

PROFILUL REZISTENȚEI TULPINILOR DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA LA PREPARATELE ANTIMICROBIENE

Ion BERDEU

Disciplina de epidemiologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4\(101\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4(101).10)

Rezumat

Rezistența antimicrobiană reprezintă una dintre cele mai serioase amenințări cu care se confruntă omenirea în prezent. Majoritatea patogenilor de pe lista OMS cu rezistență înaltă la antibiotice sunt bacterii Gram-negative, inclusiv *Pseudomonas*. Au fost analizate datele privind structura etiologică a infecțiilor septico-purulente (ISP) și rezistența multiplă la antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții internați în Institutul de Medicină Urgentă (IMU). Bacteriile Gram-pozitive au reprezentat 40,15% din tulpinile izolate, cu predominanța speciilor de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis*. Bacteriile Gram-negative au constituit 56,34%, cele mai frecvente fiind *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*. *P. aeruginosa* a înregistrat cea mai mare rată a MDR - 92,71%, urmată de *Acinetobacter* spp., *E. faecium* și *K. pneumoniae*. Prevalența XDR a fost cea mai mare în cazul *P. aeruginosa* (81,50%), *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* și *E. faecium*. Ratele PDR au fost ridicate în cazul tulpinilor de *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. *P. aeruginosa* a prezentat rezistență crescută la peniciline, beta-lactame cu inhibitori și cefalosporine de generațiile III-IV. De asemenea, s-a observat o rezistență extrem de ridicată la Imipenem, Meropenem și fluoroquinolone. În schimb, rezistența moderată a fost observată la aminoglicozide, în timp ce la Colistin și Polymyxin B au prezentat sensibilitate înaltă. Tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din secțiile de terapie intensivă și reanimare (ATI) au demonstrat rezistență foarte ridicată la o gamă largă de antibiotice. De asemenea, cele izolate din secțiile de chirurgie septică și traumatologie au arătat o rezistență crescută la antibiotice.

Cuvinte-cheie: pseudomonas, antibiotice, rezistență

Summary

Antimicrobial resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa* strains

Antimicrobial resistance is one of the most serious threats facing humanity today. The majority of pathogens on the WHO list with high resistance to antibiotics are Gram-negative bacteria, including *Pseudomonas*. Data on the etiological structure of septic-purulent infections (SPIs), multiple antibiotic resistance of microorganisms isolated from patients hospitalized at the Institute of Emergency Medicine were analyzed. Gram-positive bacteria accounted for 40,15% among the isolated strains, with a predominance of *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* species. Gram-negative bacteria constituted 56,34%, the most prevalent being *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *P. aeruginosa* had the highest rate of MDR - 92,71%, followed by *Acineto-*

bacter spp. followed by *Acinetobacter* spp., *E. faecium* and *K. pneumoniae*. XDR prevalence was highest in *P. aeruginosa* (81,50%), *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* and *E. faecium*. PDR rates were high in strains of *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *P. aeruginosa* showed increased resistance to penicillin's, beta-lactams with inhibitors and third/ fourth generation cephalosporins. Extremely high resistance was also observed to Imipenem, Meropenem and fluoroquinolone. Moderate resistance was observed to aminoglycosides, while sensitivity was high to Colistin and Polymyxin B. *P. aeruginosa* strains from intensive care and reanimation (ICU) wards showed very high resistance to various antibiotics. Isolates from septic surgery and trauma wards also showed increased antibiotic resistance.

Keywords: *Pseudomonas*, antibiotics, resistance

Резюме

Профиль резистентности штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным средствам

Устойчивость к противомикробным препаратам - одна из самых серьезных угроз, стоящих сегодня перед человечеством. Большинство возбудителей, входящих в список ВОЗ с высокой антибиотикорезистентностью, - грамотрицательные бактерии, в том числе *Pseudomonas*. Был проведен анализ данных об этиологической структуре гнойно-септических инфекций (ГСИ), множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных от пациентов, госпитализированных в Институт скорой помощи. Грамположительные бактерии составили 40,15 % от числа выделенных штаммов, с преобладанием видов *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Грамотрицательные бактерии составили 56,34 %, наиболее распространенными были *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. *P. aeruginosa* имела самый высокий уровень MDR - 92,71 %, за ней следовали *Acinetobacter* spp., *E. faecium* и *K. pneumoniae*. Распространенность XDR была самой высокой у *P. aeruginosa* (81,50%), *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* и *E. faecium*. Уровень PDR был высок у штаммов *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. *P. aeruginosa* продемонстрировала повышенную устойчивость к пеницилинам, бета-лактамам с ингибиторами и цефалоспорином третьего/четвертого поколения. Крайне высокая устойчивость наблюдалась также к имипенему, меропенему и фторхинолонам. Умеренная устойчивость наблюдалась к аминогликозидам, а высокая чувствительность - к колистину и полимиксину В. Штаммы *P. aeruginosa* из отделений интенсивной терапии и реанимации (ICU)

показали очень высокую устойчивость к различным антибиотикам. Изоляты из отделений септической хирургии и травматологии также показали повышенную устойчивость к антибиотикам.

Ключевые слова: *Pseudomonas*, антибиотики, устойчивость

Introducere

Rezistența antimicrobiană reprezintă o criză globală majoră în domeniul sănătății și una dintre cele mai serioase amenințări cu care se confruntă omenirea în prezent. Unele tulpini bacteriene au devenit rezistente la aproape toate tipurile de antibiotice disponibile. Prin urmare, este crucial să se dezvolte noi agenți antibacterieni pentru a învinge bacteriile rezistente [1].

În prezent, se estimează că aproximativ 700.000 de oameni mor anual din cauza rezistenței antimicrobiene, iar în cazul în care nu vor luate măsuri pentru combaterea acesteia, numărul victimelor ar putea ajunge la 10 milioane pe an până la mijlocul secolului curent [2].

În 2017, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a publicat o listă a patogenilor rezistenți la antibiotice, care reprezintă o amenințare majoră pentru sănătatea oamenilor și pentru care sunt urgent necesare antibiotice noi. Această listă este structurată în funcție de gradul de urgență pentru noi antibiotice, în priorități critice, ridicate și medii, cu scopul de a ghida și promova cercetarea și dezvoltarea de noi antibiotice [3].

Majoritatea patogenilor de pe lista OMS sunt bacterii Gram-negative, printre care se numără și *Pseudomonas* [1]. Genul *Pseudomonas* cuprinde o serie de specii capabile să utilizeze o gamă extinsă de compuși organici și anorganici și să trăiască în condiții de mediu diverse. Din acest motiv, aceste bacterii sunt omniprezente în ecosistemele solului și apei și au importanță semnificativă ca patogeni pentru plante, animale și oameni [4].

Pseudomonas aeruginosa manifestă rezistență la o gamă largă de antibiotice, inclusiv aminoglicozide, chinolone și β -lactame [5]. Principalele mecanisme utilizate de *P. aeruginosa* pentru a contracara efectele antibioticelor includ rezistența intrinsecă, dobândită și adaptivă.

S-a demonstrat că *Pseudomonas aeruginosa* prezintă un nivel înalt de rezistență intrinsecă la majoritatea antibioticelor datorită permeabilității limitate a membranei externe, sistemelor de efuziune care elimină antibioticele din celulă și producției de enzime care inactivează antibioticele, cum ar fi β -lactamazele [6].

În plus față de nivelul înalt al rezistenței intrinseci la antibiotice al lui *P. aeruginosa*, rezistența

dobândită contribuie semnificativ la dezvoltarea tulpinilor multirezistente, ceea ce face mai dificilă eradicarea acestui microorganism și duce la o creștere a cazurilor de infecții persistente [6].

Pseudomonas aeruginosa este responsabilă pentru o proporție tot mai mare din infecțiile dobândite în cadrul spitalelor moderne. În secolul trecut, aceasta reprezenta 8,5% din toate infecțiile nosocomiale, cu 36 de infecții la 10.000 de externări din spital. În prezent, proporția a depășit 10%, în ciuda eforturilor depuse în ultimii 40 de ani pentru controlul acestui patogen. *P. aeruginosa* este cel mai frecvent patogen izolat în cazurile de pneumonie nosocomială și infecții ale plăgilor prin arsuri. Bioepidemiologia acestui microorganism este strâns legată de capacitatea sa de a se dezvolta în medii marginale, iar ascensiunea sa ca patogen nosocomial coincide cu dezvoltarea unităților de terapie intensivă de înaltă tehnologie, cu un număr mare de pacienți imunocompromiși și cu utilizarea extensivă a antibioticelor [7].

P. aeruginosa este o cauză frecventă a infecțiilor nosocomiale, manifestându-se sub formă de pneumonie, infecții ale situsului chirurgical, infecții ale tractului urinar și bacteriemie. Prevalența *P. aeruginosa* în rândul tuturor infecțiilor asociate asistenței medicale este estimată între 7,1% și 7,3% [8, 9]. Cea mai frecventă localizare a infecției cu *P. aeruginosa* este pneumonia și este cel mai frecvent organism Gram-negativ identificat în pneumonia nosocomială. Prevalența a crescut în ultimul deceniu [10, 11]. În secțiile de terapie intensivă (ATI), *P. aeruginosa* contribuie într-o măsură și mai mare la infecțiile asociate asistenței medicale. Conform unui amplu studiu observațional internațional, *P. aeruginosa* a reprezentat 16,2% din infecțiile pacienților din ATI și a fost cauza a 23% din toate infecțiile dobândite în ICU, localizarea la nivelul sistemului respirator fiind cea frecventă sursă de infecție cu *P. aeruginosa* [12].

Pneumonia asociată asistenței medicale (HAP) și pneumonia asociată ventilării (VAP) reprezintă o sursă semnificativă de stres pentru sistemul de sănătate și reprezintă până la 22% din toate infecțiile nosocomiale [8, 13]. În cazurile de VAP, *P. aeruginosa* este izolat în 10%-20% din cazuri, după *Staphylococcus aureus* [9]. Pneumonia nosocomială secundară cu *P. aeruginosa* este asociată cu rezultate mai grave comparativ cu alte organisme patogene obișnuite [14–16]. Mortalitatea cauzată de VAP secundară cu *P. aeruginosa* este estimată între 32% și 42,8% [14, 17, 18].

Scopul acestui studiu a fost să descrie profilul de rezistență la antimicrobiene al tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP pe parcursul anului 2023 din cadrul IMU, în vederea

ghidării tratamentului ulterior al infecțiilor cauzate de aceste tulpini.

Materiale și metode

Cercetarea respectivă reprezintă un studiu epidemiologic descriptiv care a inclus tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente internați în cadrul Institutului de Medicină Urgentă pe parcursul anului 2023. Au fost analizate datele privind structura etiologică a IS și rezistența multiplă la antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienți. Au fost studiate particularitățile tulpinilor de *Pseudomonas* în funcție de secția în care au fost internați pacienții și materialul patologic colectat de la aceștia, cu o analiză detaliată a rezistenței/sensibilității la antibiotice. Au fost examinate particularitățile a 898 de tulpini de *Pseudomonas* izolate de la pacienții cu ISP.

Studiul a inclus următoarele secții din cadrul IMU: Anestezilogie și terapie intensivă (ATI), Reanimare, Chirurgie septică, Traumatologie septică, Chirurgie toracică, Neurologie și boli cerebrovasculare (BCV), Urologie, Chirurgie aseptică, Neurochirurgie, Traumatologie aseptică, Epileptologie, Microchirurgie, Ginecologie, Boli interne, precum și date de la pacienții tratați ambulatoriu. Tulpinile de *Pseudomonas* au fost izolate din diverse materiale patologice, inclusiv secreții din căile respiratorii, puroi, urină, sânge, bilă și lichid cerebrospinal.

Rezultate obținute

Pe parcursul anului 2023 au fost identificate un total de 8040 de tulpini izolate de la pacienții cu ISP. Distribuția acestora a fost următoarea: microorganismele Gram-pozitive au reprezentat 40,15%, cele Gram-negative – 56,34%, fungii – 3,41% și microorganismele anaerobe – 0,10%.

În rândul microorganismelor Gram-pozitive, speciile predominante au fost: *Enterococcus faecalis* – 25,68%, *Staphylococcus aureus* – 21,19%, *Staphylococcus epidermidis* – 16,88%, *Enterococcus faecium* – 6,32%, *Streptococcus beta-haem. Group C* – 4,89%, *Staphylococcus haemolyticus* – 4,31% și *Streptococcus beta-haem. Group G* – 4,28%.

În ceea ce privește microorganismele Gram-negative, cele mai frecvente specii izolate au fost: *Klebsiella pneumoniae* – 20,35%, *Pseudomonas aeruginosa* – 19,82%, *Escherichia coli* – 19,36%, *Acinetobacter baumannii* – 16,87%, *Proteus mirabilis* – 11,13%, *Providencia stuartii* – 4,06%, *Enterobacter cloacae* – 1,52%, *Serratia marcescens* – 1,06%, *Morganella morganii* – 1,04%, *Burkholderia cepacia* – 0,42%, *Klebsiella oxytoca* – 0,42%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 0,42%, *Burkholderia cepacia* – 0,35% și *Citrobacter freundii* – 0,31%.

Dintre fungi, speciile izolate cel mai frecvent au fost următoarele: *Candida albicans* – 50,00%, *Pichia kudriavzevii* – 21,17%, *Candida glabrata* – 16,42%, *Candida tropicalis* – 4,38%, *Trichomonascus ciferrii* – 2,19% și *Candida dubliniensis* – 1,46%.

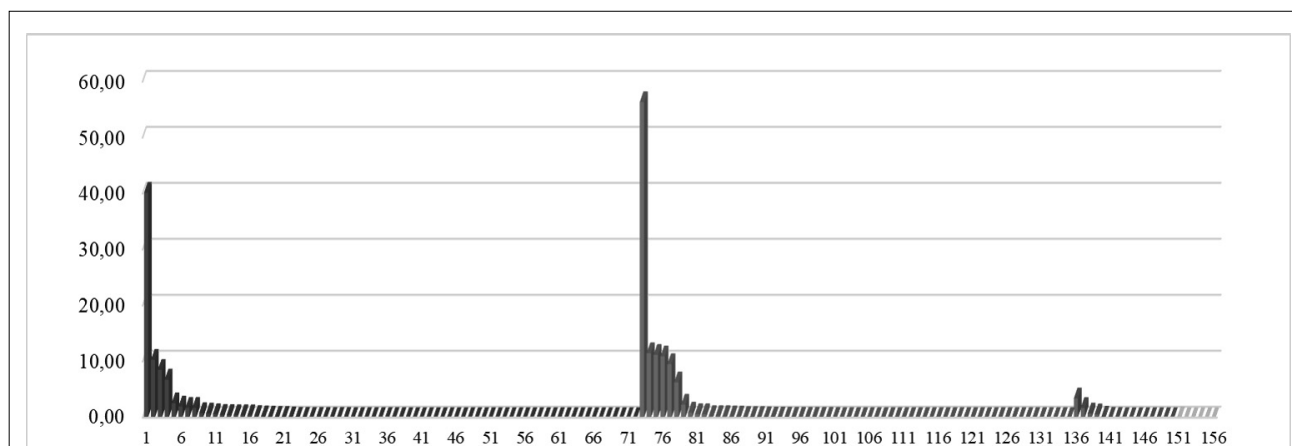
În cadrul grupului de microorganisme anaerobe, au fost izolate specii precum *Gemella morbillorum*, *Lactobacillus sp.*, *Pasteurella pneumotropica*, *Actinomyces sp.*, *Lactobacillus casei* (figura 1).

Speciile de microorganisme Gram-negative au reprezentat 56,34% din întreaga structură etiologică a ISP. *Pseudomonas aeruginosa* a fost specia predominantă în acest grup, reprezentând 19,82% din totalul microorganismelor Gram-negative sau 11,17% din totalul speciile izolate în cursul anului 2023. Numărul de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* a fost de 898 din totalul de 8040 de tulpini, ceea ce subliniază importanța și impactul medical semnificativ al acestei specii.

Analizând ponderea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din fiecare secție, am constatat că cel mai frecvent aceste tulpini au fost izolate de la pacienții internați în secția ATI – 46,44%, Reanimare – 17,82%, Chirurgie septică – 8,80%, Traumatologie septică – 5,35%, Chirurgie toracică – 5,01%, Neurologie și BCV – 3,67%, Urologie – 2,67%, Chirurgie aseptică – 2,56%, Neurochirurgie – 2,45%, Traumatologie aseptică – 2,00%, Epileptologie – 1,45%, Microchirurgie – 0,89%, Ambulator – 0,56%, Ginecologie – 0,22% și Boli interne – 0,11%. Astfel putem concluziona că cel mai frecvent tulpinile de *Pseudomonas* sunt izolate de la pacienții cu patologii care necesită spitalizare prelungită și în special patologii septico-purulente (figura 2).

Conform European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), rezistența microorganismelor la antibiotice se clasifică conform principiului MDR/XDR/PDR (Multidrug-resistant, extensively drug-resistant și pandrug-resistant). Astfel, tulpinile MDR sunt cele care sunt rezistente la ≥ 1 agent antimicrobian din ≥ 3 clase de antibiotice, XDR – tulpina este rezistentă la cel puțin 1 antibiotic din toate clasele de antibiotice sau ≤ 2 antibiotice din grupe diferite, iar PDR – tulpini care sunt rezistente la toate antibioticele testate conform protocolului.

Din figura 3 se poate observa că tulpinile cel mai frecvent clasificate ca MDR sunt cele de *Pseudomonas aeruginosa* – în 92,71%, urmate de *Acinetobacter spp.* – 78,51%, *Enterococcus faecium* – 66,37%, *Klebsiella pneumoniae* – 64,06%. Ca MDR au fost clasificate următoarele tulpini: 29,99% – *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* – 13,1% (MRSA) și *Enterococcus faecalis* – 5,02%. În categoria XDR, cele mai frecvente au fost tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* – 81,50%,



1) Total microorganism G+; 2) *E. faecalis*; 3) *S. aureus*; 4) *S. epidermidis*; 5) *E. faecium*; 6) *Streptococcus*, beta-haem. Group C; 7) *S. haemolyticus*; 8) *Streptococcus*, beta-haem. Group G; 9) *Streptococcus*, beta-haem. Group F; 10) *Streptococcus*, Group D; 11) *S. pyogenes*; 12) *S. hominis*; 13) *Streptococcus*, beta-haem. Group A; 14) *Staphylococcus*, coagulase negative; 15) *S. agalactiae*; 16) *S. saprophyticus*; 17) *K. kristinae*; 18) *Streptococcus*, beta-haem. Group B; 19) *S. anginosus*; 20) *C. striatum*; 21) *Enterococcus* sp.; 22) *S. mitis*; 23) *K. rosea*; 24) *S. sanguinis*; 25) *S. capitis*; 26) *S. pseudintermedius*; 27) *S. sciuri*; 28) *E. avium*; 29) *E. raffinosus*; 30) *S. lugdunensis*; 31) *A. viridans*; 32) *E. durans*; 33) *L. mesenteroides*; 34) *S. equorum*; 35) *S. sciuri*; 36) *S. warneri*; 37) *S. constellatus*; 38) *Streptococcus* sp.; 39) *B. megaterium*; 40) *E. rhusiopathiae*; 41) *S. cohnii*; 42) *S. gordonii*; 43) *S. intermedius*; 44) *S. parasanguinis*; 45) *S. pneumoniae*; 46) *S. salivarius*; 47) *S. viridans*; 48) *C. minutissimum*; 49) *C. urealyticum*; 50) *E. casseliflavus*; 51) *E. gallinarum*; 52) *E. hirae*; 53) *G. vaginalis*; 54) *G. adiacens*; 55) *Kocuria* sp.; 56) *L. mesenteroides*; 57) *L. pseudomesenteroides*; 58) *L. ivanovii*; 59) *L. monocytogenes*; 60) *M. plutonius*; 61) *M. luteus*; 62) *S. auricularis*; 63) *S. simulans*; 64) *S. alactolyticus*; 65) *S. bovis*; 66) *S. dysgalactiae*; 67) *S. dysgalactiae*; 68) *S. porcinus*; 69) *S. sanguinis* I; 70) *S. sanguinis* III; 71) *S. thoraltensis*; 72) *Streptococcus*, beta-haemolytic (not Group A); **73) Total microorganism G-;** 75) *K. pneumoniae*; 76) *P. aeruginosa*; 77) *E. coli*; 78) *A. baumannii*; 79) *P. mirabilis*; 80) *P. stuartii*; 81) *E. cloacae*; 82) *S. marcescens*; 83) *M. morganii*; 84) *B. cepacia*; 85) *K. oxytoca*; 86) *S. maltophilia*; 87) *B. cepacia*; 88) *C. freundii*; 89) *E. meningoseptica*; 90) *K. aerogenes*; 91) *Pseudomonas* sp.; 92) *S. paucimobilis*; 93) *A. xylosoxidans*; 94) *A. lwoffii*; 95) Non-fermenting Gram negative rods; 96) *C. braakii*; 97) *M. morganii*; 98) *P. vulgaris*; 99) *P. stutzeri*; 100) *R. radiobacter*; 101) *S. Enteritidis*; 102) *Proteus* sp.; 103) *A. hydrophila*; 104) *C. koseri*; 105) *C. sedlakii*; 106) *E. coli*; 107) *K. pneumoniae*; 108) *O. ureolytica*; 109) *Pandoraea* sp.; 110) *Pantoea* sp.; 111) *P. rettgeri*; 112) *P. mendocina*; 113) *S. fonticola*; 114) *Acinetobacter* sp.; 115) *A. sobria*; 116) *A. faecalis*; 117) *B. pseudomallei*; 118) *C. indologenes*; 119) *C. luteola*; 120) *C. werkmanii*; 121) *C. testosteroni*; 122) *K. intermedia*; 123) *L. adicarboxylata*; 124) *M. lacunata*; 125) *Moraxella* sp.; 126) *Myroides* sp.; 127) *P. multocida*; 128) *P. penneri*; 129) *P. alcaligenes*; 130) *R. ornithinolytica*; 131) *S. Typhimurium*; 132) *Salmonella* sp.; 133) *S. ficaria*; 134) *S. plymuthica*; 135) *S. sonnei*; **136) Total fungi;** 137) *C. albicans*; 138) *P. kudriavzevii*; 139) *C. glabrata*; 140) *C. tropicalis*; 141) *T. ciferrii*; 142) *C. dubliniensis*; 143) *D. hansenii*; 144) *D. rugosa*; 145) *K. marxianus*; 146) *C. parapsilosis*; 147) *Candida* sp.; 148) *T. asahii*; 149) *P. laurentii*; 150) *K. marxianus*; **151) Total microorganism anaerobe;** 152) *G. morbillorum*; 153) *Lactobacillus* sp.; 154) *P. pneumotropica*; 155) *Actinomyces* sp.; 156) *L. casei*

Figura 1. Structura microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP

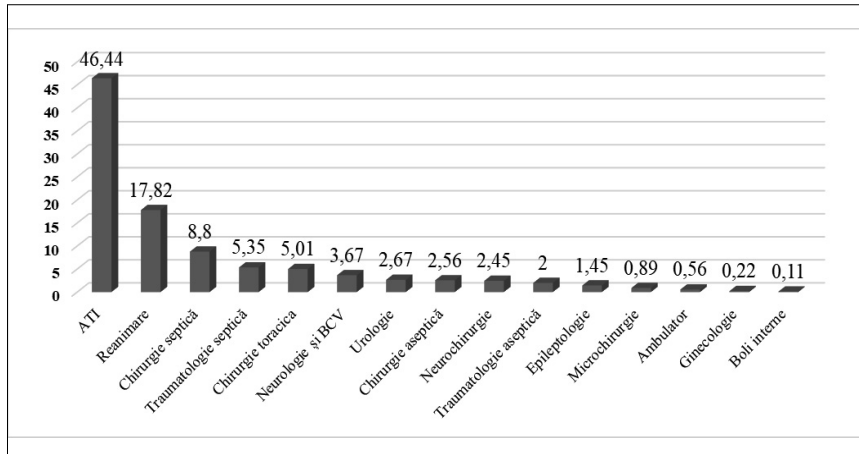


Figura 2. Ponderea tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP conform profilului secțiilor

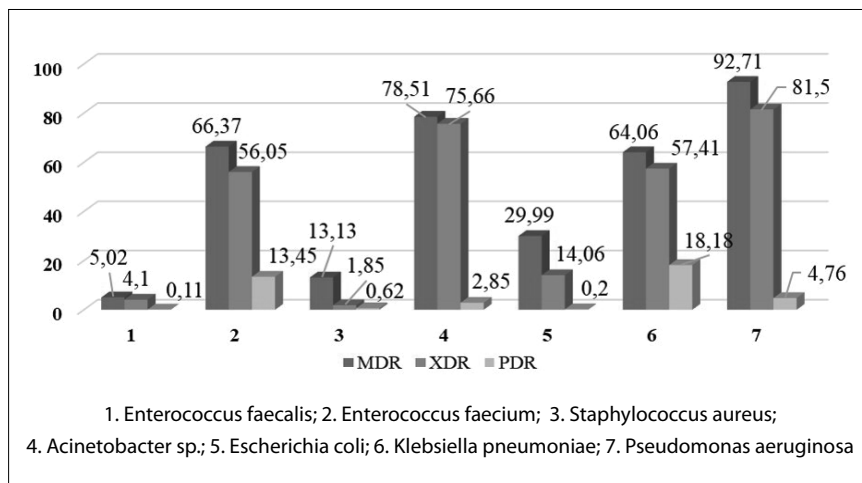


Figura 3. Clasificarea tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP conform principiului MDR/XDR/PDR (ECDC)

urmate de *Acinetobacter* – 75,66%, *Klebsiella pneumoniae* – 57,41% și *Enterococcus faecium* – 56,05%. Doar 4,10% din tulpinile de *Enterococcus faecalis* și 1,85% din *Staphylococcus aureus* au fost XDR. Tulpinile clasificate ca PDR au reprezentat 18,18% din *Klebsiella pneumoniae*, 13,45% din *Enterococcus faecium*, 4,76% din *Pseudomonas aeruginosa* și 2,85% din tulpinile de *Acinetobacter spp.*

Conform rezultatelor testării sensibilității/rezistenței, tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP internați în secțiile de ATI au prezentat cea mai înaltă rezistență față de antibioticele din grupul penicinelor, în special la Piperacilină – 96,84% și Ticarcilină – 100,0%. De asemenea, au manifestat o rezistență ridicată față de antibioticele din grupul beta-lactamelor și inhibitori, în special la Ticarcillin/Clavulanic acid – 99,34% și Piperacillin/Tazobactam – 99,20%. În cadrul cefalosporinelor, au prezentat cea mai înaltă rezistență față de cefalosporinele de generația a III-a și a IV-a, în special la Ceftazidimă – 98,99% și Cefepimă – 98,74%.

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* au prezentat o rezistență înaltă față de Imipenem – 99,21% și Meropenem – 84,38%, antibiotice din grupul carbapenemelor. În ceea ce privește grupul chinolonelor, aceste tulpini au manifestat, de asemenea, o rezistență foarte înaltă, de 93,21% la Ciprofloxacin și 99,56% la Levofloxacin. În comparație, rezistența la aminoglicozide a fost mai mică, în special la Amikacin – 67,16% și Gentamicin – 67,37%.

În contrast, tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* au prezentat o rezistență foarte joasă și o sensibilitate înaltă față de antibioticele Colistin – doar 9,03% și Polymixin B – 3,40%, ambele din clasa lipopeptidelor. Aceste antibiotice sunt considerate de rezervă și ar trebuie utilizate cu prudență în practica medicală, deoarece sunt printre puținele opțiuni eficiente pentru tratamentul infecțiilor septico-purulente în cazul tulpinilor rezistente la aceste clase de antibiotice.

Tulpinile izolate de la pacienții cu ISP din secțiile de reanimare au prezentat o rezistență foarte înaltă

față de majoritatea antibioticelor, o situație similară cu cea observată în secția de ATI. Rezistența a depășit 90% din cazul antibioticelor din grupul penicilinelor, cur ar fi Piperacilină – 96,30% și Ticarcilină – 96,55%. Din grupul beta-lactamelor cu inhibitori, cea mai înaltă rezistență s-a înregistrat față de Piperacilin/Tazobactam – 97,95%.

De asemenea, tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP din secția de reanimare au prezentat o rezistență înaltă față de cefalosporine, cum ar fi Ceftazidimă – 97,33% și Cefepimă – 97,35%, precum și față de carbapeneme, cum ar fi Imipenem – 97,97% și Meropenem – 86,09%. Rezistențe foarte înaltă s-au înregistrat și față de aminoglicozide, cum ar fi Amikacin – 78,15%, Gentamicin – 84,21%, Tobramycin – 82,11%, Ciprofloxacin – 91,28% și Levofloxacin – 98,44%.

S-a înregistrat o sensibilitate foarte înaltă doar față de Polimixine, cum ar fi Colistin – 93,83% și Polimixin B – 97,10%, antibiotice din grupul de rezervă.

În secția de chirurgie septică, similar cu ATI și reanimare, tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* au manifestat o rezistență crescută față de majoritatea antibioticelor, în special la Piperacilină – 84,48%, Ticarcillin/Clavulanic acid – 92,86%, Ceftazidime – 96,05%, Aztreonam – 96,43%, Imipinem – 95,89% și Levofloxacină – 94,44%.

Rezistența a fost mai redusă s-a înregistrat față de următoarele antibiotice: Meropenem – 39,19%, Amikacin – 22,37% și sensibilitate foarte înaltă față de Colistin – 5,36% și Polimixin B – 100,0%.

În secția de traumatologie septică, tulpinile de *P. Aeruginosa* au prezentat, de asemenea, o rezistență crescută față de majoritatea antibioticelor, în special la Ticarcillin/Clavulanic acid – 96,15%, Piperacillin/Tazobactam – 90,24%, Cefepime – 93,02% și Ciprofloxacin – 77,27%. Sensibilitate crescută s-a înregistrat față de Colistină – 92,59% și Polimixină – 100,0%.

În urma analizei datelor privind sensibilitatea/rezistența tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*

izolate de la pacienții cu ISP din secția de neurologie și BCV, am constatat că aceste tulpini au demonstrat cea mai înaltă rezistență față de Imipenem – 96,55%, Piperacilină – 88,46%, Ticarcillin/Clavulanic acid – 100,00%, Piperacillin/Tazobactam – 86,67%, Ceftazidimă – 100,00% și Cefepimă – 87,10%.

Rezistență mai moderată au manifestat față de Meropenem – 64,52%, Amikacin – 41,94% și Ciprofloxacin – 64,52%. Similar cu secțiile analizate anterior, tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* au manifestat cea mai înaltă sensibilitate față de Colistin – 92,00%.

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP internați în secția de urologie au prezentat o rezistență crescută față de majoritatea antibioticelor, în special față de Piperacillin/Tazobactam – 95,83%, Ceftazidimă – 91,30%, Cefepimă – 91,30%, Aztreonam – 94,12% și Imipenem – 100,0%. Rezistență mai moderată au manifestat față de Amikacin – 45,83%, Tobramycin – 50,00% și Colistin – 23,53%.

Analizând ponderea tulpinelor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu ISP în corespundere cu materialul patologic colectat de la ei, am stabilit cel mai frecvent s-a colectat puroi – 19,93%, urină – 16,37%, secreții din căile respiratorii – 20,16% și sânge – 1,67%. Pentru 40,65% din tulpini, în baza de date nu a fost disponibil materialul patologic (figura 4).

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu afecțiuni respiratorii au prezentat o rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor, în special față de Piperacilină – 95,45%, Ticarcillin/Clavulanic acid – 97,33%, Piperacillin/Tazobactam – 97,06%, Ceftazidimă – 97,70%, Cefepime – 95,98%, Aztreonam – 98,67%, Imipenem – 98,24%, Meropenem – 80,46% și Ciprofloxacină – 81,87%. Sensibilitate sporită au manifesta doar față de Colistin – 91,33%.

Tulpinile izolate din puroi, similar cu cele izolate din alte materiale patologice, au prezentat rezistență sporită, în special față de următoarele antibiotice: Ticarcilină – 91,30%, Ticarcillin/Clavulanic acid –

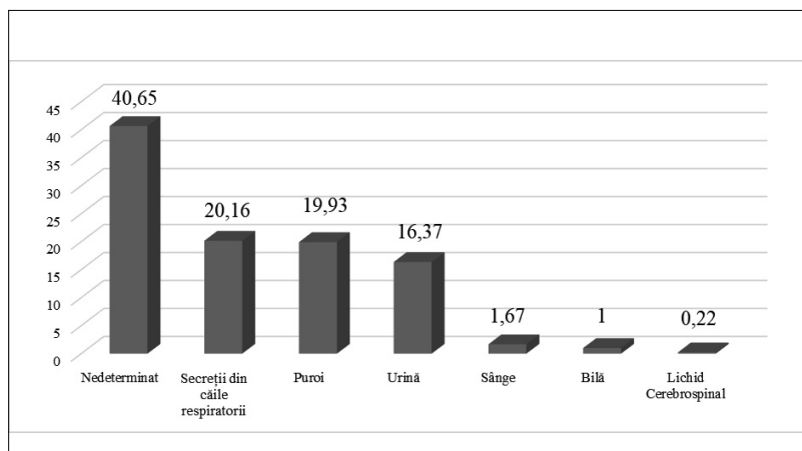


Figura 4. Distribuția tulpinilor de *P. aeruginosa* conform materialului patologic colectat de la pacienții cu ISP

95,89%, Piperacilin/Tazobactam – 90,38%, Ceftazidime – 95,15%, Aztreonam – 98,64% și Imipenem – 96,79%. Rezistență mai moderată au manifestat față de Meropenem – 56,44%, Amikacin – 44,79%, Tobramycin – 50,63% și Ciprofloxacină – 69,09%. Sensibilitate sporită au manifestat doar față de Colistină – 93,96%.

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din urină au manifestat o rezistență foarte înaltă față de majoritatea antibioticelor, în special față de Piperacilină – 96,55%, Ticarcilină – 94,74%, Ticarcilin/Clavulanic acid – 99,12%, Piperacilin/Tazobactam – 97,71%, Ceftazidimă – 98,51%, Cefepimă – 96,99%, Aztreonam – 99,12% și Imipenem – 99,24%. Sensibilitate înaltă au manifestat doar față de Colistină – 92,11%.

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din sânge au prezentat o rezistență foarte înaltă față de următoarele antibiotice: Piperacilină – 100%, Ticarcilin/Clavulanic acid – 88,89%, Piperacilin/Tazobactam – 100%, Ceftazidimă – 100%, Cefepimă – 100%, Aztreonam – 100% și Imipenem – 100%. Rezistență mai moderată au manifestat față de următoarele antibiotice: Meropenem – 44,44%, Amikacin – 22,22%, Tobramycin – 33,33% și Ciprofloxacină – 33,33%. Sensibilitate înaltă au avut doar față de Colistin – 100%.

Discuții

În studiul realizat, tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din urină au pondere destul de mare – 16,37%, ceea ce confirmă și datele din literatură. *P. aeruginosa* este o cauză frecventă a infecțiilor nosocomiale ale tractului urinar (ITU), în special a infecțiilor asociate cateterului (CAUTI). *P. aeruginosa* reprezintă aproximativ 10% din toate cazurile de CAUTI și până la 16% din cazurile de ITU la pacienții din ATI [19, 20]. ITU nosocomială secundară cu *P. aeruginosa* este asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate, iar bacteriemia poate fi o complicație severă [21]. În plus, CAUTI cauzate de *P. aeruginosa* sunt asociate cu rate crescute de rezistență antimicrobiană, în funcție de tiparele locale de rezistență antimicrobiană. Conform datelor din raportul International Nosocomial Infection Control Consortium, s-au constatat rate de rezistență de peste 40% pentru antibiotice precum fluorochinolonele, piperacilina-tazobactam și meropenem la pacienții din ATI, deși raportul menționează că aceste rate de rezistență sunt superioare celor raportate în alte regiuni [20].

Datele privind rezistența tulpinilor de *P. aeruginosa* obținute în acest studiu sunt în concordanță cu datele din literatură, care demonstrează că rezistența antimicrobiană a *P. aeruginosa* rămâne o amenințare gravă pentru sănătate și este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, în special în unitățile de terapie intensivă și în spitalele de îngrijire

pe termen lung. De menționat că *P. aeruginosa* MDR este frecvent întâlnită în cazurile de infecții asociate cu cateterizarea urinară, infecții ale sistemului sanguin și pneumonii asociate cu ventilarea mecanică. Conform datele CDC, în 2018, 9% din izolatele de *P. aeruginosa* erau MDR, în scădere față de 15,7% înregistrat în 2011 [22]. Datele de la National Healthcare Safety Network pentru perioada 2015-2017 arată că rezistența antimicrobiană la *P. aeruginosa* rămâne o preocupare serioasă. În ATI, 26,3% dintre izolatele de *P. aeruginosa* au fost rezistente la carbapeneme, 26,5% la cefalosporine cu spectru extins și 27,1% la fluorochinolone. În plus, 18,6% dintre aceste izolate au fost clasificate ca MDR, adică rezistente la 3 sau mai multe clase de antimicrobiene [23]. În spitalele de îngrijire pe termen lung, 29,9% dintre izolatele de *P. aeruginosa* erau MDR, iar în secțiile de oncologie, 11,6% dintre izolatele erau MDR [23].

Un alt efect important al rezistenței la carbapeneme a *P. aeruginosa* este că poate complica programele de tratament. Un studiu care a investigat prevalența izolatelor de *P. aeruginosa* rezistente la carbapeneme pe o perioadă de 4 luni în mai multe centre din SUA, s-a constatat că 9% din izolatele de *P. aeruginosa* au prezentat rezistență la carbapeneme. Peste 90% dintre pacienții cu izolate rezistente la carbapeneme au fost expuși la asistență medicală înainte de a se obține rezultatul pozitiv al culturii, subliniind importanța infecțiilor nosocomiale asociate cu *P. aeruginosa* [24].

Concluzii

Bacteriile Gram-pozitive au reprezentat 40,15% din tulpinile izolate, cu predominanța speciilor de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis*.

Bacteriile Gram-negative au constituit 56,34% din totalul tulpinilor, cele mai prevalente fiind *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*.

Pseudomonas aeruginosa a prezentat cea mai mare rată a MDR – 92,71%, urmată de *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecium* și *Klebsiella pneumoniae*.

Prevalența XDR a fost cea mai mare în cazul *Pseudomonas aeruginosa* (81,50%), *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* și *Enterococcus faecium*. Ratele PDR au fost ridicate în cazul tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter spp.*

Pseudomonas aeruginosa a prezentat rezistență crescută la peniciline, beta-lactame cu inhibitori și cefalosporine de generația a III-a și a IV-a. Rezistență extrem de înaltă s-a observat și față de Imipenem, Meropenem și fluorochinolone. În schimb, rezistență moderată a fost observată la aminoglicozide, în timp ce sensibilitatea a fost înaltă la Colistin și Polymyxin B.

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din secțiunile de terapie intensivă și reanimare (ATI) au prezentat rezistență foarte ridicată la diverse antibiotice. Cele izolate din secțiunile de chirurgie septică și traumatologie au demonstrat, de asemenea, o rezistență crescută la antibiotice.

Bibliografie

- Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. In: *Molecules*, 2020, no.6, vol. 25.
- Pérez J., Contreras-Moreno F.J., Marcos-Torres. et al. The antibiotic crisis: How bacterial predators can help. In: *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020, vol. 18, pp. 2547–2555.
- Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [Internet]. World Health Organization [cited 2024 Jun 29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>
- Moore. E.R.B., Tindall. B.J., Martins. et al. Nonmedical: *Pseudomonas*. In: *The Prokaryotes*. 2006; pp. 646–703.
- Hancock. R.E.W., Speert. D.P. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. In: *Drug Resistance Updates*. 2000, Vol. 3, nr. 4, p. 247–255.
- Pang Z., Raudonis R., Glick B.R, Lin T.J et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. In: *Biotechnology Advances*. 2019, Vol. 37, nr. 1, p. 177–192.
- Morrison A.J, Wenzel R.P. Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Reviews of infectious diseases*. 1984, Vol. 6, Suppl 3.
- Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. In: *The New England journal of medicine*. 2014, Vol. 370, no. 13, p. 1198.
- Weiner L.M., Webb A.K., Limbago et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. In: *Infection control and hospital epidemiology*. NIH Public Access, 2016, Vol. 37, nr. 11, p. 1288.
- Williams B.J., Dehnbostel J., Blackwell T.S. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases. In: *Respirology*. 2010 Vol. 15, no. 7, pp. 1037–1056.
- Parker C.M., Kutsogiannis J., Muscedere J. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. In: *Journal of critical care*. 2008, Vol. 23, no. 1, pp. 18–26.
- Vincent J.L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. In: *The Journal of the American Medical Association*. 2020, Vol. 323, no. 15, p. 1478.
- Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. In: *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016, Vol. 63, no. 5, p. e61.
- Fujitani S., Sun H.Y., Yu V.L., Weingarten J.A. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. In: *Chest*. 2011, Vol. 139, no. 4, pp. 909–919.
- Micek S.T., Reichley R.M., Kollef M.H.. Health care-associated pneumonia (HCAP): empiric antibiotics targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* predict optimal outcome. In: *Medicine*. 2011, Vol. 90, no. 6, pp. 390–395.
- Planquette B, Timsit J.F., Misset et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. predictive factors of treatment failure. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013, Vol. 188, no. 1, pp. 69–76.
- Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002, Vol. 34, no. 8, pp. 1047–1054.
- Micek S.T, Kollef M.H., Torres A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of pneumonia classification. In: *Infection control and hospital epidemiology*. 2015, Vol. 36, no. 10, pp. 1190–1197.
- Mittal R., Aggarwal S., Sharma S., Chhibber S. et al. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. In: *Journal of infection and public health*. 2009, Vol. 2, no. 3, pp. 101–111.
- Rosenthal V.D., Al-Abdely H.M., El-Kholy A.A. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015: Device-associated module. In: *American journal of infection control*. 2016, Vol. 44, no. 12, pp. 1495–1504.
- Kitagawa K., Shigemura K., Yamamichi F. et al. Bacteremia complicating urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*: Mortality risk factors. In: *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2019, Vol. 26, no. 3, pp. 358–362.
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* | A.R. & Patient Safety Portal [Internet]. [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://arpsp.cdc.gov/profile/antibiotic-resistance/mdr-pseudomonas-aeruginosa?redirect=true>
- Weiner-Lastinger L.M., Abner S. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. In: *Infection control and hospital epidemiology*. 2020, Vol. 41, no. 1, p. 1.
- Walters M.S., Grass J.E., Bulens et al. Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* at US Emerging Infections Program Sites, 2015. In: *Emerging Infectious Diseases*. 2019, Vol. 25, no. 7, p. 1281.

Autor corespondent:

Ion Berdeu, dr. șt. med.,
conferențiar universitar,
Catedra de epidemiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel: 068276948,
e-mail: ion.berdeu@usmf.md