismelor, implicate în etiologia maladiilor infecțioase, reprezintă o prioritate pentru sistemul de sănătate publică atât la nivel național cât și global.

Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii infecțioase întâlnite la toate vârstele. Prin numărul mare al infecțiilor urinare, cu consecințe medicale și economice considerabile, tulpinile implicate în etiologia acestora se mențin în atenția studiilor epidemiologice și bacteriologice. Majoritatea infecțiilor urinare sunt cauzate de bacterii din familia *Enterobacteriaceae*, care reprezintă flora indigenă a tractului gastrointestinal. Cel mai frecvent germene, implicat în patologia ITU, este cu preponderență *Escherichia coli*.

Utilizarea expansivă în ultimele două decenii a betalactaminelor a dus la apariția tulpinilor secretoare de beta-lactama-

ze, la creșterea numerică a infecțiilor urinare și la complicarea tabloului clinic. Presiunea de selecție, exercitată de antibioticele betalactamice asupra unei populații bacteriene, favorizează persistența tulpinilor care au capacitatea de a rezista la acțiunea antibioticelor datorită enzimelor beta-lactamaze. Aceste populații bacteriene proliferază și răspândesc genele de rezistență la alte tulpini inițial sensibile, iar răspândirea rapidă a acestui tip de rezistență se datorează faptului că genele codante se găsesc pe plasmide transmisibile sau mobilizabile.

Cele mai cunoscute variante de BLSE (beta-lactamaze cu spectru extins) sunt de tip TEM și SHV, dar tot mai mult apar atât în comunitate, cât și în spital BLSE tip CTX-M. Tipul exact de beta-lactamază nu poate fi detectat cu ajutorul testelor de rutină. Asocierea mai multor tipuri de beta-lactamaze la același microorganism face și mai dificilă depistarea corectă. În ultimii ani, au