



ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ÎN ULCERELE TROFICE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT

Viorel PRISACARI¹, Diana BUGA¹, Ion BERDEU²

¹Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

² Departamentul Medicină Preventivă, Disciplina Epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Viorel Prisacari, e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.07

CZU: [616-002.44:579.861.2]-085.33.015.8-036.22

Keywords: trophic ulcers, methicillin-resistant *Staphylococcus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus*, risk factors, resistance to antibiotics.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN TROPHIC ULCERS WITH METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*

Introduction. Trophic ulcer continues to be a major clinical problem, currently having a significant socio-economic impact. The association of microbial infections, especially with antibiotic-resistant bacteria, is one of the most common complications of trophic ulcers. In this context, trophic ulcers associated with methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) have a high epidemiological and clinical significance.

Material and methods. The determination of risk factors, antimicrobial resistance, as well as the clinical and socio-economic impact of trophic ulcers caused by MRS strains was performed based on a retrospective case-control study. The research group included 52 observation sheets of patients with trophic ulcers caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS), the control group - 39 sheets of patients with trophic ulcers caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus* (MSS).

Results. MRS strains isolated from trophic ulcers had high rates of antibiotic resistance compared to MSS strains. As a risk factors of trophic ulcer from which MRS strains have been isolated, people over the age of 50, repeated hospitalizations, microbial associations and exposure to intensive care are highlighted.

Conclusions. Risk factors and local epidemiology knowledge in trophic ulcers with MRS is the key factor in implementing and complying with surveillance and control measures.

Cuvinte cheie: ulcere trofice, *Staphylococcus* metilino-rezistent, *Staphylococcus* metilino-sensibil, factori de risc, antibioticorezistență.

Introducere. Ulcerul trofic continuă să fie o problemă clinică majoră, fiind în prezent o afecțiune cu un puternic impact socio-economic. Asocierea infecțiilor microbiene, îndeosebi cu bacterii rezistente la antibiotice, reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic. Astfel, ulcerele trofice, asociate cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) prezintă o semnificație epidemiogenă și clinică ridicată.

Material și metode. Determinarea atât a factorilor de risc, a antibioticorezistenței, cât și a impactului clinic și socio-economic al ulcerelor trofice, infectate cu tulpinile MRS, a fost efectuată în baza unui studiu retrospectiv caz-martor. Lotul de cercetare a inclus 52 fișe de observație ale pacienților cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS), lotul de control - 39 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, cauzate de *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS).

Rezultate. Tulpinile de MRS, izolate din ulcere trofice, au înregistrat rate înalte de rezistență la antibiotice, comparativ cu tulpinile de MSS. Persoanele cu vârsta de peste 50 ani, internările repetate, asocierile microbiene și expunerea la terapie intensivă se numără printre factorii de risc ai ulcerelor trofice, din care au fost izolate tulpini de MRS.

Concluzii. Identificarea factorilor de risc și cunoașterea epidemiologiei locale vizând ulcerele trofice, infectate cu MRS, reprezintă o condiție esențială în implementarea și respectarea măsurilor de supraveghere și de control.

INTRODUCERE

Ulcerul trofic prezintă o problemă globală de îngrijire a sănătății, care afectează până la 6% dintre persoanele cu vârstă înaintată, având un puternic impact socio-economic (1). Una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic o constituie asocierea infecției microbiene. Microorganismele, izolate cel mai frecvent din ulcerul trofic, sunt din genul *Staphylococcus*, urmate de germeni din familia *Enterobacteriaceae* sau de specia *Pseudomonas aeruginosa* (2, 3). În prezent bacteriile rezistente la antibiotice, inclusiv cele izolate din infecțiile de plagă, reprezintă astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă, în special infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) (4).

De la primele cazuri de MRS înregistrate și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRS atingând proporții endemice în unele spitale.

Deși în ultimii ani se indică o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) în Uniunea Europeană/Spațiul Economic European (UE/EEA), de la media de 19,6%, (2014) la 16,9% (2017), MRSA rămâne un important agent patogen în UE/EEA. Nivelurile de MRSA se mențin ridicate în mai multe țări, iar rezistența la alte grupuri antimicrobiene (non-β-lactamice) este în continuă creștere (5, 6).

Ipoteza studiului: în ceea ce privește factorii de risc, antibioticorezistența agenților cauzali, impactul clinic și socio-economic, la pacienții cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) vor fi înregistrate diferențe semnificative statistice față de aceiași indici

atestați la pacienții cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS).

MATERIAL ȘI METODE

Analiza atât a factorilor de risc, a antibioticorezistenței, cât și a impactului clinic și socio-economic în ulcerul trofic, infectat cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent, a fost efectuată în baza unui studiu retrospectiv caz-martor.

Au fost studiate retrospectiv 91 fișe de observație, lotul de bază a inclus 52 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, infectate cu tulpini de MRS și lotul control - 39 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, infectate cu tulpini de MSS.

Analiza sensibilității/rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus*, izolate din ulcere trofice, a fost efectuată în baza antibioticogramei. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice au fost realizate standardizat, respectând ghidurile EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) de testare la antibiotice.

REZULTATE

Analiza morbidității, conform contingentelor de vârstă (tab. 1) demonstrează faptul că ulcerul trofic se înregistrează mai frecvent în rândul pacienților cu vârstă înaintată - ≥ 50 ani - 91,20%, comparativ cu 8,79% cazuri atestate în categoria de vârstă 0-49 ani, diferența fiind statistic semnificativă ($t=7,39, p<0,01$).

Tabelul 1. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, în funcție de categoria de vârstă.

Categoría de vârstă	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Categorie: până la 50 ani						
0-19 ani	-	-	1	2,56	1	1,09
20-29 ani	-	-	-	-	-	-
30-39 ani	1	1,92	-	-	1	1,09
40-49 ani	3	5,76	3	7,69	6	6,59
Total categorie I	4	7,69	4	10,25	8	8,79
Categorie: ≥ 50 ani						
50-59 ani	14	26,92	9	23,07	23	25,27
≥ 60 ani	34	65,38	26	66,66	60	65,93
Total categorie II	48	92,30	35	89,74	83	91,20
Total	52	100	39	100	91	100

Totodată, rezultatele studiului demonstrează faptul că în categoriile de vârstă până la 49 ani predomină pacienții cu ulcere trofice infectate cu MSS – 10,25% comparativ cu cele infectate cu MRS – 7,69%.

În categoriile de vârstă ≥ 50 ani, din contra, mai frecvent se atestă ulcerele trofice infectate cu

MRS, cota-parte a căroră atinge – 92,30%, comparativ cu ulcerele trofice infectate cu MSS – 89,74%. În rezultatul studierii expunerii pacienților cu ulcere trofice, în funcție de frecvența internărilor, s-a constatat o pondere mai ridicată a pacienților cu MRS (48,07%) la internările repetate, comparativ cu cei cu MSS – 17,94 (fig.1).

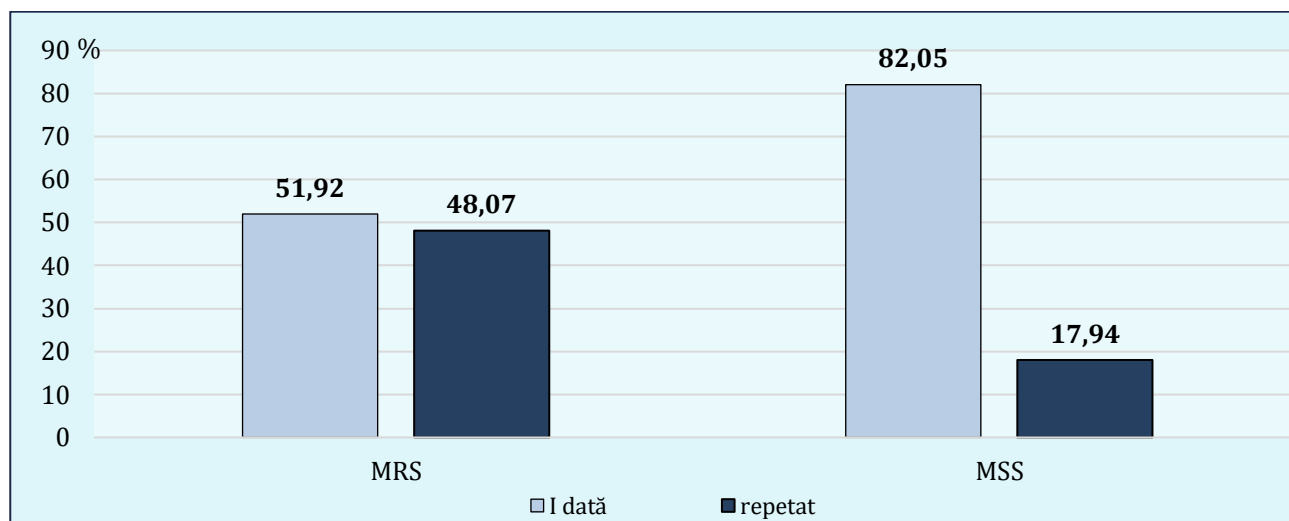


Figura 1. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, în funcție de frecvența internării pacienților.

S-a stabilit o pondere mai crescută – 23,07% la pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS, supuși tratamentului în secțiile de terapie intensivă, comparativ cu loturile de control, unde la 10,25%

dintre pacienții cu ulcere trofice, infectate cu MSS, li s-a administrat tratament în secțiile respective, riscul relativ constituind – 2,62 (tab.2).

Tabelul 2. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, aflați la tratament în secțiile de terapie intensivă.

Internarea în terapie intensivă	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Da	12	23,07	4	10,25	16	17,58
Nu	40	76,92	35	89,74	75	82,41
Total	52	100	39	100	91	100
RR (OR)			2,62			

Din totalul de pacienții cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS (n= 91), la 37,36% au fost constatate asocieri din 2 și mai multe specii de microorganismе, iar la 62,63% au fost izolate monoculturi (tab.3).

Ponderea ulcerelor trofice, infectate cu MRS, constatate în asocieri cu alte microorganismе, s-a dovedit a fi mult mai ridicată – 59,61%, în comparație cu cele infectate cu tulpini de MSS – 7,69% (t=2,49, p<0,05). Tulpinile de MRS au fost izolate în asocieri cu o specie de microorga-

nisme – 46,15%, cu 2 specii de microorganismе – 11,53% și cu 3 specii de microorganismе – 1,92%, pe când tulpinile de MSS au fost izolate doar în asocieri cu 1 specie de microorganismе – 7,69%. În mod contrar, infecțiile monoetiologice la pacienții cu ulcere trofice predomină în grupul control, infectate cu MSS – 92,30%, în comparație cu 40,38% la pacienții cu MRS, diferența fiind statistic semnificativă (t=4,38, p<0,001).

În urma studiului rezistenței față de preparatele

antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din ulcerele trofice, s-a constatat că, pe lângă faptul că rezistența tulpinilor de MRS față de beta-lactamaze constituie ~100%, tulpinile de MRS

manifestă o rezistență crescută și față de preparatele antibacteriene non- β -lactamice, în comparație cu tulpinile de MSS, care au demonstrat în majoritatea cazurilor sensibilitate înaltă (tab.4).

Tabelul 3. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS în monoculturi și asocieri.

Spectrul microbian	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Monoculturi	21	40,38	36	92,30	57	62,63
Asocieri, inclusiv	31	59,61	3	7,69	34	37,36
cu 1 specie de microorganisme	24	46,15	3	7,69	27	29,67
cu 2 specii de microorganisme	6	11,53	-	-	6	6,59
cu 3 specii de microorganisme	1	1,92	-	-	1	1,09
Total	52	100	39	100	91	100

Tabelul 4. Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non- β -lactamice a tulpinilor de MRS/MSS izolate de la pacienții cu ulcere trofice.

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	Agentul cauzal						Diferența statistică
		MRS			MSS			
		total	R		total	R		
		abs	abs	%	abs	abs	%	
Sulfamide	Cotrimoxazol	21	12	57,14	24	2	8,33	t=1,55 p>0,05
	total	21	12	57,14	24	2	8,33	t=1,55 p>0,05
Aminoglicozide	Gentamicină	22	11	50	8	1	12,5	-
	Tobramicină	27	11	40,74	10	1	10,00	-
	Amikacină	18	5	27,77	5	1	20,00	-
	total	67	27	40,29	23	3	13,04	t=1,06 p>0,05
Glicopeptide	Vancomicină	10	0	100	-	-	-	-
	total	10	0	100	-	-	-	-
Macrolide	Claritromicină	33	31	93,93	29	7	31,81	t=3,18 p<0,01
	Eritromicină	4	4	100	2	0	0	-
	Azitromicină	7	7	100	21	4	19,04	t=3,57 p<0,01
	total	44	42	95,45	52	11	21,15	t=5,58 p<0,001
Tetraciline	Doxicilină	31	5	16,12	19	1	5,26	-
	total	31	5	16,12	19	1	5,26	-
Fenicoli	Cloramfenicol	12	3	25,00	6	1	16,66	-
	total	12	3	25,00	6	1	16,66	-
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	28	13	46,42	15	3	20,00	t=0,83 p>0,05
	Moxifloxacină	23	6	26,08	13	2	15,38	t=0,26 p>0,05
	Gatifloxacină	24	17	70,83	11	1	9,09	-
	Levofloxacină	26	16	61,53	9	1	11,11	-
	Ofloxacină	23	9	39,13	25	2	8,00	t=0,96 p>0,05
	total	124	61	49,19	73	9	12,32	t=2,77 p<0,01

Testarea sensibilității/rezistenței la antibioticele non- β -lactamice a tulpinilor de MRS și de MSS, izolate din ulcerele trofice a evidențiat diferențe semnificative. Rezistența tulpinilor de MRS la macrolide a constituit – 95,45%, inclusiv la eritromicină – 100%, azitromicină – 100% și claritromicină – 93,93%. Valori de rezistență mult mai mici

față de această grupă de antibiotice au manifestat tulpinile de MSS, în medie – 21,15%, diferența fiind statistic semnificativă (t=5,58 p<0,001). Diferențe semnificative în rezistența tulpinilor de MRS și MSS s-au determinat și în cazul aminoglicozidelor, aceasta fiind de 40,29% și 13,04%, respectiv, inclusiv față de: gentamicină – 50,00%

(MRS) și 12,5% (MSS); tobramicină – 40,74% (MRS) și 10,00% (MSS); amicacină – 27,77 (MRS) și 20,00 (MSS).

Față de tetraciline tulpinile testate de MRS au manifestat rezistență în 16,12%, comparativ cu tulpinile de MSS – 5,26%.

Tulpinile de MRS au manifestat o rezistență înaltă și față de fluorochinolone – 49,19%, comparativ cu rezistența mult mai joasă a tulpinilor de MSS față de acest grup de antimicrobiene – 12,32% ($t=2,77$, $p<0,01$), inclusiv la ciprofloxacina tulpini-

nile de MRS au manifestat rezistență în 46,42% cazuri, iar MSS – în 20,00%, moxifloxacina – 26,08% și, respectiv – 15,38%, gatifloxacina – 70,83% și 9,09%, levofloxacina – 61,53% și 11,11%, ofloxacina – 39,13% și 8,00%.

Tratamentul pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS s-a dovedit a fi mai complicat, comparativ cu al celor cu MSS. Durata tratamentului cu preparate antibacteriene la pacienții cu MRS a constituit în medie 12,15 zile, la la cei cu MSS – 8,26 zile (tab. 5).

Tabelul 5. Numărul total de zile cu administrare de preparate antimicrobiene la pacienții cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpinile de MRS și MSS.

Agentul patogen	Total pacienți tratați cu antibiotice	Total zile de administrare a antibioticelor	Media zile
MRS	51	620	12,15
MSS	38	314	8,26
Total	89	934	10,49

Pacienții cu ulcere trofice, cauzate de MRS, au avut și o durată mai lungă de spitalizare – 16,91 zile, comparativ cu cei cu MSS – 12,28 zile (tab. 6). Respectiv, impactul socio-economic al pacienților cu ulcere trofice infectate cu MRS este mai ridicat,

comparativ cu cel al pacienților cu ulcere trofice cu MSS, primii necesitând un tratament mai complex, pe o perioadă mai îndelungată și un număr mai mare de zile de spitalizare.

Tabelul 6. Numărul de zile de internare în staționare a pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS.

Numrul de zile	Indici	MRS		MSS	
		Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile
1-20	abs	32	392	37	434
	%	68,08	-	94,87	-
21-40	abs	13	308	2	45
	%	27,65	-	5,12	-
≥ 41	abs	2	95	-	-
	%	4,25	-	-	-
Total	abs	47	795	39	479
M_{as}			16,91		12,28

DISCUȚII

Testarea microbiologică, precum și testarea rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din ulcere trofice a relevat niveluri mai ridicate atât a incidenței, cât și a rezistenței tulpinilor de MRS, comparativ cu tulpinile de MSS. Patologia infecțioasă, provocată de *Staphylococcus* meticilino-rezistent constituie o problemă de interes major în contextul medicinei actuale. Opțiunile pentru tratarea infecției cu MRS sunt puține

și, pe măsură ce apar tulpini noi, ele devin din ce în ce mai limitate.

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene, iar studiile privitor la incidența și rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent sunt fragmentate (7,8).

Rezistența la metilina a tulpinilor de *Staphylococcus* au un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea înaltă și durata lungă de spitalizare, precum și solicitarea de intervenții suplimentare pentru atenuarea impactului clinic. Infecțiile cu MRS măresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea sporită a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea de teste supli-

mentare de diagnostic (9).

În acest context, pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS necesită o perioadă de internare în staționar mai mare (16,91 zile), comparativ cu cei cu MSS (12,28 zile), ceea ce conduce la cheltuieli suplimentare.

Identificarea factorilor de risc și cunoașterea epidemiologiei locale vizând infecțiile cu MRS, va contribui la implementarea măsurilor de supraveghere și de control, precum și la asigurarea respectării recomandărilor propuse.

CONCLUZII

1. Afecțiunile trofice infectate cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel global, cât și pentru Republica Moldova.
2. Tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent, izolate din ulcere trofice, manifestă o rezistență mult mai înaltă la antibiotice, comparativ cu cele de *Staphylococcus* metilino-sensibil.
3. Persoanele cu vârsta de peste 50 ani, internările repetate, asocierile microbiene și expunerea la terapie intensivă se numără printre factorii de risc ai ulcerelor trofice din care au fost izolate tulpini de MRS.
4. Infecțiile cu MRS cresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării și a perioadei de tratament.
5. Optimizarea managementului terapeutic, cu scontarea antibioticogramei, reprezintă un factor determinant în succesul tratamentului pacienților cu ulcere trofice, asociate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflict de interese.

20.80009.8007.05., din cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești”.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului de cercetare de doctorat și Proiectului de Stat

APROBAREA ETICĂ

Cercetarea are avizul pozitiv al de Comitetului de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 46 din 12.04.2018.

REFERINȚE

1. Hellström A, Nilsson C, Nilsson A, Fagerström C. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr.* 2016;16:25. doi:10.1186/s12877-016-0198-1
2. Potekhina L.P., Kartashova O.L., Utkina T. M., Valysheva I.V. Taksonomicheskaya struktura mikroflory, koloniziruyushchei venoznye troficheskie iazvy, i ee persistentnyye svoystva [Taxonomical structure of microflora colonizing venous trophic ulcers and their persistent properties]. *Biulleten' Orenburgskogo Nauchnogo Tsentra Uro RAH.* 2012, № 3. Disponibil: <http://www.elmag.uran.ru> [Accesat 5 ianuarie 2021].
3. Balan G. Antibiotic resistance and biofilm production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from trophic ulcers. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020;1 (83):48-52.
4. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016.* Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm:ECDC; 2017. Disponibil: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> [Accesat 12 ianuarie 2021].

6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe*. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> [Accesat 12 ianuarie 2021].
7. Balan G, Burduniuc O, Sinișina I, Iasîbaș O, Bunescu I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistente în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;1(53):22-26.
8. Prisacari V, Buga D, Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemiogenic situation at day, solutions. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2017;4(47):72-77.
9. Klein EY, Jiang W, Mojica N, Tseng KK, McNeill R, Cosgrove SE et al. National Costs Associated with Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations in the United States, 2010-2014. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):22-28. doi:10.1093/cid/ciy399

Date of receipt of the manuscript: 05/02/2021

Date of acceptance for publication: 12/03/2021

Viorel PRISACARI, SCOPUS Author ID: 6506882701

Diana BUGA, ORCID ID: 0000-0002-4733-9592

Ion BERDEU, ORCID ID: 0000-0001-7526-7306