

# INFECȚIILE NOSOCOMIALE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT: SITUAȚIA EPIDEMIOGENĂ LA ZI, SOLUȚII

Membru corespondent al AȘM Viorel PRISACARI

Cercetător științific, doctorand Diana BUGA

Doctor în științe medicale Ion BERDEU

IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești”

## NOSOCOMIAL INFECTIONS WITH METHICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*: EPIDEMIOGENIC SITUATION AT DAY, SOLUTIONS

**Summary.** In this article are analyzed bibliographic data about current global issue of *Staphylococcus* methicillin-resistant infections (MRS), as well as the results of a transversal study regarding the rates and structure of the strains of MRS, frequency of isolation of MRS strains from different specimen type, but also according to the profile of clinical departments, the rates of resistance of MRS strains to antibiotics in the Republic of Moldova, on the model of three multi-profile stationary. Were analyzed 6735 strains of staphylococcus isolated from patients with nosocomial septic-purulent infections. The results of the study show 33,91% of the MRS strains. Rates of MRS varies depending on the species of staphylococcus (*S. aureus* – 18,41%, *S. epidermidis* – 60,61%, *S. saprophyticus* – 51,44%, *S. haemolyticus* – 43,10%), but also depending of specimen type. A higher rates of MRS was found in blood cultures – 76,11%. In 38,24%, MRS cases are associated with other species of gram positive, gram negative and fungus. In 67,39% of cases, strains of MRS were polyresistant to antibiotics.

**Keywords:** Nosocomial infections, methicillin-resistant *Staphylococcus*.

**Rezumat.** În articol sunt abordate date bibliografice privitor la actualitatea problemei infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) la nivel global, precum și rezultatele unui studiu transversal privitor la ponderea și structura tulpinilor de MRS, frecvența izolării tulpinilor de MRS din diferite produse patologice, dar și în funcție de profilul secțiilor clinice, gradul de rezistență a tulpinilor de MRS la antibiotice în Republica Moldova, pe modelul a trei staționare multi-profil. În total, au fost analizate 6 735 de tulpini de stafilococ izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale. Rezultatele studiului atestă o pondere de 33,91% a tulpinilor de MRS. Procentajul de MRS variază atât în funcție de specia stafilococului (*S. aureus* – 18,41%, *S. epidermidis* – 60,61%, *S. saprophyticus* – 51,44%, *S. haemolyticus* – 43,10%), cât și în funcție de materialul biologic recoltat. Un nivel înalt de MRS a fost constatat la hemoculturi – 76,11%. În 38,24% de cazuri MRS se asociază cu alte specii de microorganisme gram-pozitive, gram-negative și fungi. Din tulpinile de MRS 67,39% s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice.

**Cuvinte-cheie:** infecții nosocomiale, *Staphylococcus* metilino-rezistent.

## ACTUALITATEA PROBLEMEI

Bacteriile din Genul *Staphylococcus* constituie una dintre principale cauze ale infecțiilor bacteriene, atât la nivel de spital, cât și la nivel de comunitate, determinând o gamă largă de boli, variind de la o infecție banală a pielii până la o pneumonie necrotizantă fatală [1].

O importanță medicală majoră reprezintă *Staphylococcus aureus* (coagulazo-pozitiv), specie asociată frecvent cu infecții ale pielii (foliculite, furuncule, carbuncule, celulită, impetigo, infecții ale plăgilor), dar și cu infecții generalizate, ca septicemii, endocardite, meningite, pneumonii, osteomielite etc. [2].

Din rândul stafilococilor coagulazo-negativi, *S. epidermidis* deține cel mai înalt potențial patogen. Este agentul cauzal major al infecțiilor nosocomiale în secțiile de nou-născuți, oncologie, chirurgie car-

dio-vasculară. Poate fi patogen primar în infecțiile asociate cu șunturile lichidului cefalorahidian, protezele articulare, dispozitivele ortopedice etc. *S. saprophyticus* este frecvent implicat în infecțiile tractusului urinar, infecții de plagă și septicemii. *S. haemolyticus* este frecvent agent cauzal în endocardită, septicemie, peritonită, infecții ale tractusului urinar, plăgile post-chirurgicale, afectări ale sistemului osteoarticular [1].

În ultimii ani, se observă o creștere semnificativă a infecțiilor nosocomiale cauzate atât de stafilococi coagulazo-pozitivi, cât și de cei coagulazo-negativi. În spitalele din SUA, de exemplu, incidența infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* în perioada anilor 1980–1989, s-a dublat, în timp ce incidența prin infecții cauzate de stafilococi coagulazo-negativi a crescut de cel puțin patru ori [3].

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. La ora actuală tulpinile de *S. aureus* rezistente la metilina (MRSA) constituie o problemă serioasă, fiind raportată ca cea mai frecventă cauză a infecțiilor nosocomiale [2, 4, 5].

La numai un an de la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică, în 1941 au fost raportate identificarea izolatelor de *Staphylococcus aureus* rezistente la acest medicament miraculos. Tulpinile rezistente la penicilină au fost diseminate cu viteză atât în spitale, cât și în comunitate. Iată de ce, pentru a controla infecțiile cauzate de *S. aureus* care produc beta-lactamaze, în anii 1960, au fost introduse peniciline semi-sintetice. Cu toate acestea, la scurt timp după introducerea lor, în 1961 au apărut primele tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la metilina. Inițial, tulpinile de MRSA au fost înregistrate în spitale, dar la sfârșitul anului 1990 a fost identificată și prima tulpina de MRSA dobândită în comunitate (CA-MRSA) [6, 7, 8, 9, 10].

De la primele cazuri de MRSA și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRSA atingând proporții endemice în unele spitale. Cu toate acestea, există diferențe considerabile între țări și instituții. De exemplu, în anul 2009, Portugalia, Spania, Marea Britanie, Grecia, Ungaria, România au raportat că între 25% și 50% dintre tulpinile de *S. aureus* izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale (IN) sunt rezistente la metilina (oxacilină), iar în 2012 în unele țări (Portugalia, România) situația s-a înrăutățit și mai mult, când tulpinile de *S. aureus* rezistente la metilina au depășit 50%. În Federația Rusă ponderea *S. aureus* ca agent cauzal în infecțiile nosocomiale constituie 20-24,9%, din care 33,6% reprezintă tulpinile de stafilococi metilino-rezistenți. Totodată, în alte țări europene (Franța, Germania, Polonia) ponderea tulpinilor de *S. aureus* rezistenți la metilina a constituit de la 10% până la 20%, și doar în Suedia, țară unde utilizarea antibioticelor este strict reglementată, n-a depășit 1%. În SUA, aproximativ 25% de tulpini de *S. aureus* sunt rezistenți la metilina, în timp ce în Canada rata prevalenței este mai mică de 5% [4, 5, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Conform datelor Степанов А. С. (2016), letalitatea prin infecții nosocomiale cauzate de MRSA constituie 14% [17].

Și în cazul stafilococilor coagulazo-negativi, infecțiile cu tulpini metilino-rezistenți, dar și cu rezistență multiplă la antibiotice, constituie o problemă

medicală dificilă sub aspectul tratamentului. În unele zone ale Europei, 60%-70% din tulpinile de *S. epidermidis* s-au dovedit a fi rezistenți la metilina [9, 18].

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene, iar studiile privitor la incidența prin infecții nosocomiale cauzate de *Staphylococcus metilino-rezistent* sunt fragmentate și se referă doar la ponderea MRSA în structura etiologică [5, 19].

În acest articol vor fi prezentate rezultatele unui studiu recent privitor la ponderea și structura tulpinilor de stafilococi metilino-rezistenți, evaluarea frecvenței izolării tulpinilor de MRS din diferite produse patologice, dar și în funcție de profilul secțiilor clinice, gradul de rezistență a tulpinilor MRS față de antibiotice în Republica Moldova.

## MATERIALE ȘI METODE

În studiu au fost incluse rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale colectate în trei instituții medico-sanitare multiprofil, pe o perioadă de trei ani, 2014–2016. În total au fost izolate 6 735 de tulpini stafilococice. Din numărul total al acestora, testarea la sensibilitate/rezistență față de antibioticul oxacilină s-a efectuat în 92,24%. Izolarea tulpinilor stafilococice, precum și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice a fost efectuată atât prin metoda clasică, cât și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux). Determinarea sensibilității/rezistenței la metilina (oxacilină) a tulpinilor stafilococice izolate prin metoda clasică a fost efectuată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, cu utilizarea discurilor de oxacilină de 1 μg (Oxoid), iar citirea rezultatelor – prin măsurarea diametrului zonei de inhibiție din jurul discului de oxacilină. Interpretarea rezultatelor s-a făcut conform normelor CLSI din 2009, considerând sensibile tulpinile stafilococice care au avut diametrul zonei de inhibiție din jurul discului de oxacilină  $\geq 13$  mm, intermediare cu diametrul zonei de inhibiție 11-12 mm, și rezistenți – pe cele cu diametrul zonei de inhibiție  $\leq 10$  mm.

## REZULTATE

În urma studiului s-a constatat că infecțiile septico-purulente nosocomiale sunt cauzate atât de stafilococii coagulazo-pozitivi (*S. aureus*) – 51,30%, cât și de stafilococii coagulazo-negativi (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) – 48,68%. Au fost constatate cazuri unice de infecții septico-purulente cauzate de *S. hominis*, *S. intermedius* și *S. simulans*.

Tabelul 1

Distribuția tulpinilor de stafilococi izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale, anii 2014–2016

Specia stafilococului	Tulpini izolate (total)	Tulpini testate la oxacilină		inclusiv			
				rezistente (MRS)		sensibile (MSS)	
	abs	abs	%	abs	%	abs	%
<i>S. aureus</i>	3455	3324	96,20	612	18,41	2712	81,58
<i>S. epidermidis</i>	1325	1211	91,39	734	60,61	477	39,38
<i>S. haemolyticus</i>	1434	1225	85,36	528	43,10	697	56,89
<i>S. saprophyticus</i>	516	449	87,01	231	51,44	218	48,55
<i>S. hominis</i>	1	1	100	1	100	0	0
<i>S. intermedius</i>	1	1	100	1	100	0	0
<i>S. simulans</i>	2	2	100	0	0	2	100
<b>Total</b>	6735	6213	92,24	2107	33,91	4106	66,08

În urma testării tulpinilor de stafilococi izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale (ISPN) la sensibilitate/rezistență față de oxacilină, s-a constatat că ponderea tulpinilor stafilococice meticilino-rezistente în staționările luate în studiu constituie 33,91% (tabelul 1).

Analiza ponderii tulpinilor stafilococice meticilino-rezistente în funcție de specia stafilococului a constatat niveluri diferite de sensibilitate/rezistență. Din numărul total de tulpini de *S. aureus* testate la sensibilitate/rezistență față de oxacilină, 18,41% s-au dovedit a fi rezistente, pe când *S. epidermidis* s-a dovedit a fi rezistent față de oxacilină în 60,61% cazuri, *S. saprophyticus* – în 51,44 % cazuri și *S. haemolyticus* – în 43,10 % cazuri. Prin urmare, deși stafilococul coagulozo-pozitiv este mai frecvent întâlnit în patologia septico-purulentă umană, gradul de rezistență la oxacilină (meticilină) este mult mai scăzut în comparație cu speciile de stafilococi coagulozo-negativi.

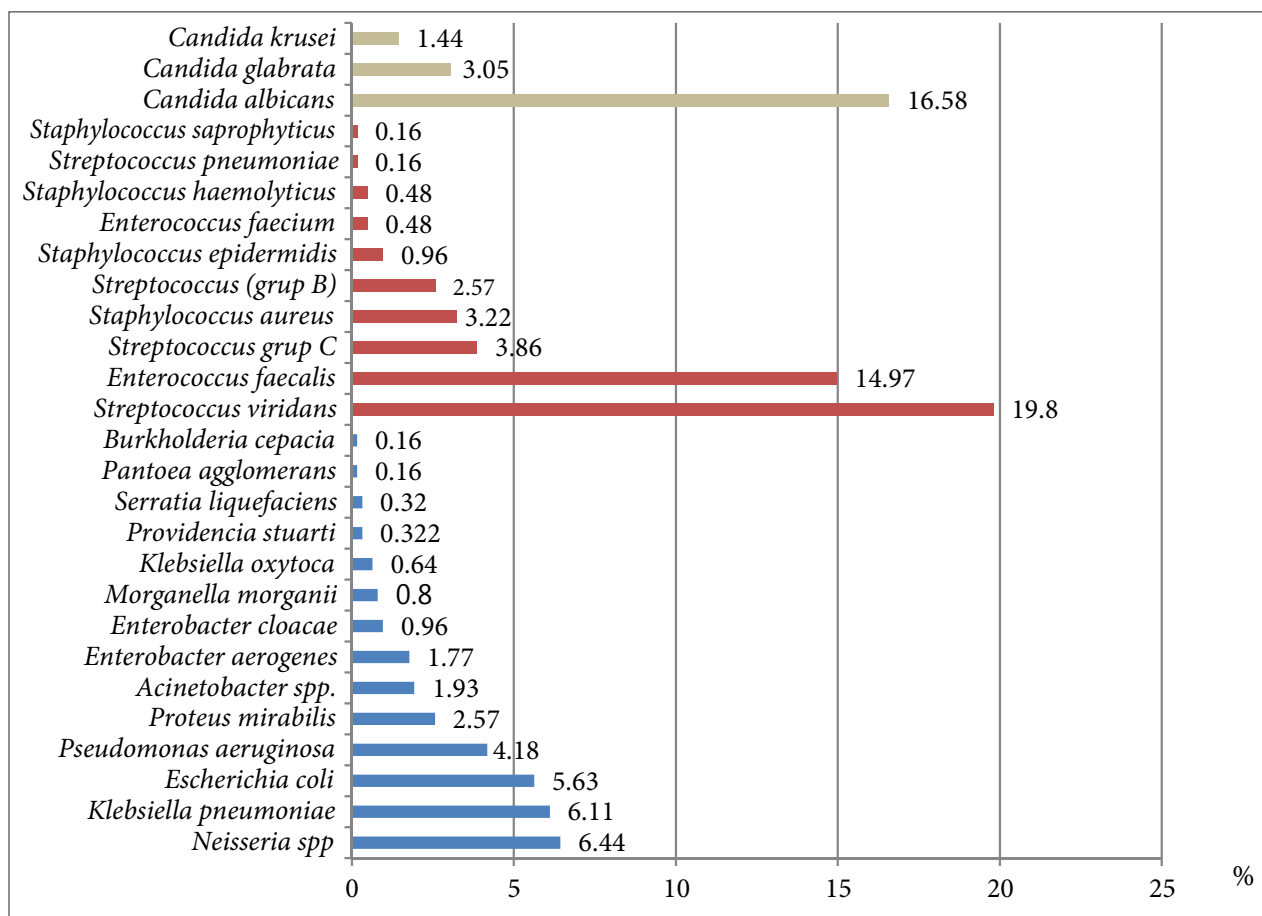
Procentajul de MRS a variat și în funcție de produsul patologic din care au fost izolate tulpinile. O pondere mai mare de tulpini de MRS a fost constatată în hemoculturi – 76,11%, prelevatele din bilă – 48,46 %, nosofaringe/spută – 16,66%, alte biosubstrate – 30,70%.

Ponderea înaltă a tulpinilor de MRS izolate din sânge permite de a aprecia problema dată ca fiind una gravă, deoarece este vorba de infecții generalizate (pneumonii, septicemii etc.). Mai mult ca atât, în totalul de tulpini stafilococice izolate din sânge, predomină evident speciile de stafilococi coagulozo-negativi – 88,56%, cu o pondere sporită de tulpini meticilin-rezistente (*S. epidermidis* – 93,33%, *S. saprophyticus* -80,95%, *S. haemolyticus* – 68,29%), în comparație cu tulpinile stafilococice coagulozo-pozitivi (*S. aureus*), ponderea cărora în hemoculturi constituie – 11,4%, inclusiv ponderea tulpinilor meticilin-rezistente – 43,47% (tabelul 2).

Tabelul 2

Ponderea MRS în funcție de materialul patologic recoltat

Material patologic	<i>S. aureus</i>			<i>S. epidermidis</i>			<i>S. haemolyticus</i>			<i>S. saprophyticus</i>			Total		
	total	inclusiv		total	inclusiv		total	inclusiv		total	inclusiv		total	inclusiv	
		MR	%		MR	%		MR	%		MR	%		MR	%
Prelevat nozofaringian/spută	1169	172	14,71	6	1	16,66	40	25	62,5	15	7	46,66	1230	205	16,66
Urină/secret prostatic/secret vaginal	39	3	7,69	81	17	20,98	324	76	23,45	66	21	31,81	510	117	22,94
Bilă	79	32	40,50	71	39	54,92	121	44	36,36	55	43	78,18	326	158	48,46
Sânge	23	10	43,47	75	70	93,33	82	56	68,29	21	17	80,95	201	153	76,11
Alte biosubstrate	360	33	9,16	169	99	58,57	199	77	38,69	109	48	44,03	837	257	30,70
<b>Total</b>	1670	250	14,97	402	266	56,21	766	278	36,29	266	136	51,12	3104	890	28,67



**Figura 1.** Ponderea speciilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP asociate cu MRS.

Un nivel mai înalt de afectare prin MRS s-a atestat la pacienții din secțiile de reanimare și terapie intensivă – 26,3%, chirurgie – 20,0%, hepatologie – 7,81%, reumatologie – 5,04%, ORL – 5,13%, nefrologie – 4,39%. Totodată, 25,97% din tulpinile de MRS au fost izolate de la pacienții cu tratament ambulatoriu.

Din materialele patologice, recoltate de la pacienții cu infecții septico-purulente, tulpinile de MRS au fost izolate preponderent în monoculturi – 61,76%, însă în 38,24% cazuri – în asocieri cu alte specii de microorganisme, fapt ce crează probleme suplimentare în tratamentul infecțiilor nosocomiale. În componența asociațiilor cu MRS prevalează microorganismele gram-pozitive (46,69%), din care se evidențiază *Streptococcus viridans* (19,8%), *Enterococcus faecalis* (14,97%), *Streptococcus grup C* (3,86%), *Staphylococcus aureus* (3,22%), *Streptococcus grup B* (2,57%). Dintre microorganismele gram-negative asociate cu MRS, predomină *Neisseria spp* (6,44%), *Klebsiella pneumoniae* (6,11%), *Escherichia coli* (5,63 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4,11%), *Proteus mirabilis* (2,57%), *Acinetobacter spp* (1,93%), *Enterobacter aerogenes* (1,77%). În 21,09 % cazuri MRS se asociază cu fungi (figura 1).

Menționăm faptul că tulpinile de MRS în mare parte s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice. Din numărul total de tulpini de MRS izolate de la pacienții cu ISP (infecții septico-purulente), 67,39% au fost apreciate ca fiind polirezistente și doar 32,61% s-au dovedit a fi sensibile la antibiotice.

În urma analizei sensibilității/rezistenței tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP în funcție de grupul de antibiotice, s-a constatat un grad înalt de rezistență a MRS la betalactamaze – 91,18%, inclusiv la peniciline – 99,25%, peniciline+inhibitori de betalactamaze – 61,53%, cefalosporine de generația I – 97,40%, cefalosporine de generația II – 90,90%, cefalosporine de generația III – 94,48%, cefalosporine de generația IV – 98,95%, cât și la carbapeneme – 95,77%.

Cu toate că în prezent, glicopeptidele reprezintă terapia inițială pentru infecții cu MRS – totuși tulpinile de MRS manifestă o rezistență de 12,36% față de această grupă de antibiotice, inclusiv față de vancomicina. Din numărul total de tulpini (989) testate la sensibilitate/rezistență față de antibioticul vancomicina, 114 (11,52%) s-au dovedit a fi rezistente (figura 2).

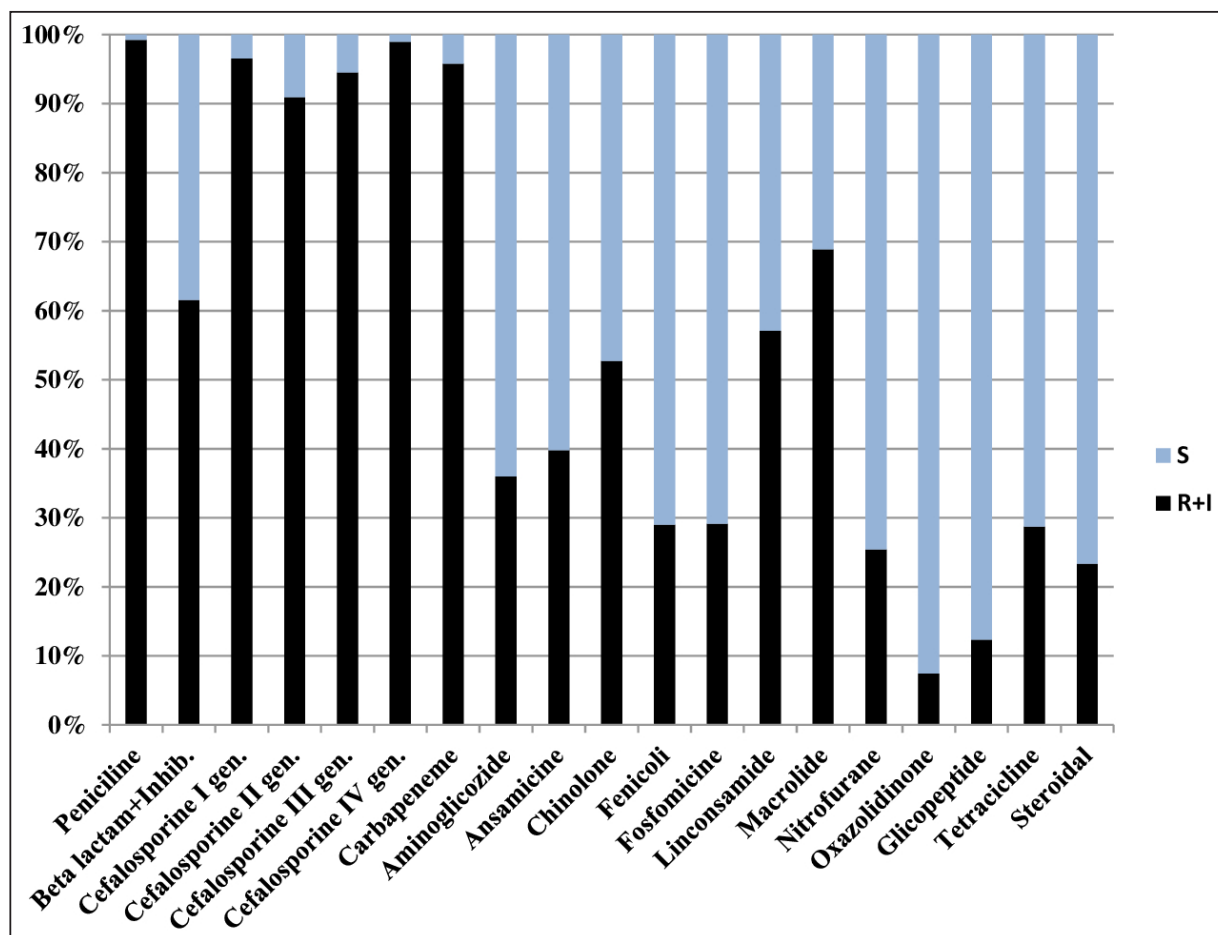


Figura 2. Antibioticorezistența/sensibilitatea MRS la diferite grupe de antibiotice, anii 2014–2016.

**CONCLUZII**

1. Infecțiile cu *Staphylococcus* meticilin-rezistent constituie o problemă majoră de sănătate publică la zi.
2. Nivelul de rezistență a tulpinilor stafilococice la meticilină (oxacilină) în Republica Moldova constituie ~ 30-40%;
3. Un nivel mai înalt de afectare prin MRS s-a atestat la pacienții din secțiile de terapie intensivă și chirurgie.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Buiuc D., Neguț M. *Tratat de microbiologie clinică*. Ed. III, Editura medicală București, 2009, pp. 562-582.
2. Almaș A., Flonta M., Petrașcu M., Năstase V. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. *Clujul Medical*, 2011; 84 (2):173-7.
3. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–89. *National Nosocomial Infections Surveillance System*. In: *The American journal of medicine* 1991; 91 (Suppl. 3B): S86-9.
4. Ivan A. Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală. În:

4. La 42,24% dintre pacienți, patologii cauzate de MRS sunt asociate cu alte specii de microorganisme (*S. viridans* – 19,8%, *E. faecalis* – 14,97%, *K. Pneumoniae* – 6,11%, *E. coli* – 5,63 %, *P. aeruginosa* – 4,18%, *Acinetobacter* – 2,0% ș.a);
5. Consultarea antibioticogramei este atributul indispensabil în tratamentul pacienților cu MRS.

*Revista medico-chirurgicală*. Iași, 2002, nr 1, pp. 31-32.

5. Prisacari V., Berdeu I. Problema antibioticorezistenței microbiene. În: *Akademios. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*. Academia de Științe a Moldovei. Chișinău, 2014, nr. 1(32), pp. 92-100.
6. Rammelkamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1942; 51: 386-9.
7. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?, *Emerging infectious diseases* 2001; 7 (2): 178-82.
8. 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.

9. Estrella Cervantes García, Rafael García González, Paz María Salazar Schettino. Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. In: Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio 2014; 61 (4): 196-204.

10. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. In: Journal of clinical pathology 1961; 14: 385-93.

11. Дехнич А. В. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия 2008, том 10, № 4, стр. 333-343.

12. Козлов Р. С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения. Вестник РОСЗДРАВНАДЗОРА. 2017, № 4, стр. 28-33.

13. SURVEILLANCE REPORT. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012, p. 61-62.

14. Jones R.N., Low D.E., Pfaller M.A. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. In: Diagn Microbiol Infect Dis. 1999; 33 (2): 101-12.

15. Melo-Cristino J. Antimicrobial resistance in staphylococci and enterococci in 10 Portuguese hospitals in 1996 and 1997. POSGAR. Portuguese Study Group of Antimicrobial Resistance. In: Microbial Drug Resistance 1998; 4 (4): 319-24.

16. Chambers H.F. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. In: Clin Microbiol Rev 1997; 10 (4): 781-91.

17. Степанов А. С. Оценка распространенности механизмов устойчивости *Staphylococcus* spp. среди изолятов, выделенных из клинического материала. Проблемы медицинской микологии. 2016, том 18, № 3, стр. 45-48.

18. Popescu G., Szekely E., Codiță I., Tălăpan D., Șerban R., Ruja G. Diagnosticul, profilaxia și tratamentul infecțiilor determinate de *Staphylococcus aureus* meticilinorezistent (MRSA). București, 2016, pp. 1-27.

19. 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”. Chișinău, 2011, vol. II. pp. 19-27.



Vasile Ivanciuc. *Oameni și gânduri*, 2005, batik, mătase, 85 × 120 cm