

Bibliografie

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009. Surveillance report. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2009 Stockholm: ECDC; 2010. www.ecdc.europa.eu
2. Buiuc D., Neguț M.. Tratat de microbiologie clinică. București, 1999, p.270.
3. Chakupurakal R., Ahmed M. et al. Urinary tract pathogens and resistance pattern, Journal of Clinical Pathology, vol. 63, issue7, 2010, p. 652-654.
4. Eryilmaz M., Bozkurt M.E. et al. Antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, vol. 9, issue 2, 2010, p. 205-209.
5. Jehl F. et al. De la antibioticogramă la prescripție. București, 2004; p.12.
6. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J. Antimicrob. Chemother. 2003, p. 69-76.
7. Karlowsky J.A., Kelly L.J. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; p. 2540-2545.
8. Rai G.K., Upreti H.C., Rai S.K., Shah K.P., Shrestha R.M. Causative agents of urinary tract infections in children and their antibiotic sensitivity pattern: a hospital based study, Nepal Medical College Journal, vol. 10, issue 2, 2008, p. 86-90.
9. Yilmaz N., Agus N., et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey, Medical Science Monitor, vol. 15, issue 11, 2009, p. 161-165.

MONITORIZAREA INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR CAUZATE DE MICROORGANISME REZISTENTE LA ANTIBIOTICE

(revista literaturii)

Olga Burduniuc

Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Monitoring of the urinary tract infection caused by antibiotic-resistant organisms

Microbial resistance to antibiotics, a process that has known a rapid uncontrolled growth in the entire world, are now recognized as one of the major problems of public health at the world's level. It manifests itself by the seriousness of infectious diseases including urinary tract infections (UTI), duration, increase in the number of hospitalization days, and, last but not least, by the resulting costs. It is extremely important to clearly understand the molecular mechanisms of antibiotic resistance of the bacteria. All laboratories should strive to implement an efficient quality system of the antimicrobial resistance monitoring.

Rezumat

Rezistența microbiană la antibiotice, un proces care a cunoscut o creștere necontrolată rapidă în întreaga lume, fiind actualmente recunoscută ca una dintre problemele majore de sănătate publică la nivel mondial. Aceasta se manifestă prin gravitatea bolilor infecțioase inclusiv a infecțiilor de tract urinar (ITU), creșterea numărului de zile de spitalizare, și, nu în ultimul rând, de costurile aferente. Este extrem de important să se înțeleagă clar mecanismele moleculare ale rezistenței la antibiotice a bacteriilor. Toate laboratoarele trebuie să pună în aplicare un sistem de calitate eficient de monitorizare a rezistenței antimicrobiene.

O victorie în bătălia cu bacteriile nu este ușor de obținut, mai ales că acești adversari au o evoluție de peste 3 milioane de ani, iar “abilitatea și diversitatea răspunsurilor la adversități este uluitoare și înspăimântătoare” [21].

Rezistența la antibiotice a microorganismelor implicate în patologia infecțioasă constituie o problemă multifactorială cu semnificație majoră pentru sănătatea publică și necesită o analiză complexă cu implementarea măsurilor specifice, la diferite niveluri [9, 15, 28, 29].

Presiunea de selecție exercitată de antibiotice asupra *Enterobacteriaceae* favorizează persistența tulpinilor care au capacitatea de a rezista la acțiunea mai multor antibiotice. Aceste populații bacteriene proliferază și răspândesc genele de rezistență la alte tulpini inițial sensibile. Genele de rezistență ale bacteriilor pot fi transferate orizontal la alte bacterii, prin intermediul elementelor genetice mobile precum sunt plasmidele, transpozonii și integronii [25, 26].

În consecință unele tulpini pot purta simultan mai multe gene de rezistență la antibiotice, manifestând fenomenul de multirezistență *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) [14, 39, 34, 40].

Producerea de către microorganisme a beta-lactamazelor este una dintre principalele mecanisme de rezistență la antibioticele beta-lactamice (penicilinele, cefalosporinele, cefamicinele și carbapenemele) la reprezentanții familiei *Enterobacteriaceae*. Aceste enzime hidrolizează inelul beta-lactam inactivând antibioticul [25, 27].

Literatura actuală de specialitate subliniază importanța stabilirii factorilor cauzali ai maladiilor infecțioase inclusiv infecțiile tractului urinar (ITU) și testării cu acuratețe a sensibilității la antibiotice a tulpinilor izolate. Conduita terapeutică adecvată necesită identificarea rapidă și corectă a tulpinilor rezistente la antibiotice [31, 43].

Infecțiile de tract urinar (ITU) cauzate de microorganismele rezistente la preparatele antimicrobiene reprezintă la moment problemă îngrijorătoare de sănătate publică, asociată pe tot globul cu morbidități ridicate [1, 5, 8, 21, 24, 29, 30, 35, 43].

ITU este definită de prezența microorganismelor în tractul urinar care în mod obișnuit este steril [55]. În baza rezultatele unor cercetători s-a estimat că în lume patotipul uropatogen de *E.coli* afectează 150 milioane de oameni pe an [10, 20, 44].

Frecvența ridicată, diversitatea etiologică, posibilitatea evoluției cronice, a recidivelor, instalarea unor complicații severe, dificultățile de terapie datorate rezistenței la antibiotice și costurile ridicate indică importanța în patologie a acestor infecții [4, 22, 48].

Clasificarea ITU: În funcție de localizarea ITU pot fi joase, când sunt afectate uretra și vezica urinară (cistita – inflamație a vezicii urinare; uretrita – infecția uretrei) și înalte, când sunt cuprinse și ureterele și rinichii (Pielonefrita - este inflamația bazinetului și a rinichiului, rezultată în urma unei infecții.) După simptomatologie, ITU pot fi asimptomatice - bacteriurie fără simptomatologie clinică și simptomatice – când apare bacteriurie însoțită de reacție inflamatorie (piurie) și manifestări clinice [10,11].

Epidemiologia: ITU este cea mai frecvent întâlnită infecție la toate vârstele, după infecțiile tractului respirator superior, variind foarte mult, în funcție de sexul și vârsta pacienților [5, 41]. Această infecție predomină la sexul feminin datorită unor particularități anatomice, hormonale și de comportament. La femei, proximitatea dintre anus și orificiul extern al uretrei facilitează accesul la uretră a bacteriilor intestinale cu proveniență rectală. În plus, uretra femeii, mai scurtă decât cea a bărbatului facilitează contaminarea vezicii de către bacterii. Astfel, anatomia sistemului urinar feminin crește în mod considerabil riscul apariției unei infecții. Femeile însărcinate datorate în special hipotoniei ureterale induse de progesteron și presiunii exercitate de uterul gravid asupra ureterelor. [2, 13, 16, 19, 23, 36, 42, 53]. Incidența ITU deasemenea, variază în funcție de vârstă, astfel: în primul an de viață, ITU sunt mai frecvente la băieți ca consecință a fimozelor și parafimozelor întâlnite la aceasta vârstă, apoi raportul tinde să se egalizeze în prima copilărie [7].

După care ulterior este dominat de sexul feminin, incidența crescând proporțional cu vârsta, fiind asociată cu activitatea sexuală și sarcina. Diferența dintre sexe dispare însă la vârstnici, prin creșterea prevalenței la bărbați, datorită afecțiunilor prostatei [29, 41].

Actualmente se constată o rată crescută a rezistenței la antibiotice atât în infecțiile urinare asociate îngrijirilor medicale cât și în cele comunitare. Infecțiile urinare comunitare sunt infecțiile ce se dezvoltă în condiții de ambulatoriu, iar cele intraspitalicești se dezvoltă peste 48 de ore de aflare a pacientului în staționarul unei instituții medicale. Consumul de antibiotice în spital este recunoscut ca un factor important în selectarea tulpinilor rezistente la antibiotice. În SUA 7 mln de vizite la medic sunt soldate cu ITU din care 2 mln sunt bolnavii cu cistită. Aproximativ 15% din antibioticele prescrise ambulatoriu (în sumă de 1 mlrd de dolari) sunt indicate în cazul ITU. Mai mult de 40% din infecțiile intraspitalicești le revine ITU, și sunt cauzate de manipulările ce țin de cateterizarea vezicii urinare [17, 31, 38, 47].

Etiologia. Factori determinanți: Studiile de specialitate atestă majorarea ponderii microorganismelor condiționat patogene în declanșarea infecțiilor nespecifice ale tractusului urinar. O mare importanță se atribuie factorului bacterian în apariția și declanșarea pielonefritei, cistitei, uretritei și altor uroinfecții [33].

Din punct de vedere al etiologiei în ITU sunt implicate diferite microorganisme, inclusiv virusurile sau fungii, bacteriile sunt prevalente și sunt responsabile de 95% din ITU, pe prim plan bacteriile gram negative în proporție de 60-70%, reprezentate de: *Escherichia coli* ~ 80% din aceste infecții., *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter* spp., *Chlamydia* spp.. Mai rar (în proporție de 15-20%) se întâlnesc ITU produse de bacterii Gram pozitive: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, de asociații microbiene sau de alți agenți: micelii (*Candida* spp.), protozoare [4, 8, 37, 55].

Factori favorizanți din partea bacteriei: *E. coli* dispune de factori de virulență specifici, capabili să producă colonizarea uroepiteliului și să inducă inflamația uretrei, reprezentati de factori de aderență. Bacteriile adera la uroepiteliu prin intermediul unor fimbrii/pili (ceea ce le oferă rezistență la fluxul urinar) sau prin intermediul unor molecule(adezine) localizate în fimbrii. *E. coli* posedă fimbrii (P, C) capabile să recunoască și să se atașeze de un receptor specific existent în uroepiteliu. Colicin V- plasmida - codifică sistemul de captare a Fe, multe bacterii necesită Fe pentru dezvoltare și metabolism. Ureaza (*Proteus*) descompune ureea în CO₂ și amoniac ce este toxic pentru rinichi și favorizează litiaza fosfatică. Factori de penetranță ; datorita lor, *E.coli* poate penetra și supraviețui în uroteliu și celulele imunocompetente(macrofage); odată intrată în macrofage(posibil 8-10 zile) rezistă la acțiunea antibioticului, iar la oprirea tratamentului poate ulterior reiniția o nouă infecție. [15, 44].

Factori favorizanți din partea organismului gazdă: factori care țin de aparatul renourinar; anomalii anatomice; dismicrobismul, disfuncțiile vezicale (golirea incompletă a rezidului vezical cu staza urinei favorizează ulterior multiplicare germenilor cu dezvoltarea ITU); factori imunologici;boli sistemice; litiaza renala; constipația; alte. [49, 50].

Patogeneza: Cel mai frecvent microorganismele care cauzează infecțiile tractului urinar pătrund în vezica urinară, de regulă, prin uretră. Mai puțin frecvent dar totuși, infecția se poate produce și prin intermediul sângelui sau al limfei. Se consideră că bacteriile se transmit, de obicei, în uretră din intestin, cu un risc mai mare la femei din cauza anatomiei acestora. După ce pătrund în vezica urinară, *E. coli* se pot atașa de peretele vezicii urinare și pot forma un biofilm care rezistă reacției imunitare a organismului[11].

Mecanismele rezistenței *Escherichia coli* la antibiotice: Rezistența la antibiotice a *Escherichia coli* reprezintă capacitatea acestui microorganism de a supraviețui în prezența preparatelor antibacteriene. Ea poate fi naturală sau dobândită. Rezistența bacteriană dobândită se poate manifesta genetic (genotipic) sau fenotipic. Rezistența genetică:- cromozomială, apare ca urmare a unor mutații în secvența nucleotidelor cromozomului bacterian, care determină sinteza de proteine sau alte macromolecule, diferite de structurile chimice inițiale, astfel încât

acțiunea antibioticului nu se mai poate realiza. *Mecanisme*: modificarea țintei moleculare; diminuarea permeabilității membranare; rezistență transferabilă prin sisteme de transfer genetic [26, 51, 52].

Rezistența *Escherichia coli* la antibiotice poate fi obținută prin transferul orizontal al genei de rezistență, prin transformare sau prin vectori. Transferul orizontal al genei joacă un rol important în evoluția bacteriei. Cele mai importante transportoare pentru transferul genelor rezistenței de la o bacterie la alta sunt plasmidele, transpozonii și integronii. *Mecanisme*: inactivarea enzimatică, modificarea țintei, substituția sau supraproducția țintei, alterarea căii metabolice, reducerea acumulării antibioticului în bacterie prin scăderea permeabilității la antibiotic sau efluxul excesiv al antibioticului din celula bacteriană [46].

Rezistența bacteriană fenotipică se manifestă atunci când bacteria nu poate să mai fie influențată de acțiunea preparatului antibacterian. În momentul când o populație bacteriană este în creștere exponențială și este apoi expusă la concentrații bactericide de antibiotic, ne-am aștepta ca această populație să scadă până când toate bacteriile sunt moarte. Cu toate acestea, s-a demonstrat faptul că o mică parte a populației rămâne adesea în viață, acest fenomen fiind numit toleranță[32].

Unii cercetători subliniază importanța relației între formarea biofilmului, factori de urovirulență și rezistență la antibiotice. Biofilmul bacterian înzestrează bacteria cu unele avantaje, ca achiziția toleranței la antibiotic, modificarea expresiei unor factori de virulență și creșterea rezistenței împotriva fagocitozei și a altor factori de rezistență la mecanismele de apărare ale organismului [45].

Mecanismul rezistenței Escherichia coli uropatogene la antibiotice beta-lactamice. Rezistența la antibioticele beta-lactamice este înscrisă în codul genetic al bacteriei, dobândirea acesteia producându-se prin mutație sau prin achiziționare de material genetic. În determinarea rezistenței *E.coli* la beta-lactamine sunt implicate patru mecanisme biochimice: remodelarea proteinelor de legare a penicilinelor (PBP - penicillin-binding proteins - carboxipeptidaze, transglicozilaze, transpeptidaze), interferând cu acțiunea lor pe sinteza peretelui bacterian; efluxul activ al beta-lactamilor, prin recunoașterea lor de către proteinele de transport bacterian cu pomparea efectivă a acestora din celulă; alterarea accesului antibioticului la locul de acțiune prin modificarea [14, 40].

Inactivarea beta-lactaminelor de către beta-lactamaze este, în prezent, mecanismul cel mai frecvent întâlnit. Aceste enzime scindează nucleul beta-lactamic, producând inactivarea antibioticului. Ele pot fi inductibile, secretate numai în prezența beta-lactaminelor, sau constitutive, produse permanent chiar și în absența substratului. Beta-lactamazele au fost evidențiate atât la bacteriile gram-negative pot fi inhibitate în grade diferite de inhibitorii de beta-lactamază, cum ar fi acidul clavulanic și sulbactamul [18, 39].

Creșterea vertiginoasă a rezistenței tulpinilor de *Enterobacteriaceae* impune necesitatea utilizării tehnicilor rapide și specifice de biologie moleculară în studierea și elucidarea mecanismelor de rezistență. Majoritatea studiilor științifice contemporane sunt axate pe implementarea testelor de biologie moleculară care completează metodele fenotipice clasice. Diagnosticul molecular reprezintă o componentă importantă în ansamblul metodelor actuale de investigație, având un rol esențial în stabilirea etiologiei infecțiilor severe inclusiv ITU, și/sau a infecțiilor determinate de microorganisme rezistente la antimicrobiene [6].

Contribuția laboratorului în diagnosticul și monitorizarea terapiei în ITU este deosebit de importantă, de aceea se caută permanent îmbunătățirea metodelor utilizate. Colaborarea dintre medicul clinician și medicul bacteriolog asigură abordarea corectă a unui bolnav cu ITU. Dificultățile terapeutice apar mai des în cazul infecțiilor determinate de tulpini producătoare de ESBL (Extended Spectrul Beta Lactamases) [34, 47].

Monitorizarea rezistenței la antibiotice a microorganismelor implicate în patologia infecțioasă inclusiv ITU, furnizează o serie de date importante necesare medicului în diagnosticul și aplicarea unei strategii eficiente în tratament al acestor infecții, din punct de

vedere al balanței cost/eficiența. Iar, monitorizarea genotipică a marcherilor de rezistență la antibiotice în populația umană reprezintă un element constitutiv a unui sistem național de supraveghere a fenomenului de rezistență antimicrobiană, care urmează să fie implementat în Republica Moldova ca parte componentă a supravegherii de stat a sănătății publice [12].

Concluzii

1. Prin frecvența înaltă, consecințele medicale și economice considerabile tulpinile bacteriene rezistente implicate în etiologia infecțiilor urinare, necesită a fi menținute în atenția studiilor microbiologice
2. Studiile existente relevă că, aspectele prioritare de cercetare în microbiologia clinică la ora actuală este rezistența dobândită a bacteriilor la antibiotice
3. Diminuarea impactului social al fenomenului de rezistență la preparatele antibacteriene este posibilă prin studierea și elucidarea mecanismelor de rezistență bacteriană și optimizarea consumului necontrolat de preparate antibacteriene.
4. Datele literaturii relevă o prevalență și incidența a ITU mai ridicată la femei, datorită prezenței unor particularități anatomice, hormonale și de comportament.
5. În contextul celor expuse este foarte important existența unui sistem de monitorizare și supraveghere de laborator a microorganismelor rezistente la antibiotice. Funcționarea bună a acestui sistem permite colectarea datelor fiabile și comparabile privind sensibilitatea agenților microbieni la antibiotice, preîntâmpină răspândirea microorganismelor rezistente în colectivități.

Bibliografie

1. Истомина А., и др. Инфекция мочевыводящих путей — современный взгляд на проблему В: Уральский медицинский журнал. 2008, Т. 54, № 14, С. 50-54.
2. Кисина В., Забиров К. И., Урогенитальные инфекции у женщин: Клиника, диагностика, лечение. Из. МИА 2005, 280 с.
3. Лабинская А. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований, Москва, 2005, 600с.
4. Почерников Д., и др. Этиология и частота встречаемости инфекций мочевыводящих путей в урологической клинике ИВГМА. В: Вестник Ивановской медицинской академии. — 2009, Т. 14, № 1, С. 37-40.
5. Рафальский В., и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. В: Урология. 2006 (5): p. 34–37.
6. Эйдельштейн М. Бета-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования В: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001, Т. 3, № 3, с. 223-242.
7. Эрман М. В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. Справочное руководство. СПб: Специальная литература, 1997. С. 216–253
8. Akram M., Shahid M., Khan A.U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. In: Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2007. Vol. 6, № 4., p. 372-378.
9. Antimicrobial (Drug) Resistance. <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/Pages/default.aspx> (vizitat 14.06.2013).
10. Betty A. et al. Infections of the urinary tract. in Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. In: Mosby, USA, twelfth edition. 2007, 57, p. 842-855.
11. Buiuc D, Negut M. Diagnosticul de laborator al infectiilor tractusului urinar. În: "Tratat de microbiologie clinica" Editia a II-a. 2008, 14, p. 255-277.

12. Burduniuc O., Cojocar R., Roşcin Iu., Spînu C. Markeri moleculari de rezistență la antibiotice a tulpinilor de *Escherichia coli*, izolate din infecții urinare. În: Sănătate Publică Economie și Management în Medicină, Chişinău 2012, nr.2 (41) p. 73-74.
13. Calbo E., et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. In: J Antimicrob Chemother 2006, 57 (4), p.780-783.
14. Canton R., Coque T. The CTX-M -lactamase pandemic. In: Curr. Opin. Microbiol. 2006; 9: 466-475. Hung C., et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. In: Mol Microbiol.2002; 44, p. 903-915.
15. Cosgrove S., Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. In: Clin Infect Dis. 2003 Jun 1; 36(11), p. 1433-1440.
16. Cunningham F. G., Morris G. B., Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. In: Obstet Gynecol. 1973; 42, p. 112–114.
17. Davey P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: Cochrane Database Syst Rev. 2005 (4), p. 123-129.
18. Einhorn A. Extended-Spectrum Beta-lactamases: Frequency, Risk Factors and Outcomes. In: Pharmacotherapy Publications, 2002, 22(1) p.14-20.
19. Eryilmaz M., et al -Antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates. In: Tropical Journal of Pharmaceutical Research, vol. 9, issue 2, 2010, p. 205-209.
20. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costsp Am J Med. 2002; 113, p. 5-13.
21. Filipiuc S. Monitorizarea incidenței infecției gonococice și cunoașterea profilului rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Neisseria gonorrhoeae* circulante pe teritoriul județului Suceava. Teză de dr. în medicină. Iași, 2011. 61 p.
22. Gales A., et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998) In: J Antimicrob Chemother. 2000; 45, p. 295–303.
23. Gilstrap L. C. et al. Renal infection and pregnancy outcome In: Am J Obstet Gynecol. 1981; 141, p. 709 -716
24. Grude N., et al. A comparison of phylogenetic group, virulence factors and antibiotic resistance in Russian and Norwegian isolates of *Escherichia coli* from urinary tract infection In: Clin Microbiol Infect. 2007. 13 (2), p. 208–211.
25. Hawkey P. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. In: BMJ 1998, p. 657-660
26. Heinemann J. How antibiotics cause antibiotic resistance. In: Drug Discov Today, 1999, p. 72-79.
27. Jacoby G., Munoz-Price L. The new beta-lactamases. N. Engl. J. Med. 2005, Jan, p.380-391.
28. Kronvall G. Antimicrobial resistance 1979-2009 Karolinska hospital, Sweden: normalized resistance interpretation during a 30-year follow-up on Staphylococcus aureus, Escherichia coli resistance development. In: Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica, vol. 11, issue 9, 2010, p. 621- 639.
29. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project In: Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, vol. 51, no. 1, p. 69-76.
30. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. In: J Urol. 2002; 168, p. 1720–1722.
31. Maringhini S., et al. Controversies in the antimicrobial treatment of urinary tract infections In: J Chemother. 2006, May; 18 Spec no 3, p. 16–20.
32. Marcusson L. Resistance to Fluoroquinolones in *Escherichia coli*: Prevention, Genetics and Fitness Costs. In: Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala, 2007, p.453-462.
33. Maggs R. Urinary tract infection. In: Nurs. Stand. 2007 Jul 18-24; 21(45), p. 55-63

34. Marijan T., et al. Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urine of nonhospitalized patients in the Zagreb region, In: Medicinski Glasnik, vol. 7, issue 1, 2010, p. 46-53.
35. Mohammed A., et al. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J.N.M.C. Hospital Aligarh, India. In: Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007, p. 6-14.
36. Moreno E., et al. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. In: J. Clin. Microbiol. 2008, vol. 46, no. 8, p. 2529-2534.
37. Nicolle L. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis". Urol Clin North Am **35** (1), p.1–12.
38. Nicolle L., et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults In: Clin Infect Dis. 2005; 4, p. 643–654.
39. Paterson D., Bonomo R. Extended-Spectrum beta - Lactamases: a Clinical Update. In: Clinical Microbiology Revie Clinical Microbiology Reviews, 2005, s, 2005,1894, p. 657-686;
40. Pitout J., et al. Molecular characteristics of extended - spectrum beta-lactamase - producing *Escherichia coli* isolates causing bacteremia in the Calgary Health Region from 2000 to 2007: emergence of clone ST131 as a cause of community-acquired infections. In: Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(7), p. 2846-2851.
41. Safar F., et al. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. In: International Journal of Infectious Diseases.2009; 13, p. 140-144.
42. Salyers, A. et al. Bacterial pathogenesis, a molecular approach. 2002. Washington DC. ASM Press. Gilstrap L. C. et al. Renal infection and pregnancy outcome. In: Am J Obstet Gynecol. 1981; 141, p. 709-723
43. Schito G., et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. In: Int J Antimicrob Agents, 2009. 34 (5): p. 407–413.
44. Stamm W. The epidemiology of urinary tract infections: Risks factors reconsidered. Inter Sci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1999; 39, p 769-786.
45. Strahilevitz J., et al. Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat. In: Clin. Microbiol. Rev. 2009, 22(4) , p 664-670
46. Tenover F. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. In: Am J Med. 2006, vol. 1, p. 3-10.
47. Tena D., et al - Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from communitydiagnosed urinary tract infections during the period 2003-2007. Multicentre study in Castilla la Mancha (Spain), In: Revista Espaniola de Quimioterapia, vol. 23, issue 1, 2010, p. 36-42.
48. Ullah F., et al. Antibiotic susceptibility pattern and ESBL prevalence in nosocomial *Escherichia coli* from urinarytract infections in Pakistan In: African Journal of biotechnology, vol. 8, issue 16, 2009, p. 3921-3926.
49. Wagenlehner F., et al. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. Int. In: J Antimicrob Agents 2007, p. 64-69
50. Wagenlehner F., et al Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. In: J Antimicrob Agents 2007, p. 64-69.
51. Woodford N., et al. The emergence of antibiotic resistance by mutation. In: Clin Microbiol Infect, 2007, vol. 13, no. 1, p. 5-18.
52. Woodford N et al. Molecular epidemiology of multi resistant *Escherichia coli* isolates from community onset urinary tract infections in Cornwall, England. In: J Antimicrob Chemother. 2007; 59(1), p.106-109.

53. Wright et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. In: Canadian Family Physician. 1993; 48, p 58–60.
54. Zaki S. Advances in management of urinary tract infections. In: Indian J. Pediatr. 2010. Vol. 77, № 2, p. 221-228.
55. Zorc J., et al. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. In: Clinical microbiology reviews. 2005, 18(2), p.417- 422.

EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN CU AZITHROMYCIN ÎN INFECȚIA URINARĂ CU *UREAPLASMA UREALYTICUM*

¹Corneliu Rotaru, ²Natalia Florea, ²Greta Bălan, ²Marin Iuțiș

¹ secția Urologie al SCAMU

² Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie USMF ”N.Testemitanu”

Summary

Antibacterial efficacy of azithromycin with ureaplasma urealyticum in urinari infection

In the study participated the patients, suffered of urinary infection with ureaplasma urealyticum. Aim of our study was to appreciate clinical manifestations, and determination of the efficiency of antibacterial treatment with Azithromycin in urinary disease. The treatment with Azithromycin shows benefits in urinary manifestations, decreasing the levels of specific Mycoplasma immunoglobulins and positive dynamics in humoral immunity.

Rezumat

În cadrul studiului au participat pacienți, care au fost diagnosticați cu infecții urinare provocate de *Ureaplasma urealyticum*. Scopul studiului a fost de a aprecia manifestările clinice, și de a determina eficiența tratamentului antibacterian cu azitromicină în patologia urinară. Tratamentul cu azitromicină a condus la îmbunătățirea stării pacienților, scăderea nivelului de imunoglobuline specifice și dinamică pozitivă în imunitatea umorală.

Actualitatea

În prezent, micoplasmele sunt atribuite către microorganismele oportuniste. Numai *Mycoplasma genitalium* este considerată ca agent patogen care poate provoca la bărbași uretrită, epididimită, iar la femei - cervicită, vaginită, boli inflamatorii ale organelor pelviene și patologii ale sarcinii.

Frecvența de izolare a *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum* variază foarte mult, constituind de la 10% până la 50%. Aceste microorganisme sunt frecvent detectate la persoanele sănătoase și, în calitate de agenți patogeni oportuniști, pot coloniza în mod normal organele sistemului urogenital.

Mycoplasma hominis, *Mycoplasma genitalium* și *Ureaplasma urealyticum* pot fi contractate prin mai multe moduri:

- prin contact sexual;
- transmiterea infecției de la mamă la făt, transplacentar sau infectate la naștere;
- transplant de organe;
- indirect (la femei, în special fete, prin obiecte de utilizare de zi cu zi).

Utilizarea macrolidelor contemporane în infecțiile cu microorganisme atipice contribuie prin caracteristicile sale farmacologice la acțiunea asupra tuturor verigilor procesului patologic. Azitromicina posedă proprietăți imunomodulatoare prin stimularea degranulării neutrofilelor reducerea migrării transendoteliale a neutrofilelor, eozinofilelor, monocitelor, activarea clearance-ului mucociliar. Recent au fost demonstrate și proprietățile antiinflamatoare ale azitromicinei, IL-8, TNF- α . Micșorarea reacțiilor inflamatorii pe fondalul medicației cu