

În anul 2023, analiza sensibilității la antimicrobiene a bacililor gram-negativi și a cocilor gram-pozitivi, pe perioada anului **2023** a evidențiat o creștere semnificativă a rezistenței la antimicrobiene a microorganismelor monitorizate în cadrul Sistemului Național de Supraveghere Epidemiologică a Rezistenței la Antimicrobiene (SNSE RAM).

În acest context, au fost izolate și raportate din sânge și LCR un total de 499 tulpini, dintre care: *E. coli* - 68 (13,63%), *K. pneumoniae* - 190 (38,08%), *Acinetobacter* spp. - 62 (12,42%), *P. aeruginosa* - 37 (7,41%), *Salmonella* spp. - 3 (0,6%), *Staphylococcus aureus* - 79 (15,83%), *Streptococcus pneumoniae* - 4 (0,8%), *Enterococcus faecalis* - 39 (7,82%), *Enterococcus faecium* - 17 (3,41%).

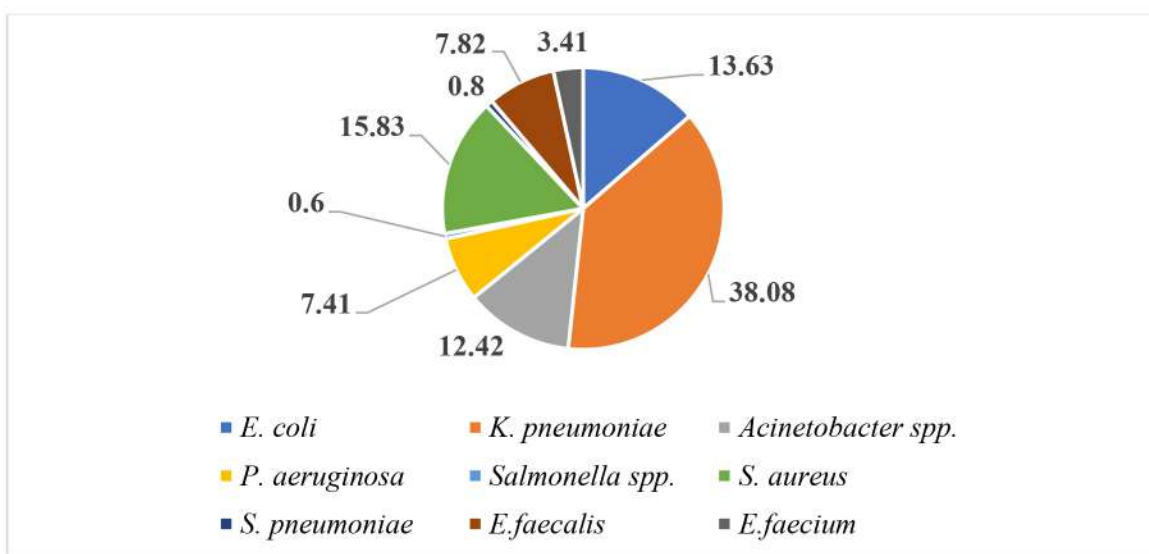


Figura 1. Pondere microorganismelor identificate în infecții invazive în anul 2023, (%)

Analiza sensibilității la antimicrobiene a bacililor gram-negativi izolați din sânge și LCR în anul 2023 a evidențiat o prevalență crescută a rezistenței la antibiotice. În cazul speciei *E. coli*, din 68 cele tulpini testate, 53 (77,94%) au manifestat rezistență la aminopeniciline (ampicilină / amoxicilină), reprezentând o scădere față de anul precedent (83,78%), dar similară cu cel din 2021 (73,33%). Pentru rezistența la amoxicilină - acid clavulanic, din cele 68 tulpini testate - 26 (38,24%) au fost rezistente, înregistrând o ușoară scădere față de anul anterior (42,22%), dar semnificativ mai mică decât în perioadele anterioare (2021 – 50,0%). Rezistența la piperacilin-tazobactam, a înregistrat o ușoară creștere în 2023 - 12 din totalul de 68 total (17,65%) comparativ cu anul precedent (16,22%), dar o reducere semnificativă față de 2021 (64,29%).

În același timp, 41 din 68 izolate (60,29%) au prezentat rezistență la cefalosporinele de generația a III-a (cefotaxim / ceftriaxon / ceftazidim), evidențiind o tendință de stagnare în comparație cu anii precedenți (2022 - 63,89%, 2021 – 66,67%). Rezistența *E. coli* la cefalosporine GIV (cefepim) a fost observată în 21 din 60 tulpini testate (35,0%), înregistrând o

scădere în comparație cu anii precedenți (2022 - 48,00%, 2021 – 64,29%). Ponderea tulpinilor netestate fiind de până la 30%, ceea ce facilitează interpretarea datelor. În anul 2023, rezistența la carbapeneme (imipenem / meropenem) a fost redusă - 2 tulpini din 68 testate (2,94%).

În contrast, în anul 2022 nu s-au înregistrat tulpini rezistente la carbapeneme, la fel ca și în 2020, iar în 2021 rezistența la carbapeneme a *E.coli* a constituit 6,67%. Rezistența la ertapenem în 2023 a fost identificată la 4 tulpini din 68 testate (5,88%), în 2022 nici o tulpină nu a prezentat rezistență la ertapenem, iar în anul 2021 rezistența a fost 13,33%. Se observă o variație în tendința de rezistență la aminoglicozide (gentamicină / tobramicină) - 26 din cele 68 tulpini (38,24%), în comparație cu anii precedenți (2022 – 27,03%, 2021 – 46,67%). Rezistența la amicacină a fost identificată la 10 din cele 68 tulpini (14,71%), prezentând o variație față de anii precedenți (2022 – 11,43%, 2021 – 28,57%). Rezistența la fluorchinolone este una înaltă la tulpinile de *E. coli* – 39 din cele 68 tulpini (57,35%), comparabilă cu 2022 – 56,76% și evidențiind o tendință ușoară de reducere față de anul 2021 – 60,0%.

Rezistență combinată la cefalosporine de generația III-a, fluorchinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *E. coli* izolate în anul 2023 a fost înregistrată la 22 din totalul de 68 tulpini (32,35%). Acest procent reprezintă o creștere față de anul 2022 – 25,0% și este mai redus decât în 2021 – 40,0%.

Interpretarea acestor date subliniază persistența rezistenței la antibiotice în cazul tulpinilor de *E. coli*, cu o tendință de scădere lentă a rezistenței la unele clase de antibiotice, dar cu un nivel îngrijorător al rezistenței la altele (Figura 2).

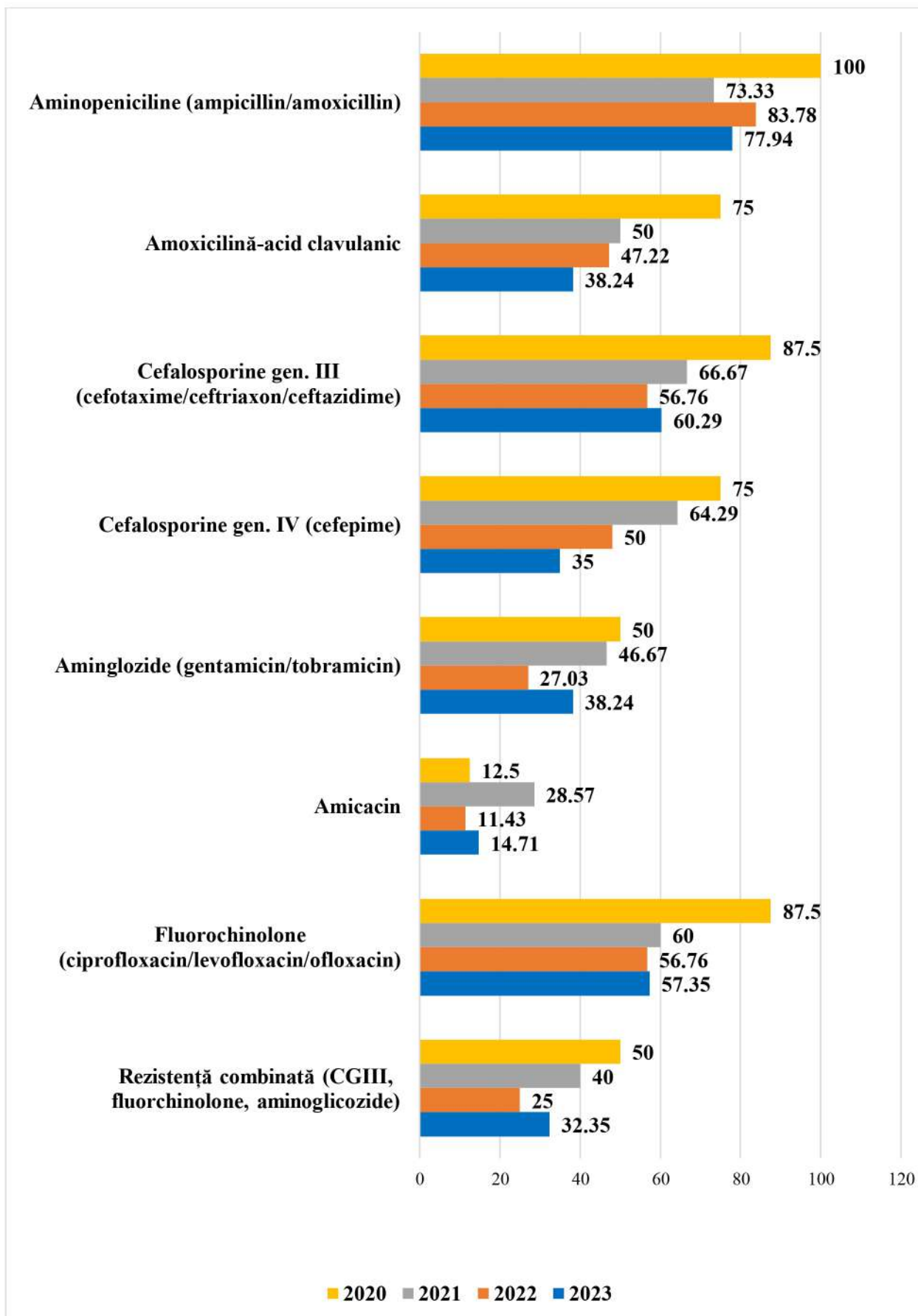


Figura 2. Ponderea rezistenței tulpinilor de *E.coli* izolate din sânge și LCR la preparatele antimicrobiene, (%)

În anul 2023, *K. pneumoniae* a evidențiat o rezistență crescută la peniciline. Dintre cele 190 tulpini testate, 173 (91,05%) au manifestat rezistență la amoxicilină-acid clavulanic, prezentând o ușoară scădere comparativ cu anul 2022 – 96,05% și 2021 - 94,34%.

O situație similară se întâlnește și în cazul rezistenței la piperacilin-tazobactam, unde 162 din cele 190 de tulpini (85,71%) au fost rezistente, cu o tendință descrescătoare în comparație cu anii precedenți: în 2022 - 93,42% și în 2021 – 99,07%. Rezistență semnificativă s-a observat și la clasele de cefalosporine de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim), unde 178 din cele 190 de tulpini (93,68%) au fost rezistente, fiind, de asemenea, mai scăzută decât în 2022 - 97,37% și în 2021 – 98,15%. În ceea ce privește, cefalosporinele de generația a IV-a (cefepim), 164 din cele 190 de tulpini (90,61%) au prezentat rezistență în 2023, în timp ce în 2022 – 94,74% și în 2021 – 96,19%, acești indici au fost mai mari.

Este extrem de îngrijorător faptul că 131 din cele 190 (68,95%) din cazuri *K. pneumoniae* prezintă rezistență la antibioticele de rezervă, precum carbapenemele (imipenem și meropenem), înregistrând o creștere în comparație cu anii precedenți: 2022 - 47,37% și 2021 – 60,19%. Deasemenea, rezistența la ertapenem a fost identificată la 148 din cele 190 izolate (79,14%), fiind mai ridicată decât în 2022 – 67,11%, dar mai scăzută decât în 2021 – 76,85%. Este important de menționat ca acest antibiotic este cel mai afectat în cazul producerii de carbapenemaze. Rezistența la fluorochinolone (ciprofloxacina / levofloxacina / ofloxacina) a fost observată în proporție de 91,58% fiind înregistrată la 174 din 190 tulpini, o valoare mai mică comparativ cu 2022 - 98,68% și 2021 – 99,07%. *K. pneumoniae* a prezentat rezistență la aminoglicozide (gentamicina / tobramicina) în 169 (88,95%) cazuri din cele 190, mai puțin decât în anii precedenți: 2022 - 94,74% și 2021 – 96,30%, iar la ampicacina – 128 din 190 (67,72%), variind comparativ cu anii precedenți: 2022 - 52,63% și 2021 – 64,81%.

Rezistența combinată la cefalosporine de generația III-a, fluorochinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate în anul curent a fost de 165 din cele 190 de tulpini (86,84%) o valoare mai mică comparativ cu anii precedenți 2022 – 94,74% și 2021 – 95,37%.

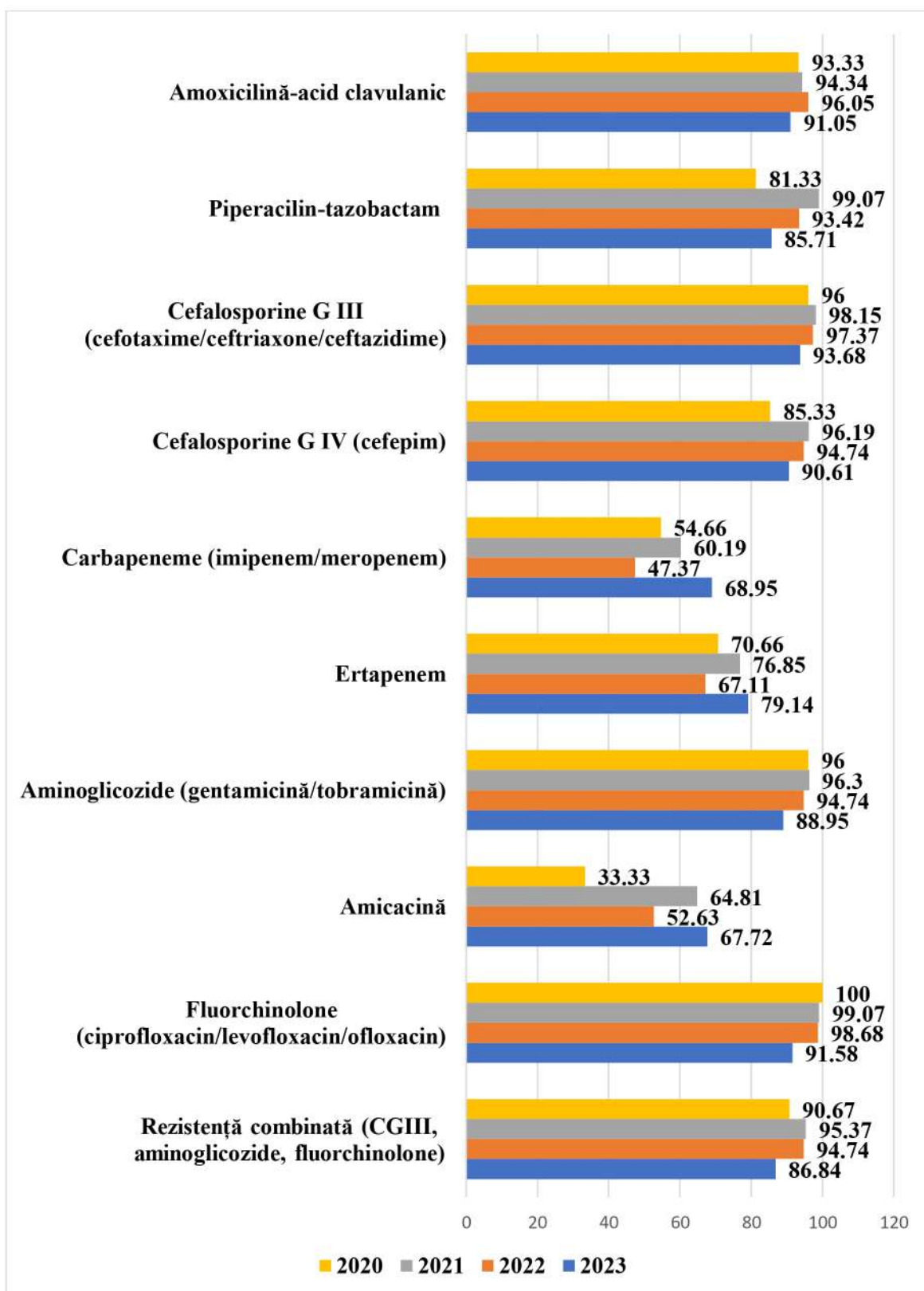


Figura 3. Ponderea rezistenței tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate din sânge și LCR la preparatele antimicrobiene, (%), în Republica Moldova

Rezultatele sensibilității la preparatele antimicrobiene a bacililor gram-negativi nefermentativi (*Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*), izolați din sânge și LCR în anul 2023, continuă să arate indici persistenți de rezistență.

Rezistența la peniciline (piperacilin-tazobactam) a tulpinilor de *P. aeruginosa* a fost înregistrată la 24 din cele 37 de tulpini (64,86%), înregistrând o creștere considerabilă în comparație cu anii precedenți: în 2022 - 33,33% și în 2021 – 64,0%. De asemenea, tulpinile de *P. aeruginosa* au prezentat rezistență în creștere a rezistenței la cefalosporine de generația a III-a (ceftazidime), astfel că 24 din cele 37 de tulpini testate(64,86%) au fost non-susceptibile, comparativ cu 2022 - 33,33% și 2021 – 65,38%. În plus, *P. aeruginosa* a prezentat o rezistență majorată la antimicrobienele de rezervă, precum carbapenemele (imipenem/meropenem), astfel încât 21 din cele 37 de tulpini (56,76%) au fost rezistente la aceste preparate, variind comparativ cu anii 2022 - 53,33% și 2021 – 69,23%. Rezistența la aminoglicozide (tobramicină) a fost, de asemenea, în creștere, cu 23 din cele 36 de tulpini (63,89%) manifestând rezistență, comparativ cu 2022 – 40,0% și 2021 – 75,0%. Rezistența la amicacină a fost în creștere, afectând 18 din cele 37 de tulpini (48,65%), în comparație cu 2022 – 26,67%, dar similar cu 2021 – 48,0%. Rezistența la fluorchinolone a fost atestată la 23 din 37 de tulpini (62,16%), variind în comparație cu anii precedenți: 2022 - 33,33%, 2021 – 65,38%.

Rezistența combinată la cel puțin trei grupuri de antimicrobiene (piperacilin-tazobactam, ceftazidime, carbapeneme, fluorchinolone și aminoglicozide) a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* în anul curent s-a înregistrat la 22 din cele 36 de izolate (61,98%), în scădere față de 2022, când această valoare a fost mai mică, respectiv 33,33%, iar în 2021, mai înaltă, respectiv 62,5%.

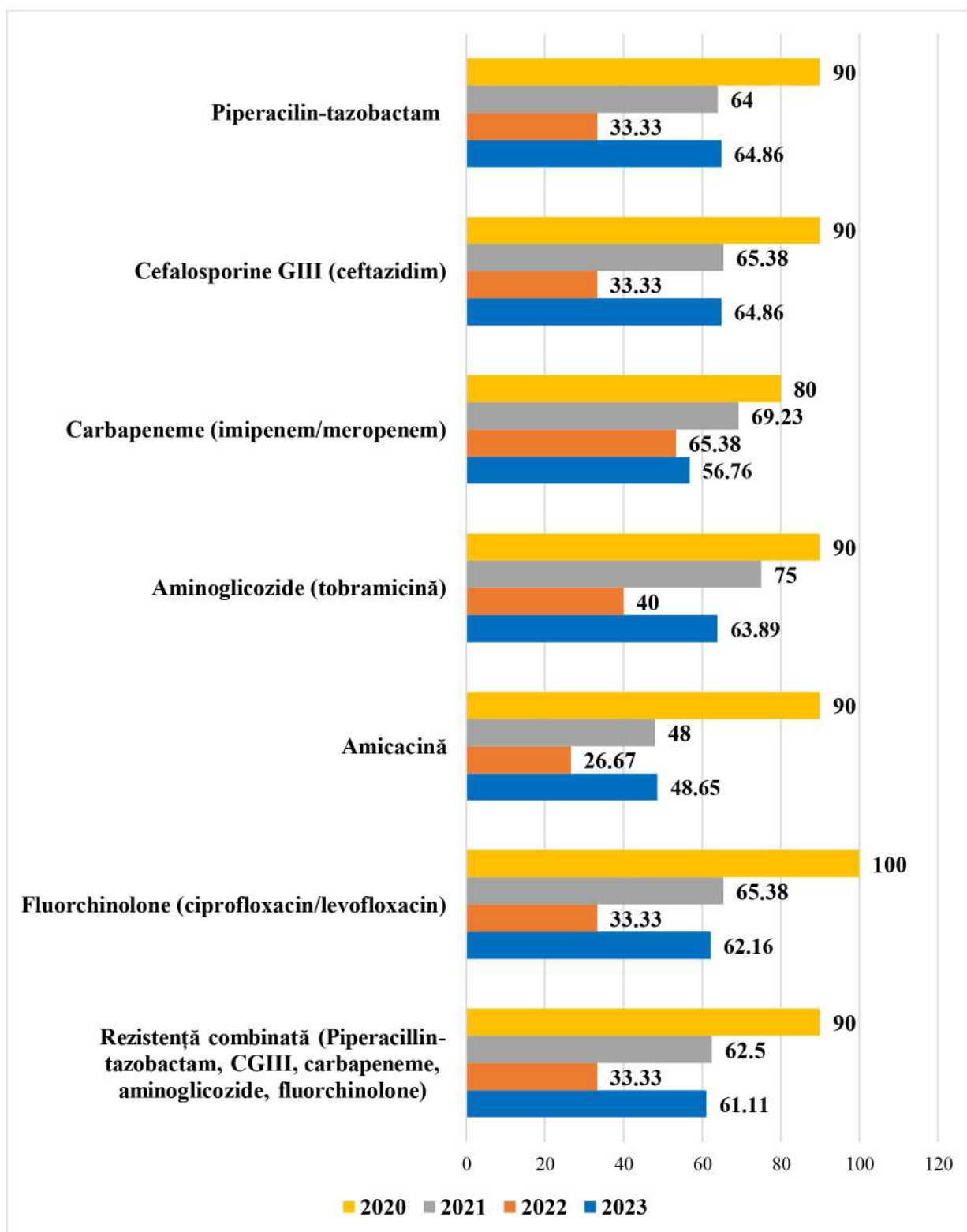


Figura 4. Ponderea rezistenței tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate din sânge și LCR la antimicrobiene, (%)

Tulpinile de *Acinetobacter baumannii* în 47 din totalul de 62 tulpini (75,81%) au fost rezistente la aminoglicozide, înregistrând o scădere în comparație cu anii precedenți: în 2022 - 95,12% și în 2021 - 96,77%. De asemenea, 53 din cele 62 de tulpini (85,48%) au fost rezistente la ampicilină, fiind, la fel fiind în scădere comparativ cu 2022 - 92,68% și 2021 - 90,16%. Din

totalul de 62 tulpini, 53 (85,48%) au prezentat rezistență la carbapeneme (imipenem / meropenem), întrucât observăm o reducere a acestor indicatori comparativ cu 2022 - 92,68% și 2021 - 95,16%. Rezistența la fluorchinolone a fost atestată la 61 din cele 62 de tulpini (98,39%), după trei ani consecutivi cu o rezistență totală.

Rezistența combinată la carbapeneme, fluorchinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *Acinetobacter* spp. în 2023 a fost înregistrată la 39 din cele 62 de tulpini (62,90%), reprezentând o scădere comparativ cu anii precedenți: în 2022 - 87,80% și în 2021 - 91,94%.

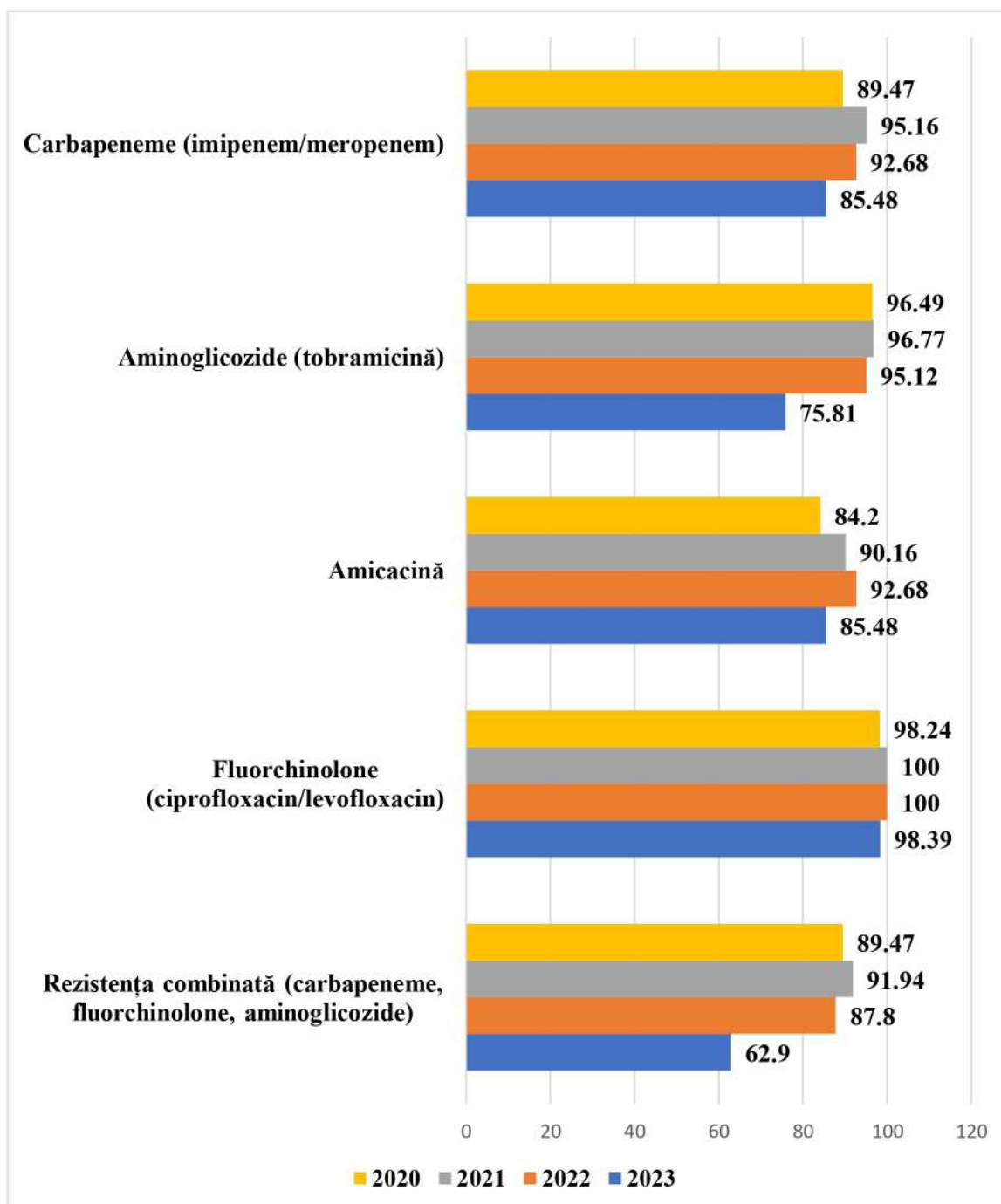


Figura 5. Ponderea rezistenței tulpinilor de *Acinetobacter* spp. izolate din sânge și LCR la antimicrobiene, (%)

Scăderea indicatorilor de rezistență a bacililor gram-negativi se datorează faptului că au fost raportate un număr mai mare de izolate, ceea ce a permis o analiză mai relevantă și reprezentativă.

În conformitate cu rezultatele testării sensibilității la antimicrobiene a **cocilor gram pozitivi** izolați din sânge și LCR pe perioada anului curent se atestă un nivel mediu al rezistenței, cu variații în funcție de grupele de preparate antimicrobiene.

Astfel, în 2023, din numărul total de microorganisme izolate din sânge și LCR (n=501), s-au identificat 79 de tulpini (15,77%) *Staphylococcus aureus*, 4 tulpini (0,80%) *Streptococcus pneumoniae*, 39 de tulpini (7,78%) *Enterococcus faecalis*, 17 de tulpini (3,39%), *Enterococcus faecium*, respectiv 139 de tulpini (27,74%) au fost coci gram-pozitivi.

Ponderea tulpinilor de *S. aureus* izolate din sânge și LCR rezistente la meticilină a constituit 15 din cele 79 de tulpini (18,99%), semnalând o creștere comparativ cu anul 2022 - 16,67% și 2021 - 6,67%. Au manifestat rezistență 7 tulpini din cele 79 testate (8,86%) la fluorochinolone (ciprofloxacina / levofloxacina / ofloxacina) în 2023, în timp ce în 2022 această valoare a fost de 11,11%, iar în 2021 nu s-a înregistrat rezistență la această grupă de preparate. Este promițător faptul că nici o tulpină nu a prezentat rezistență la glicopeptide (vancomicina) și rifampicin în anul 2023, iar în anul 2022 doar o singură tulpină a fost rezistentă la linezolid.

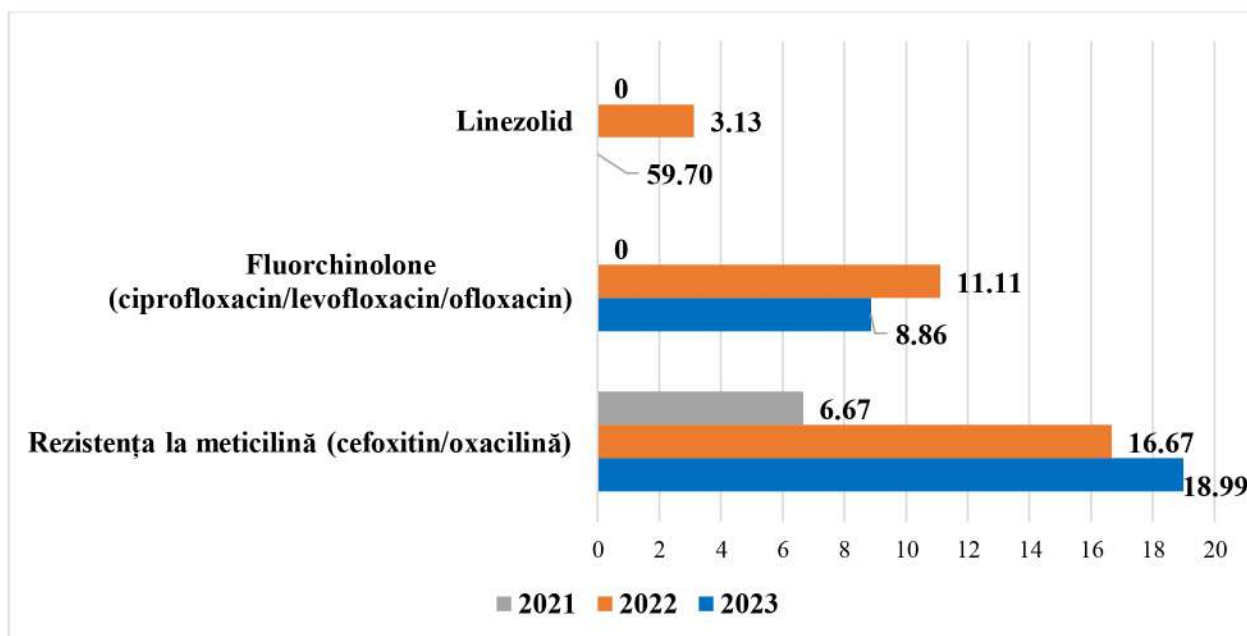


Figura 6. Ponderea rezistenței tulpinilor de *S. aureus* izolate din sânge și LCR la antimicrobiene, (%), în Republica Moldova

Rezistența tulpinilor de *S. aureus* la macrolide necesită a fi interpretată cu prudență, având în vedere că proporția tulpinilor netestate la aceste preparate antimicrobiene a fost mai

mare de 30%. Astfel, 5 tulpini din cele 56 testate (8,93%) au manifestat rezistență la la eritromicină, în comparație cu 13,64% înregistrată în 2022 și 20% în 2021, iar la clindamicină s-a observat rezistență la doar o tulpină din cele 56 testate (1,79%).

În conformitate cu standardele europene și studiile internaționale se subliniază precum că rezistența tulpinilor de *E. faecalis* la ampicilină / amoxicilină este extrem de rară. Astfel, conform perioadei analizate, tulpinile de *E. faecalis* s-au dovedit a fi sensibile la peniciline (ampicilin/amoxicilin).

În ceea ce privește aminoglicozidele, 17 din cele 39 de tulpini (43,59%) de *E. faecalis* au prezentat rezistență de nivel înalt la gentamicină (HLGR), înregistrând o tendință semnificativă de scădere comparativ cu 2022 - 55,56% și 2021 – 70,59%. Rezistența de nivel înalt la streptomycină (HLSR) și la aminoglicozide (HLAR) nu a putut fi raportată din cauza numărului mare de tulpini care nu au fost testate la aceste preparate (>30%), fiind confirmate doar în cazul a 5 tulpini cu HLAR.

Totodată, nu a fost confirmată nici o tulpină de *E. faecalis* rezistentă la vancomicină în 2023, la fel ca și în 2022, comparativ cu 2021 – 5 tulpini rezistente (88%), și respectiv, nici o tulpină rezistentă la linezolid pe perioada analizată. Conform rapoartelor internaționale, rezistența enterococilor la linezolid este rar raportată, dar dat fiind faptul răspândirii rezistenței în mod sporadic poate fi asociată cu expunerea prelungită la acest antibiotic.

E. faecium rezistent la peniciline (ampicilină / amoxicilină) este frecvent înregistrat atât la nivel european, cât și la noi în țară, astfel încât tulpinile de *E. faecium* testate în anul curent, la fel ca și în anii anteriori, au fost rezistente la ampicilină / amoxicilină în proporție de 100%.

Tulpinile de *E. faecium* au manifestat rezistență de nivel înalt la gentamicină (HLGR) în mai mult de jumătate de cazuri – 10 din 17 (58.82%), dar au prezentat o tendință vizibilă de scădere în comparație cu 2022 - 73,33% și 2021 – 78,95%. Rezistența de nivel înalt la streptomycină (HLSR) și la aminoglicozide (HLAR) nu a putut fi raportată din motivul numărului mare de izolate, care nu au fost testate la aceste preparate, fiind confirmate doar 2 tulpini cu HLAR. Este preocupant faptul că 7 tulpini din cele 17 testate (41,18%) de *E. faecium* s-au confirmat rezistente la vancomicină (VRE), cu o variație a rezistenței la acest preparat în anii precedenți: în 2022 - 53,33%, iar în 2021 – 31,58%. În anul 2023, similar cu anii precedenți nu s-a identificat nici o tulpină de *E. faecium* rezistentă la linezolid, ceea ce aliniază cu tendințe la nivel mondial.

Analizând datele referitoare la rezistența la antimicrobiene, cu accent pe tulpinile izolate din urină, au fost identificate un total de 2975 de tulpini, din care 2199 (73,92%) au fost identificate ca *E. coli* și 776 (26,08%) ca *K. pneumoniae*.

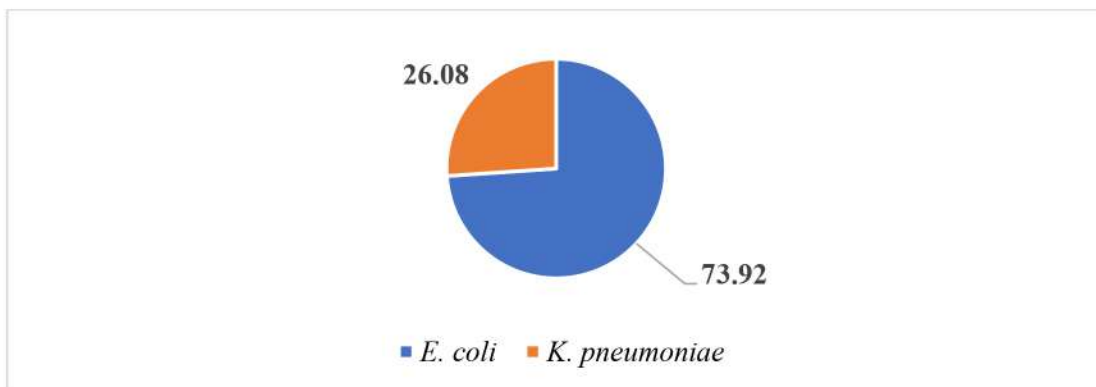


Figura 7. **Ponderea microorganismelor identificate în infecții urinare în anul 2023 (%)**

Tulpinile de *E. coli* au prezentat rezistență la peniciline, în special la ampicilină / amoxicilină, în 1147 (52,66%) din cele 2178 de tulpini testate. Acest lucru reprezintă o ușoară scădere în nivelul de rezistență comparativ cu anul precedent, 2022 - 53,16%, și cu 2021 - 53,90%. În ceea ce privește rezistența la amoxicilină - acid clavulanic, s-a înregistrat la 357 (16,78%) din cele 1227 de tulpini testate, fiind mai mică decât în anii precedenți - 2022 - 22,67% și 2021 - 25,69%. Totuși, acest procent de rezistență trebuie interpretat cu precauție, deoarece au fost testate mai puțin de 70% din izolate la acest preparat antimicrobian.

În 2023, rezistente la piperacilin-tazobactam au fost 136 (6,33%) din 2150 de tulpini testate, fiind mai redusă decât în 2022 - 8,06%, și prezentând o tendință considerabilă de descreștere în comparație cu 2021 - 17,39%. În ceea ce privește rezistența la cefalosporinele de generația a III-a, aceasta este la un nivel destul de înalt - 581 (26,47%) din 2195 de tulpini testate la cefotaxim, ceftriaxon și ceftazidim, și este în continuă creștere în comparație cu anii precedenți - 2022 - 22,67% și 2021 - 17,25%.

La cefalosporinele de generația a IV-a (cefepim), nivelul rezistenței a rămas constant în 2023, fiind prezentă la 194 tulpini (13,16%), însă trebuie menționat că au fost testate un număr mai mic de 70% dintre izolate (1474) la acest antibiotic, iar procentul trebuie interpretat cu precauție. În comparație cu anii precedenți, în 2022 procentul de rezistență a fost similar, tot 13,15%, în timp ce în 2021 acesta a fost mai mare, 16,85%. Pentru fluorchinolone (ciprofloxacină / levofloxacină / ofloxacină), rezistența a fost înregistrată la 605 (27,58%) din cele 2194 de tulpini testate în 2023, fiind în scădere față de anul precedent, când a fost de 32,40%, dar ușor mai ridicată decât în 2021, când a fost de 26,94%. În ceea ce privește aminoglicozidele (gentamicină / tobramicină), rezistența a scăzut semnificativ, fiind întâlnită la 333 (15,28%) din 2179 de izolate în 2023, comparativ cu 2022 - 24,54% și 2021 - 30,13%. De asemenea, rezistența la amicacină a fost detectată la 138 (6,78%) din 2034 de izolate testate, fiind în continuă descreștere: 2022 - 11,20% și 2021 - 9,95%. Îngrijorător este faptul că 32

(1,48%) din cele 2169 de tulpini de *E.coli* izolate din urină au prezentat rezistență la imipenem și meropenem în 2023, comparativ cu 0,64% în 2022 și 0,61% în 2021, valorile fiind mai reduse. Rezistența la ertapenem a crescut ușor în 2023, prezentă la 32 de tulpini (1,85%) raportată la 1726 de tulpini testate, dar rămâne în descreștere față de 2021, când a fost de 1,95%.

Multidrog-rezistența (rezistența combinată la cefalosporinele de generația a III-a, fluoroquinolone și aminoglicozide) la *E.coli* izolate din urină a fost reprezentată de 193 de tulpini (8,92%) din cele 2163 de tulpini testate în 2023, fiind în creștere față de 2022 - 8,01% și 2021 - 7,17%.

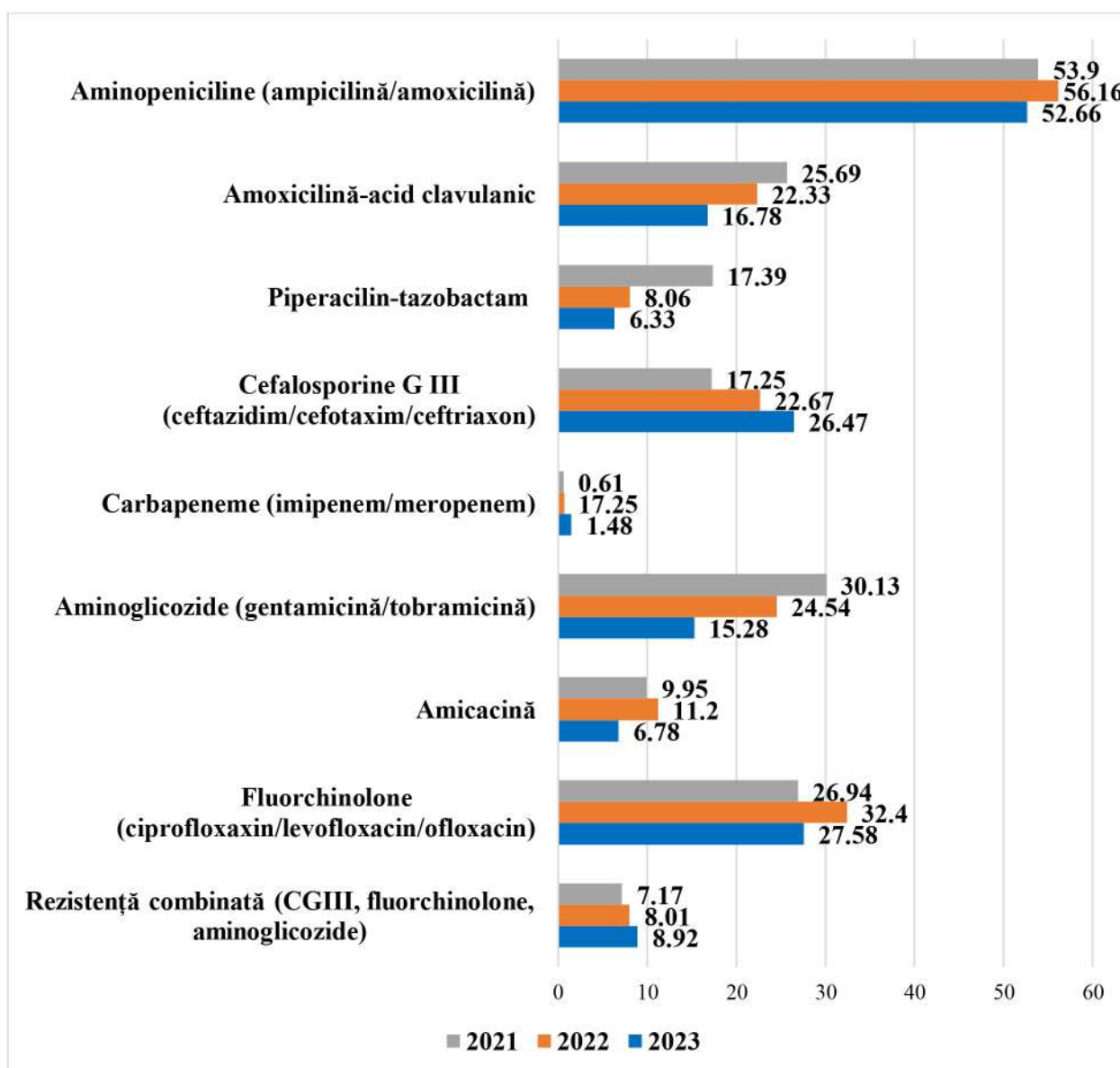


Figura 8. Ponderea rezistenței tulpinilor de *E. coli* izolate din urină la preparatele antimicrobiene, (%)

Tulpinile de *K. pneumoniae* izolate din urină prezintă o rezistență semnificativă la peniciline, în special la amoxicilină–acid clavulanic, ce reprezintă 454 de tulpini (58,81%) din cele 772 de izolate testate în 2023. Această rezistență este în scădere față de 2022 - 62,66% și 2021 - 60,65%. De menționat că *K. pneumoniae* este intrinsec rezistentă la ampicilină / amoxicilină. Rezistența la piperacilin-tazobactam a fost detectată la 136 (57,50%) din cele 767 de izolate testate, prezentând o scădere nesemnificativă față de 2022 - 62,45% și 2021 - 57,60%.

În ceea ce privește rezistența la cefalosporinele de generația a III-a (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon), s-a înregistrat la 495 (63,95%) din cele 774 de cazuri testate, fiind în descreștere comparativ cu 2022 - 66,03% și în creștere comparativ cu 2021 - 56,84%. Rata de rezistență la cefalosporinele de generația a IV-a (cefepime) a fost de 59,67% (392 din cele 656 de cazuri testate), fiind mai redusă față de anii precedenți: 2022 - 63,07%, 2021 - 62,46%.

Rezistența la fluoroquinolone (ciprofloxacina / levofloxacina / ofloxacina) a fost înregistrată în proporție de 67,83% (525 din cele 774 de izolate testate), variind între anii 2022 - 71,58% și 2021 - 62,27%.În ceea ce privește rezistența la aminoglicozide (tobramicina / gentamicina), aceasta a fost de 57,09% (439 din cele 769 de izolate testate), în descreștere față de anul 2022 - 60,43% și nesemnificativ față de 2021 - 57,41%. Rezistența la amicacină a reprezentat 36,52% (275 din cele 753 de tulpini testate), variind față de anii 2022 - 35,87% și 2021 - 31,03%. De menționat este faptul că, 30,83% din tulpinile de *K. pneumoniae* au prezentat rezistență la carbapeneme (imipenem/meropenem) în anul curent, fiind mai înaltă decât în anii precedenți: 2022 - 28,85%, 2021 - 23,28%. Rezistența la ertapenem a fost întâlnită la 49,41% (336 din cele 680 de tulpini testate), fiind în creștere comparativ cu 2022 - 48,03% și 2021 - 42,06%.

Multidrog-rezistența (rezistență combinată la cefalosporinele de generația a III-a, fluoroquinolone și aminoglicozide) a tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate din urină a fost de 52,26% (405 din cele 775 de tulpini testate) la toate aceste grupe de preparate, având o pondere mai mică comparativ cu anul precedent 2022 - 55,05%, dar în creștere față de 2021 - 45,67%.

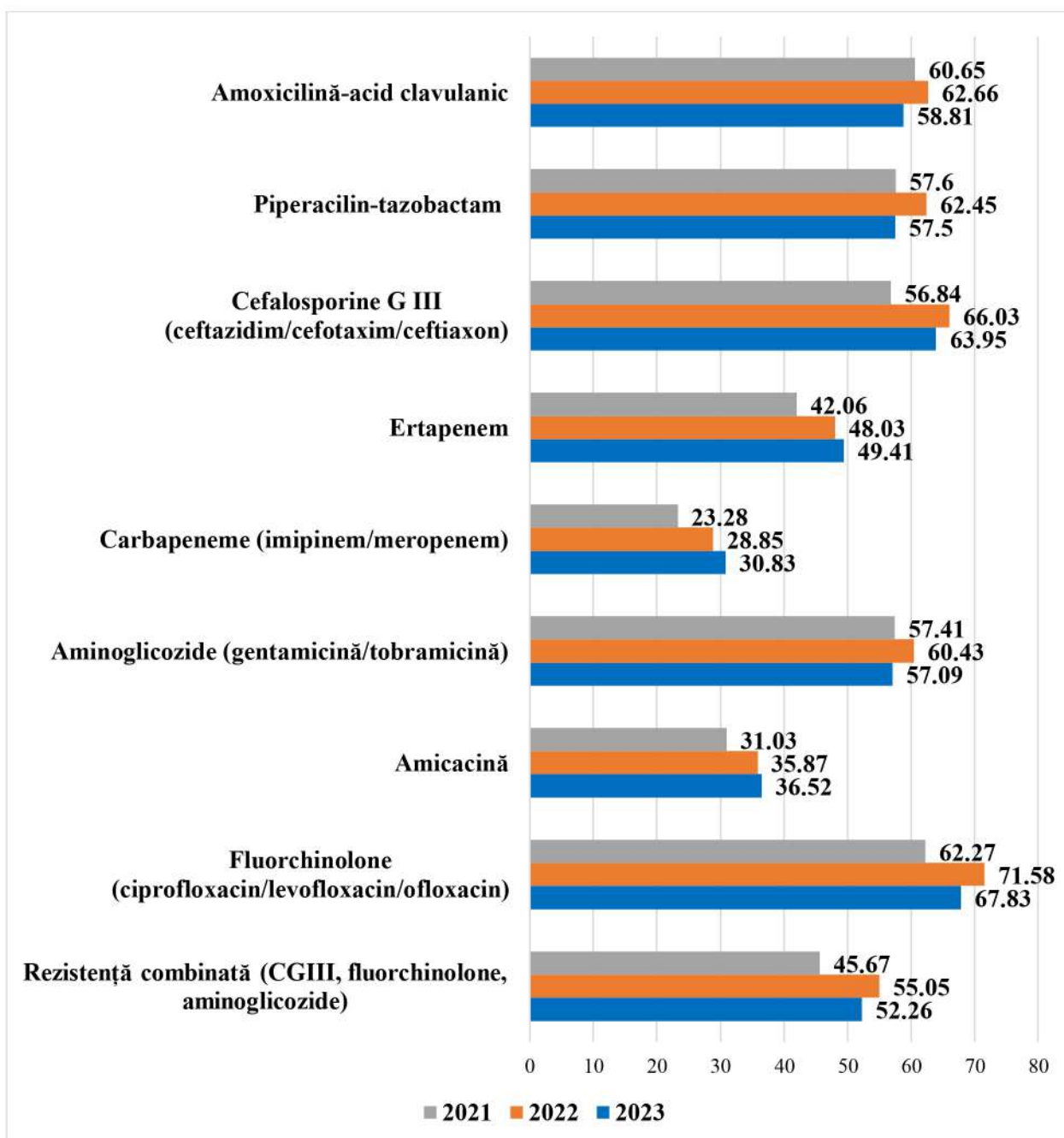


Figura 9. Ponderea rezistenței tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate din urină la preparatele antimicrobiene, (%)

Prevalența rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor izolate din urină este în general mai mică comparativ cu cele izolate din infecții invazive, ceea ce este în concordanță cu datele internaționale. Acest fapt se datorează unui număr mai mare de infecții comunitare, în comparație cu cele de flux sanguin, în majoritatea cazurilor la pacienții spitalizați.

Antibiograma a servit drept screening pentru identificarea mecanismelor de rezistență în cazul bacteriilor gram-negativi (BGN). Tulpinile rezistente la antibiotice au fost testate prin metode fenotipice și de biologie moleculară (PCR) întru confirmarea mecanismelor de rezistență, și anume pentru confirmarea producției de enzime precum β -lactamazele cu spectru extins (BLSE), AmpC- β -lactamazele și carbapenemazele, care inactivază antibioticele β -lactamine. Cel mai comun mecanism de rezistență la antibiotice în BGN este inactivarea β -lactaminelor de către β -lactamaze.

În anul 2023, tulpinile de Enterobacteriaceae (*E.coli* și *K.pneumoniae*) izolate au fost suspectate de producerea de enzime β -lactamaze cu spectru extins, datorită rezistenței la cefalosporinele de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim) și a IV-a (cefepim). Confirmarea producției de BLSE s-a realizat prin testul discurilor combinate. Astfel, din totalul tulpinilor izolate în 2023 (n=261), 83,91% (n=219) au fost suspecte de producerea de BLSE, 58,82% (n=40) din totalul de *E.coli* (n=68) și 92,75% (n=179) dintre tulpinile de *K. pneumoniae* (n=193) au prezentat această suspiciune. Ponderea tulpinilor confirmate prin metoda discurilor combinate a constituit 92,50% (n=37) pentru *E. coli* și 25,14% (n=45) pentru *K. pneumoniae* din tulpinile suspectate.

Având în vedere rezistența la cefoxitină, s-a efectuat screening-ul tulpinilor pentru producerea de AmpC- β -lactamază. Astfel, 10,29% (n=7) dintre toate tulpinile de *E. coli* au fost suspecte de producerea acestei enzime, însă niciuna dintre ele nu a fost confirmată. În cazul tulpinilor de *K. pneumoniae*, 78,24% (n=151) au fost suspecte de producerea de AmpC, însă doar 2,65% (n=4) au fost confirmate.

Tulpinile care au prezentat rezistență la grupa de carbapeneme au fost considerate suspecte de producerea carbapenemazelor. Astfel, doar 4,41% (n=3) dintre tulpinile de *E. coli* și 75,43% (n=145) dintre tulpinile de *K. pneumoniae* au fost clasificate ca suspecte de producerea carbapenemazelor în 2023. Tulpinile suspectate de *E.coli* au fost confirmate, iar 90,34% (n=131) din tulpinile suspectate de *Klebsiella pneumoniae*, au fost confirmate ca producătoare de carbapenemaze. În urma realizării testului cu discuri combinate, au fost confirmate mai multe tipuri de carbapenemaze produse de către enterobacteriile izolate din sânge. Astfel, din numărul total de (*E.coli* și *K. pneumoniae*) izolate din sânge și testate fenotipic (n=148), au fost confirmate ca producătoare doar de enzima KPC – 24,32% (n=36), doar MBL – 14,86 (n=22) și doar OXA – 16,22% (n=24). Cu regret, la cele mai multe tulpini s-a confirmat prezența concomitentă a MBL și OXA carbapenemazelor – 33,78% (n=50). Într-un procent mic s-a identificat combinația dintre KPC și OXA – 1,35% (n=2).

Rezistența alarmantă a fost observată în cazul tulpinilor de *A. baumannii*, suspectate la producerea carbapenemazelor în 93,55% (n=58) din totalul tulpinilor izolate (n=62), confirmate în 93,55% (n=55) din totalul tulpinilor testate (n=58). În ceea ce privește tulpinile de *P. aeruginosa*, ponderea celor suspecte de a fi producătoare de carbapenemaze a fost 91,89% (n=34) din totalul tulpinilor izolate (n=37). Ponderea tulpinilor confirmate prin testul Normand Poirel a fost însă redusă – 17,65% (n=6) din totalul tulpinilor izolate.

Prin metoda molecular-genetică, tulpinile de enterobacterii producătoare de carbapenemaze au fost confirmate prin detectarea genelor de rezistență: *blaOXA-48*, *blaKPC*, *blaVIM*, *blaIMP* și *blaNDM*. În urma căreia, s-a identificat că în 9,88% (n=16) din totalul tulpinilor testate (n=162) s-a identificat doar gena *blaKPC* la fel și pentru gena *blaNDM* (n=16), iar în 10,49% (n=17) – doar gena *blaOXA-48*. Este foarte alarmant faptul că majoritatea tulpinilor testate au prezentat o combinație de mai multe gene de rezistență, astfel la 1,23% (n=2) s-au confirmat prezența comună a genelor *blaKPC* și *blaNDM*, la 10,49% (n=17) au fost confirmată prezența comună a genelor *blaKPC* și *blaOXA-48*, la 21,6% (n=35) - *blaOXA-48* și *blaNDM*, iar la 22,22% (n=36) – *blaKPC*, *blaOXA-48* și *blaNDM*.

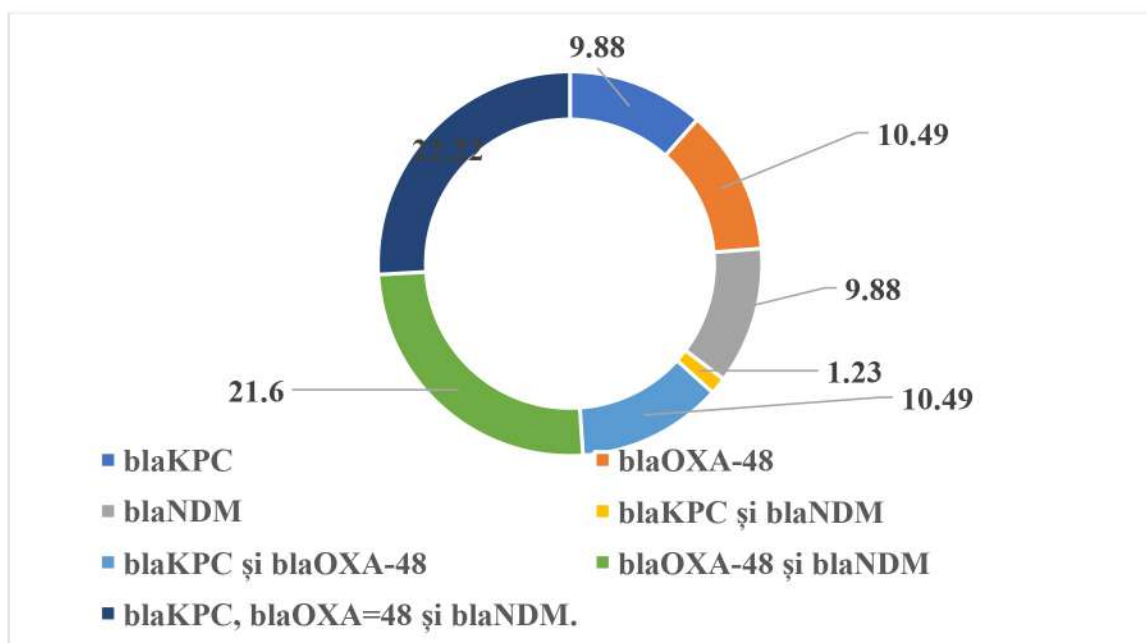


Figura 10. Ponderea genelor ce codifică carbapenemazele la enterobacteriile izolate din sânge și LCR, %

Pentru tulpinile de *P. aeruginosa*, predominant au fost confirmate concomitent genele de rezistență *blaKPC*, *blaOXA-48* și *blaNDM* în 64,0% (n=16) din totalul tulpinilor testate (n=25). Prezența unei singure gene de rezistență a fost într-o pondere mai mică, astfel doar *blaOXA-48* s-a confirmat în 4,0% (n=1), doar *blaNDM* în 12,0% (n=3) și gena mai mult caracteristică acestei specii – *blaVIM* în 20,0% (n=5).

În ceea ce privește tulpinile de *A. baumannii*, gena *blaOXA-40* a fost predominantă, fiind identificată în 67,92% (n=36) din totalul tulpinilor testate prin metoda PCR (n=53). Combinația dintre genele *blaOXA-40* și *blaOXA-23* a fost întâlnită în 7,55% (n=4) cazuri. Prezența doar a genei *blaOXA-23*, s-a înregistrat în 13,21% (n=7) cazuri, iar gena *blaOXA-58* nu a fost prezentă la nici o tulpină de *Acinetobacter baumannii*.

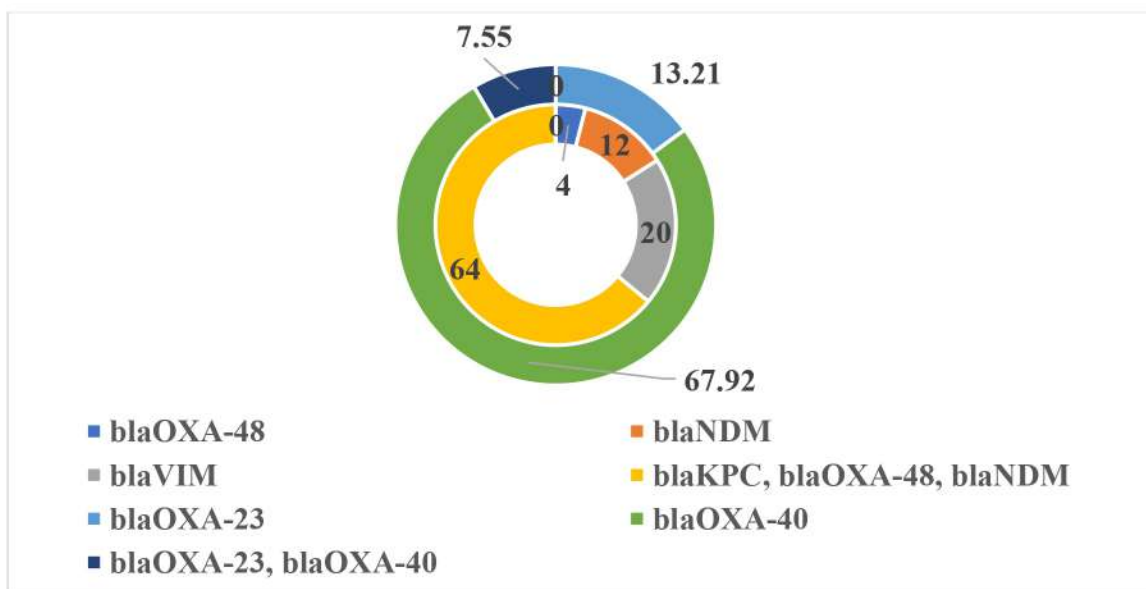


Figura 11. Ponderea genelor ce codifică carbapenemazele la bacili gram-negativi nefermentativi izolați din sânge și LCR, %

Tulpinile de Enterobacteriaceae izolate din urină au prezentat diferite mecanisme de rezistență, fiind suspectate de producerea de β -lactamaze cu spectru extins (BLSE) datorită rezistenței la cefalosporinele de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim) și a IV-a (cefepim). Confirmarea producției de enzime BLSE s-a realizat fenotipic prin testul discurilor combinate.

Astfel, din totalul tulpinilor de *Escherichia coli* izolate în 2023 (n=2201), 21,90% (n=482) au fost suspecte de producerea de BLSE, în timp ce în cazul tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* această proporție a fost mai mare, ajungând la 60,31% (n=468) din 776 tulpini în total. Dintre tulpinile suspectate, ponderea celor confirmate prin metoda discurilor combinate a fost semnificativă, atingând 96,06% (n=463) pentru *E. coli* și 44,87% (n=210) pentru *K. pneumoniae*. Acest lucru sugerează o eficiență ridicată a metodei în confirmarea producției de BLSE, mai ales în cazul *E. coli*.

Având în vedere rezistența la cefoxitină, s-a investigat potențiala producere de AmpC- β -lactamază în tulpinile bacteriene. La care, 1,68% (n=37) din tulpinile de *E. coli* au fost identificate ca suspecte, dintre care nu a fost confirmate 5,41% (n=2). În ceea ce privește

tulpinile de *K. pneumoniae*, 44,72% (n=347) au prezentat suspiciunea producerii de AmpC, însă doar 3,75% (n=13) au fost confirmate. Acest lucru sugerează o specificitate crescută a metodei de screening pentru *E. coli* și *K. pneumoniae*.

Tulpinile rezistente la grupa de carbapeneme au fost suspectate de producerea de carbapenemaze. Astfel, ponderea tulpinilor suspectate la producerea acestor enzime a fost de 0,77% (n=17) pentru *E. coli* și de 41,88% (n=324) pentru *K. pneumoniae*. Dintre tulpinile producătoare de carbapenemaze care au fost testate pozitiv prin testul colorimetric Nordmann-Poirel, ponderea a fost de 70,59% (n=12) pentru *E. coli* și de 77,16% (n=250) pentru *Klebsiella pneumoniae*. Aceste rezultate subliniază prevalența crescută a producției de carbapenemaze, în special în cazul *K. pneumoniae*. Producerea carbapenemazelor a fost confirmată fenotipic prin testul discurilor combinate. Din cele 17 tulpini suspecte de *E. coli*, 7,14% (n=1) au fost identificate ca producătoare de MBL, iar 78,57% (n=11) au fost identificate ca producătoare simultan de MBL și OXA. În cazul *Klebsiella pneumoniae*, din tulpinile confirmate fenotipic, 7,10% (n=23) au fost identificate ca producătoare de KPC, 12,04% (n=39) ca producătoare de MBL și 21,60% (n=70) ca producătoare de OXA. Au fost confirmate și tulpini care au fost simultan producătoare de enzimele KPC și MBL - 0,62% (n=2), KPC și OXA - 0,31% (n=1), MBL și OXA - 35,80% (n=116).

Analiza moleculară (PCR) a evidențiat tulpinile producătoare de carbapenemaze prin detectarea genelor de rezistență blaOXA-48, blaKPC, blaVIM, blaIMP și blaNDM. Din cele 76 de izolate testate, s-a observat că cea mai frecventă combinație de gene de rezistență întâlnită în tulpinile de *E. coli* și *K. pneumoniae* a fost blaOXA-48 în combinație cu blaNDM, în 48,68% (n=37) din cazuri. De asemenea, 11,84% (n=9) dintre aceste tulpini au prezentat concomitent gena blaKPC și blaOXA-48. De asemenea, este alarmant faptul că 9,21% (n=7) dintre tulpinile testate au prezentat simultan toate cele trei gene de rezistență pentru carbapenemaze (blaKPC, blaOXA-48 și blaNDM). În schimb, tulpinile care prezintă separat gene de rezistență pentru un anumit tip de carbapenemaze au fost mai puține. Astfel, gena blaKPC a fost prezentă în 1,32% (n=1) dintre tulpini, blaOXA-48 în 11,84% (n=9), iar blaNDM în 10,53% (n=8) din totalul tulpinilor testate.

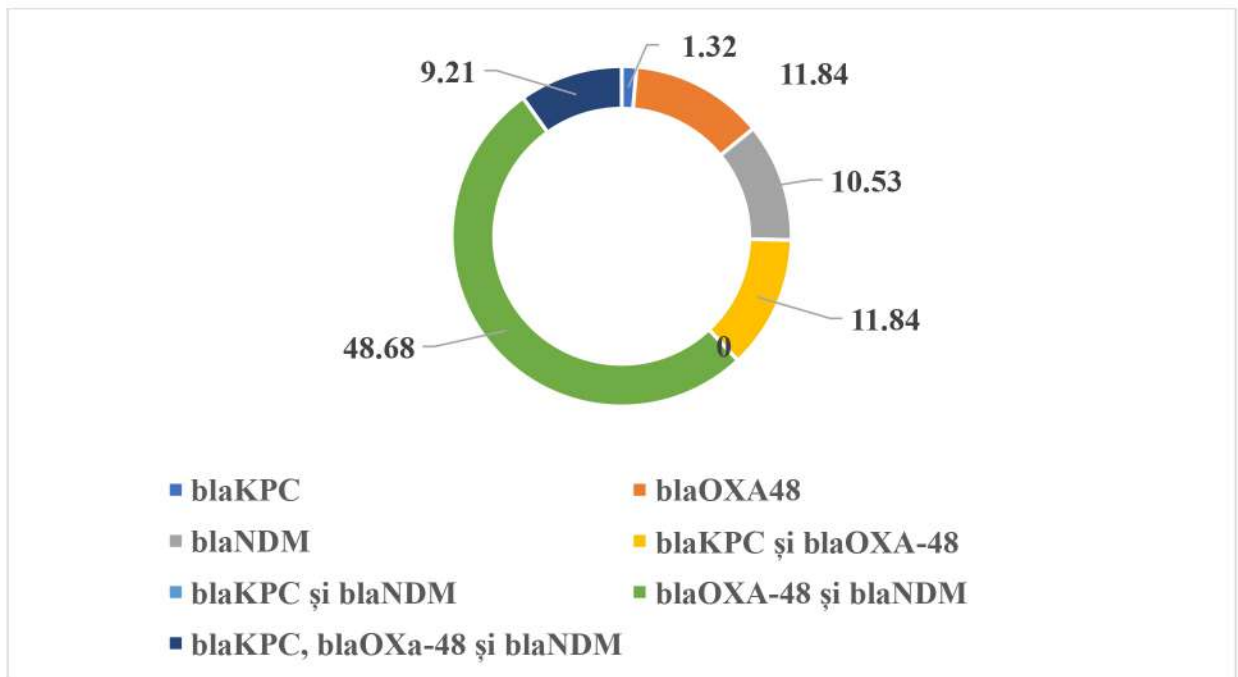


Figura 12. **Ponderea genelor ce codifică carbapenemazele la izolate din urină, %**

Baciliile gram-negativi rezistenți, inclusiv cei izolați din urină, reprezintă o adevărată amenințare și o povară semnificativă pentru sănătatea populației și economie. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recunoscut gravitatea situației și a inclus aceste microorganisme în lista prioritară pentru bacteriile rezistente la antibiotice, cu scopul de a stimula eforturile pentru descoperirea și dezvoltarea urgentă a unor noi tratamente. Această subliniază importanța crucială a găsirii unor soluții eficiente pentru combaterea răspândirii rezistenței la antibiotice și pentru protejarea sănătății publice.