

PROBLEMA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT ȘI *ACINETOBACTER* (Sinteza literaturii)

CZU: 616.98:579.861.2]-022.3-036.22(478)

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.23.1-68.03>

Membru corespondent al AȘM Viorel PRISACARI

E-mail: viorel.prisacari@usmf.md

ORCID ID: <https://orcid.org/0000.0002-8694-2327>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

THE PROBLEM OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS* AND *ACINETOBACTER* NOSOCOMIAL INFECTIONS (Literature review)

Summary. Nosocomial septic infections continue to remain one of the leading causes of mortality in hospital wards. In this context, nosocomial infections caused by novel aetiological agents of the *Staphylococcus* and *Acinetobacter* genera are a current problem. The article presents relevant data on the topic of the spread of nosocomial infections with methicillin-resistant *Staphylococcus* and *Acinetobacter* worldwide, as well as the situation regarding the spread of these infections in the Republic of Moldova.

Keywords: nosocomial infections, methicillin-resistant *Staphylococcus*, *Acinetobacter*.

Rezumat. Infecțiile nosocomiale septice continua să rămână una dintre cauzele principale ale letalității în staționarele medicale. În acest context, o problemă la zi constituie infecțiile nosocomiale cauzate de agenți etiologici noi din genurile *Staphylococcus* și *Acinetobacter*. În articol sunt prezentate date relevante din literatura de specialitate privind problema răspândirii infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* meticilino-rezistent și *Acinetobacter* în lume, dar și situația în ce privește răspândirea acestor infecții în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: infecții nosocomiale, *Staphylococcus* meticilino-rezistent, *Acinetobacter*.

ISTORICUL ȘI ACTUALITATEA STUDIILOR ÎN INFECȚIILE NOSOCOMIALE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO- REZISTENT ȘI *ACINETOBACTER*

Infecțiile nosocomiale (IN), numite și infecții asociate asistenței medicale (IAAM), constituie actualmente o problemă majoră, tot mai stringentă, atât medicală, cât și socioeconomică, în legătură cu creșterea incidenței, dezvoltarea formelor clinice severe, letalitatea înaltă, impactul medical, economic și moral semnificativ al acestora [1-8]. Studiile efectuate de-a lungul timpului în cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești” al USMF „Nicolae Testemițanu” au pus în evidență atât problema existentă, cât și particularitățile epidemiologice ale infecțiilor nosocomiale în funcție de profilul staționarului medical. Totodată, studiile realizate au demonstrat că elementul cheie constă în particularitățile etiologice ale acestor infecții, și anume în multitudinea speciilor de microorganisme care le pot cauza. Numărul în creștere a speciilor respective și rezistența lor înaltă la antibiotice complică mult lupta cu IN [9-22].

În ultimul timp tot mai frecvent sunt semnalate cazuri grave de infecții nosocomiale cu letalitate înaltă, cauzate de microorganismele din genurile *Acinetobacter* și *Staphylococcus* meticilino-rezistent. În anul 2017, Organizația Mondială a Sănătății a publicat o listă cu cele mai grave amenințări la adresa sănătății publice. Microorganismele *Acinetobacter baumannii* și *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent au fost incluse în grupul critic, drept cei mai periculoși agenți cauzali în infecțiile nosocomiale ca bacterii multirezistente la antibiotice [23-26].

Până la apariția antibioticelor, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* erau considerate a fi o condamnare la moarte. Ele au devenit cu succes tratabile numai după descoperirea penicilinei de către Alexander Fleming, datorită susceptibilității înalte a acestor bacterii la penicilină. Totuși, numai la un an de la implementarea penicilinei G în practica medicală, în 1941, au fost raportate primele izolate de *Staphylococcus aureus* rezistente la acest antibiotic. Pe parcurs, tulpini rezistente la penicilină erau depistate tot mai frecvent atât în spitale, cât și în comunitate. Pentru a controla infecțiile cauzate de *Staphylococcus* care produc be-

ta-lactamaze, în anul 1960 au fost introduse peniciline semi-sintetice. Cu toate acestea, la scurt timp după implementarea lor în practica medicală, în anul 1961, în Marea Britanie au apărut primele tulpini de *S. aureus* rezistente la metilicilină (MRSA). Inițial, tulpinile de MRSA au fost înregistrate în spitale, dar la sfârșitul anului 1990 a fost identificată și prima tulpină de MRSA în comunitate [27-30].

Actualmente, tulpinile de *S. aureus* rezistente la metilicilină constituie o problemă serioasă, fiind raportată ca cea mai frecventă cauză în infecțiile nosocomiale, incidența prin infecții cu MRSA atingând proporții endemice, cu variații considerabile între instituții și zone geografice. În SUA, de exemplu, aproximativ 25,0 % dintre tulpinile de *S. aureus* sunt rezistente la metilicilină, în timp ce în Canada rata prevalenței este de 5,0 %. În Europa tulpinile de MRSA sunt mult mai răspândite în spitalele din țările mediteraneene (40,0 %) și invers – mai rare în spitalele scandinave (2,0 %). În România se înregistrează cel mai ridicat nivel al MRSA dintre statele europene (60,4 %) [31-37].

După apariția MRSA s-a determinat că problema rezistenței la metilicilină implică nu numai tulpinile de stafilococi coagulazo-pozitivi, dar, de asemenea, și tulpinile de stafilococi coagulazo-negativi. În plus, creșterea ratelor de rezistență la antibiotice s-a dovedit a fi o problemă și mai mare pentru stafilococii coagulazo-negativi decât pentru *S. aureus* [38]. Utilizarea tot mai largă a dispozitivelor protetice, a cateterelor intravasculare și a altor tehnologii invazive în tratamentul pacienților au adus stafilococii coagulazo-negativi în fruntea agenților patogeni nosocomiali [39].

Ponderea tulpinilor de stafilococi metilicilino-rezistenți variază în funcție de profilul staționarului. Unitățile de terapie intensivă prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin infecții nosocomiale septice produse de tulpinile de stafilococ metilicilino-rezistent. În baza unui studiu de prevalență organizat în 2012 de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, la care au participat peste 1 000 de spitale din 30 de țări, s-a determinat că rezistența la metilicilină a tulpinilor de *S. aureus* în unitățile de terapie intensivă atinge 41,2 % dintre cazuri [40; 41].

Monitorizarea variațiilor de susceptibilitate la antibiotice a stafilococilor continuă să fie o preocupare pe plan global, de maximă importanță pentru clinicieni, care au nevoie de o documentare mereu actualizată a profilului de sensibilitate în continuă schimbare a stafilococului, în vederea diminuării riscului unor terapii inadecvate, cu consecința unor evoluții defavorabile și a unor costuri de spitalizare ridicate [42].

Vancomicina a fost considerată mult timp cel mai eficient medicament pentru tratamentul infecției cu

MRSA. Terapia empirică în infecțiile stafilococice a determinat utilizarea frecventă a antibioticelor din clasa glicopeptidelor, îndeosebi a vancomicinei. În consecință, a fost pusă o presiune selectivă care a condus la apariția tulpinilor de *S. aureus* și a altor specii de stafilococi cu o rezistență intermediară, sau chiar deplină la vancomicină [43; 44].

Trebuie menționat faptul că prima tulpină de *S. aureus* cu sensibilitate redusă la vancomicină a fost raportată în Japonia în anul 1997 [45], iar primul izolat clinic de *S. aureus* rezistent la vancomicină a fost raportat în SUA, în anul 2002 [46].

Microorganismele din genul *Acinetobacter* au fost izolate pentru prima dată în anul 1911 de către Martinus Beijerinck, din probe de sol [24; 25; 47; 48]. O perioadă îndelungată, la studierea *Acinetobacter* spp. nu s-a luat în considerare și valoarea clinică a acestora, deoarece cazurile de îmbolnăvire a pacienților erau rare, iar tulpinile se caracterizau printr-o sensibilitate înaltă la antibiotice. Primele publicații privitor la infecții nosocomiale cauzate de *Acinetobacter* au apărut în anii '70 ai secolului al XX-lea. Totuși, numai în anii '90 au apărut date privitor la erupții prin infecții nosocomiale produse de *Acinetobacter*, iar în unele regiuni acest microorganism deja se afla printre primii agenți cauzali în infecțiile nosocomiale. Începând cu secolul al XXI-lea are loc o diseminare rapidă a tulpinilor de *A. baumannii*, problema devenind o prioritate globală. În anul 2013, Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor a raportat o frecvență a tulpinilor de *Acinetobacter* de 3,6 % în infecțiile asociate asistenței medicale, 81,2 % fiind rezistente la carbapeneme [25; 48; 49; 54].

Genul *Acinetobacter* include mai mult de 60 de specii, majoritatea fiind microorganisme nepatogene, cu habitat în mediul natural, mai cu seamă în sol și apă. *Acinetobacter baumannii* este cea mai importantă specie din punct de vedere clinic, fiind responsabilă de mai bine de 80 % dintre infecțiile cauzate de microorganismele din genul *Acinetobacter*, considerate și unul dintre principalii agenți cauzali ai infecțiilor nosocomiale la zi. Alte specii care au fost asociate cu infecțiile umane sunt: *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. junii* [25; 47; 48; 49; 50]. Printre caracteristicile esențiale ale tulpinilor de *Acinetobacter baumannii* se numără formarea biofilmelor, rezistența primară la unele grupe de antibiotice și dezvoltarea rapidă a rezistenței dobândite multiple la antibiotice [25; 48; 49; 51].

Este important de menționat faptul că, dacă în anii '70 ai secolului trecut izolatele clinice de *A. baumannii* manifestau susceptibilitate ridicată la antibioticele utilizate în practica medicală, astăzi, tulpinile de *A. baumannii* izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale

prezintă rezistență pentru majoritatea antibioticelor de primă linie, incluzând penicilinele, fluorochinolonele, aminoglicozidele, cefalosporinele și carbapenemele. Colistina și polimixina B rămân singurele antibiotice active împotriva acestora și au devenit ultima soluție de tratament în cazurile de infecții cauzate de *Acinetobacter* multirezistente la antibiotice, deși au fost raportate și tulpini rezistente la colistină în diferite regiuni ale lumii [50; 52; 53].

Un factor favorizant în apariția infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* este internarea prelungită a pacienților în staționările medicale, mai cu seamă în unitățile de terapie intensivă [54].

SITUAȚIA PRIVIND INFECȚIILE NOSOCOMIALE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT ȘI *ACINETOBACTER* ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent. În urma studiilor realizate în Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești” al USMF „Nicolae Testemițanu”, în cadrul Programului de Stat [6; 55-59] privind situația epidemiogenă reală și nivelul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova, pe modelul spitalelor multiprofil, al maternităților și instituțiilor medicale din mediul rural (în studiu fiind incluse 10 055 de tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu infecții septic), s-a determinat că nivelul mediu de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) constituie 35,97 %, fiind, totodată, diferit în funcție de instituția medicală (figura 1). Un nivel mai înalt de răspândire a MRS s-a determinat în maternități (61,81 %), urmate de spitale-

le multiprofil (33,29 % și 41,18 %). Un nivel mai scăzut de răspândire a MRS s-a constatat în instituțiile medicale din mediul rural (22,36 %).

Studiul a arătat că infecțiile septic sunt cauzate atât de stafilococul coagulazo-positiv (*S. aureus*) – 51,30 %, cât și de stafilococii coagulazo-negativi *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* – 48,68 %. Totodată, ponderea tulpinilor stafilococice rezistente la metilina (oxacilină) în funcție de specia stafilococului este diferită (figura 2), constituind pentru *S. aureus* – 19,43 %, *S. epidermidis* – 63,35 %, *S. saprophyticus* – 51,54 %, *S. haemolyticus* – 48,72 %, *S. hominis* – 94,44 %.

Așadar, cu toate că stafilococul coagulazo-positiv este mai frecvent întâlnit în patologia septico-purulenta, gradul de rezistență la metilina este mult mai scăzut în comparație cu speciile de stafilococi coagulazo-negativi, care în medie constituie 51,74 %.

O pondere mai înaltă (76,11 %) de MRS au fost izolate din sânge (figura 3), atestând predominarea formelor grave, generalizate, de infecții septic (pneumonii, septicemii etc.) cauzate de stafilococii metilino-rezistenți. Din totalul de tulpini stafilococice izolate din sânge predomină speciile de stafilococi coagulazo-negativi – 88,5 %, cu o rată sporită de tulpini metilino-rezistente (*S. epidermidis* – 93,33 %, *S. saprophyticus* – 80,95 %, *S. haemolyticus* – 68,29 %), în comparație cu tulpinile de stafilococi coagulazo-positivi (*S. aureus*), ponderea cărora în hemoculturi constituie 11,4 %, dintre care metilino-rezistente – 43,47 %.

Un nivel mai înalt de afectare a pacienților cu MRS s-a constatat în secțiile de reanimare și terapie intensivă – 26,3 %, chirurgie – 20,0 %, hepatologie – 7,8 %, otorinolaringologie – 5,13 %, reumatologie – 5,04 %, nefrologie – 4,39 %.

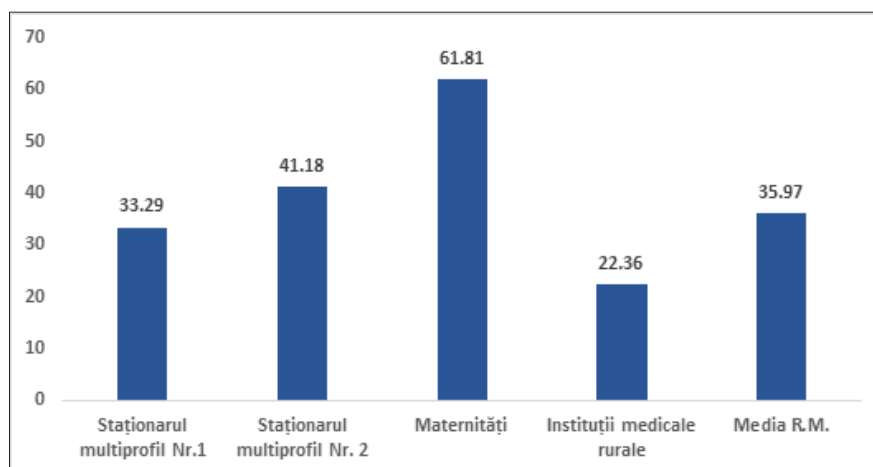


Figura 1. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu infecții septic în Republica Moldova (%) [56].

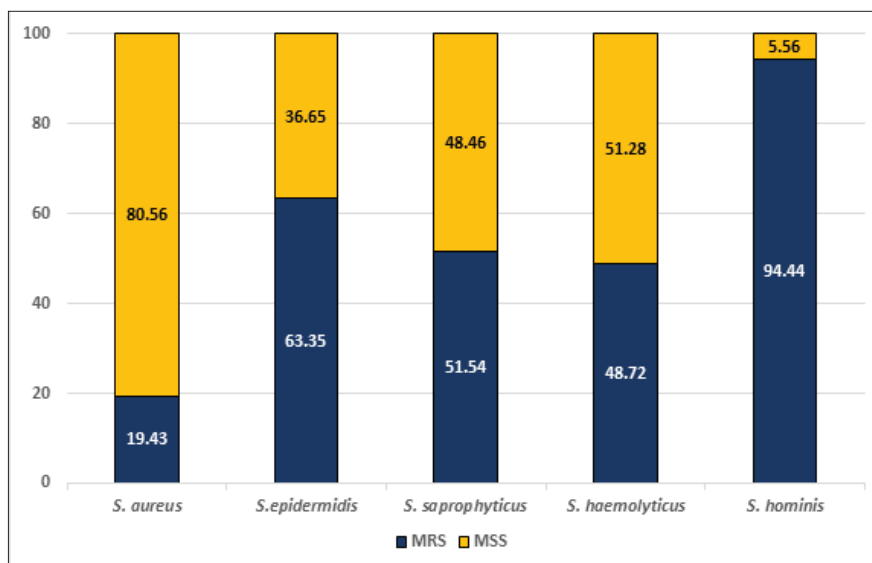


Figura 2. Ponderea tulpinilor de MRS în funcție de specia stafilococului (%) [57].

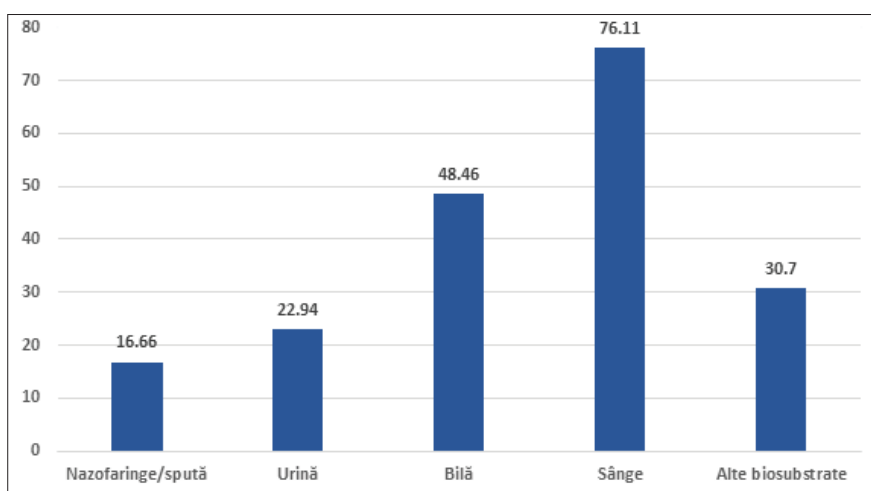


Figura 3. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate din diferite substraturi biologice (%) [57].

Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu infecții septice a arătat un grad înalt de rezistență la betalactamaze – 97,18 %, dar și la antibioticele nonbetalactamice, în comparație cu tulpinile de stafilococi sensibili la meticilină (MSS) (figura 4).

Din numărul total de tulpini de MRS izolate de la pacienții cu infecții septice 67,39 % s-au dovedit a fi multirezistente la antibiotice, și doar 32,61 % – sensibile, iar dintre cele izolate de la pacienții cu septicemie 96,3 % s-au dovedit a fi multirezistente, și doar 3,7 % – sensibile la antibiotice. Totodată, majoritatea tulpinilor de MSS (91,7 %) s-au dovedit a fi sensibile, și doar 8,3 % – multirezistente la antibiotice.

Impactul comparativ în infecțiile cu MRS și MSS, determinat în baza studiului caz-martor, conform principalelor criterii (numărul de zile pat consumate în staționar, cheltuieli financiare per/pacient, rata letalității), scoate în evidență situația mult mai gravă în

cazul pacienților cu MRS: diferențele în ce privește zilele pat consumate (19,5 zile vs. 12,8 zile), cheltuielile financiare (11 277 de lei vs. 7530 de lei per pacient), dar și rata letalității (29,4 % vs. 4,1 %) în loturile de pacienți cu MRS și MSS fiind semnificative.

Infecțiile nosocomiale cu *Acinetobacter*. În urma studiilor epidemiologice realizate în cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești” [21; 60; 61] s-a determinat că primele cazuri de infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* înregistrate în Republica Moldova au fost raportate în anul 1997. Conform datelor Centrului de Sănătate Publică Chișinău, pe parcursul a 22 de ani (1997–2018) au fost raportate 166 de cazuri de infecții nosocomiale cu *Acinetobacter*, cu o tendință de creștere accentuată în ultimii ani (figura 5).

Dacă în anul 2010 ponderea microorganismelor din genul *Acinetobacter* spp. din numărul total de tulpini izolate de la pacienții cu infecții septice constitu-

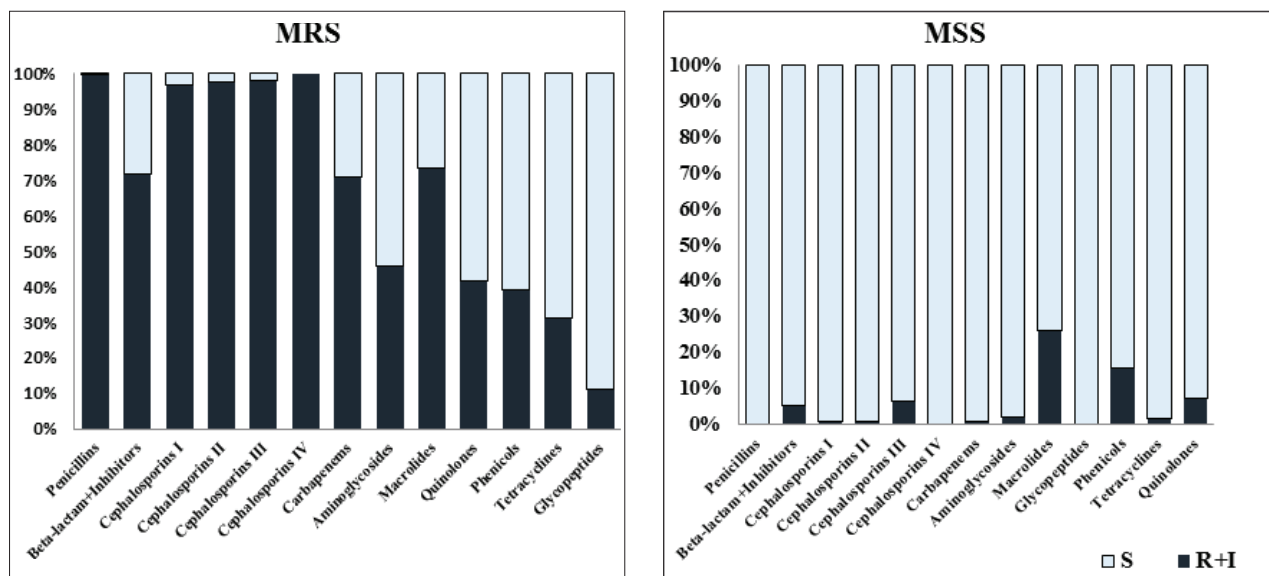


Figura 4. Rezistența/sensibilitatea comparativă a tulpinilor de MRS și MSS, izolate din hemoculturi, la diferite grupe de antibiotice [59].

ia 3,07 %, atunci în 2018 ponderea lor a crescut până la 9,01 %.

Datele oficial înregistrate nu reflectă însă situația reală privind infecțiile cu *Acinetobacter* spp. Ca urmare a studiului epidemiologic, realizat în baza rezultatelor investigațiilor de laborator ale pacienților cu infecții septice nosocomiale, s-a dedus că incidența prin infecții cu *Acinetobacter* este în realitate de circa 14 ori mai mare.

Din grupul de microorganisme din genul *Acinetobacter*, ca agenți cauzali în infecțiile septice nosocomiale, evident predomină *A. baumannii* – 98,18 %.

În structura infecțiilor nosocomiale cauzate de *Acinetobacter* spp. predomină formele clinice severe, generalizate – 56,30 %, inclusiv, sepsis pulmonar –

25,59 %, sepsis abdominal – 11,81 %, septicemia – 9,45 %, sepsis tegumentar – 6,30 %, sepsis colangiogen – 9,7 %, sepsis uronefrogen – 1,18 %. Din infecțiile locale cauzate de *Acinetobacter* spp. predomină infecția de plagă – 16,93 % și pneumonia – 14,57 %.

În prezent, o particularitate importantă a tulpinilor de *Acinetobacter* spp. circulante în instituțiile medicale este rezistența la antibioticele utilizate în practica medicală (figura 6). Din totalul de tulpini de *Acinetobacter* spp. izolate de la pacienții cu infecții septice nosocomiale, 98,82 % au manifestat rezistență la peniciline, inclusiv 93,20 % la peniciline cu inhibitor de betalactamaze. Rezistență foarte înaltă au manifestat tulpinile de *Acinetobacter* spp. la macrolide – 98,82 %, cefalosporine – 97,65 %, fluorochinolone – 87,16 %,

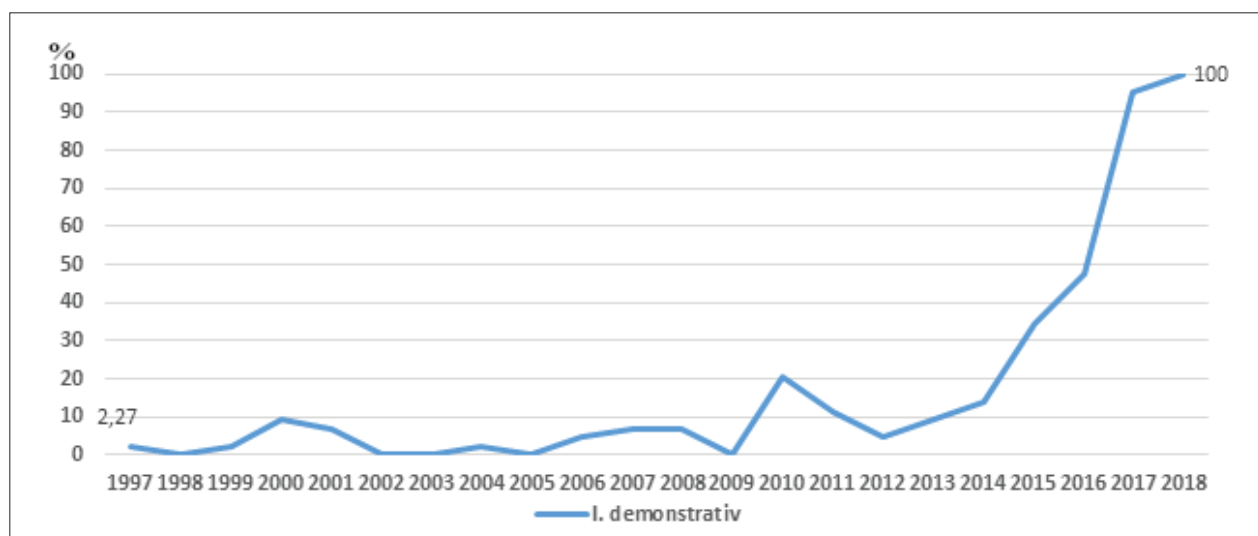


Figura 5. Dinamica multianuală prin infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* oficial înregistrate în Republica Moldova (indici demonstrativi) [60].

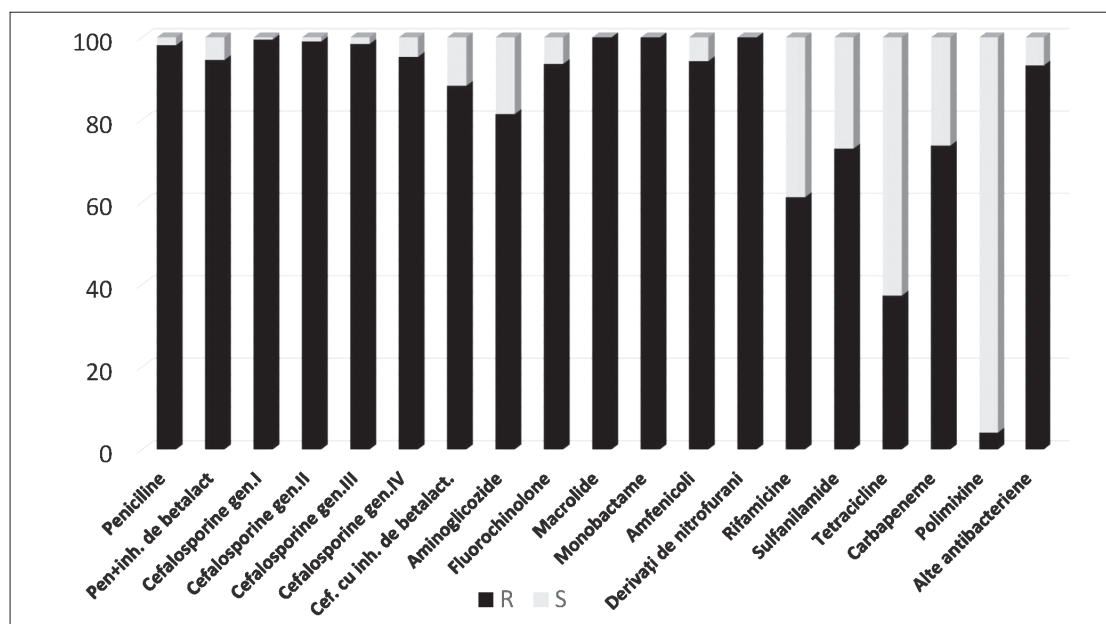


Figura 6. Antibioticorezistența/sensibilitatea tulpinilor de *Acinetobacter* spp. în funcție de grupul de antibiotice [60].

derivați de nitrofurani – 99,03 %, iar la monobactame – în 100 % dintre probe

O sensibilitate mai mare au manifestat tulpinile de *Acinetobacter* spp. la polimixine, însă și la acestea rezistența a crescut deja până la 5,6 %, un factor foarte îngrijorător din perspectiva tratamentului terapeutic al acestor pacienți. Și mai grav este faptul că 93,08 % dintre tulpinile de *Acinetobacter* spp. constituie tulpini multirezistente la antibiotice.

Microorganismele din genul *Acinetobacter* au obținut răspândire preponderent în unitățile de reanimare și terapie intensivă. Din totalul de tulpini de *Acinetobacter* spp. 66,14 % au fost izolate de la pacienții cu infecții septice din aceste unități (figura 7).

Mai mult ca atât, tulpinile de *Acinetobacter* spp. izolate de la pacienții din unitățile de reanimare și terapie intensivă, manifestă un grad și mai înalt de multirezistență la antibiotice [62].

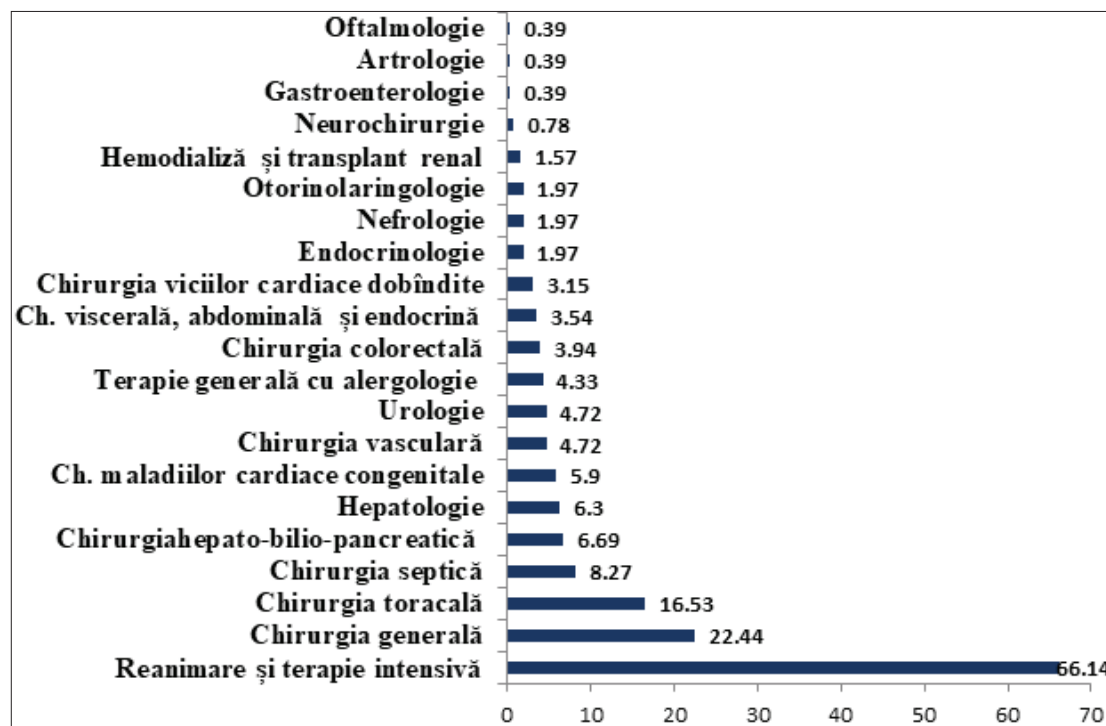


Figura 7. Rata tulpinilor de *Acinetobacter* spp., izolate de la pacienții cu infecții septice, în funcție de profilul staționarului [61].

Este considerabil impactul clinic și economic în infecțiile cauzate de *Acinetobacter* spp.: durata îndelungată a tratamentului în staționar, care constituie în medie 20,42 zile, cheltuieli semnificative pentru tratament – 15 512,0 lei per/pacient, letalitatea înaltă – 25,98 %.

CONCLUZII

Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent și *Acinetobacter* reprezintă, actualmente, o problemă stringentă pentru instituțiile medicale, înregistrându-se tot mai frecvent în forme severe și generalizate, având, totodată, un impact clinic și socioeconomic semnificativ.

Astăzi este importantă conștientizarea problemei în ce privește creșterea rapidă a incidenței prin infecții nosocomiale cauzate de *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent. Folosirea nerațională în continuare a antibioticelor, în mod empiric, fără scontarea antibiogramelor, va conduce la răspândirea și mai largă a tulpinilor de *Acinetobacter* și *Staphylococcus* metilino-rezistent, care în scurt timp pot deveni „ciuma secolului XXI”.

În aceste condiții, monitorizarea circulației tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent și *Acinetobacter*, cu determinarea nivelului atât de răspândire, cât și de rezistență la antibiotice trebuie să devină o preocupare obligatorie a tuturor instituțiilor medicale, iar diagnosticul microbiologic cu determinarea antibiogramelor – elementul principal în terapia personalizată a pacienților cu infecții septice, în special nosocomiale.

Devine tot mai actuală problema îmbunătățirii efectelor terapeutice prin crearea medicamentelor antibacteriene noi, active față de tulpinile de *Acinetobacter* și *Staphylococcus* rezistente la antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

1. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. În: *Curier medical*, 2005, 3, 47-52.
2. Vincent J.L., Rello J., Marsal J. et al. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. În: *J.A.M.A.*, 2009; 302 (21); 323-329.
3. Prisacari V. Supravegherea epidemiologică și controlul maladiilor infecțioase. În: *AKADEMOS*, 2013, nr. 2(29), 80-87.
4. Sergevni V.I., Klonogareva N.M. Proyavleniya epidemicheskogo protsessa gnoyno-septicheskikh infektsiy sredi patsientov reanimatsionnogo otdeleniya mnogoprofil'noy bol'nitsy i antibiotikochustvitel'nost' vzbuditelya. V: *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2013, nr. 1 (68), 23-29.
5. Yacovlev S.V., Beloborodov V.A., Suvorova M.P., et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia, ERGINI Study Groupal, ICAAM, 2014.
6. Buga D., Prisacari V., Berdeu I., Balica I., Sinițina I., Manica L., Rusu V. Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în medicină*, 2019, 4 (82), 294-299.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global Health Security Agenda. February, 13, 2020.
8. Tsoy E.R., Zueva L.P., Mikaelyan S.M., Tayts M.B. Infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva v kardiokhirurgii. Rezul'taty sobstvennykh issledovaniy. V: *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika* 2020; 19(3); 52-56.
9. Prisacari V., Paraschiv A. Contribuții în optimizarea sistemului de supraveghere epidemiologică în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil chirurgical. Materialele Congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din R. Moldova. Chișinău: Gunivas, 2008, 22-25.
10. Prisacari V., Leu E. Structura etiologică în infecțiile septico-purulente neurochirurgicale. În: *Anale Științifice USMF „N. Testemițanu”*. Ed. a IX-a, Vol. 2. Probleme actuale de sănătate publică și management. Chișinău: CEP „Medicina”, 2008, 17-23.
11. Prisacari V., Roic E. Particularități epidemiologice în infecțiile neurochirurgicale. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2 (16), Chișinău, 2008, 13-22.
12. Prisakar' V., Zapukhlykh G., Leu E. Epidemiologicheskie osobennosti vntribol'nichnykh neyrokhirurgicheskikh infektsiy. *Nizhniy Novgorod, Rossiya, Meditsinskiy al'manakh*, 2, 2009, 63-68.
13. Berdeu I., Prisăcaru I. Antibioticorezistența/sensibilitatea microorganismelor în infecțiile septico-purulente pe modelul secțiilor de chirurgie aseptice și septică. În: *Anale științifice USMF „N. Testemițanu” din R. Moldova*, 2011, 2, 19-27.
14. Prisacari V., Baranețchi I. Studii asupra epidemiologiei infecțiilor septico-purulente nosocomiale în unitățile de traume multiple. În: *Anale științifice USMF „Nicolae Testemițanu” din R. Moldova*. Ediția a II-a. Vol. 2. Probleme actuale de sănătate și management. Chișinău: CEP „Medicina”, 2011, 12-19.
15. Berdeu I., Prisacari V. Structura etiologică și comparativă a rezistenței antimicrobiene a microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente tratate în spitale și alte instituții medicale. În: *Curierul Medical*, 2013, 56(5), 144-147.
16. Prisacari V., Baranețchi I. Aspecte epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente la pacienți cu patologie spinală. În: *Curierul Medical*, 2013, 56(5), 155-161.
17. Prisacari V., Spătaru D. Antibioticorezistența/sensibilitatea în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic. În: *Curierul Medical*. 2013, 6, 99-106.
18. Prisacari V., Berdeu I. Problema antibioticorezistenței microbiene. În: *Akadememos*, 2014, 32(1), 92-100.
19. Prisacari V., Berdeu I., Spătaru D., Nastas A. Rezultatele studiului de evaluare a antibioticorezistenței microbiene

în condițiile Republicii Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. 2016, nr. 51, 53-68.

20. Prisacari V., Baranetchi I. Riscuri în dezvoltarea infecțiilor septico-purulente nosocomiale de profil traumatologic și ortopedie. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. 2017, nr. 55, 298-308.

21. Prisacari V., Andronachi N., Dodița P. Problema infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. 2017, nr. 55, 308-312.

22. Prisacari V., Spataru D. Structura etiologică și rezistența microbiană în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. 2017, nr. 55, 312-322.

23. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria in guide research, discovery and development of new antibiotics. WHO (2017).

24. Sunenshine RH, Wright MO, Marc-Oliver LL and al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality, rate and length of hospitalization. În: Emerging Infectious Diseases, 13 (1), 2007, 97-103.

25. Ana Maria Gonzales Vilorio, Veronica Valverde Garduno. Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. În: J. Pathog., 2016, 4.

26. Albrecht M.C. et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. În: Journal of the American College of Surgeons. 2006, 203(4):546-553.

27. Gaynes R. The discovery of penicillin – new insights after more than 75 years of clinical use. În: Emerging Infectious Diseases, 2017, 23 (5), 849-853.

28. Rammekamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1942, 51, 386-389.

29. Barbier M. Methicillin-resistant staphylococci. În: Journal of clinical pathology, 1961, 14, 385-393.

30. Wernitz M, Kekh S, Swidsinski S. et al. Cost analysis of a hospital-wide selective programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. În: Clin. Microbiol. Infect., 2005, 11(6), 466-471.

31. Almas A., Flonta M., Patrascu M., Nastase V. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. În: Clujul Medical, 2011, 84(2), 173-177.

32. Estrella Cervantes Garcia, Rafael Garcia Gonzalez, Paz Maria Salazar Schettino. Impotencia de *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. În: Revista Latinoamericana de Patologia Clinica y Medicina de Laboratorio, 2014, 61(4), 196-204.

33. Buga D., Prisacari V. Septic-purulent infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*: review article. MJHS, Vol. 25, 4/2020, 114-122.

34. Tong S., Davis J., Eichenberger E., Holland T., Fowler V. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management. În: Clin. Microbiol. Rev., 2015, 28 (3), 603-661.

35. Balan G., Burduniuc O., Sinitina I., Iasișbaș O., Bunescu I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilicina-rezistente în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2017, 1(53), 22-23.

36. European Centre for disease Prevention and Control. Summary of latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data November 2016.

37. Popescu G., Serban R., Niculea A. Consumul de antibiotice; Rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România. București, 2015, 29-33.

38. Brzychczy-Wloch M., Borszewska-Kornacka M., Gulczynska E., et al. Prevalence of antibiotic resistance in multi-drug resistant coagulase-negative staphylococci isolated from invasive infection in very low birth weight neonates in two Polish NICUs. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., 2013, 12-41.

39. Rogers T., Seng R., Thummeepak R. et al. Coagulase-negative staphylococcal infections. Infect. Dis. Clin. North. Am., 2009, 23 (1), 73-98.

40. Vincent I., Bihari D., Suter P., Bruining H. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection Care Study. JAMA, 1995, 274 (8), 639-644.

41. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm. ECDC, 2013.

42. Ray S., Das S., Suar M. Molecular mechanism of drug resistance. Drug Resistance in Bacteria, Fungal, Malaria and Cancer, 2017, 47-110.

43. Holmes N., Tong S., Davis J. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin and beyond. Semin. Respir. Crit. Care. Med. 2015, 36 (1), 17-30.

44. Amberpet R., Sistla S., Sugumar M., Nagasundaram N., et al. Detection of heterogenous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* a preliminary report from south India. În: Indian J. Med. Res., 2019, 150 (2), 194-198.

45. Hiramatsu K., HanaKih., Ino T., Yahuta K., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. În: J. Antimicrob. Chemother., 1997, 40 (1), 135-136.

46. Kim S.H., Park W.B., Lee C.S. et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. În: Clin. Microbiol. Infect., 2006, 12 (1), 13-21.

47. Luna B., Yan I., Moon E., Nielsen T., Reza H. et al. Natural history of *Acinetobacter baumannii* infection in mice. În: Plus one, 2019; 14 (7); 1-16.

48. Wang X., Qin Li. A review on *Acinetobacter baumannii*. În: Journal of Acute Disease, 2019; B (1), 16-20.

49. Weinberg SE, Villedieu A., Bagdasarian N., Karah N., et al. Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. A review of the evidence and proposal of novel approaches. În: Infection Prevention in Practice, 2020, 2 (3), 1-9.

50. Arabaci C., Karabulut N. *Acinetobacter* species and their antibiotic resistance profiles isolated from various cli-

nical specimens between 2014 and 2018. In: *Annals of Medical Research*, 2020, 27 (2), 478-493.

51. Skurikhina Iu., Turkutiukov V. Microbiological and Molecular Genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. In: *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, 19 (6), 34-38.

52. Vazquez-Lopez R., Solano-Galvez SG., Vignon-Whalley I., et al. *Acinetobacter baumannii*. Resistance: A Real Challenge for Clinicians. In: *Antibiotics*, 2020, 9 (4), 1-22.

53. Centrul European pentru Prevenirea și controlul Bolilor. Raport Epidemiologic. Anul 2013. Stockholm, Suedia: ECDC, 2013. Raport privind datele de supraveghere din 2011, și datele de informații privind epidemia din 2012.

54. Katsaragakis S. Markogiannakis H., et al. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit predictors of multi-drug resistance. In: *World Journal of Surgery*, 2008, 32 (6), 1194-1202.

55. Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Infecțiile nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent: situația epidemiogenă la zi, soluții. În: *AKADEMOS*, 2017, 4, 72-77.

56. Buga D.V., Prisakar' V.I.: Znachimost' metitsillin-rezistentnykh stafilokokov v septicheskoj patologii. V: *Medit-sinskiy Al'manakh* 2019, (1), 40-43.

57. Prisacari V., Buga Diana. Epidemiology of purulent-septic infections by methicillin-resistant *Staphylococcus* in the Republic of Moldova. In: *Medical-Surgical Journal*, 2021, 125 (2), 291-299.

58. Prisakar' V., Buga D. Problema rosta antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov roda *Staphylococcus*. V: *Zhurnal Medial'*, 2020, (2), 55.

59. Buga D., Prisacari V. Semnificația stafilococului metilino-rezistent în dezvoltarea infecțiilor septic (pe modelul inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare). În: *AKADEMOS*, 2022, nr. 2 (65), 63-69.

60. Prisacari V., Andronachi N. Studiu epidemiologic privind infecțiile nosocomiale cu *Acinetobacter*. One health and risk management, Chișinău, 2021, vol. 2, nr. 2, 36-41.

61. Andronachi Nicoleta. Situația privind infecțiile nosocomiale cu *Acinetobacter* pe modelul unui staționar medical multidisciplinar. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2020, 5(87), 8-12.

62. Prisacari V., Berdeu I. Antibioticorezistența/sensibilitatea microorganismelor în infecțiile septico-purulente nosocomiale pe modelul secțiilor de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2012, 1 (33), 121-126.



Tudor Cataraga. *Zeița Sappho*, 39 × 18 × 9 cm, șamotă, 1989.