

### PROFILUL REZISTENȚEI MICROBIENE ÎN CADRUL PNEUMONIILOR COMUNITARE

Tatiana Dumitraș, Serghei Matcovschi, Ion Nikolenko, Nelea Draguța,  
Mariana Solonari, Natalia Munteanu

Catedra Medicină internă nr. 5 USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Summary

##### *Microbial resistance profile in community-acquired pneumonia*

In the present study etiological structure and microbial resistance profile in two groups of patients hospitalized with community-acquired pneumonia between 2004-2007 and 2008-2009 were compared. The results of microbiological examination demonstrated a clear prevalence of gram positive cocci in both periods of time the first place being occupied by *Streptococcus pneumoniae*. A decrease of in vitro resistance of the causative agents of community-acquired pneumonia almost to all classes of antibacterials was assessed during 2008-2009.

#### Rezumat

În studiul prezent am comparat structura etiologică și profilul de rezistență microbiană în două loturi de pacienți spitalizați în perioada anilor 2004-2007 și 2008-2009 cu pneumonii comunitare. Rezultatele examenului microbiologic au demonstrat predominarea netă a cocilor gram- pozitivi în ambele perioade de timp, pe primul loc plasându-se *Streptococcus pneumoniae*. A fost demonstrată reducerea rezistenței in vitro a agenților cauzali ai pneumoniilor comunitare practic la toate clasele de preparate antibacteriene în perioada anilor 2008-2009.

#### Actualitatea temei

Pneumoniile comunitare sunt o cauză importantă de morbiditate pentru toate vârstele, inclusiv socio-profesional active, fiind unul din principalele motive de spitalizare în întreaga lume. În țările Uniunii Europene diagnosticul de pneumonie comunitară se stabilește în peste 3 milioane cazuri anual, indicele morbidității variind de la 1,6 până la 10,8 la 1000 populație [1, 6, 11].

Din momentul descoperirii penicilinei în 1929 a demarat o adevărată revoluție în tratamentul infecțiilor ale tractului respirator. Însă deja în 1967 în literatura de specialitate apar primele comunicări despre penicilinorezistență a *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* [5]. Problema a căpătat amploare când a fost demonstrată implicarea șușelor rezistente în cazurile de pneumonii letale [5, 6, 13]. În următoarele decenii au fost create câteva clase noi de preparate antibacteriene cu diferite mecanisme de acțiune menite să depășească rezistența. În pofida eforturilor depuse problema rezistenței microbiene pare departe de a fi rezolvată: paralel cu creșterea ofertei de preparate antimicrobiene a evoluat progresiv rezistența agenților cauzali ai pneumoniei comunitare la antibiotice, care a vizat în special *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* și unele bacterii gram negative [2].

Ascensiunea rezistenței microbiene sesizată în plan global în anii 90' ai secolului XX a impulsionat elaborarea declarației de la Copenhaga din 1998, a strategiei globale a OMS de luptă cu antibioretistență (2001). Conform acestora, preparatele antimicrobiene sunt preparate sociale, rezistența este condiționată de om, rezistența microbiană corelează cu eșecul terapeutic, folosirea excesivă de antibiotice contribuie la elevarea rezistenței. În acest context a fost recomandată folosirea rațională a antibacterienelor, monitorizarea permanentă a rezistenței microbiene atât la nivel de ambulator, cât și la nivel de spital pentru a ghida corect tratamentul empiric [1]. Efectuând un studiu al rezistenței microbiene în perioada anilor 2004-2007 și sesizând un nivel

înalt al rezistenței *in vitro* în cadrul pneumoniilor comunitare la pacienții spitalizați, am considerat oportună monitorizarea antibiotezistenței microbiene în perioada anilor 2008-2009 - perioada după implementarea Protocolului național „Pneumonia comunitară la adult” [8].

### Scopul studiului

Determinarea structurii etiologice și a rezistenței microbiene în cadrul pneumoniilor comunitare în perioada anilor 2008-2009 comparativ cu perioada anilor 2004-2007.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 303 pacienți spitalizați cu pneumonii comunitare. Drept criterii de includere în studiu au servit: debutul extraspitalicesc al bolii sau în primele 48 ore de la internare; prezența a cel puțin două din următoarele semne clinice: febră la debut >38,0°C, tuse cu spută, dispnee, semne fizice de condensare pulmonară (focar de crepitații/ raluri buloase mici sonore, suflu tubar/ murmur vezicular diminuat, submatitate/matitate fixă), leucocitoză (peste  $10 \times 10^9/l$  și/sau devierea formulei leucocitare spre stânga cu nesegmentate >10%); prezența infiltratului recent al parenchimului pulmonar, confirmat radiologic; vârsta sub 60 ani. Pacienții au fost divizați în două loturi: lotul I – 202 pacienți spitalizați în perioada anilor 2004-2007 și lotul II – 101 pacienți spitalizați în perioada anilor 2008-2009. Loturile au fost comparabile după vârstă: în lotul I vârsta medie a constituit  $41,9 \pm 0,8$  ani, în lotul II –  $43,2 \pm 0,9$  ani ( $p > 0,05$ ). În ambele loturi au predominat bărbații – 61,4% (124/202) în lotul I și 59,4% (60/101),  $p > 0,05$ . Pneumonia a fost apreciată ca și severă în 33,2% (67/202) în lotul I și 28,7% (29/101) în lotul II ( $p > 0,05$ ).

Toți pacienții au fost examinați clinic, radiologic, biologic, în cazul prezenței sputei aceasta a fost examinată la BAAR (colorația Ziehl-Neelsen). Examenul bacteriologic a inclus sputoculturi, hemoculturi, culturi din lichidul pleural. Sensibilitatea la antibacteriene a microorganismelor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică. Diametrul zonelor de inhibiție a fost interpretat în conformitate cu standardele existente [7]. Ca și rezistente au fost considerate șușe rezistente și intermediar rezistente.

Datele prezentate în studiu au fost prelucrate prin metoda de analiză variațională. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „chi” ( $\chi^2$ ). Valoarea  $p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

### Rezultate

Analizând rezultatele examenului microbiologic în perioada anilor 2008-2009 comparativ cu anii 2004-2007 (tabelul 1), am observat că peisajul microbial în ambele perioade de timp este dominat de cocii gram pozitivi – 73,3% (74/101) vs 43,1% (87/202), respectiv.

Tabelul 1

**Structura etiologică a pneumoniilor comunitare la pacienții spitalizați (conform rezultatelor examenului microbiologic)**

Agentul etiologic	Anii				p
	2004-2007 (n=202)		2008-2009 (n=101)		
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	47	23,3	33	32,7	>0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21	10,4	20	19,8	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	5,9	16	15,8	>0,05
<i>Streptococcus viridans</i>	7	3,5	5	4,9	>0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	2	2	>0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	1,5	3	3	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	2	2	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	0	0	>0,05
Agent neidentificat	106	52,5	20	19,8	<0,05

Astfel, *Streptococcus pneumoniae* s-a plasat pe primul loc, fiind urmat de *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, iar ponderea florei gram negative rămâne joasă – 6,9% (7/101) vs 4,5% (9/202) în perioada anilor 2004-2007.

În continuare am determinat particularitățile rezistenței *in vitro* a microorganismelor izolate, axându-ne în special pe cei mai frecvenți agenți cauzali în cadrul studiului (tabelul 2). Conform datelor obținute, observăm că în perioada anilor 2008-2009 *Streptococcus pneumoniae* a manifestat cea mai înaltă rezistență față de ampicilină – 60,6%, fiind succedată de lincomicină (30,3%) și penicilină (27,3%).

Tabelul 2

**Profilul rezistenței in vitro la preparatele antibacteriene a *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus***

Preparatul antibacterian	Streptococcus pneumoniae		Streptococcus pyogenes		Staphylococcus aureus	
	anii 2004-2007	anii 2008-2009	anii 2004-2007	anii 2008-2009	anii 2004-2007	anii 2008-2009
Penicilină	42,6% (20/47)	27,3% (9/33)	52,4% (11/21)	45% (9/20)	6/11	8/16
Amoxicilină	20% (9/45)	9,1% (3/33)	30% (6/20)	10% (2/20)	5/11	3/16
Ampicilină	50% (18/36)	60,6% (20/33)	52,4% (11/21)	45% (9/20)	5/11	15/16
Cefazolină	51,1% (24/47)	18,2% * (6/23)	47,4% (9/19)	35% (7/20)	2/11	7/16
Cefuroxim	17,2% (5/29)	6,1% (2/33)	-	10% (2/20)	-	2/16
Ceftriaxon	11,9% (5/42)	0% * (0/33)	5% (1/20)	15% (3/20)	1/8	1/16
Ciprofloxacină	29,3% (12/41)	12,1% (4/33)	10% (2/20)	15% (3/20)	1/8	1/16
Eritromicină	32,6% (15/46)	18,2% (6/33)	42,9% (9/21)	15% (3/20)	5/11	2/16
Claritromicină	21,1% (4/19)	3,0% (1/33)	20% (4/20)	10% (2/20)	1/11	0/16
Tetraciclină	51,1% (24/47)	21,1%* (7/33)	61,9% (13/21)	70% (14/20)	6/11	6/16
Doxiciclină	43,2% (19/44)	24,2% (8/33)	45% (9/20)	75% (15/20)	6/11	4/16
Lincomicină	40% (10/25)	30,3% (10/33)	30% (6/20)	35% (7/20)	3/9	4/16
Clindamicină	24,2% (8/33)	3,0% * (1/33)	25% (5/20)	15% (3/20)	3/8	2/16
Vancomicină	0% (0/12)	0% (0/33)	0% (0/21)	0% (0/20)	1/11	0/16

**Notă:** \* - p<0,05

Este cunoscut că rezistența la beta-lactame este rezultatul mutației genetice ce alterează proteine de cuplare – *penicillin-binding proteins* (PBP), acestea fiind afectate în mod diferit pentru diferite beta-lactame [6]. Prin aceasta am explicat variații de rezistență pentru beta-lactame: 60,6% (ampicilină) vs de 0% (ceftriaxon). Mecanisme diferite ale rezistenței pneumococului la macrolide, descrise în literatura de specialitate [1], pot oferi explicația sensibilității diferite la macrolide observate în cadrul studiului: 18,2% din șușe au fost

eritromicinorezistente și 3,0% din șușe -claritromicinorezistente. În general, remarcăm o reducere, comparativ cu anii 2004-2007, a rezistenței pneumococului practic la toate antibacterienele testate, cu excepția ampicilinei.

Referindu-ne la *Streptococcus pyogenes*, menționăm că se păstrează rezistența înaltă la tetracicline cu o ușoară tendință de creștere în anii 2008-2009 vs de anii 2004-2007 – 70% vs 61,9%. La fel ca și în cazul *Streptococcus pneumoniae*, am sesizat disocieri de rezistență în cadrul unei clase de antibiotice. Astfel, pentru beta-lactamele ponderea șușelor nonsusceptibile ale *Streptococcus pyogenes* a variat de la 45% (penicilină, ampicilină) până la 10% (cefuroxim, amoxicilină).

În cadrul infecției cu *Staphylococcus aureus* am observat aceeași tendință de reducere a rezistenței la toate antibacterienele, cu excepția ampicilinei. În același timp, toate șușele testate ale stafilococului au fost sensibile la vancomicină, ofloxacină și claritromicină.

În ceea ce privește *Streptococcus viridians* și germenii gram negativi, numărul microorganismelor izolate a fost mic în ambele perioade de timp, fapt ce nu ne-a permis să concluzionăm asupra dinamicii antibioretistenței. Totuși, pentru anii 2008-2009 remarcăm rezistența *in vitro* a tuturor agenților gram negativi (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) pentru cefazolină, eritromicină și lincomicină, ceea ce, mai probabil, reflectă rezistența naturală și nu cea dobândită.

De menționat, rezistență nulă a tuturor microorganismelor testate în studiul nostru la vancomicină, reprezentant al glicopeptidelor.

## Discuții

În studiul prezent am apreciat structura etiologică a pneumoniilor comunitare la pacienții spitalizați. Astfel, în perioada anilor 2008-2009 pe primul loc s-a plasat *Streptococcus pneumoniae*, determinat în 32,7%, aceasta semnificând o pondere considerabilă a pneumococului. Rezultatele care confirmă acest fapt le-am observat în studiile realizate de Slavcovici A. în România – 50% [9] și Van der Eerden M. în Olanda - 35% [10]. În același timp, într-o serie de studii este relatată o rată mult mai joasă a pneumococului – 3,1% -12,9%, comparativ cu datele noastre [4, 13].

Cercetarea curentă a demonstrat o predominare netă a cocilor gram pozitivi în etiologia pneumoniilor comunitare – 73,3%, ceea ce este în concordanță cu datele Slavcovici A. [9]. Comparând structura etiologică a pneumoniilor la pacienții spitalizați în perioada anilor 2004-2007 și anilor 2008-2009, am sesizat aceeași tendință de dominare a *Streptococcus pneumoniae* ca și agent cauzal – 23,3% vs 32,7%, urmat de *Streptococcus pyogenes* - 10,4% vs 19,8% și *Staphylococcus aureus* – 5,9% vs 15,8% ( $p>0,05$ ). Tendință similară am observat în studiul realizat de Vila-Corcoles A. și coaut. în Spania în perioada anilor 2002-2004 vs de anii 2005-2007 [11].

Un alt obiectiv al studiului nostru a fost aprecierea profilului de rezistență microbiană în cadrul pneumoniilor comunitare. Rezultatele obținute în perioada anilor 2004-2007 au demonstrat o rezistență înaltă (mai mult de 30% din șușele testate) a agenților cauzali la preparatele antibacteriene. În particular pentru *Streptococcus pneumoniae* rezistența la penicilină, ca și antibioticul de referință, a constituit - 42,6%, fiind în concordanță cu datele lui Felmingham D. pentru Spania și Franța – 42,1% și 46,2%, respectiv [2].

O serie de cercetări au evidențiat factorii de risc ai antibioretistenței, printre care se enumeră administrarea recentă a antibioticelor, regimul de dozare și durata inadecvate ale antibioterapiei, activitatea în colectivități organizate, etilismul, bronhopneumopatia cronică obstructivă [3, 12]. Ulterior, aplicarea unor politici dure de reducere a consumului de antibiotice în țările Uniunii Europene a rezultat în declinul șușelor rezistente. Astfel, Vila-Corcoles A. relatează despre reducerea semnificativă a ponderii pneumococilor penicilinoretistenți în Spania în perioada anilor 2005-2007 comparativ cu anii 2002-2004 – 18,2% vs 39,5% ( $p=0,017$ ) [11]. Rezultatele obținute de noi, de asemenea, demonstrează reducerea rezistenței agenților cauzali ai pneumoniei practic la toate clasele de antibiotice.

În viziunea noastră, implementarea Protocolului național în pneumonii comunitare a contribuit la o ghidare mai corectă a tratamentului empiric și, în consecință, la reducerea antibioretistenței microbiene sesizate în cadrul studiului nostru în perioada anilor 2008-2009. Mai mult decât atât, remarcăm acest declin la o categorie de pacienți socio-profesional activi cu vârstele cuprinse între 19 și 59 ani, ai căror probabilitate de aflare în colectivități organizate și de migrare este înaltă. Rezultă că antibioterapia rațională și reducerea consumului nejustificat de antibacteriene la etapa prespital sunt, probabil, cei mai importanți factori responsabili de limitarea răspândirii șușelor antibioretistente, opinia susținută de Goosens H. și coaut. [3].

Din rezultatele antibiogramelor în perioada anilor 2008-2009 se conturează spectrul preparatelor antibacteriene care pot fi recomandate pentru pacienții spitalizați cu pneumoniile comunitare: amoxicilină/ clavulanat, cefalosporine de generația II, III, fluorochinolonele, macrolidele, iar în pneumonii comunitare severe – antibioterapia combinate sau vancomicină.

Remarcăm că studiul prezent este realizat în cadrul unui spital municipal, astfel că este greu de extrapolat rezultatele obținute la toți pacienții spitalizați cu pneumoniile comunitare. Totuși, tendințele sesizate în dinamică în structura etiologică și în profilul de rezistență merită a fi luate în considerație în ghidarea tratamentului empiric al pneumoniilor comunitare.

### Concluzii

Atât în perioada anilor 2004-2007, cât și 2008-2009, structura etiologică a pneumoniilor comunitare tratate la etapa de spital a fost dominată de cocii gram pozitivi, pe primul loc plasându-se *Streptococcus pneumoniae*, fiind urmat de *Streptococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus*, iar ponderea florei gram negative rămâne constant joasă.

Comparativ cu anii 2004-2007, în perioada anilor 2008-2009 a fost demonstrată reducerea rezistenței *in vitro* a microorganismelor izolate practic la toate antibacterienele testate, cu excepția ampicilinei și tetraciclinelor.

### Bibliografie

1. Aspa J., Rajas O., de Castro FR. Pneumococcal antimicrobial resistance: therapeutic strategy and management in community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (2): 229-241.
2. Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. *Chemotherapy* 2004; 50 (1): 3-10.
3. Goosens H., Ferech M, Vander Stiche R. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-587.
4. Huang H.H., Zhang Y.Y., Xiu O.Y. et al. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Med* 2006, 25 (6): 369-374.
5. Jacobs M.R., Koornhof H.J., Robins-Browne R.M. et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *NEJM* 1978; 299: 735-740.
6. Klugman K. P. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Resp J* 2002; 20 (36): 3s-8s.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 2004: M100-S14.
8. Protocol clinic național „Pneumonia comunitară la adult”, Chișinău, 2008, 44 p.
9. Slavcovici A., Lupșe M., Zanc V. et al. Etiologia bacteriană și sensibilitatea la antibiotice în pneumoniile acute comunitare și nosocomiale. *Revista Română de Boli Infecțioase* 2006, Vol. I, Nr. 1-2, p. 10-14.
10. Van der Eerden M.M., Vlasplolder F., De Graaf C.S. et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005, 60: 672-678.

11. Vila-Corcoles A., Bejarano-Romero F., Salsench E. et al. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:36 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/36>)

12. Yanagihara K., Otsu Y., Ohno H. et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med* 2004; 43 (supl. 11): 1029-1033.

13. Иванчик Н. В., Козлов С. Н., Рачина С. А. и др. Антибиорезистентность фатальных внебольничных пневмоний у взрослых. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2008; 10 (4): 368-380.

## **IMPACTUL ANEMIEI LA STATUTUL FUNCȚIONAL AL PACIENȚILOR CU BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ**

**Alexandru Corlăteanu**

Catedra Medicină Internă nr.1 USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Impact of anemia on functional state of patients with chronic obstructive pulmonary disease***

Haemoglobin (Hb) abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are not well studied. We investigated the prevalence and association of abnormal Hb with clinical outcomes. Anemia in COPD was an independent risk factor for reduced functional capacity. Polycythemia prevalence was low.

### **Rezumat**

Canțități anormale ale hemoglobinei în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) sunt puțin studiate. Noi am investigat prevalența și asocierea nivelului anormal cu unele variabile clinice. Anemia a fost factor independent de risc pentru reducerea capacității funcționale. Prevalența policitemiilor a fost mică.

### **Actualitatea temei**

Asocierea bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO) cu anemia este un subiect care este discutat pe larg în ultimii ani în literatura de specialitate. Acest lucru se întâmplă, deoarece în principiu BPCO este o afecțiune care tradițional era considerată ca fiind inducătoare de poliglobulie.

Legătura între anemie și alți parametrii clinici importanți la pacienții cu BPCO este caracteristică și pentru alte condiții cronice. Astfel, asocierea strânsă între anemie și morbiditatea, mortalitatea crescute și scăderea calității de viață legate de sănătate sunt foarte bine studiate în patologii cronice renale, în cancer, în insuficiența cardiacă congestivă și infecția HIV/SIDA. În plus, studiile multiple au demonstrat beneficiile corecției anemiei la pacienții cu aceste patologii cronice, ce rezultă în îmbunătățirea statusului funcțional și toleranței la efort fizic, în reducerea dispneei și ameliorarea calității de viață. În BPCO, la momentul actual au fost efectuate numai câteva studii mici, în care a fost studiat rolul corecției anemiei asupra parametrilor clinici.

### **Obiectivele lucrării**

- Evaluarea impactului anemiilor asupra statutului funcțional la vârstnici și adulți tineri cu BPCO;
- Determinarea predictorilor dispneei și toleranței la efort fizic la pacienții cu BPCO.