

REZISTENȚA LA CHIMIOTERAPICELE ANTIINFEȚIOASE A TULPINILOR DE *SALMONELLA* SPP.

Greta BALAN^{1,2}, Olga BURDUNIUC³,
Radu COJOCARU³, Maria GRUMEZA³,

¹USMF Nicolae Testemițanu, ²Centrul Național de Sănătate Publică, ³Colegiul Național de Medicină și Farmacie

Summary

Resistance to chemotherapeutic agents of *Salmonella* spp. strains

*A correct choice of antibacterial treatment must be based on real knowledge of the bacterial sensibility/resistance to antibiotics. The aim of this study was evaluation of the present sensibility to antibiotics of *Salmonella* spp. involved in etiology of acute diarrheas in republic of Moldova. The results of the study show a high sensibility to ciprofloxacin, tobramycin, meropenem and cefamandole and the decrease of sensibility to furazolidone and nalidixic acid, usually used in first treatment of acute diarrhea.*

Keywords: resistance, *Salmonella* spp., antibiotics.

Резюме

Резистентность штаммов *Salmonella* spp. к антиинфекционным химиопрепаратам

*Правильность выбора антибактериального лечения должна основываться на реальных знаниях о бактериальной чувствительности/устойчивости к антибиотикам. Целью исследования была оценка чувствительности бактерии *Salmonella* spp. к антибиотикам, выделенных при острых кишечных инфекциях в Республике Молдова. Результаты исследования показывают высокую чувствительность к ципрофлоксацину, тобрамицину, меропенему и цефамандолу и снижение чувствительности к фуразолидону и налидиксовой кислоте, которые, как правило, используются в первую очередь в лечении острой диареи.*

Ключевые слова: резистентность, *Salmonella* spp., антибиотики.

Introducere. Infecțiile cu *Salmonella* spp. sunt printre cele mai răspândite boli de tip alimentar, contaminând omul prin ingestia de alimente sau apa infectată [3]. În fiecare an, în SUA sunt raportate aproximativ 40000 de cazuri de salmoneloză. Deoarece cazurile ușoare nu sunt diagnosticate sau raportate, numărul real al infecțiilor poate fi de 30 de ori mai mare. Salmonelozele sunt mai frecvente vara decât iarna. Copiii sunt cei mai susceptibili să facă salmoneloză; copiii mici, vârstnicii și persoanele cu deficiențe ale sistemului imun fac formele cele mai grave ale infecției [4].

Salmonelozele au incidență crescută la toate speciile de animale, datorită prezenței ubicui a germinilor și a existenței purtătorilor. Salmonelozele provoacă pierderi însemnate în efectivele contaminate din cauza mortalității (care uneori poate fi considerabilă), a avorturilor, întâzierilor în creștere, cheltuielilor pentru tratament și aplicare a măsurilor de profilaxie. La acestea se adaugă importanța sanitară, deoarece salmonelele de origine animală sunt adesea responsabile de toxiinfecții alimentare la om, cu evoluție gravă.

Din cauza patogenității pe care membrii acestui gen o prezintă pentru om și a faptului că ei contaminează frecvent cele mai diverse produse alimentare, genul *Salmonella* prezintă interes deosebit pentru microbiologia alimentelor, în special a celor de origine animală.

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) au raportat, în 2007, în cele 27 de state-membre ale Uniunii Europene (UE), un număr de 151 995 de cazuri de salmoneloză la om, reprezentând o incidență de 31,1 cazuri la 100 000 de locuitori. Este evident că numărul cazurilor la om este puternic subestimat și subraportat [7].

Rezistența microbială la antibiotice constituie o problemă complexă stringentă la nivel mondial, transfrontalieră și inter-generații, care necesită intervenții în timp util, având în vedere impactul potențial enorm asupra sănătății umane. Infecțiile produse de microorganisme rezistente determină un nivel înalt de morbiditate și mortalitate, datorat eșecurilor terapeutice, și costuri tot mai ridicate pentru îngrijirile medicale.

În prezent, tulpinile multirezistente sunt frecvent izolate, înregistrându-se și cazuri de tulpini de *Salmonella* cu un tip de rezistență care se menține chiar și atunci când antibioticele la care s-a dezvoltat rezistența sunt scoase din uz. Emergența tulpinilor multirezistente limitează în mod considerabil posibilitățile de tratament [2].

O problemă serioasă este selecția tulpinilor de salmonele rezistente la antibiotice, datorată utilizării nesistematizate a antibioticelor în medicina veterinară [1].

Salmonelozele animale constituie, pentru majoritatea țărilor cu zootehnie dezvoltată în sistem intensiv, una dintre cele mai importante probleme sanitar-veterinare, condiționate de pierderile economice, precum și de implicațiile lor în sănătatea omului prin declanșarea bolilor cu transmitere alimentară în urma consumului de produse contaminate [6].

Literatura actuală de specialitate privind rezistența bacteriană multiplă la antibiotice subliniază importanța testării cu acuratețe a sensibilității la

antibiotice și faptul că rolul de „santinelă” pentru detectarea microorganismelor rezistente revine laboratorului de microbiologie clinică. Astfel, testarea sensibilității antimicrobiene este una dintre cele mai importante proceduri de laborator în ceea ce privește managementul bolilor infecțioase. Totodată, supravegherea globală a rezistenței la antibiotice, prin intermediul unor programe precum ICARE, SENTRY, MYSTIC, EARSS, atenționează asupra importanței implementării unor studii locale sau programe naționale de supraveghere, pentru a evidenția fenotipurile circulante, în scopul ghidării terapiei antibacteriene empirice în situațiile clinice care impun inițierea unei terapii antibacteriene timpurii [1, 5].

În ansamblu, rezistența bacteriilor la antibiotice este un indicator indirect destul de fidel al modului de utilizare a antibioticelor în arealul respectiv.

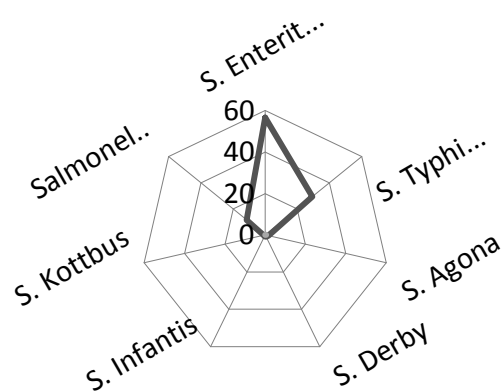
Obiectivele lucrării au vizat caracterizarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate și stabilirea alternativelor terapeutice utile în tratamentul infecțiilor provocate de aceste microorganisme.

Material și metode. În perioada ianuarie 2011 – aprilie 2013, în Laboratorul CNSP s-a realizat identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a 581 de tulpini de *Salmonella* spp., izolate în Republica Moldova. Izolarea s-a făcut pe medii de diagnostic diferențial, selective și neselective adecvate, iar identificarea tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate s-a făcut prin metode convenționale. Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin tehnica Kirby-Bauer, conform standardului NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor recomandate de NCCLS. Pentru controlul de calitate a determinării sensibilității s-au utilizat tulpinile *E. coli* ATCC 25922. Tulpinile izolate au fost testate la următoarele chimioterapice: ampicilină, gentamicină, tetraciclină, ciprofloxacina, cefotaxim, piperacilin/tazobactam, cefalotină, cefazolină, cefoperazon, cefamandol, ceftazidimă, cefepim, meropenem, amikacină, kanamicină, netilmicină, tobramicină, acid nalidixic, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol.

Rezultate obținute și discuții. În cadrul studiului, în perioada ianuarie 2011 – aprilie 2013, au fost prelucrate 581 tulpini de *Salmonella*, izolate de la persoane bolnave sau sănătoase clinic. Salmonellele au fost izolate și identificate până la nivel de gen prin metode microbiologice clasice și au fost tipizate serologic până la nivel

de serogrup. Proporția serotipului *S. Enteritidis* a fost de 56,5%, a serotipului *S. Typhimurium* – de 29,3%, a serotipurilor *S. Agona* și *S. Derby* – de 1,0% și, respectiv, 0,9%, 12,3% dintre tulpini aparținând altor serotipuri. Rezultatele obținute coincid cu datele din literatură, fiind cunoscut faptul că *S. Enteritidis* și *S. Typhimurium* sunt serotipurile cel mai frecvent întâlnite în populația umană, reprezentând cauza cea mai frecventă a toxinfecțiilor alimentare (vezi figura).

Structura etiologică a salmonelozelor



A fost realizată testarea sensibilității față de mai multe antibiotice încadrate în 8 grupe (clase) principale, cuprinzând beta-lactamine [peniciline și cefalosporine de prima (C1G), a treia (C3G) și a patra generație (C4G)], aminoglicozide, chinolone și fluoroquinolone, nitrofurani, tetraciline, sulfamide și fencoli.

Dintre antibioticele testate, tulpinile de *Salmonella* au prezentat o sensibilitate constantă la cefamandol, cefotaxim, meropenem, ampicilină, amikacină, tobramicină, ciprofloxacina și cloramfenicol. În ceea ce privește rezistența la antibiotice, procentul cel mai mare de rezistență a fost determinat în cazul: furazolidonei (36,5% – rezistente; 42,3% – rezistență intermediară), acidului nalidixic (29,2% – rezistente; 4,8% – rezistență intermediară), piperacilinei/tazobactamului (4,1% – rezistente; 21,8% – rezistență intermediară) și ceftazidimei (3,3% – rezistente; 24,9% – rezistență intermediară) (vezi tabelul). Numărul tulpinilor de *Salmonella* rezistente la un agent antimicrobian a fost de 218 (37,5%) tulpini, 223 (38,4%) fiind rezistente la ≥ 2 agenți antimicrobieni, confirmându-se astfel circulația tulpinilor polirezistente în populația umană.

Sensibilitatea tulpinilor de Salmonella spp. față de antibiotice

Nr.	Antibioticul testat	Nr. total tulpini	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1.	Cefazolină	581	556	95,7	14	2,4	11	1,9
2.	Cefamandol	581	581	100	-	-	-	-
3.	Cefoperazon	581	53,1	91,4	39	6,7	11	1,9
4.	Ceftazidim	581	417	71,8	145	24,9	19	3,3
5.	Cefotaxim	581	540	93,0	41	7,0	-	-
6.	Cefepim	581	557	95,9	11	1,9	13	2,2

7.	Piperacilină/ Tazobactam	581	430	74,1	127	21,8	24	4,1
8.	Ampicilină	581	568	97,8	13	2,2	-	-
9.	Cefalotină	581	295	50,8	286	49,2	-	-
10.	Meropenem	581	567	97,6	14	2,4	-	-
11.	Gentamicină	558	116	98,3	11	1,9	12	2,0
12.	Amikacină	581	538	92,6	43	7,4	-	-
13.	Kanamycină	581	476	81,9	94	16,2	11	1,9
14.	Netilmicină	581	571	98,3	1	0,2	9	1,5
15.	Tobramicină	581	571	98,3	10	1,7	-	-
16.	Tetracilină	581	570	98,1	1	0,2	10	1,7
17.	Ciprofloxacina	581	569	98,0	12	2,0	-	-
18.	Acid nalidixic	581	383	66,0	28	4,8	170	29,2
19.	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	581	558	96,1	11	1,9	12	2,0
20.	Cloramfenicol	581	552	95,0	29	5,0	-	-
21.	Furazolidon	581	123	21,2	246	42,3	212	36,5

Notă: S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Profilul de rezistență pentru tulpinile de *S. Enteridis* arată că 18,7% dintre tulpini au fost rezistente la mai mult de un agent antimicrobian, iar la 7 a fost evidențiată rezistența față de patru antibiotice, confirmând astfel prezența multirezistenței la acest serotip.

Rezistența la furazolidon și acidul nalidixic a constituit profilul de rezistență cel mai frecvent întâlnit la tulpinile de *Salmonella*. Rezistența tulpinilor umane la acidul nalidixic corespunde cu procentul crescut de rezistență semnalat la tulpinile aviare și poate fi asociată cu utilizarea quinolonelor pe scară largă la animalele de fermă în Republica Moldova, precum și cu folosirea abuzivă a enrofloxacinii la păsări, suine și bovine.

Sensibilitatea crescută semnalată față de fluoroquinolone (ciprofloxacina) și față de cefalosporine de generația a treia este o constatare încurajatoare din perspectiva sănătății publice. În același timp, depistarea unor tulpini de *Salmonella* rezistente la ceftazidim (3,3% – rezistente; 24,9% – rezistență intermediară), cefalosporine de generația a treia, subliniază importanța monitorizării rezistenței antimicrobiene, cu scopul de a depista noi tendințe și emergențe de rezistență.

Concluzii. Actualmente, este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la preparatele antiinfecțioase prin optimizarea utilizării antibioticelor existente, formularea strategiilor de reducere până la dispariție a tulpinilor bacteriene cu rezistență multiplă la acțiunea antibioticelor. Elaborarea și aplicarea acestor strategii ar conduce, în timp, la modificarea biocenozei bacteriene nosocomiale și comunitare, cu reducerea tulpinilor rezistente.

Bibliografie

1. Chiu C., Lin T., Ou J. *In vitro* evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid *Salmonella*. In: J. Antimicrob. Agents, 1999, nr. 12, p. 47-52.
2. Flonta M., Rebreanu C., Alexandru A. Antibiotic resistance of *Salmonella* and *Shigella* from January 1st 2002 to October 1st 2004. In: Al 4-lea Simpozion Național de

Medicină de Laborator; al 2-lea Simpozion de Asigurare a Calității în Medicina de Laborator, Cluj-Napoca, 2004, p. 89.

3. Nataro J. P., et al. *Escherichia, Shigella and Salmonella*. In: Manual of Clinical Microbiology, 9-th ed. Washington DC: ASM Press, 2007, p. 670-687.
4. Parry C. M. *Management of multiple drug-resistant Salmonella infections*. In: Management of Multiple Drug-Resistance Infections. Humana Press Inc., Totowa, 2004, p. 189-208.
5. Slavcovici A., Lupse M., Flonta M., Zanc V., Tațulescu D., Almaș A., Carstina D. *Antimicrobial resistance of major Gram-negative bacterial pathogens during a 7-year period*. 16-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, 2006.
6. Threlfall E. J. et al. *Antimicrobial drug resistance in isolated of Salmonella enterica from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance*. Euro Surveill, 2003, p. 41-45.
7. *Comunicare a Comisiei către Parlamentul European și către Consiliu referitoare la situația actuală privind toxiinfecția alimentară cu Salmonella în UE*. Bruxelles, 29.5.2009.

Prezentat la 19.07.2013

Greta Balan, dr. conf.,
Tel. 069125718

DATE PRIVIND ACOPERIREA CU PRIMUL CICLU DE IMUNIZARE A COPIILOR DIN MUNICIPIUL CHIȘINĂU

Nicolae FURTUNĂ,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

The level of vaccination coverage of children with the first round of immunization in Chisinau

The purpose of this article is to assess vaccination coverage of children aged 15-26 months in various sectors of Chisinau and the factors that influence its level. Were analyzed data from medical records of immunization 510 children aged 15-26 months selected a random sample of all the 5 sectors of Chisinau. It has been shown that, for doses of vaccines that children should get at the age of one year and a year according to vaccination schedule, with the exception of the first dose of BCG, immunization coverage is below the prescribed NPI ($\geq 95\%$), with the lowest coverage observed for vaccine MMR ($86,1 \pm 4,6\%$). It was found that 30-50% of children are vaccinated out of the calendar dates. There is considerable variation in the analyzed parameters in the various sectors of Chisinau, which is associated with a different skill level of family physicians and specialists. The most common unfounded contraindications to vaccination are encephalopathy