- Antibioticele s-au prescris la toți pacienții cu formă medie și gravă din primele zile ale internării pe o durată de 8-12 zile (94,5% bolnavi);
- Inițierea tratamentului antibacterian în staționar

și principiile de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 corespunde tacticilor stipulate și în alte regiuni/țări în baza ghidurilor naționale și/sau internaționale, recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății;

Bibliografie

1. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E. et al. *Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study*. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):83-88.
2. Liu C., Wen Y., Wan W. et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157.
3. Martinez-Guerra B.A., Gonzalez-Lara M.F., de-Leon-Civdanes N.A. et al. *Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic*. Antibiotics (Basel). 2021 Feb 11; 10(2):182.
4. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
5. Micek S.T., Simmons J., Hampton N., Kollef M.H. *Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection*. Medicine (Baltimore). 2020 May; 99(18): e20145.
6. Modi A.R., Kovacs C.S. *Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March, 87 (3): 145-151;
7. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU*. Pharmacol Ther. 2020 Aug 15:107663.
8. Sharma R., Sandrock C.E., Meehan J., Theriault N. *Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin*. Clin. Drug Investig. 2020 Oct; 40(10):947-960.

CZU: 616.151:578.834.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.23>

CO-INFECȚIILE BACTERIENE PULMONARE ȘI ANTIBIOTICOREZISTENȚA ÎN SARS-COV-2: COALESCENȚA SUMBRĂ A LUMII POST-COVID-19

Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Doina RUSU^{1,2}**, dr. în șt. med., conf. univ.,
Cristina TOMA^{1,2}, asist. univ., competitor

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²IMPS Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

Rezumat

Introducere. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al treilea val de infecție. Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acțiunea virusurilor respiratorii (inclusiv coronavirusi), facilitează invazia tractului respirator cu alți germeni – virali, fungici sau bacterieni. **Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 92 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 și 68 cazuri de pneumonie nosocomială (PN) non COVID-19. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secrețiile bronșice (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar – LBA). Compararea diferențelor dintre variabilele loturilor analizate cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0. **Rezultate.** Din lotul de 92 pacienți internați cu SARS-CoV-2 69,5% (64/92) pacienți au fost eligibili pentru criteriul de infecție bacteriană secundară (IBS) pulmonară intraspitalicească. În total au fost analizate 84 culturi bacteriene, dintre care germenilor din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%). Cel mai des au fost izolați *K.pneumoniae*, *E.faecium*, *Acinetobacter spp.* și *Ps.aeruginosa*. În lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$) față de lotul PN. **Concluzii.** Studiul a evidențiat unele diferențe etiologice și de antibioretistență ale infecțiilor bacteriene secundare pulmonare în SARS-CoV-2, comparativ cu pneumoniile nosocomiale non COVID-19. În grupul pacienților cu IBS SARS-CoV-2 ponderea agenților patogeni pandrogrezistenți este mai mare comparativ cu PN. Astfel, inițierea tratamen-

tului antibacterian empiric în co-infecțiile pulmonare la pacienții cu SARS-CoV-2 necesită o argumentare demonstrată, iar schemele de tratament necesită ajustare imediată la obținerea datelor despre antibioticorezistență în fiecare caz separat.

Cuvinte-cheie: suprainfecțiile bacteriene, pneumoniile nosocomiale, COVID-19, antibioticorezistență.

Summary. Pulmonary bacterial co-infections and antibacterial resistance in SARS-COV-2: the dark coalescence of post-covid-19 world

Background. A third wave of COVID-19 infection is now sweeping across the globe. Severe injury of the epithelial barrier, caused by the action of respiratory viruses (including coronaviruses), facilitates the invasion of the respiratory tract with other germs, like viruses, fungi or bacteria. **Methods.** 92 inpatients with COVID-19 pneumonia and 68 inpatients with nosocomial pneumonia (NP) non COVID-19 were enrolled in our study. For microbiological assessment sputum samples were collected. Statistical analysis performed using the χ^2 test (Statistica software, version 7.0). **Results.** From the 92 COVID-19 patients 64 (69,2%) were diagnosed with secondary nosocomial bacterial infection (SNBI). Overall ESKAPE agents, like *K.pneumoniae*, *E.faecium*, *Acinetobacter spp.* and *Ps.aeruginosa* were highly detected in SARS-CoV-2 group – 85,7%. in opposed to non COVID-19 group, bacterial agents isolated from the patients with SARS-CoV-2 SNBI manifested higher rate of antibacterial panresistance ($p < 0,05$). **Conclusions.** The study showed some etiological and antibacterial resistance differences of COVID-19 SNBI, compared to non SARS-CoV-2 NP and a higher rate of antibacterial panresistance in COVID-19 group. Thus, the empirical treatment in bacterial co-infections in SARS-CoV-2 patients requires proven argumentation and adjustment to antibacterial resistance data in each case separately.

Key-words: bacterial suprainfections, nosocomial pneumonia, COVID-19, antibacterial resistance.

Резюме. Легочные бактериальные ко-инфекции и антибактериальная резистентность при sars-cov-2: роковая коалиция будущего пост-COVID-19

Введение. На сегодняшний день многие страны переживают пик третьей волны глобальной пандемии SARS-CoV-2. Нарушение целостности эпителиального барьера, вызванное действием респираторных вирусов (в том числе и коронавируса), способствует присоединению вторичной инфекции – вирусной, грибковой или бактериальной. **Материалы и методы.** В ходе исследования мы проанализировали 92 случая пневмоний, вызванных COVID-19, и 68 случаев нозокомиальных пневмоний (НП) non-COVID-19. Мы провели бактериологический анализ мокроты, а также оценили чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Статистический анализ был проведен при помощи программы Statistica 7.0. **Результаты.** Вторичная внутрибольничная бактериальная инфекция легких (ВББИЛ) была диагностирована у 69,5% (64/92) пациентов с SARS-CoV-2. Из 84 бактериальных культур, выделенных у пациентов с COVID-19, 72 колонии (85,7%) принадлежали группе возбудителей ESKAPE: *K.pneumoniae*, *E.faecium*, *Acinetobacter spp.* и *Ps.aeruginosa*. Панрезистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в этой группе пациентов была значительно выше, чем в группе пациентов nonCOVID-19 ($p < 0,05$). **Выводы.** В ходе нашего исследования были выявлены определенные этиологические отличия и разная степень бактериальной чувствительности к антибиотикам при ВББИЛ у пациентов с SARS-CoV-2 по сравнению с НП non-COVID-19. При этом, и панрезистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в этой группе пациентов была значительно выше. Таким образом, назначение эмпирического бактериального лечения при ВББИЛ при инфекции SARS-CoV-2 должно быть аргументированным и строго соответствовать результатам бактериальной чувствительности к антибиотикам в каждом отдельном случае.

Ключевые слова: бактериальные супраинфекции, нозокомиальная пневмония, COVID-19, антибиотикорезистентность.

Introducere. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al treilea val de infecție. Către sfârșitul lunii martie 2021 OMS raportează peste 126 mln cazuri noi de infecție confirmată, dintre care 2,7 mln soldate cu deces [1]. În Republica Moldova la moment au fost confirmate peste 225 mii cazuri de COVID-19, care la 4700 pacienți a avut o evoluție nefastă.

Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acțiunea virusurilor respiratorii (inclusiv coronavirusi), facilitează invazia tractului respirator cu alți germeni – virali, fungici sau bacterieni [2, 3]. Conform datelor raportate din seriile de pacienți COVID-19 din Wuhan, China [4, 5], infecția bacteriană secundară (IBS) pulmonară are o incidență de 10-15% printre

pacienții spitalizați cu COVID-19, iar rata deceselor printre acești pacienți poate atinge 50%. O incidență mai mică (9%) de IBS a fost raportată în unul din studiile din SUA, în care au fost analizați 289 pacienți cu COVID-19 [6]. Riscul de deces printre pacienții COVID-19 și co-infecție bacteriană secundară a fost de 3 ori mai mare față de pacienții fără IBS. Astfel, devine absolut necesară recunoașterea promptă a acestor co-infecții, iar inițierea cât mai precoce a tratamentului antibacterian reprezintă cheia unui tratament de succes în COVID-19 [7] cu riscul de schimbări radicale în profilul de antibioticorezistență bacteriană.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 92 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 în secția Terapie generală cu Alergologie din IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada 1 august 2020 – 1

Tabelul 1

Etiologia co-infecțiilor bacteriene pulmonare intraspitalicești în lotul COVID-19 (84 tulpini)

Agentul patogen	n	%	95% CI
<i>E.faecium</i>	15	17,9	0,06-0,19
<i>K.pneumoniae</i>	34	40,5	0,18-0,35
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	11,9	0,03-0,14
<i>Ps.aeruginosa</i>	9	10,7	0,04-0,16
<i>Enterobacter spp.</i>	3	3,6	0,005-0,075
<i>E.coli</i>	3	3,6	0,005-0,075
<i>S.heamolyticus</i>	3	3,6	0,01-0,09
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,4	0,005-0,075
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2,4	0,005-0,075
<i>K. oxytoca</i>	1	1,2	0,001-0,058
<i>S.maltophilia</i>	2	2,4	0,005-0,075

martie 2021. În analiza etiologică a IBS intraspitalicești au fost incluși pacienții, care au întrunit criteriile de diagnostic ale PN, iar colectarea probelor de spută a fost efectuată după 48 ore de la momentul internării în staționar [8]. În scopul evidențierii unor particularități etiologice și ale antibioticorezistenței la evaluarea rezultatelor examenului bacteriologic în IBS COVID-19 în studiul au fost incluse 68 cazuri de PN non COVID-19 internate în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2014. Multidrogrezistența a fost definită ca și rezistența bacteriană la cel puțin 1 antibiotic din cel puțin 3 clase diferite de antibacteriene [9]. Pentru analiza bacteriologică au

fost colectate secrețiile bronșice (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar – LBA). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene a tulpinilor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică pe mediile de agar. Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea diferențelor dintre variabilele loturilor analizate cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0.

Tabelul 2

Germeii bacterieni izolați în grupurile PN versus COVID-19

Agenții patogeni	Grupul PN N=107		Grupul COVID-19 N=84		p
	n	%	n	%	
<i>E.faecium</i>	0	0	15	17,9	< 0,0001
<i>S.aureus</i>	6	5,6	0	0	<0,04
<i>K.pneumoniae</i>	14	13,1	34	40,5	< 0,0001
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	14,9	10	11,9	> 0,05
<i>Ps.aeruginosa</i>	23	21,5	9	10,7	0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	11	10,3	3	3,6	0,05
<i>Str.viridans</i>	25	23,4	0	0	< 0,0001
<i>E.coli</i>	5	4,7	3	3,6	> 0,05
<i>Str.pneumoniae</i>	3	2,8	0	0	> 0,05
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	2,8	0	0	> 0,05
<i>Str.pyogenes</i>	1	0,9	0	0	> 0,05
<i>S. heamolyticus</i>	0	0	3	3,6	> 0,05
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	2	2,4	> 0,05
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	2	2,4	> 0,05
<i>K. oxytoca</i>	0	0	1	1,2	> 0,05
<i>S.maltophilia</i>	0	0	2	2,4	> 0,05

Tabelul 3

Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene ESKAPE în cohortele COVID-19 și PN

Agenții patogeni	<i>Ent.faecium</i> N / %			<i>S.aureus</i> N / %			<i>K.pneumoniae</i> N / %			<i>Acinetobacter spp.</i> N / %			<i>Ps.aeruginosa</i> N / %			<i>Enterobacter spp.</i> N / %		
	PN N 0	COVID N 14		PN N 5	COVID N 0		PN N 14	COVID N 34		PN N 15	COVID N 10		PN N 23	COVID N 9		PN N 11	COVID N 3	
Ampicilină	0	6/42,9		4/80,0	0		7/50,0	13/38,2		10/66,7			19/82,6			8/72,7		
AMO/AC	0	4/28,6		3/60,0	0		13/92,9*	11/32,4		13/86,7*	1/10,0		19/82,6			7/63,6	2/66,7	
Oxacilină	0			2/40,0	0		2/14,3			2/13,3	1/10,0		5/21,7			2/18,2		
Cefazolină	0	11/78,6		3/60,0	0		7/50,0#	1/2,9		14/93,3*	1/10,0		20/86,9			8/72,7	1/33,3	
Cefuroxim	0	1/7,1		3/60,0	0		13/92,9*	11/32,4		12/80,0#	2/20,0		20/86,9			8/72,7	2/66,7	
Cefotaxim	0	10/71,4		0	0		4/28,6	11/32,4		9/60,0	3/30,0		11/47,8			4/36,4	2/66,7	
Ceftriaxon	0	11/78,6		3/60,0	0		12/85,7 [†]	20/58,8		13/86,7 [†]	4/40,0		21/91,3#	3/33,3		7/63,6	1/33,3	
Ceftazidim	0	2/14,3		3/60,0	0		8/57,1 [†]	30/88,2		14/93,3*	2/20,0		18/78,3 [‡]	9/100		5/45,5	1/33,3	
Cefoperazon /sulbactam	0	1/7,1		1/20,0	0		4/28,6#	24/70,6		9/60,0	6/60,0		10/43,5			5/45,5		
Clarithromicină	0	7/50,0		1/20,0	0		0			1/6,7	2/20,0		3/13,0			1/9,1		
Ofloxacină	0			1/20,0	0		6/42,9#	1/2,9		8/53,3	2/20,0		15/65,2			6/54,6		
Ciprofloxacină	0	6/42,9		2/40,0	0		9/64,3	30/88,2		12/80,0	9/90,0		18/78,3	7/77,8		4/36,4	2/66,7	
Moxifloxacină	0			1/20,0	0		7/50,0	27/79,4		9/60,0 [†]	2/20,0		17/73,9	4/44,4		4/36,4		
Levofloxacină	0	1/7,1		2/40,0	0		2/14,3*	29/85,3		1/6,7	3/30,0		9/39,1#	8/88,9		1/9,1		
Gentamicină	0	7/50,0		2/40,0	0		8/57,1	27/79,4		9/60,0	8/80,0		17/73,9 [‡]	3/33,3		7/63,6	1/33,3	
Tobramicină	0	11/78,6		2/40,0	0		6/42,9 [†]	26/76,5		8/53,3	6/60,0		16/69,6	6/66,7		6/54,6	1/33,3	
Amicacină	0	11/78,6		2/40,0	0		3/21,4	11/32,4		10/66,7	8/80,0		7/30,4 [†]	7/77,8		2/18,2	1/33,3	
Imipenem	0	14/100		3/60,0	0		2/14,3*	26/76,5		5/33,3#	9/90,0		8/34,8 [†]	7/77,8		2/18,2		
Meropenem	0			2/40,0	0		3/21,4*	26/76,5		6/40,0 [†]	8/80,0		11/47,8	7/77,8		3/27,3		
Vancomicină	0	2/14,3		1/20,0	0		1/7,1			3/20,0			5/21,7			0	1/33,3	
Piperacilină/tazobactam	-	4/28,6		-	0		-	29/85,3		-	5/50,0		-	9/100		-		
Ticarcilină	-	4/28,6		-	0		-	21/61,8		-	3/30,0		-	9/100		-		
Colistin	-			-	0		-	7/20,6		-	2/20,0		-	2/22,2		-		
Aztreonam	-			-	0		-	18/52,9		-			-	6/66,7		-		
Ertapenem	-			-	0		-	11/32,4		-			-			-		

* p < 0,05; # p < 0,01; [†]p < 0,001

Figura 1. Tulpinile cu antibioticorezistență izolate de la subiecții cohortelor COVID-19 și PN

Rezultate. Din lotul de 92 pacienți internați cu SARS-CoV-2 69,5% (64/92) pacienți au fost eligibili pentru criteriul de IBS pulmonară intraspitalicească. La 38 dintre aceștia (59,4%) au fost efectuate 75 de colectări de probe de spută: 56 (74,6%) prin expectorații libere, 17 (22,6%) prin aspirat traheal și 2 (2,8%) prin LBA. În total au fost analizate 84 culturi bacteriene, dintre care germenilor din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%). Spectrul agenților patogeni izolați în lotul COVID-19 este prezentat în Tabelul 1

În lotul pacienților cu PN total au fost colectate 107 culturi bacteriene: prin expectorații libere – 58,7%, aspirat traheal – 24% sau lavaj bronhoalveolar – 17,3% cazuri. În majoritatea cazurilor (96%) sputoculturile au fost pozitive pentru unul sau mai mulți agenți infecțioși. Cea mai mare parte a agenților patogeni izolați în lotul PN a fost reprezentată de grupul ESKAPE (65,4%) [10]: *S.aureus* a fost detectat în 5,6% (6/107), *K.pneumoniae* în 13,1% (14/107), *Acinetobacter spp.* în 14,9% (16/107), *Ps.aeruginosa* în 21,5% (23/107) și *Enterobacter spp.* în 10,3% (11/107) dintre tulpinile bacteriene izolate.

Analiza comparativă a spectrelor etiologice în cohortele PN și COVID-19 este prezentată în Tabelul 2. De remarcat lipsa *Ent.faecium* în grupul PN, la fel ca și lipsa *S.aureus* în lotul COVID-19. Dintre ceilalți reprezentanți ai grupului ESKAPE diferența esențială a fost în cazul *K.pneumoniae*, izolat într-un număr mai mare printre pacienții cu pneumoniile virale. Totodată tulpinile *Ps.aeruginosa* și *Enterobacter spp.* au marcat printr-o rată mai mare cohorta PN. Analizând

germenii din grupul nonESKAPE, am remarcat o diferență semnificativă în cazul *Str.viridans*.

Cel mai des co-/suprainfecțiile bacteriene au reprezentat o asociere bi- sau trimicrobiană.

Pentru analiza antibioticorezistenței în grupul COVID-19 au fost selectate tulpinile bacteriene (N=84), printre care 3 tulpini nu au manifestat rezistență la nici unul dintre preparatele antimicrobiene testate (1 tulpină *E.coli*, 1 tulpină *S.hemolyticus* și 1 tulpină *E.faecium*), pe când 81 (96,4%) dintre culturile evaluate au fost antibioticorezistente.

Analizând datele similare din lotul PN am constatat că din 107 tulpini bacteriene izolate 100 au reprezentat agenții cu rezistență la antibacteriene – 93,5%. Marea majoritate a tulpinilor rezistente (96/100) au avut rezistență la mai mult de 2 preparate și doar 4 (2 culturi de *S.aureus*, 1 cultură de *Str.pneumoniae* și 1 cultură de *Str.viridans*) au fost rezistente la câte un singur preparat antibacterian. Tulpinile izolate au manifestat un grad variabil de antibioticorezistență la toate grupele de antibacteriene testate.

Repartizarea germenilor izolați în lotul COVID-19 conform tipului de antibioticorezistență este prezentată în Figura 1. Analizând datele similare din lotul PN, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$). Astfel, în cohorta PN a fost doar 1 tulpină PDR (*Ps.aeruginosa*), iar în cohorta COVID-19 – 10 tulpini: *K.pneumoniae* – 7, *Ps.aeruginosa* – 2 și *Acinetobacter spp.* – 1.

Rata deceselor în grupul pacienților cu IBS pulmonare în SARS-CoV-2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul pacienților PN ($p < 0,05$)

și a constituit 65,8% (25/38) versus 38,2% (26/68) pacienți.

Discuții. Studiul prezentat s-a axat pe analiza aspectelor etiologice și de antibioticorezistență bacteriană în IBS pulmonare la pacienții cu SARS-CoV-2 internați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Conform datelor raportate din seriile de pacienți COVID-19 din Wuhan, China [4, 5], infecția bacteriană secundară (IBS) pulmonară are o incidență de 10-15% printre pacienții spitalizați cu COVID-19, iar rata deceselor printre acești pacienți poate atinge o valoare de 50%. Cercetătorii francezi raportează că 28% (26/92) pacienți cu COVID-19 din secțiile ATI dezvoltă IBS [11], iar printre cei mai frecvenți agenți bacterieni se numără MSSA, *H.influenzae*, *Str.pneumoniae* și Enterobacteriaceae. Autorii mai menționează că cca 21% dintre tulpinile bacteriene izolate au fost rezistente la CS III. Rezultatele obținute în lotul nostru diferă de cele expuse anterior, incidența de IBS pulmonare la pacienții cu SARS-CoV-2 constituind 41,3% (38/92). Fenomenul dat poate avea cel puțin două explicații: 1) numărul mic de pacienți incluși în lotul de studiu și 2) formele grave ale infecției prin SARS-CoV-2 tratate în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” reeșind din statutul de instituție medicală de nivel terțiar.

Asocierea unei infecții bacteriene secundare nu este caracteristică doar pneumoniilor virale COVID-19, acestea fiind întâlnite și în pandemia gripală din anul 1918-1919, și în pandemia cu virusul gripal A(H1N1) din 2009. O co-infecție bacteriană poate fi cauzată de un șir lung de agenți patogeni [12], însă, cel mai des în pandemiile gripale au fost remarcate *Str.pneumoniae*, *H. influenza* și *S.aureus*.

Situația însă pare a fi mai diferită în cazul pneumoniilor din pandemia actuală. Drept exemplu, este un studiu retrospectiv pe un lot mare de pacienți internați cu COVID-19 din Wuhan [13], în care ponderea pacienților cu IBS a constituit doar 6,8% (102/1495), iar 49% dintre care au decedat în staționar. În total au fost analizate 159 culturi bacteriene, iar 136 tulpini (85,5%) s-au dovedit a fi germeni Gram negativi în frunte cu *A.baumannii* (35,8%, 57/159), *Kl.pneumoniae* (30,8%, 49/159) și *S.maltophilia* (6,3%, 10/159). Autorii subliniază și o rată înaltă a sușelor carbapenem-rezistente: *A.baumannii* (91,2%) și *Kl.pneumoniae* (75,5%), deopotrivă cu 100% cazuri de metilino-rezistență a tulpinelor *S.aureus*. Și în studiul nostru germeni „nosocomiali” din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%), cel mai frecvent fiind izolați *Kl.pneumoniae* (40,5%), *E.faecium* (17,9%) și *A.baumannii* (11,9%) cazuri. Analiza compara-

tivă a tulpinilor bacteriene izolate de la pacienți în perioada COVID-19 versus cele din perioada pre-COVID-19 a demonstrat unele particularități. Deși germeni din ambele cohorte fac parte din grupul ESKAPE, ponderea acestora este diferită: cu *Kl.pneumoniae* și *E.faecium* în locurile de top printre pacienții cu COVID-19 ($p < 0,0001$) iar *Ps.aeruginosa* – liderul incontestabil al în subgrupul PN non-COVID-19 ($p < 0,05$). Este remarcabil faptul, că în lotul pacienților cu COVID-19 nu a fost izolată nici o tulpină de *S.aureus*, ce poate fi explicat prin numărul mic de pacienți incluși în studiu.

Aspectele menționate au fost reflectate și de tabloul de antibioticorezistență bacteriană. Astfel, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$): în cohorta PN a fost doar 1 tulpină PDR (*Ps.aeruginosa*), iar în cohorta COVID-19 – 10 tulpini: *K.pneumoniae* – 7, *Ps.aeruginosa* – 2 și *Acinetobacter spp.* – 1. Confirmând scenariul sumbru al viitorului post COVID-19, tulpinile de *K.pneumoniae* au demonstrat o rată deosebit de mare de antibioticorezistență către CS III cu acțiune antiopioceanică (88%), la FQ respiratorii și carbapeneme (peste 75-80%) și peste 20% la colistină (Tabelul 3). Evidente sunt și câteva explicații ale fenomenului: lipsa unui tratament antiviral specific și mutațiile virale care sporesc numărul cazurilor severe de COVID-19, complicate cu IBS și tratate cu un șir lung de antibiotice cu spectrul larg de acțiune; utilizarea necontrolată și nejustificată a ATB de către populație în formele ușoare de infecție; administrarea abuzivă (94-100%) a antibacterienilor în staționare versus incidența reală (10-15%) a IBS [14]; utilizare în peste 70% cazuri a CS III și FQ în tratamentul IBS în SARS-CoV-2 [15]. Astfel, mortalitatea printre pacienții cu IBS în COVID-19 pe de o parte poate fi explicată de evoluția severă a bolii, pe de altă parte – de rata în creștere a germeniilor multidrogrezistenți și panrezistenți în co-infecțiile bacteriene pulmonare alături de numărul tot mai mic de antibiotice noi sau cu sensibilitate bacteriană păstrată.

Concluzii. Studiul a evidențiat unele diferențe etiologice și de antibioretistență ale IBS pulmonare în SARS-CoV-2, comparativ cu PN non COVID-19. În grupul pacienților cu IBS SARS-CoV-2 ponderea agenților patogeni PDR este mai mare comparativ cu PN. Astfel, inițierea tratamentului antibacterian empiric în co-infecțiile pulmonare la pacienții cu SARS-CoV-2 necesită o argumentare demonstrată, iar schemele de tratament necesită ajustare imediată la obținerea datelor despre antibioticorezistență în fiecare caz separat.

Bibliografie

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021.
2. Short K.R. et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.*, 2014; 14(1):57-69.
3. de Wit E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.*, 2016; 14(8):523-34.
4. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223):497-506.
5. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395(10229):1054-1062.
6. Crotty M.P. et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv.*, 2020; preprint.
7. Alhazzani W. et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *Crit Care Med.*, 2020; 48(6):e440-e469.
8. American Thoracic Society and American Infectious Diseases Society. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2005; 171(4):388-416.
9. Magiorakos A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, 2012; 18(3):268-81.
10. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.*, 2008; 197(8):1079-81.
11. Contou D. et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.*, 2020; 10(1):119.
12. Morris D.E. et al. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.*, 2017; 8:1041.
13. Li J. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020; 9(1):153.
14. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 2020; 8(5):475-481.
15. Rawson T.M. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 71:2459-2468.

CZU: 616.24-002 (075.8)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.24>

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ A PNEUMONIILOR COMUNITARE

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ., Cristina PLEȘCA,
Anastasia CARACAȘ, Eugenia VASILACHE, Dumitru ȘTÎRBA, Ina GUȚU

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat

Cefalosporinele, și în primul rând ceftriaxonul, au constituit grupa principală de antibiotice utilizate ca monoterapie în tratamentul pneumoniilor comunitare în staționar. Macrolidele și fluorochinolonele au fost folosite preponderent în asociere cu cefalosporinele (ceftriaxon, ceftazidim, cefuroxim, cefazolină) la pacienții cu comorbidități. Selectarea preparatelor antibacteriene a fost empirică în baza datelor subiective, obiective, de laborator și radiologice, precum și prin analiza datelor epidemiologice și rezistenței antibacteriene în clinică. Conduita principală în selectarea antibioticelor sau asocierilor lor a constat în acoperirea spectrului de agenți microbieni posibili, obținerea unui efect antimicrobian sinergic și evitarea potențialelor reacții adverse.

Cuvinte-cheie: terapie antibacteriană, pneumonie comunitară, comorbidități.

Summary. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

Cephalosporins, and primarily ceftriaxone, were the main group of antibiotics used as monotherapy in case of community-acquired pneumonia of inpatient treatment. Macrolides and fluoroquinolones have been used predominantly in combination with cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefuroxime, cefazolin) in patients with comorbidities. The