UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE ALE NATURII

Cu titlu de manuscris

CZU: 579.842.1/.2:616.34-008.314.4(478-21)(043.3)

GUȚU NADEJDA

AGENȚII PATOGENI AI BOLILOR DIAREICE ACUTE – PARTICULARITĂȚI MORFO-CULTURALE, METODE DE IDENTIFICARE, ANTIBIOTICOREZISTENȚA ȘI DINAMICA RĂSPÂNDIRII ÎN MUNICIPIUL CHIȘINĂU

163.04. MICROBIOLOGIE

Teză de doctor în științe biologice

Conducător ştiinţific: _____ **RUDIC Valeriu**, academician,
profesor universitar,
doctor habilitat în științe biologice

Autor: _____

CHIȘINĂU 2026

© GUȚU NADEJDA, 2026

CUPRINS

ADNOTARE…….. 4
АННОТАЦИЯ …….. 5
ANNOTATION …….. 6
LISTA ABREVIERILOR…… 7
LISTA TABELELOR…… 8
LISTA FIGURILOR…….. 9
INTRODUCERE…… 12
1. AGENȚII PATOGENI AI BOLILOR DIAREICE ACUTE: DIVERSITATEA, IDENTIFICAREA MICROBIOLOGICĂ ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ…… 18
1.1. Evoluția cercetărilor privind bolile diareice acute…… 18
1.2. Agenții etiologici ai bolilor diareice acute la om…….. 23
1.3. Cercetări privind descoperirea antibioticilor și rezistența agenților patogeni la antimicrobiene ……..…… 31
1.4. Concluzii la capitolul 1……..… 44
2. MATERIALE ȘI METODE…… 45
2.1. Metoda microbiologică clasică de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene…… 47
2.2. Metoda automatizată de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene…….…. 54
2.3. Concluzii la capitolul 2…….. 56
3. STRUCTURA ETIOLOGICĂ A AGENȚIIOR PATOGENI CARE PROVOACĂ BOLILE DIAREICE ACUTE 57
3.1. Verificarea performanței metodei automatizate de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene…… 57
3.2. Spectrul și ponderea agenților patogeni implicați în etiologia BDA …… 59
3.3. Particularități morfo-culturale ale agenților patogeni care provoacă boli diareice acute…….…… 66
3.4. Dinamica răspândirii BDA în IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău…….. 75
3.5. Concluzii la capitolul 3..... 103
4. AGENȚII PATOGENI IMPLICAȚI ÎN BOLILE DIAREICE ACUTE ȘI SENSIBILITATEA LOR LA ANTIBIOTICE…….……...…… 104
4.1. Agenții patogeni și condiționat patogeni care provoacă boli diareice acute și sensibilitatea lor la antimicrobiene……...…….… 105
4.2. Agenții condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor și sensibilitatea lor la antimicrobiene…….. 117
4.3. Analiza comparativă a profilului de antibiorezistență al enterobacteriilor implicate în etiologia bolilor diareice acute……. 121
4.4. Concluzii la capitolul 4……. 129
CONCLUZII GENERALE……...…… 130
RECOMANDĂRI PENTRU IMPLEMENTARE..…… 131
RECOMANDĂRI PENTRU CONTINUAREA CERCETĂRII……... 135
BIBLIOGRAFIE…… 133
ANEXE…… 155
Anexa 1. Permisul de utilizare a datelor fără caracter personal……... 155
Anexa 2. Date privind testarea sensibilității microorganismelor la antimicrobiene…… 156
Anexa 3. Acte de implementare……... 170
Anexa 4. Diplome de participare la manifestări științifice…….. 174

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII…… 179
CURICULUM VITAE AL AUTORULUI……... 180

ADNOTARE

Guțu Nadejda. „Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în municipiul Chișinău", teză de doctor în științe biologice, Chișinău, 2026.

Teza constă din: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 226 titluri, 4 anexe, 132 pagini de text de bază, 44 figuri, 32 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: agenți patogeni, boli diareice acute, structura etiologică, particularități morfo-culturale, dinamica răspândirii, sensibilitate la antimicrobiene.

Domeniul de studiu: 163.04. Microbiologie

***Scopul lucrării*:** Elucidarea diversității taxonomice și a particularităților morfo-culturale ale agenților patogeni ai bolilor diareice acute, implementarea metodelor de identificare microbiologică, determinarea profilurilor de sensibilitate și rezistență la antibiotice și analiza dinamicii răspândirii lor în municipiul Chișinău.

***Obiectivele*:** Determinarea structurii etiologice și a diversității taxonomice a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute în cadrul AMT Buiucani, municipiul Chișinău; Caracterizarea particularităților morfo-culturale ale agenților patogeni identificați și evidențierea caracteristicilor acestora în raport cu apartenența taxonomică; Aplicarea metodelor microbiologice de identificare și evaluarea eficienței acestora în identificarea agenților patogeni și determinarea sensibilității la antimicrobiene; Analiza distribuției și a dinamicii circulației agenților patogeni în raport cu perioada de studiu, sezonalitatea și structura pe grupe de vârstă a subiecților cu boli diareice acute; Determinarea profilurilor de sensibilitate și rezistență la antibiotice ale tulpinilor izolate și evidențierea tendințelor actuale ale antibioticorezistenței.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în municipiul Chișinău, în baza monitorizării microbiologice realizate în cadrul AMT Buiucani pe o perioadă extinsă (2011–2024), a fost realizată caracterizarea complexă a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute prin integrarea analizei structurii etiologice, diversității taxonomice, particularităților morfo-culturale și profilurilor de sensibilitate la antimicrobiene. Au fost evidențiate particularitățile circulației agenților patogeni în funcție de perioada de studiu, sezonalitate și structura pe grupe de vârstă a pacienților, fiind identificate tendințe ale modificării structurii etiologice și ale răspândirii antibioticorezistenței. Studiul completează datele existente privind spectrul agenților bacterieni implicați în bolile diareice acute și oferă o bază actualizată pentru interpretarea particularităților microbiologice și epidemiologice ale acestora în condițiile municipiului Chișinău.

Problema științifică soluționată. A fost soluționată problema științifică privind caracterizarea structurii etiologice și a rezistenței antimicrobiene a agenților implicați în bolile diareice acute în cadrul AMT Buiucani, prin identificarea spectrului etiologic, a particularităților epidemiologice și a tendințelor de circulație și rezistență, oferind suport științific pentru optimizarea supravegherii, diagnosticului și tratamentului acestor infecții.

Semnificația teoretică. Lucrarea contribuie la extinderea cunoștințelor privind diversitatea taxonomică, particularitățile morfo-culturale și profilurile de sensibilitate la antimicrobiene ale agenților patogeni implicați în bolile diareice acute și completează datele privind dinamica circulației acestora în condițiile municipiului Chișinău.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute contribuie la optimizarea identificării microbiologice a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute, monitorizarea sensibilității și rezistenței la antimicrobiene și susținerea activităților de supraveghere și control al acestor infecții.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării sunt implementate în activitățile practice ale laboratorului microbiologic al Invitro Diagnostics SRL și sunt utilizate în procesul educațional și cercetarea științifică în domeniile biologiei, ecologiei și științelor aplicate.

АННОТАЦИЯ

Гуцу Надежда. «Возбудители острых диарейных заболеваний – морфокультуральные особенности, методы идентификации, антибиотикорезистентность и динамика распространения в Кишиневе», кандидатская диссертация по биологическим наукам, Кишинев, 2026.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 226 наименований, 4 приложения, 132 страницы основного текста, 44 рисунок, 32 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 14 научных статьях.

Ключевые слова: патогены, острые диарейные заболевания, этиологическая структура, морфокультуральные особенности, динамика распространения, чувствительность к антимикробным препаратам

Область исследования:163.04.Микробиология

***Цель диссертации*:** Изучение таксономического разнообразия и морфокультуральных особенностей возбудителей острых диарейных заболеваний, внедрение методов микробиологической идентификации, определение профилей чувствительности и устойчивости к антибиотикам и анализ динамики их распространения в городе Кишиневе.

***Задачи*:** Определение этиологической структуры и таксономического разнообразия патогенов, вызывающих острые диарейные заболевания в пределах медицинского центра Буюканы, муниципалитета Кишинева; характеристика морфокультуральных особенностей выявленных патогенов и выделение их характеристик в зависимости от таксономической принадлежности; применение методов микробиологической идентификации и оценка их эффективности при идентификации патогенов и определении антимикробной чувствительности; анализ распределения и динамики циркуляции патогенов в зависимости от периода исследования, сезонности и возрастной структуры лиц с острыми диарейными заболеваниями; определение профилей чувствительности и резистентности к антибиотикам выделенных штаммов и выделение современных тенденций в антибиотикорезистентности.

Научная новизна и оригинальность. Впервые в Кишиневе на основе микробиологического мониторинга, проведенного в ТМА Буюканы в 2011–2024 гг., дана комплексная характеристика возбудителей острых диарейных заболеваний с учетом их этиологической структуры, таксономического разнообразия, морфокультуральных особенностей и антибиотикочувствительности. Выявлены особенности циркуляции патогенов по периодам исследования, сезонам и возрастным группам пациентов, а также тенденции изменения этиологической структуры и антибиотикорезистентности. Полученные данные расширяют представления о бактериальных возбудителях ОДЗ и служат актуальной основой для оценки их микробиологических и эпидемиологических особенностей в условиях Кишинева.

Разрешённая научная проблема. Научная проблема, касающаяся характеристики этиологической структуры и антимикробной резистентности возбудителей острых диарейных заболеваний в пределах ТМА Буюканы, была решена путем выявления этиологического спектра, эпидемиологических особенностей, а также тенденций циркуляции и резистентности, что обеспечило научную основу для оптимизации эпидемиологического надзора, диагностики и лечения этих инфекций.

Теоретическая значимость. Данная работа способствует расширению знаний о таксономическом разнообразии, морфокультуральных особенностях и профилях антимикробной чувствительности патогенов, вызывающих острые диарейные заболевания, а также дополняет данные о динамике их циркуляции в условиях Кишинева.

Практическая значимость исследования. Полученные результаты способствуют оптимизации микробиологической идентификации патогенов, вызывающих острые диарейные заболевания, мониторингу чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам, а также поддержке мероприятий по эпидемиологическому надзору и контролю этих инфекций.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность микробиологической лаборатории Invitro Diagnostics SRL и используются в

учебном процессе и научных исследованиях в области биологии, экологии и прикладных наук.

ANNOTATION

Gutu Nadejda. „Pathogenic agents of acute diarrheal diseases – morpho-cultural particularities, identification methods, antibiotic resistance and spread dynamics in the municipality of Chisinau", PhD thesis in biological sciences, Chisinau, 2026.

The thesis consists of introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 226 titles, 4 annexes, 132 basic text pages, 44 figures, 32 tables. The results obtained are published in 14 scientific papers.

Key words: pathogens, acute diarrheal diseases, etiological structure, morpho-cultural features, spread dynamics, antimicrobial sensitivity.

Field of study: 163.04. Microbiology.

***The purpose of the paper*:** Elucidating the taxonomic diversity and morpho-cultural peculiarities of pathogens of acute diarrheal diseases, implementing microbiological identification methods, determining antibiotic sensitivity and resistance profiles and analyzing the dynamics of their spread in the city of Chisinau.

***Objectives*:** Determination of the etiological structure and taxonomic diversity of pathogens involved in acute diarrheal diseases within TMS Buiucani, Chisinau municipality; Characterization of the morpho-cultural particularities of the identified pathogens and highlighting their characteristics in relation to taxonomic affiliation; Application of microbiological identification methods and evaluation of their efficiency in identifying pathogens and determining antimicrobial susceptibility; Analysis of the distribution and dynamics of pathogen circulation in relation to the study period, seasonality and age group structure of subjects with acute diarrheal diseases; Determination of antibiotic sensitivity and resistance profiles of isolated strains and highlighting current trends in antibiotic resistance.

Scientific novelty and originality. For the first time in Chisinau, based on microbiological monitoring carried out within the Buiucani TMS over an extended period (2011–2024), a complex characterization of pathogens involved in acute diarrheal diseases was carried out by integrating the analysis of the etiological structure, taxonomic diversity, morpho-cultural features and antimicrobial sensitivity profiles. The peculiarities of the circulation of pathogens were highlighted depending on the study period, seasonality and age group structure of patients, and trends in the change of the etiological structure and the spread of antibiotic resistance were identified. The study complements the existing data on the spectrum of bacterial agents involved in acute diarrheal diseases and provides an updated basis for interpreting their microbiological and epidemiological features in the conditions of Chisinau.

Scientific problem. The scientific problem regarding the characterization of the etiological structure and antimicrobial resistance of agents involved in acute diarrheal diseases within the Buiucani TMS was solved, by identifying the etiological spectrum, epidemiological particularities and circulation and resistance trends, providing scientific support for optimizing the surveillance, diagnosis and treatment of these infections.

Theoretical significance. The work contributes to expanding knowledge regarding the taxonomic diversity, morpho-cultural peculiarities and antimicrobial sensitivity profiles of pathogens involved in acute diarrheal diseases and completes data regarding the dynamics of their circulation in the conditions of Chisinau municipality.

The applicative value of the work. The results obtained contribute to optimizing the microbiological identification of pathogens involved in acute diarrheal diseases, monitoring antimicrobial sensitivity and resistance, and supporting surveillance and control activities of these infections.

Implementation of scientific results. The research results are implemented in the practical activities of the microbiological laboratory of Invitro Diagnostics SRL and are used in the educational process and scientific research in the fields of biology, ecology and applied sciences.

LISTA ABREVIERILOR

AK – amikacină

AMG – amoxicilină/acid clavulanic

AmpC – producătoare de β-lactamaze

AP – ampicilină

API teste – Analytical Profile Index

ATCC – eng. American Type Culture Collection (Colecția americană de culturi tip)

ATM – aztreonam

BDA – Boli diareice acute

CAZ – ceftazidimă

CMI=MIC – concentrația minimă inhibitorie

CPM – cefepimă

CRO – ceftriaxonă

ESBL – β-lactamaze cu spectru extins

ETP – ertapenem

EUCAST – eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Comitetul European pentru Testarea a Suceptibilității la Antimicrobiene)

FOX – cefoxitină

IMI – imipenem

IMSP AMT Buiucani – Instituția Medicală Sănătate Publică Asociația Medicală Teritorială Buiucani

MDR – multidrog-rezistent

MFX – moxifloxacină

NIB – nitroxolină

NI – nitrofurantoin

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PTZ – piperacilină/tazobactam

SAM – ampicilină/sulbactam

SARM – *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină

TGC – tigeciclină

TS – trimetoprim/sulfametoxazole

UNICEF – eng. United Nations International Children's Emergency Fund (Fondul Internațional de Urgență pentru Copii al Națiunilor Unite)

UFC/g – Unități formatoare de colonii/gram

VRE – *Enterococci* rezistenți la vancomicină

WHO – eng. World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății)

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Spectrul de acțiune al principalelor antibiotice testate asupra agenților patogeni și condiționat patogeni identificați pe perioada de studiu în BDA……. 35

Tabelul 1.2. Spectrul de acțiune al principalelor antibiotice testate asupra agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor identificați pe perioada de studiu ……..……... 40

Tabelul 2.1. Metode de cercetare utilizate în studiu…….. 45

Tabelul 2.2. Material cercetat în perioada anilor 2011-2024……. 47

Tabelul 2.3. Schema însămânțării probelor pe medii de cultură pentru identificarea microorganismelor [18]……. 48

Tabelul 2.4. Indicatorii calitativi ai testelor biochimice de bază pentru identificarea agenților etiologici ai BDA, izolați în perioada de studiu [18]…….. 50

Tabelul 2.5. Controlul calității discurilor pentru ceftriaxon (CRO) utilizând tulpina de referință…….……. 53

Tabelul 3.1. Concordanța identificării între metoda microbiologică clasică și sistemul VITEK 2 Compact…….. 58

Tabelul 3.2. Particularitățile morfologice și culturale distinctive ale agenților patogeni izolați pe perioada de studiu…….. 74

Tabelul 3.3. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2019……..... 82

Tabelul 3.4. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2020……..... 84

Tabelul 3.5. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2021……..... 86

Tabelul 3.6. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2022……..... 88

Tabelul 3.7. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2023……..... 90

Tabelul 3.8. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2024……..... 92

Tabelul 4.1. Sensibilitatea tulpinilor de *Salmonella* spp. la antibioticele testate……...… 106

Tabelul 4.2. Sensibilitatea tulpinilor de *Shigella* spp. la antibioticele testate……... 107

Tabelul 4.3. Sensibilitatea tulpinilor de *Klebsiella* spp. la antibioticele testate…… 107
Tabelul 4.4. Sensibilitatea tulpinilor de *Enterobacter* spp. la antibioticele testate…….. 108
Tabelul 4.5. Sensibilitatea tulpinilor de *Proteus* spp. la antibioticele testate…… 109
Tabelul 4.6. Sensibilitatea tulpinilor de *Citobacter* spp. la antibioticele testate……... 110
Tabelul 4.7. Sensibilitatea tulpinilor de *E. coli* cu proprietăți hemolizante la antibioticele testate…… 111
Tabelul 4.8. Sensibilitatea tulpinilor de *Morganella* spp. la antibioticele testate……. 112
Tabelul 4.9. Sensibilitatea tulpinilor de *Serratia* spp. la antibioticele testate…….. 113
Tabelul 4.10. Sensibilitatea tulpinilor de *Providencia* spp. la antibioticele testate…….. 114
Tabelul 4.11. Sensibilitatea tulpinilor de *Hafnia* spp. la antibioticele testate……... 115
Tabelul. 4.12. Profilul de rezistența (%) la antimicrobiene a agenților patogeni și condiționat patogeni testați pe perioada de studiu……. 116
Tabelul 4.13. Sensibilitatea tulpinilor de *P. aeruginosa* la antibioticele testate…… 117
Tabelul 4.14. Sensibilitatea tulpinilor de *Acinetobacter* spp. la antibioticele testate…... 119
Tabelul 4.15. Sensibilitatea tulpinilor de *Aeromonas* spp. la antibioticele testate…….. 119
Tabelul 4.16. Profilul de rezistența (%) la antimicrobiene a agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor testați pe perioada de studiu……. 121
Tabelul 4.17. Analiza heterogenității profilului de rezistență al enterobacteriilor investigate pentru antibioticele analizate (test χ^2)…….. 126

LISTA FIGURILOR

Figura. 1.1. Schema taxonomică clasică a agenților patogeni implicați în BDA pe perioada de studiu (original)…….. 24
Figura. 1.2. Structura taxonomică modernă a agenților patogeni implicați în BDA pe perioada de studiu (original)…….. 25
Figura 2.1 Testul biochimic AP la *Salmonella* spp. și *Klebsiella* spp. (original)…..…... 51
Figura 2.2. Setul de antibiotice utilizat la testarea sensibilității la antimicrobiene prin metoda disc-difuzimetrică pe perioada de studiu (original)…….. 52
Figura 2.3. Interpretarea grafică a controlului calității discurilor pentru ceftriaxon (CRO) utilizând tulpina de referință…….. 53
Figura 2.4. Analizator automatizat VITEK 2 Compact (stânga) și carduri speciale utilizate de analizatorul VITEK 2C (dreapta) (original)……... 54

Figura 2.5. Controlul calității cardurilor sistemului automatizat cu utilizarea tulpinilor de referință: în partea stângă – controlul identificării bacteriilor Gram-negative; în partea dreaptă – controlul calității antibiogramei (original)……..... 55
Figura 3.1. Spectrul și ponderea (%) agenților patogeni izolați pe perioada de studiu……. 60
Figura 3.2. Structura etiologică a serotipurilor enterobacteriilor patogene *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. izolate în perioada de studiu……. 61
Figura 3.3. Structura etiologică a agenților condiționat patogeni izolați în perioada de studiu…….. 62
Figura 3.4. Ponderea agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor izolați în perioada de studiu……..... 63
Figura 3.5. Structura etiologică a agenților izolați izolate în dependență de vârstă pe perioada de studiu…….. 65
Figura 3.6. Colonii de *Salmonella* spp. pe medii de cultură selectiv și diferențial: A – SS Agar; B – Kligler agar (original)…….. 67
Figura 3.7. Colonii de *Klebsiella* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)……..... 68
Figura 3.8. Colonii de *Enterobacter* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)……..…….….. 69
Figura 3.9. Cultură de *Proteus* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)……. 70
Figura 3.10. Colonii de *Citrobacter* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)…… 70
Figura 3.11. Colonii de *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – agar sânge, C – Kligler agar (original)…… 71
Figura 3.12. Colonii de *Morganella* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)…… 71
Figura 3.13. Colonii de *Serratia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – Cromogen agar, B – Kligler(original)……..... 72
Figura 3.14. Colonii de *Providencia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)…… 73
Figura 3.15. Colonii de *Hafnia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)…… 73

Figura 3.16. Colonii de *P. aeruginosa* pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial:A – Cromogen agar, B – Kligler agar (original)……. 74
Figura 3.17. Ponderea indicilor cantitativi ai agenților patogeni izolați în perioada de studiu……. 76
Figura 3.18. Ponderea indicilor cantitativi ai enterobacteriilor patogene *Salmonella* spp. și *Shigella* spp., izolate în perioada de studiu……... 77
Figura 3.19. Ponderea indicilor cantitativi a serotipurilor izolate în perioada de studiu……. 78
Figura 3.20. Ponderea indicilor cantitativi ai agenților condiționat patogeni izolați în perioada de studiu……. 81
Figura 3.21. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2019…….. 84
Figura 3.22. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2020…….. 86
Figura 3.23. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2021……. 88
Figura 3.24. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2022…….. 90
Figura 3.25. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2023……. 92
Figura 3.26. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2024…….. 94
Figura 3.27. Distribuția agenților patogeni izolați în perioada de studiu în dependență de trimestru…… 95
Figura 3.28. Distribuția anuală a ponderii cazurilor de BDA pe grupe de vârstă……..... 96
Figura 3.29. Distribuția anuală a tulpinilor izolate pe trimestre și pe grupe de vârstă..... 97
Figura 3.30. Distribuția lunară a tulpinilor pozitive izolate pe perioada de studiu…….. 98
Figura 3.31. Distribuția lunară a probelor parvenite în laborator pe perioada de studiu…….. 99
Figura 3.32. Analiza corelațională a numărului de probe pozitive și numărul total de probe recepționate lunar…… 100
Figura 3.33. Dinamica lunară a ponderii tulpinilor pozitive izolate pe perioada de studiu.....…… 100
Figura 3.34. Dinamica circulației agenților etiologici analizați pe perioada de studiu în AMT Buiucani……..... 101
Figura 4.1. Harta termică a profilului comparativ de rezistență al enterobacteriilor la principalele clase de antimicrobiene. Clasele de antimicrobiene sunt prezentate în ordinea clasificării farmacologice……. 123
Figura 4.2. Dinamica comparativă a rezistenței enterobacteriilor la principalele clase de antimicrobiene în perioada 2019 – 2024……..... 125

Figura 4.3. Clasamentul comparativ al antibioticelor în funcție de nivelul mediu al rezistenței bacteriene……. 127

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Bolile diareice acute (BDA) reprezintă o problemă de sănătate publică în continuă creștere, având un impact semnificativ atât asupra stării de sănătate a populației, cât și asupra sistemului socio-economic. BDA reprezintă una dintre cele mai principale cauze de morbiditate şi mortalitate la nivel global, cu un impact major în special în ţările în curs de dezvoltare, şi în rândul copiilor sub 5 ani. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și UNICEF în întreaga lume anual se înregistrează aproximativ 2 miliarde de cazuri de boli diareice, responsabile pentru 1,6 – 1,9 milioane de decese la copii sub 5 ani, cu o prevalență semnificativă în țările în curs de dezvoltare [22, 109, 116, 208, 216]. BDA au o etiologie diversificată în care bacteriile ocupă un loc important, mai ales în regiunile cu condiții socio-economice și sanitare variabile, precum Republica Moldova [111]. În Republica Moldova BDA rămân o problemă relevantă de sănătate publică, în special în rândul copiilor, ceea ce justifică necesitatea continuării cercetărilor și implementării strategiilor de prevenire [18, 111].

Atât la nivel global, cât și la nivel național una dintre cele mai mari amenințări actuale la adresa sănătății publice este rezistența la antibiotice. Agenții patogeni au dezvoltat o gamă largă de mecanisme de apărare, care le permit să supraviețuiască acțiunii antibioticelor. Acest fenomen este un proces biologic natural, care apare în timpul utilizării antibioticelor, dar este accelerat de utilizarea incorectă sau excesivă a acestora [120, 212]. În ultimele decenii, creșterea rezistenței la antibiotice, a devenit o problemă majoră ceea ce impune utilizarea rațională și bazată pe diagnosticul etiologic [218, 219].

În Republica Moldova, cercetările privind rolul agenților patogeni în etiologia bolilor diareice acute și profilurile de rezistență la antimicrobiene sunt încă limitate, iar datele disponibile provin în principal din studii locale, rapoarte de supraveghere și investigații efectuate asupra unor grupuri specifice de microorganisme. Prin urmare, este necesară extinderea cercetărilor epidemiologice și microbiologice la nivel național pentru o caracterizare mai completă a spectrului etiologic al bolilor diareice acute și a tendințelor de evoluție a rezistenței antimicrobiene.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În Republica Moldova cercetările privind BDA sunt strâns legate de evoluția sistemului de sănătate publică, transformările socio-economice, progresul metodelor de diagnostic și supraveghere epidemiologică. Analiza acestui parcurs evidențiază trecerea de la o abordare predominant descriptivă și reactivă la una modernă, bazată pe prevenție, monitorizare continuă și cercetări multidisciplinare. În ultimul deceniu, cercetările privind BDA au evoluat semnificativ,

integrând metode moderne de diagnostic microbiologic și analize epidemiologice avansate. Studiile realizate în cadrul instituțiilor naționale au evidențiat predominanța transmiterii alimentare și hidrice, rolul colectivităților în apariția focarelor și ponderea importantă a agenților virali, în special rotavirusul, la copii [18].

În prezent, în Republica Moldova, cercetările sunt orientate spre o abordare integrată a BDA, incluzând factori epidemiologici, microbiologici și de mediu. Direcțiile principale vizează dezvoltarea sistemelor de supraveghere digitală, studierea impactului schimbărilor climatice asupra bolilor hidrice, evaluarea eficienței intervențiilor de sănătate publică și promovarea educației sanitare în populație. Aceste abordări contribuie la îmbunătățirea capacității de prevenire și control al bolilor diareice și la adaptarea strategiilor de sănătate publică la noile provocări globale [18]. Studiile efectuate la nivel național au evidențiat că izbucnirile de BDA prezintă o distribuție teritorială neuniformă, fiind mai frecvente în perioada caldă a anului și asociate frecvent cu factori de risc din instituțiile colective pentru copii [18, 22]. Totodată, se subliniază importanța consolidării sistemelor de supraveghere epidemiologică și a utilizării datelor în timp real pentru monitorizarea și controlul bolilor transmisibile [1, 2, 7, 8, 9, 10, 20, 26, 27, 28, 29, 33].

Cercetările microbiologice actuale urmăresc nu doar identificarea agenților patogeni implicați în etiologia BDA, dar și monitorizarea fenomenului de antibiorezistență, considerat o provocare majoră pentru sănătatea publică [5, 6, 21, 23, 46, 115, 219]. Rezistența la antimicrobiene reprezintă una dintre cele mai importante amenințări pentru sănătatea publică la nivel mondial, fiind recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății drept o problemă majoră care compromite eficiența tratamentului infecțiilor bacteriene, virale, fungice și parazitare [220, 221]. La nivel global, rezistența antimicrobiană a fost asociată cu aproximativ 4,95 milioane de decese în anul 2019, dintre care 1,27 milioane au fost atribuite direct infecțiilor cauzate de microorganisme rezistente [219]. În anul 2024, statele membre ale Organizației Națiunilor Unite au adoptat primele ținte globale pentru reducerea mortalității asociate rezistenței bacteriene la antimicrobiene până în anul 2030, evidențiind necesitatea consolidării sistemelor de supraveghere, utilizării raționale a antibioticelor și implementării abordării „One Health” [220]. În Republica Moldova, combaterea rezistenței la antimicrobiene constituie o prioritate a politicilor de sănătate publică. Studiile naționale evidențiază necesitatea monitorizării continue a tulpinilor bacteriene rezistente și consolidării capacităților de laborator pentru detectarea precoce a mecanismelor de rezistență, în special în cazul enterobacteriilor și al altor agenți patogeni implicați în infecțiile asociate asistenței medicale [5, 6, 11, 14, 21, 23, 37]. Astfel, atât la nivel internațional, cât și național, rezistența la antimicrobiene este considerată o provocare complexă ce necesită măsuri coordonate de prevenire, supraveghere și utilizare prudentă a antimicrobienelor.

Reieșind din problema expusă, **scopul cercetărilor** a fost elucidarea diversității taxonomice și a particularităților morfo-culturale ale agenților patogeni ai bolilor diareice acute, implementarea metodelor de identificare microbiologică, determinarea profilurilor de sensibilitate și rezistență la antibiotice și analiza dinamicii răspândirii lor în municipiul Chișinău.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele obiective:

1. Determinarea structurii etiologice și a diversității taxonomice a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute în cadrul AMT Buiucani, municipiul Chișinău;
2. Caracterizarea particularităților morfo-culturale ale agenților patogeni identificați și evidențierea caracteristicilor acestora în raport cu apartenența taxonomică;
3. Aplicarea metodelor microbiologice de identificare și evaluarea eficienței acestora în determinarea agenților patogeni și sensibilității la antimicrobiene;
4. Analiza distribuției și a dinamicii circulației agenților patogeni în raport cu perioada de studiu, sezonalitatea și structura pe grupe de vârstă a subiecților cu boli diareice acute;
5. Determinarea profilurilor de sensibilitate și rezistență la antibiotice ale tulpinilor izolate și evidențierea tendințelor actuale ale antibioticorezistenței.

Metodologia cercetării științifice. Drept suport metodologic și teoretico-științific au servit lucrările cercetătorilor din domeniul microbiologiei, epidemiologiei și diagnosticului infecțiilor intestinale [15, 16, 17, 35, 38, 40]. Cercetarea a fost realizată printr-o abordare integrată microbiologică și epidemiologică, orientată spre caracterizarea agenților patogeni implicați în bolile diareice acute și evaluarea sensibilității acestora la antimicrobiene. Confirmarea etiologică a cazurilor investigate a fost efectuată prin metoda coproculturii, conform indicației metodice „Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale", recomandată de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova [15]. Pentru analiza și evaluarea dinamicii multianuale a bolilor diareice acute au fost utilizate datele din Rapoartele anuale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP) pentru perioada 2011–2024. Prelucrarea statistică, interpretarea și reprezentarea grafică a rezultatelor au fost realizate prin utilizarea metodelor contemporane de analiză a datelor și a programelor informatice specializate, ceea ce a permis evaluarea structurii etiologice, a diversității taxonomice și a tendințelor actuale ale sensibilității și rezistenței la antimicrobiene.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în municipiul Chișinău, în baza monitorizării microbiologice realizate în cadrul AMT Buiucani pe o perioadă extinsă (2011 – 2024), a fost realizată caracterizarea complexă a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute prin integrarea analizei structurii etiologice, diversității taxonomice, particularităților morfo-culturale și profilurilor de sensibilitate la antimicrobiene. Au fost evidențiate particularitățile circulației agenților patogeni în funcție de perioada de studiu, sezonalitate și structura pe grupe de

vârstă a pacienților, fiind identificate tendințe ale modificării structurii etiologice și ale răspândirii antibioticorezistenței. Studiul completează datele existente privind spectrul agenților bacterieni implicați în bolile diareice acute și oferă o bază actualizată pentru interpretarea particularităților microbiologice și epidemiologice ale acestora în condițiile municipiului Chișinău.

Problema științifică soluționată A fost soluționată problema științifică privind caracterizarea structurii etiologice și a rezistenței antimicrobiene a agenților implicați în bolile diareice acute în cadrul AMT Buiucani, prin identificarea spectrului etiologic, particularităților epidemiologice și tendințelor de circulație și rezistență, oferind suport științific pentru optimizarea supravegherii, diagnosticului și tratamentului acestor infecții.

Importanța teoretică a lucrării. Au fost obținute date noi, extinderea și aprofundarea cunoștințelor privind structura etiologică a bolilor diareice acute, particularitățile taxonomice și morfo-culturale ale agenților patogeni implicați, precum și caracteristicile circulației și rezistenței antimicrobiene ale acestora în condițiile municipiului Chișinău. Rezultatele cercetării completează datele existente referitoare la spectrul agenților etiologici ai BDA, distribuția lor în funcție de vârstă și sezon, precum și tendințele actuale ale rezistenței antimicrobiene, contribuind la dezvoltarea bazei teoretice în domeniul microbiologiei medicale, epidemiologiei și infectologiei.

Valoarea aplicativă a lucrării. Au fost furnizate date actuale privind structura etiologică a bolilor diareice acute și profilurile de sensibilitate la antimicrobiene ale agenților patogeni circulanți în cadrul AMT Buiucani, municipiul Chișinău. Rezultatele obținute pot fi utilizate pentru optimizarea diagnosticului microbiologic, alegerea rațională a terapiei antimicrobiene, monitorizarea rezistenței la antibiotice și perfecționarea măsurilor de supraveghere epidemiologică și control al infecțiilor. De asemenea, acestea pot servi drept suport științific pentru elaborarea recomandărilor practice și a strategiilor de prevenire a răspândirii tulpinilor bacteriene rezistente.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică ca suport metodologic în procesul de identificare și confirmare a agenților patogeni, implicați în bolile diareice acute în cadrul Laboratorului microbiologic Invitro Diagnostics SRL. Analizele microbiologice din Laboratorul microbiologic al IMSP AMT Buiucani au constituit materialul de bază pentru elaborarea tezei de doctor în științe biologice, iar rezultatele obținute în cadrul cercetării sunt validate inclusiv prin intermediul Sistemului Național de Supraveghere Epidemiologică a rezistenței la antimicrobiene, din care face parte laboratorul instituției, asigurând astfel relevanța și credibilitatea datelor. Rezultatele cercetărilor sunt utilizate și implementate în procesul didactic, la realizarea tezelor de licență și de masterat la instituțiile de învățământ cu profil biologic și ecologic la specialitățile: Biologie, Biologie moleculară, Științe biologice aplicate, Biologie și Chimie, Chimie și Biologie și Ecologie (Anexa 3).

Sumarul capitolelor tezei. Teza cuprinde: adnotare prezentată în limbile română, rusă și engleză, introducere, patru capitole, concluzii, recomandări pentru implementare, recomandări pentru continuarea cercetării, referinţe bibliografice, Anexe, declaraţia privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Teza este expusă pe 132 pagini de text cules la calculator în editorul Word, este ilustrată cu 32 tabele, 44 figuri. Teza este fundamentată pe 226 referinţe bibliografice.

În **Introducere** sunt argumentate actualitatea şi importanta problemei, necesitatea cercetării științifice efectuate. Sunt prezentate și analizate date actuale din literatura de specialitate în domeniu și sunt formulate scopul şi obiectivele studiului, se prezintă ipoteza de cercetare. Sunt expuse elementele de noutate şi originalitate științifică ale tezei, este formulată problema științifică soluționată și sunt evidențiate importanța teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor cercetării, implementarea rezultatelor științifice şi aprobarea lor.

În **Capitolul 1.** „Agenții patogeni ai bolilor diareice acute: diversitatea, identificarea microbiologică și rezistența antimicrobiană” este consacrat analizei surselor bibliografice privind evoluția cercetărilor privind bolile diareice acute, la nivel național și internațional și este dată structura taxonomică și caracteristica generală ai agenților patogeni care provoacă boli diareice acute la om. În partea a doua a capitolului sunt prezentate studii ştiinţifice privind apariția antibioticilor și rezistența agenților patogeni la antimicrobiene. Este argumentat scopul şi obiectivele tezei prin analiza profundă a literaturii de referinţă a savanţilor contemporani de profil la nivel mondial. Capitolul se încheie cu concluzii.

În **Capitolul 2.** „Materiale și metode” se descrie detaliat metodologia, materialele și metodele de cercetare utilizate pentru realizarea studiului efectuat. Metodele de cercetare au fost bine determinate, selectate în conformitate cu metodologia existentă și acceptată. Studiul a inclus metode microbiologice și epidemiologice, destinate investigării structurii etiologice a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute și evaluării profilurilor lor de sensibilitate la antimicrobiene. Identificarea microorganismelor și determinarea sensibilității acestora la antimicrobiene au fost utilizate metoda disc-difuzimetrică Kirby-Bauer și metoda automatizată, utilizând sistemul automatizat VITEK 2 Compact. Pentru prelucrarea, analiza și interpretarea datelor obținute au fost aplicate metode moderne de analiză statistică, cu utilizarea programelor informatice Microsoft Excel și Statistica. Capitolul se încheie cu concluzii.

În **Capitolul 3.** „Structura etiologică a agenților patogeni care provoacă bolile diareice acute” sunt prezentate cercetări privind spectrul etiologic și ponderea agenților patogeni, implicați în etiologia BDA în perioada 2011 – 2024. Pe perioada de studiu au fost identificați 14 agenți patogeni, încadrați taxonomic în 3 ordine și 8 familii. Au fost evidențiate particularitățile morfo-culturale ale tulpinilor izolate. A fost efectuată analiza distribuției agenților patogeni în funcție de

grupele de vârstă, sezonalitate, repartizarea lunară și anii de studiu, ceea ce a permis evidențierea particularităților epidemiologice ale circulației acestora și identificarea tendințelor temporale de răspândire. În ultimul subcapitol este prezentată analiza dinamicii și răspândirii BDA în cadrul IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău pe întreaga perioada de studiu, fiind evidențiate tendințele de evoluție ale procesului epidemiologic și modificările structurii etiologice în timp. Capitolul se încheie cu concluzii.

În **Capitolul 4.** „Agenții patogeni implicați în bolile diareice acute și sensibilitatea lor la antibiotice" este analizat profilul de sensibilitate și rezistență al agenților patogeni, condiționat patogeni și agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor identificați pe perioada de studiu (2019 – 2024) față de principalele clase de antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor asociate BDA. Au fost evidențiate particularitățile profilului de rezistență antimicrobiană al agenților patogeni implicați în BDA. În ultimul subcapitol este prezentată analiza comparativă a profilului de antibiorezistență al enterobacteriilor implicate în etiologia bolilor diareice acute. Rezultatele obținute confirmă tendința de extindere a rezistenței la anumite clase de antimicrobiene și subliniază necesitatea monitorizării continue a acestui fenomen pentru optimizarea terapiei antiinfecțioase.

Concluziile generale, **Recomandările pentru implementare** și **Recomandările pentru continuarea cercetării** sunt incluse într-un compartiment aparte al tezei, care reflectă analiza rezultatelor obținute, importanța lor și exprimă valoarea teoretică și practică a lucrării prin recomandările înaintate.

Bibliografia include cele 226 surse citate în teză.

***Cuvinte-cheie*:** agenți patogeni, boli diareice acute, structura etiologică, particularități morfo-culturale, dinamica răspândirii, sensibilitate la antimicrobiene

1. AGENȚII PATOGENI AI BOLILOR DIAREICE ACUTE: DIVERSITATEA, IDENTIFICAREA MICROBIOLOGICĂ ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ

1.1. Evoluția cercetărilor privind bolile diareice acute

Studiul istoricului cercetărilor privind agenții patogeni ai bolilor diareice acute (BDA) arată cum au evoluat în timp cunoștințele despre cauzele acestor boli și modul lor de răspândire, precum și cum s-au îmbunătățit metodele de diagnostic, de la tehnici microbiologice clasice la metode moderne moleculare [19]. Analiza retrospectivă a datelor contribuie la identificarea tendințelor epidemiologice și a grupurilor de risc, fiind esențială pentru dezvoltarea strategiilor moderne de supraveghere și control [31].

Studierea evoluției istorice a agenților etiologici ai BDA oferă posibilitatea identificării modificărilor în structura etiologică a acestor boli, inclusiv emergența unor noi patogeni sau reemergența unor agenți deja cunoscuți, în contextul schimbărilor socio-economice și de mediu [17, 29, 30, 102, 205, 206]. Totodată, această abordare facilitează înțelegerea mecanismelor de transmitere și a factorilor de risc implicați, contribuind la optimizarea strategiilor de prevenire, supraveghere epidemiologică și diagnostic microbiologic modern [144].

În Republica Moldova, studiile epidemiologice au evidențiat dinamica structurii etiologice a BDA, cu predominanța agenților virali la copii și apariția focarelor asociate factorilor sezonieri și condițiilor igienico-sanitare [17, 30, 31].

Analiza datelor din literatura de specialitate permite corelarea rezultatelor actuale cu cele anterioare și oferă suport pentru interpretarea tendințelor epidemiologice și evaluarea măsurilor de prevenție.

Bolile diareice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, având un impact semnificativ atât din punct de vedere medical, cât și economic. Bolile diareice au fost descrise încă din civilizațiile grecești antice [185]. De exemplu, scrierile lui Hipocrate (460 – 370 î.Hr.) menționau probabil aceste boli, descriindu-le ca „scaun lichid abundent la intervale scurte” [63]. În Evul Mediu, termeni precum Rheuma Gastros (stomac curgător) și Rheumatismus (durere de stomac), utilizați, respectiv, de Gallien [98] și Alexandre de Tralles [204] s-au concentrat pe mecanismul fiziopatologic al bolii. În anul 30, Celse a dezvăluit mai multe elemente clinice ale bolii: „...pacientul excretă sânge care este de obicei amestecat cu excreții lichide și alteori cu mucus...” și considera diareea drept „o boală în care intestinele nu sunt capabile să rețină nimic și în care aproape tot ce se află în canalul alimentar se pierde imediat ce este mâncat fără digestie”

[60]. În urma contribuției lui Celse, Gallien a stabilit igiena inadecvată drept cauză a diareii în „teoria umorii apoase” a sa, afirmând că substanțele toxice erau prezente în stomac și că diareea era un mecanism de evacuare. Aceasta a rămas principala teorie etiologică timp de secole.

Spre mijlocul secolului al XVII-lea, Fernel a clasificat diareea drept o boală intestinală, în aceeași categorie cu blocajele intestinale, ulcerele gastrice și amebiaza. Cu toate acestea, diareea se distingea de celelalte boli din clasificarea lui Fernel ca (a) diaree bilioasă în care bila galbenă se elimină liber, (b) diaree severă cauzată de disfuncția splinei sau (c) dizenterie descrisă ca o infecție sângeroasă a stomacului, însoțită de dureri și ulcere [90]. La fel ca Gallien, Fernel a fost de acord și cu opinia care sugera că igiena alimentară precară era cauza diareii.

În secolul al XVIII-lea, pe măsură ce numărul deceselor atribuite acestor boli a crescut, diareea a fost considerată o adevărată ciumă, ocupând același rang ca și antraxul [64]. A fost o caracteristică notabilă a secolului al XVIII-lea nu numai datorită suferințelor pe care le provoca, ci și datorită epidemiilor sale ocazionale și dramatice, în special în rândurile forțelor armate europene, unde condițiile igienice și alimentare erau în general precare [71]. În această perioadă, bolile diareice au primit o atenție serioasă, ca o reflectare a mediocrității unei calități a vieții precare. De exemplu, observațiile înregistrate asupra unui număr de pacienți diareici la începutul anilor 1800 au reflectat convingerea în rândul medicilor că diareea era o infecție asociată cu condiții de viață nesănătoase. Ulterior, lucrările asupra diferitelor forme de diaree au considerat adesea că rolul mediilor nesănătoase, al aerului poluat și al consumului de alimente necondimentate interacționează pentru a provoca diaree [64]. Astfel, în timp ce caracterul său infecțios nu a fost stabilit în mod corespunzător, diareea era deja asociată cu o salubritate precară a mediului și o igienă individuală precară [166].

Primele cercetări privind bolile diareice acute datează din secolul al XIX-lea, odată cu apariția microscopului și dezvoltarea ulterioară a microbiologiei ca știință. Un moment esențial l-a constituit descrierea epidemiei de holeră și demonstrarea rolului apei contaminate în transmiterea bolii de către John Snow în 1854 – considerat un punct de plecare al epidemiologiei moderne [195]. Ulterior, descoperirea agenților patogeni bacterieni a marcat un progres major. Robert Koch a identificat în 1883 agentul etiologic al holerei (*Vibrio cholerae*) și a demonstrat legătura microscopică dintre microorganisme și boală [143]. În aceeași perioadă au fost descriși și alți agenți enteropatogeni, precum speciile de *Salmonella* și *Shigella* [140], contribuind la conturarea etiologiei bacteriene a BDA.

În Imperiul Rus și, ulterior, al Uniunii Sovietice, primele cercetări au apărut în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, în contextul dezvoltării microbiologiei și al epidemiologiei moderne. Un rol esențial l-a avut Ilya Mechnikov, care la sfârșitul secolului XIX a contribuit la

dezvoltarea imunologiei și la înțelegerea mecanismelor de apărare ale organismului împotriva infecțiilor, inclusiv a celor intestinale [160]. În aceeași perioadă, influența școlii bacteriologice europene, în special a lui Robert Koch, a dus la introducerea metodelor moderne de identificare a agenților patogeni și în Rusia. Introducerea metodelor de diagnostic molecular în ultimele decenii a permis detectarea rapidă și sensibilă a unei game largi de agenți patogeni, inclusiv a celor dificil de cultivat. În perioada Uniunii Sovietice (după 1920), cercetările în domeniul BDA au cunoscut o dezvoltare amplă, fiind integrate într-un sistem organizat de sănătate publică. Au fost create institute de cercetare epidemiologică și microbiologică, unde s-au studiat intensiv agenții patogeni enterici, în special *Shigella*, *Salmonella* și *Escherichia coli* [222]. De asemenea, s-a pus accent pe supravegherea epidemiologică, prevenirea focarelor și îmbunătățirea condițiilor igienico-sanitare [223]. În anii 1950–1980, cercetările sovietice au contribuit semnificativ la dezvoltarea clasificării agenților patogeni, la perfecționarea metodelor de diagnostic de laborator și la elaborarea măsurilor de control al infecțiilor intestinale. Au fost realizate studii ample privind structura etiologică a BDA și factorii de risc asociați [226].

În Europa de Est, inclusiv România și republicile Ucraina și Moldova din ex-URSS cercetările privind BDA s-au dezvoltat în concordanță cu evoluția microbiologiei și epidemiologiei la nivel internațional. În Ucraina primele studii asupra BDA au început în secolul XIX, în contextul epidemiei de holeră care afecta Imperiul Rus. Cercetările inițiale au fost orientate spre înțelegerea cauzelor infecțioase și a modurilor de transmitere, în special prin apă și alimente contaminate. În perioada Uniunii Sovietice, cercetările din Ucraina au fost integrate în sistemul centralizat de sănătate publică. În anii 1920–1950, institutele de sănătate publică și laboratoarele microbiologice au studiat intens agenții patogeni enterici, cum ar fi *Shigella*, *Salmonella* și *Escherichia coli*, contribuind la definirea etiologiei BDA și a factorilor de risc locali [223]. Supravegherea epidemiologică sistematică a fost introdusă pentru prevenirea focarelor și pentru identificarea tipurilor de agenți predominanți în diferite regiuni. După 1950, cercetările s-au extins și la agenții virali, odată cu recunoașterea rolului rotavirusurilor în diareea infantilă, și la dezvoltarea programelor de prevenție și control. În perioada sovietică târzie și după independența Ucrainei în 1991, cercetările s-au concentrat pe monitorizarea epidemiologică națională și regională a bolilor diareice acute, evidențiind modificări în structura etiologică și predominanța agenților virali și oportuniști [69]. Studiile privind izbucnirile epidemice au permis identificarea mecanismelor de transmitere și a grupurilor de risc [156], iar analiza evoluției procesului epidemic a demonstrat influența factorilor de mediu și socio-economici asupra incidenței bolii [157]. Totodată, cercetările recente subliniază importanța supravegherii rezistenței antimicrobiene și a dezvoltării metodelor moderne de diagnostic [182].

În România, cercetările sistematice asupra infecțiilor enterice s-au intensificat în perioada postbelică, odată cu dezvoltarea rețelei de sănătate publică și a laboratoarelor de microbiologie. Au fost efectuate studii privind circulația agenților patogeni precum *Shigella* și *Salmonella*, evidențiind caracteristicile epidemiologice ale acestor infecții [86]. Totodată, literatura de specialitate subliniază rolul metodelor moderne de diagnostic microbiologic în identificarea infecțiilor digestive și a agenților etiologici implicați. Sursele de infecție și căile de transmitere, în special cele fecal-orale, prin apă și alimente contaminate, au fost intens studiate în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică [167].

În RSS Moldovenească, cercetările în domeniul bolilor diareice au fost dezvoltate în cadrul instituțiilor de sănătate publică și al centrelor universitare, în special după anii 1960 – 1970. Studiile au vizat atât structura etiologică a BDA, cât și particularitățile epidemiologice regionale, evidențiind rolul factorilor socio-economici, al calității apei și al igienei alimentare [18]. În Republica Moldova cercetările privind BDA sunt strâns legate de evoluția sistemului de sănătate publică, de transformările socio-economice și de progresul metodelor de diagnostic și supraveghere epidemiologică. Analiza acestui parcurs evidențiază trecerea de la o abordare predominant descriptivă și reactivă la una modernă, bazată pe prevenție, monitorizare continuă, cercetare multidisciplinară și include mai multe perioade:

1. Perioada sovietică (până în 1991): fundamentarea epidemiologiei infecțiilor intestinale. În cadrul Uniunii Sovietice cercetările privind bolile diareice erau parte integrantă a unui sistem centralizat riguros de supraveghere epidemiologică. În această perioadă, accentul a fost pus pe studierea infecțiilor intestinale clasice – dizenteria bacilară (*Shigella* spp.), febra tifoidă și holera – considerate priorități majore de sănătate publică. Cercetările efectuate în instituțiile medicale din RSS Moldovenească au urmărit identificarea surselor de infecție (în special apa contaminată și alimentele), studierea mecanismelor de transmitere fecal-orală și evaluarea rolului igienei colective și individuale. În această perioadă s-a evidențiat corelația directă dintre incidența bolilor diareice și condițiile sanitare, în special în mediul rural, s-a demonstrat eficiența măsurilor de control centralizat (dezinfectare, control sanitar, izolarea cazurilor), ceea ce a dus la reducerea focarelor majore [34, 39].

2. Perioada de tranziție (1991 – 2000): creșterea incidenței și vulnerabilități sistemice. După obținerea independenței, Republica Moldova s-a confruntat cu o criză economică profundă, care a afectat infrastructura de sănătate publică și sistemele de aprovizionare cu apă și canalizare. În această perioadă, cercetările epidemiologice au evidențiat o creștere semnificativă a incidenței BDA. Cercetările lui Ciobanu (2001) au subliniat că, în lipsa unui sistem eficient de supraveghere, multe cazuri de BDA erau subraportate, iar intervențiile erau adesea tardive. Această perioadă a

evidențiat necesitatea reformării sistemului epidemiologic și alinierii la standardele internaționale [18].

3. Perioada de consolidare (2000–2015): modernizarea supravegherii epidemiologice. Începând cu anii 2000, Republica Moldova a inițiat reforme importante în domeniul sănătății publice, cu sprijinul World Health Organization (WHO) și al altor parteneri internaționali. A fost dezvoltat un sistem național de supraveghere a bolilor transmisibile, iar cercetările au devenit mai sistematice și orientate spre prevenție. În această etapă, studiile au vizat: identificarea agenților etiologici (bacterii, virusuri, paraziți) prin metode de laborator îmbunătățite, analiza factorilor de risc (apă, alimente, igienă, mediu) și evaluarea distribuției geografice și sezoniere a cazurilor [18].

4. Cercetări moderne (2015 – prezent): abordare integrată și tehnologii avansate. În ultimul deceniu, cercetările privind bolile diareice acute în Republica Moldova au evoluat semnificativ, integrând metode moderne de diagnostic microbiologic și analize epidemiologice avansate. Studiile realizate în cadrul instituțiilor naționale au evidențiat predominanța transmiterii alimentare și hidrice, rolul colectivităților în apariția focarelor și ponderea importantă a agenților virali, în special rotavirusul, la copii [19]. De asemenea, se subliniază necesitatea monitorizării rezistenței antimicrobiene la bacteriile enteropatogene [41].

Tendințe actuale și perspective de cercetare: în prezent, cercetările sunt orientate spre o abordare integrată a bolilor diareice acute, incluzând factori epidemiologici, microbiologici și de mediu. Direcțiile principale vizează dezvoltarea sistemelor de supraveghere digitală, studierea impactului schimbărilor climatice asupra bolilor hidrice, evaluarea eficienței intervențiilor de sănătate publică și promovarea educației sanitare în populație. Aceste abordări contribuie la îmbunătățirea capacității de prevenire și control al bolilor diareice și la adaptarea strategiilor de sănătate publică la noile provocări globale [18].

În prima jumătate a secolului XX, studiile au fost orientate predominant spre identificarea agenților bacterieni și controlul epidemiilor, în special în contextul condițiilor igienico-sanitare precare și al accesului limitat la apă potabilă sigură [125]. În prezent, cercetările se concentrează pe supravegherea epidemiologică, emergența tulpinilor rezistente la antibiotice și impactul factorilor climatici și socio-economici asupra distribuției BDA. Astfel, evoluția istorică a studiilor privind bolile diareice acute reflectă tranziția de la observații empirice la abordări moderne integrate, bazate pe tehnologii avansate și analize multidisciplinare. În ultimele decenii, cercetările s-au aliniat tendințelor internaționale, fiind introduse metode moderne de diagnostic, inclusiv tehnici moleculare pentru identificarea rapidă a agenților patogeni. De asemenea, s-a acordat o atenție sporită monitorizării tulpinilor rezistente la antibiotice și evaluării impactului intervențiilor de sănătate publică [217]. Un progres important l-a constituit implementarea programelor de

supraveghere epidemiologică continuă, care au permis colectarea sistematică a datelor privind incidența și distribuția BDA. Aceste informații sunt esențiale pentru elaborarea strategiilor de prevenție, inclusiv educația sanitară, controlul calității apei și siguranța alimentelor [1, 2, 7, 8, 9, 10, 20, 26, 27, 28, 29, 33].

Evoluția cercetărilor privind BDA în Ucraina, Republica Moldova și România reflectă tranziția de la studii descriptive la abordări integrate moderne, contribuind semnificativ la reducerea impactului acestor boli asupra sănătății populației [67, 69, 102, 156, 176, 192, 205].

Treptat, pe parcursul secolului al XX-lea, au fost dezvoltate tratamente cu antibiotice [72, 138], urmate de respectarea principiilor de igienă individuală și colectivă. Aceste evoluții au dus la o scădere semnificativă a prevalenței diareii în lumea dezvoltată, unde în prezent acestea apar mai des doar în moduri epidemice [19, 27, 30, 31, 44, 101, 141, 166].

În Republica Moldova BDA rămân o problemă relevantă de sănătate publică, în special în rândul copiilor, ceea ce justifică necesitatea continuării cercetărilor și implementării strategiilor de prevenire [13, 19, 111].

1.2. Agenții etiologici ai bolilor diareice acute la om

Identificarea și clasificarea precisă a agenților patogeni reprezintă o etapă crucială în microbiologia medicală și în gestionarea eficientă a infecțiilor. În ultimii ani, complexitatea crescândă a microorganismelor implicate în patologia umană, precum și diversitatea fenomenelor epidemiologice au evidențiat necesitatea unei taxonomii bine fundamentate, care să reflecte atât caracteristicile fenotipice, cât și genotipice ale agenților patogeni. Elucidarea structurii taxonomice a agenților patogeni izolați nu numai că facilitează diagnosticul etiologic, ci oferă și perspective valoroase asupra relațiilor evolutive și mecanismelor de adaptare ale microorganismelor patogene [134].

Elucidarea structurii taxonomice a agenților patogeni izolați constituie o etapă fundamentală în cadrul cercetărilor microbiologice, cu implicații majore atât în diagnostic, tratament, cât și în prevenția și controlul infecțiilor. Elucidarea structurii taxonomice a agenților patogeni izolați este esențială în microbiologie medicală din mai multe motive importante: identificarea corectă a agentului patogen; cunoașterea structurii taxonomice permite identificarea precisă a microorganismului responsabil de o infecție și ajută la diferențierea între agenți patogeni și microorganisme nepatogene sau comensale; alegerea tratamentului adecvat; diferite specii sau tulpini pot avea sensibilități variate la antibiotice sau alte terapii iar identificarea taxonomică corectă contribuie la selecția unui tratament eficient și la evitarea rezistenței antimicrobiene; controlul și prevenirea bolilor; înțelegerea structurii taxonomice facilitează monitorizarea

epidemiologică și implementarea măsurilor de control pentru prevenirea răspândirii infecțiilor; cercetare și dezvoltare; standardizarea comunicării științifice; folosirea unei taxonomii corecte asigură o comunicare clară și standardizată între cercetători, clinicieni și autorități din domeniul sănătății.

La bază taxonomiei clasice au stat trăsăturile fenotipice precum forma și colorarea coloniilor, teste biochimice, fermentația zaharidelor, motilitatea, capacitatea de a respira în condiții aerobe/anaerobe ș. a. [52, 75, 85]. În taxonomia clasică, majoritatea genurilor enterice erau grupate în familia Enterobacteriaceae (fig. 1.1).

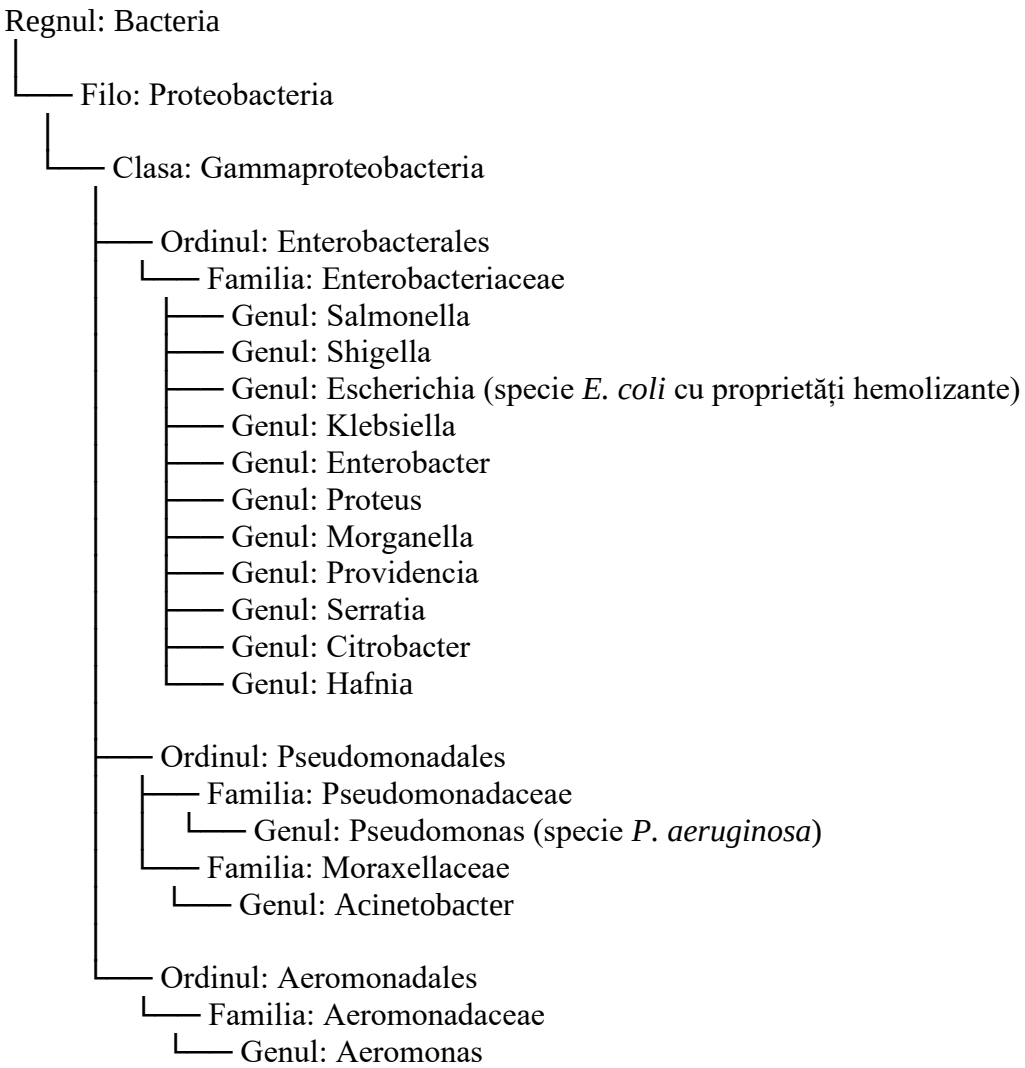
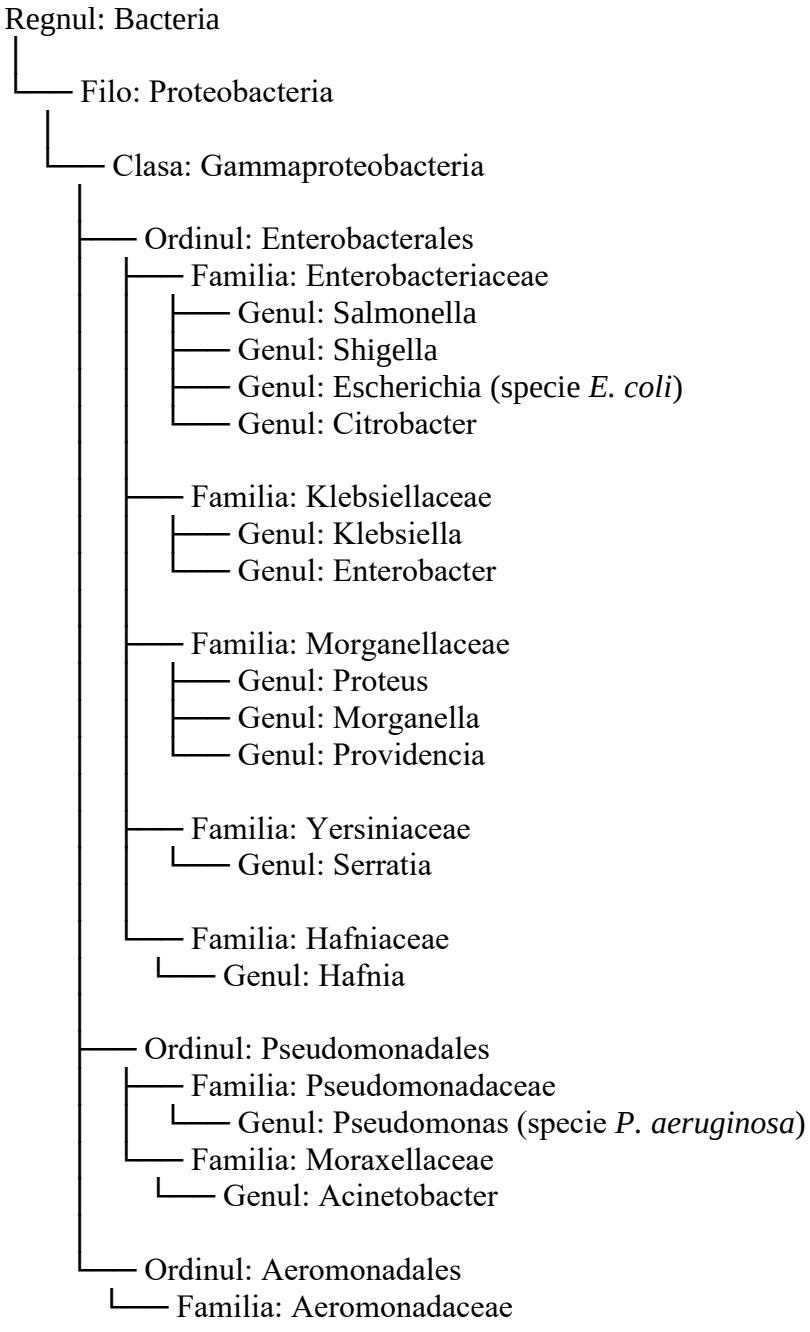


Figura 1.1. Schema taxonomică clasică a agenților patogeni implicați în BDA pe perioada de studiu (original)

În conformitate cu taxonomia clasică majoritatea agenților patogeni implicați în BDA pe perioada de studiu (11 dintre ei) aparțin familiei Enterobacteriaceae – ordinul Enterobacterales – clasa Gammaproteobacteria. Genurile *Pseudomonas* și *Acinetobacter* sunt înrudite la nivel de clasă (Gammaproteobacteria), dar aparțin familiilor diferite în ordinul Pseudomonadales. Genul *Aeromonas* este separat la nivel de ordin și familie, deși tot în cadrul clasei Gammaproteobacteria.

Însă, taxonomia microbiană a evoluat semnificativ datorită integrării tehnicilor moleculare, precum secvențierea ADN-ului și analiza filogenetică, care au permis redefinirea unor grupuri taxonomice tradiționale bazate anterior doar pe criterii morfologice și biochimice [196, 210]. În urma analizei filogenomice recente, bazată pe secvențiere completă a genomului și nu doar pe 16S rRNA, s-a constatat că „Enterobacteriaceae" sensu lato era polifiletică. Așadar, a fost împărțită în mai multe familii monofiletice, dar păstrându-se în același ordin: Enterobacterales [43]. În urma revizuirii taxonomice bazate pe analize filogenetice genomice comparative [43], ordinul Enterobacterales a fost restructurat, ducând la separarea mai multor familii, care anterior erau incluse în familia extinsă Enterobacteriaceae. Această reconfigurare taxonomică reflectă o clasificare mai fidelă relațiilor evolutive dintre genurile bacteriene implicate (fig. 1.2).



└── Genul: Aeromonas

Figura 1.2. Structura taxonomică modernă a agenților patogeni implicați în BDA pe perioada de studiu (original)

Astfel, în cadrul ordinului Enterobacterales sunt incluse următoarele familii:
Enterobacteriaceae, cu genurile: *Escherichia* (inclusiv *E. coli* cu proprietăți hemolizante), *Salmonella, Shigella* și *Citrobacter*;
Klebsiellaceae**,** care cuprinde genurile: *Klebsiella* și *Enterobacter*;
Morganellaceae, ce reunește genurile: *Proteus, Morganella* și *Providencia*;
Yersiniaceae, reprezentată de genurile: *Serratia*;
Hafniaceae, având ca gen principal *Hafnia*.

Ordinele Pseudomonadales (care include familiile Pseudomonadaceae și Moraxellaceae) și Aeromonadales (cu familia Aeromonadaceae) nu au suferit modificări semnificative în urma acestei reclasificări.

Prin urmare, identificarea corectă a agentului patogen contribuie esențial la stabilirea strategiilor terapeutice optime, având în vedere variabilitatea sensibilității antimicrobiene la nivel de specie și chiar tulpină [200]. În plus, elucidarea structurii taxonomice are un rol fundamental în epidemiologie și sănătatea publică, prin posibilitatea monitorizării precise a focarelor infecțioase, a surselor de contaminare și a traseului de transmitere al microorganismelor patogene [95]. Acest aspect este esențial pentru controlul și prevenirea răspândirii bolilor infecțioase, mai ales în contextul emergenței unor microorganisme rezistente la tratamentele curente. De asemenea, o clasificare taxonomică clară și acceptată la nivel internațional facilitează schimbul de informații între cercetători, clinicieni și instituții de sănătate, asigurând o comunicare coerentă și standardizată, element esențial pentru progresul în domeniul microbiologiei medicale [99].

Conform structurii taxonomice moderne agenții patogeni implicați în BDA aparțin clasei Gammaproteobacteria, care include trei ordine – Enterobacterales, cu familiile Enterobacteriaceae, Klebsiellaceae, Morganellaceae, Yersiniaceae și Hafniaceae, Pseudomonadales, cu familiile Pseudomonadaceae și Moraxellaceae și Aeromonadales, cu familia Aeromonadaceae [43]. Un număr mare de bacterii populează intestinul omului și al animalelor, fiind larg răspândite în mediul ambiant prin materiile fecale. Majoritatea enterobacteriilor fac parte din microflora intestinală normală, însă, în anumite condiții, aceste bacterii pot deveni patogene și pot cauza infecții oportuniste. De asemenea, unele specii sunt direct patogene importante pentru om, fiind responsabile de infecții grave, inclusiv și BDA. Habitatul natural este în principal tractul intestinal al oamenilor și animalelor, dar ele pot fi întâlnite și în sol, apă și alimente.

Genurile *Salmonella* și *Shigella* sunt agenți patogeni, nu fac parte din flora normală a organismului uman și au devenit deosebit de importanți la nivel mondial datorită capacității lor de

a provoacă BDA transmise prin alimente (foodborne diseases) [15, 135, 186].

Genul *Salmonella* a fost descris pentru prima dată de Daniel Elmer Salmon (atribuit) și Theobald Smith în anul 1885 [193] și reprezintă unul dintre cei mai răspândiți agenți patogeni implicați în aceste infecții, provocând salmoneloza la om și animale, care sunt principalele rezervoare naturale pentru acest gen. Odată cu emergența serotipurilor regionale patogene, *Salmonella* spp. a devenit una dintre principalele cauze ale focarelor de BDA transmise prin alimente, în special în țările în curs de dezvoltare. Incidența tot mai mare a salmonelozei asociate consumului de alimente contaminate subliniază faptul că, în ciuda progreselor tehnologice și a măsurilor de siguranță alimentară, infecțiile cu acest agent continuă să apară la nivel global. Bovinele și păsările de curte sunt considerate sursele principale de infecție, *Salmonella* spp. fiind transmisă prin produsele de origine animală, în special carnea crudă sau insuficient preparată termic, ouăle și laptele nepasteurizat. Datorită distribuției largi la animale, existenței purtătorilor asimptomatici cât și prezenței persistente în alimente și în mediu, *Salmonella* spp. reprezintă o problemă critică de sănătate publică care necesită programe permanente de control, prevenție și supraveghere epidemiologică, precum și strategii globale de eradicare [191].

Infecția cu *Salmonella* spp. este una dintre cele mai frecvente cauze de BDA, manifestându-se clinic de la forme ușoare de gastroenterită până la forme severe, sistemice, cum ar fi febrele enterice, care pot pune viața în pericol și necesită tratament antibiotic rapid și adecvat. În ultimele decenii, numeroase focare de infecții cu *Salmonella* au fost raportate la nivel internațional, ceea ce subliniază necesitatea de a îmbunătăți măsurile de prevenție, programele de siguranță alimentară și supravegherea bolilor infecțioase [175]. Potrivit datelor recente, *Salmonella* se află printre cei mai importanți agenți patogeni transmiși prin alimente și este a treia cauză principală de deces prin boli diareice la nivel mondial [91].

În ultimul deceniu, cele mai frecvente 12 serotipuri de *Salmonella* izolate din produsele avicole din Statele Unite au fost *S.* Kentucky cu o prevalență de 4%, *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium, *S.* Montevideo și *S.* Heidelberg – de câte 2% fiecare, *S.* Infantis – de 0,16%, *S.* Infantis și *S.* Hadar – de câte 0,15% fiecare, *S.* Mbandaka – de 0,13%, *S.* Thompson – de 0,12% și *S.* Senftenberg – de 0,04% [188].

Genul *Shigella* a fost descris de Kiyoshi Shiga în 1897 [190] și provoacă shigelloza, continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică în țările cu resurse reduse, în special în regiunile din Asia și Africa. Deși se estimează că această boală diareică este responsabilă pentru peste 1.000.000 de decese anual la nivel global, datele epidemiologice recente privind incidența, severitatea clinică și distribuția speciilor de *Shigella* în Asia sunt limitate, ceea ce îngreunează formularea unor strategii eficiente de intervenție [211].

Agenții condiționați patogeni pot face parte din microbiota normală a organismului uman sau pot fi prezenți în mediul înconjurător fără a provoca boală, dar devin patogeni în anumite condiții, cum ar fi dezechilibre ale microbiotei, scăderea imunității ș. a. [15, 59, 135].

Genul *Klebsiella* a fost descris pentru prima dată de Edwin Klebs (descriere inițială), ulterior definit taxonomic de Carl Friedländer (1882 – bacilul pneumoniei) [96] și este socotit comensal ai microbiotei intestinale, dar în condiții favorizante devin agenți patogeni oportuni, frecvent implicați în BDA și infecții nosocomiale severe [15, 135, 165, 174].

Genul *Proteus* a fost descris pentru prima dată de Gustav Hauser (1885) [122] și este, de regulă, comensal în intestinul uman, dar poate acționa ca agent patogen oportunist, cu un rol secundar în BDA și pot fi implicate în diaree în anumite situații favorizante, precum disbioza intestinală sau imunodepresia [15, 135, 165, 168]. În prezent cuprinde șase specii cunoscute: *P. mirabilis, P. vulgaris, P. penneri, P. hauseri, P. terrae* și *P. cibarius*, alături de trei genomospecii încă nespecificate 4, 5 și 6 [70, 168]. Cu toate acestea, identificarea recentă a acestor specii ca posibili factori de risc în recurența bolii Crohn după rezecția intestinală a generat un interes crescut privind rolul lor ca agenți patogeni intestinali. *Proteus* spp. este întâlnite frecvent în medii diverse, precum sol, apă, canalizare, dar mai ales ca comensale ale microbiotei intestinale la oameni și animale [87]. Aceste bacterii sunt implicate în mai multe afecțiuni gastrointestinale, incluzând gastroenterita (de origine spontană sau alimentară), infecțiile nosocomiale, apendicita, colonizarea dispozitivelor medicale, cum ar fi sondele nazogastrice, și boala Crohn. Asocierea dintre speciile de *Proteus* și boala Crohn este deosebit de semnificativă. Deși aceste specii sunt comensale în intestinul uman, acolo unde sunt prezente în cantități reduse, ele au un potențial patogen considerabil [121].

Genul *Citrobacter* a fost descris pentru prima dată de Werkman & Gillen (1932) [214]. *Bacteria producing trimethylene glycol*. Journal of Bacteriology) este prezent în mod normal în intestinul uman și în mediul (apă, sol, alimente contaminate) și are un rol secundar, dar real în BDA, fiind mai ales un agent oportunist care afectează persoanele vulnerabile, cum ar fi copiii, vârstnicii sau pacienții imunodeprimați [15, 135, 165].

Genul *Enterobacter* a fost descris pentru prima dată de Hormaeche și Edwards (1960) [128] are un rol minor și oportunist în BDA și este important mai ales în context spitalicesc sau la pacienți vulnerabili [15, 135, 165, 184]. Cunoașterea rolului genului *Enterobacter* în bolile umane a crescut exponențial în ultimii ani. Incidența infecțiilor cauzate de aceste bacterii atât în mediul spitalicesc, cât și în comunitate, a crescut, iar noi sindroame clinice au fost asociate cu aceste specii [183].

Genul *Settatia* a fost descris pentru prima dată de Bartolomeo Bizio (1819) [49] este un patogen oportunist, rar implicat în BDA, dar important în context nosocomial sau la pacienți vulnerabili [15, 135, 165]. Este prezent în sol, apă, plante și mediul spitalicesc. Cele mai importante specii sunt *S. marcescens* – cea mai frecvent implicată în infecții umane, *S. liquefaciens* și *S.rubidaea* [135, 174].

Genul *Morganella* a fost descris pentru prima dată de H. de R. Morgan; gen definit de Fulton (1943) [97] este un agent patogen oportunist, în special *M. morganii*), care face parte din microbiota intestinală normală. Nu este considerat un agent etiologic major al diareii acute [15, 135, 165], dar poate fi implicat mai ales în condiții favorizante, ocazional în diaree sporadică, diaree asociată disbiozei și infecții intestinale la pacienți imunocompromiși [165, 168].

Genul *Providencia* a fost descris pentru prima dată de Stuart ș. a. (1943) [197] sunt agenți patogeni oportuniști emergenți, în BDA au un rol limitat, frecvent implicați în infecțiile nosocomiale, în special în rândul pacienților imunocompromiși sau al celor care au avut spitalizări prelungite. Cele mai importante specii sunt *P. alcalifaciens* – asociată cu diaree, *P. stuartii* – infecții nosocomiale și *P. rettgeri* [15, 135, 168].

Escherichia coli a fost descrisă pentru prima dată de Theodor Escherich (1885) [76] este un component major al microbiotei intestinale umane dar se întâlnește în mediul extern (apă, sol, alimente contaminate). Acest gen include cinci specii cunoscute: *E. coli* (cu două biovaruri – normal și inactiv), *E. blattae, E. fergusonii, E. vulneris* și *E. albertii* [15, 89]. *E. coli* cu proprietăți hemolizante este implicată în mai multe tipuri de diaree, mai frecvent este frecvent asociată cu forme mai severe. Celelalte specii ale genului *Escherichia* sunt izolate ocazional din probe clinice, fără relevanță patogenă clară [4, 12].

Genul *Hafnia* a fost descris pentru prima dată de Møller (1954) [162] este considerat parte a florei intestinale normale, dar cu potențial patogen oportunist [15, 133, 135]. Acest gen are un rol controversat, dar posibil în diareea acută. Deși genul include în prezent doar o singură specie, *H. alvei*, studii filogenetice mai detaliate, bazate pe analize de înrudire a ADN-ului și secvențierea genei ARNr 16S, sugerează existența a două sau mai multe specii. *Hafnia* spp. poate cauza o gamă variată de infecții sistemice, inclusiv septicemie și pneumonie, însă rolul său ca agent patogen gastrointestinal rămâne controversat. Multe dintre datele care susțin implicarea *Hafnia* spp. în infecțiile enterice au fost atribuite eronat acestui gen, când, de fapt, agentul patogen real ar fi *Escherichia albertii*. Există încă numeroase lacune în înțelegerea acestui gen, inclusiv în ceea ce privește habitatele ecologice și genetica populațiilor, rolul său în producerea bolilor la animale, metodele fenetice și genetice utile pentru distingerea genomospeciilor din cadrul complexului *H. alvei*, precum și factorii de patogenitate implicați [133].

Genul *P. aeruginosa* a fost descris pentru prima dată de Carle Gessard (1882) [103] nu face parte din microbiota intestinală normală stabilă, se găsește în apă, sol, medii umede, mediul spitalicesc (echipamente, soluții, suprafețe) și poate coloniza tranzitoriu tegumentele și tractul digestiv. Are un rol rar, dar posibil în BDA, apare mai ales în diaree nosocomială, pacienți tratați cu antibiotice, copii sau imunodificiți [15, 135, 164, 165].

Genul *Aeromonas* a fost descris pentru prima dată de Kluyver & van Niel (1936) [142] nu face parte din microbiota intestinală stabilă, dar poate fi patogen oportunist sau primar. Se întâlnește în apă dulce și medii acvatice (râu, lac, apă potabilă), alimente contaminate (pește, carne, lapte) și poate coloniza tranzitoriu intestinul uman. Specia principală implicată în boli gastrointestinale este *A. hydrophila*. *Aeromonas* spp. este un agent enteropatogen emergent, mai ales la copii și adulți imunocompromiși și poate provoca diaree apoasă sau cu mucus, colită acută și rareori forme hemoragice. Unele tulpini produc toxine hemolitice și enterotoxine, crescând virulența [15, 132, 135, 165]. În industria fructelor de mare, crustaceele ocupă un rol important, contribuind semnificativ la producția mondială. Odată cu creșterea consumului de crustacee, au fost raportate tot mai des infecții bacteriene asociate acestora. *Aeromonas* spp. sunt contaminanți naturali ai crustaceelor și, deși au fost identificate până în prezent 36 de specii, unele dintre acestea, în special *A. hydrophila, A. caviae* și *A. veronii* biotip *sobria* au atras o atenție deosebită datorită potențialului lor patogen și transmiterii prin alimente. Patogenitatea acestor bacterii este susținută de prezența unei game variate de factori de virulență. Mai multe studii au furnizat dovezi privind pericolul emergent asociat cu prezența *Aeromonas* spp. în fructele de mare [68]. Genul *Aeromonas* este responsabil de pierderi economice semnificative în industria acvaculturii la nivel global. Aceste bacterii sunt larg răspândite în mediile acvatice și pot cauza o varietate de afecțiuni atât la oameni, cât și la animalele acvatice. Numeroase studii au evidențiat prezența acestor factori de virulență în mediile acvatice, confirmând riscul pe care îl reprezintă *Aeromonas* spp. pentru sănătatea publică. Infecțiile la om apar, de regulă, în urma ingestiei sau expunerii la alimente ori apă contaminate, ceea ce subliniază importanța monitorizării și controlului acestor bacterii în lanțul alimentar și în mediile acvatice [155].

Genul *Acinetobacter* a fost descris pentru prima dată de Brisou & Prévot (1954) [54] nu face parte din microbiota intestinală stabilă, dar poate coloniza tractul gastrointestinal în anumite condiții și poate deveni patogen oportunist. Specia principală implicată în infecții umane este *A. baumannii*. Rol minor în BDA, dar poate fi implicat în pacienți imunocompromiși sau cu antibiotice prelungite. Mai frecvent implicat în infecții nosocomiale (sepsis, pneumonie, ș. a.) decât în BDA comunitare. Prezintă rezistență la multe β-lactamine, poate produce la

carbapenemaze și β-lactamaze și se înregistrează frecvent tulpini multirezistente (MDR) [15, 135, 165, 171].

1.3. Cercetări privind descoperirea antibioticilor și rezistența agenților patogeni la antimicrobiene

Rezistența la antibiotice reprezintă una dintre cele mai mari amenințări actuale la adresa sănătății publice globale. Agenții patogeni au dezvoltat o gamă largă de mecanisme de apărare, care le permit să supraviețuiască acțiunii antibioticelor. Acest fenomen este un proces biologic natural, care apare în timpul utilizării antibioticelor, dar este accelerat de utilizarea incorectă sau excesivă a acestora. Rezistența bacteriană apare atunci când agenții patogeni devin capabili să se dezvolte și să se înmulțească în prezența unor concentrații mari de antibiotice, fapt posibil prin apariția unor mutații genetice spontane sau prin achiziționarea de gene de rezistență de la alte bacterii deja rezistente [120, 212]. În ultimele decenii, o problemă majoră este creșterea rezistenței la antibiotice, ceea ce impune utilizarea rațională și bazată pe diagnosticul etiologic [217].

Evoluția cercetărilor privind agenții patogeni ai bolilor diareice acute a fost strâns corelată cu progresele înregistrate în domeniul terapiei antimicrobiene. Apariția antibioticelor a reprezentat un moment de cotitură în medicina modernă, având un impact major asupra tratamentului bolilor infecțioase, inclusiv al BDA. La nivel global începutul erei antibioticelor este marcat de descoperirea penicilinei de către Alexander Fleming în 1928, însă utilizarea pe scară largă a devenit posibilă abia în anii 1940, odată cu dezvoltarea producției industriale în Occident [66, 93, 194]. Ulterior, au fost dezvoltate numeroase clase de antibiotice, precum streptomicina, tetraciclinele și cloramfenicolul, care au extins considerabil posibilitățile de tratament ale infecțiilor bacteriene [66]. Introducerea antibioticelor în Europa de Est, inclusiv în România, a avut loc treptat după al Doilea Război Mondial, odată cu modernizarea medicinei și dezvoltarea sistemului de sănătate publică. Acestea au fost utilizate pe scară largă în tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv al BDA cauzate de agenți precum *Shigella*, *Salmonella* sau anumite tulpini de *Escherichia coli*. În paralel, s-au dezvoltat laboratoare de microbiologie capabile să determine sensibilitatea bacteriilor la antibiotice, contribuind la alegerea terapiei adecvate [58, 73, 177, 179].

În URSS și în fosta Uniune Sovietică, inclusiv Ucraina și Moldova, dezvoltarea antibioticelor a început în anii 1940, independent de Occident. Introducerea antibioticelor nu a fost un eveniment singular, ci parte a unui proces mai larg, iar dezvoltarea antibioticelor a avut loc relativ rapid după descoperirile occidentale. Un rol important l-a avut Zinaida Yermolyeva, care în anii 1940 a contribuit la producerea penicilinei în URSS, facilitând utilizarea acesteia în tratamentul infecțiilor, inclusiv al celor intestinale [148]. Deci, antibioticele au început să fie

utilizate pe scară largă în anii 1940, în special după al Doilea Război Mondial. Ulterior, cercetările sovietice au dus la dezvoltarea și producerea unor antibiotice proprii, adaptate necesităților sistemului de sănătate.

În România și Moldova, introducerea antibioticelor s-a realizat în perioada postbelică, odată cu dezvoltarea sistemelor de sănătate publică. Acestea au fost utilizate pe scară largă în tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv al BDA cauzate de agenți precum *Shigella*, *Salmonella* sau anumite tulpini de *Escherichia coli* [45, 178]. În paralel, s-au dezvoltat laboratoare de microbiologie capabile să determine sensibilitatea bacteriilor la antibiotice, contribuind la alegerea terapiei adecvate [19, 111, 178].

Introducerea antibioticelor în perioada postbelică a contribuit semnificativ la reducerea morbidității și severității formelor de boală [45, 110]. Cu toate acestea, utilizarea lor a impus și dezvoltarea unor strategii de diagnostic etiologic și de monitorizare a sensibilității microorganismelor, în contextul emergenței rezistenței antimicrobiene [45, 178]. Astfel, antibioticele nu doar au îmbunătățit prognosticul BDA de etiologie bacteriană, ci au influențat și direcțiile ulterioare ale cercetărilor epidemiologice și microbiologice [149, 178]. Importanța antibioticelor în BDA constă în capacitatea lor de a reduce durata și severitatea infecțiilor bacteriene, de a preveni complicațiile și de a limita răspândirea agenților patogeni în populație [110, 181]. Totuși, utilizarea acestora este indicată selectiv, deoarece multe BDA au etiologie virală și nu necesită tratament antibiotic [146, 181]. În Republica Moldova, studiile evidențiază persistența agenților bacterieni precum *Salmonella* și *Shigella*, precum și necesitatea monitorizării continue a sensibilității acestora la antibiotic [19]. În ultimele decenii, o problemă majoră o constituie creșterea rezistenței la antibiotice, ceea ce impune utilizarea rațională și bazată pe diagnosticul etiologic [149, 178].

Printre principalele cauze ale dezvoltării rezistenței la antibiotice se numără utilizarea excesivă sau abuzivă a antibioticelor, administrarea inadecvată (doze prea mici, durate prea scurte sau tratamente incomplete) și răspândirea tulpinilor bacteriene rezistente sau a genelor de rezistență în comunitate și în instituții medicale [46].

În prezent, în numeroase țări, inclusiv în Republica Moldova, antibioticele pot fi achiziționate fără prescripție medicală, în ciuda existenței unor reglementări legale care interzic acest lucru. În plus, presiunea exercitată de industria farmaceutică asupra medicilor și farmaciștilor, în scopuri comerciale, contribuie la prescrierea nejustificată a antibioticelor. Pentru a combate eficient fenomenul rezistenței antimicrobiene, este necesară o abordare intersectorială, care să includă politici ferme la nivel național, măsuri de reglementare stricte și colaborare între domeniile medical, veterinar, agricol și farmaceutic [6, 14, 35, 36, 37, 47].

Un alt factor important care contribuie la amplificarea rezistenței bacteriene este utilizarea antibioticelor în lanțurile alimentare, în special ca promotori de creștere în creșterea animalelor de producție. Deși această practică este interzisă în Uniunea Europeană, ea este încă permisă în unele țări, inclusiv în Republica Moldova [46, 74, 151]. În anumite cazuri, cantitatea de antibiotice administrată animalelor o depășește pe cea utilizată în tratamentele umane.

Bacteriile rezistente rezultate în urma utilizării antibioticelor în sectorul zootehnic pot pătrunde în lanțul alimentar și pot ajunge la populația umană, contribuind la răspândirea infecțiilor rezistente, inclusiv în spitale și clinici [74, 127].

Încă din anul 1945, Fleming avertiza lumea medicală că o utilizare abuzivă a penicilinei ar putea conduce la selectarea unor tulpini bacteriene rezistente la acest antibiotic [126]. Primul microorganism care a inițiat lupta împotriva penicilinei a fost *Staphylococcus aureus*. Ulterior, au fost raportate și alte tulpini bacteriene rezistente la antibiotice; de exemplu, unele tulpini de *Escherichia coli* au dezvoltat rezistență la sulfonamide încă din anul 1950 [163]. În anul 1953, Watanabe și colaboratorii săi au observat că *Shigella dysenteriae* a devenit rezistentă nu doar la sulfonamide și streptomicină, ci și la cloramfenicol și tetraciclină. Această rezistență nu a fost determinată exclusiv de mutații la nivelul genelor cromozomiale, ci și de prezența ADN-ului extracromozomial transmisibil, adică de o rezistență mediată plasmidic [213]. În mod ideal, atunci când o populație bacteriană este expusă la concentrații bactericide de antibiotic, aceasta ar trebui să fie eliminată complet. Cu toate acestea, s-a demonstrat că, adesea, o mică parte a populației bacteriene supraviețuiește. Acest fenomen este denumit toleranță, adică abilitatea microorganismului de a supraviețui în prezența antibioticului, fără a continua însă procesul de creștere și diviziune. Nu întotdeauna rezistența completă este rezultatul unei modificări genetice imediate; sub presiune selectivă, tulpinile tolerante pot evolua și deveni rezistente [152].

Un studiu recent a evidențiat un nivel ridicat de rezistență la streptomicină în cadrul serotipurilor de *Salmonella* izolate din surse umane, animale și produse de origine animală. Evoluția acestei rezistențe în perioada 1985 – 2018 indică o creștere semnificativă și susținută, ceea ce impune adoptarea urgentă a măsurilor de control și monitorizare. Analiza a inclus 1.475 de serotipuri de *Salmonella*, iar proporția cumulativă de rezistență la streptomicină a fost estimată la 47% (interval de încredere 95%: 35 – 60%). Distribuția rezistenței la streptomicină pe categorii de surse a fost de 54% (IÎ 95%: 35 – 73%) la animale, 44% (IÎ 95%: 33 – 59%) la oameni și 39% (IÎ 95%: 24 – 55%) la produse de origine animală. Se observă că rezistența este mai pronunțată în rândul izolatilor de la animale, sugerând o presiune antimicrobiană mai ridicată în sectorul veterinar, cel mai probabil prin utilizarea extensivă a streptomicinei ca promotor de creștere sau profilactic. În perioada analizată, proporția de serotipuri rezistente la streptomicină a crescut de la:

0,35 (IÎ 95%: 0,12 – 0,58) în anul 2003 la 0,77 (IÎ 95%: 0,64 – 0,89) în anul 2018, ceea ce reprezintă o creștere semnificativă statistic. Nivelul de multirezistență (MDR) în rândul serotipurilor de *Salmonella* a fost de 50,1%, indicând o problemă gravă de sănătate publică și veterinară. Aceste tulpini MDR complică tratamentele infecțiilor severe și cresc riscul transmiterii rezistenței în lanțul trofic uman-animal-mediu [159].

Deși *Salmonella* Enteritidis și *S.* Typhimurium au fost cel mai intens studiate, ecologia și epidemiologia altor serotipuri rămân insuficient investigate. Datele disponibile sugerează că serotipuri precum *S.* Heidelberg, *S.* Typhimurium, *S.* Kentucky și *S.* Senftenberg sunt predispuse la rezistență multiplă la antibiotice (MDR – rezistență la ≥3 clase de antimicrobiene), în timp ce *S.* Enteritidis, *S.* Montevideo, *S.* Schwarzengrund, *S.* Hadar, *S.* Infantis, *S.* Thompson și *S.* Mbandaka sunt sensibile sau prezintă un profil de rezistență mai redus. Totuși, la scară globală, majoritatea serotipurilor izolate au prezentat fenotip multirezistenț (MDR), iar anumite tulpini – precum *S.* Kentucky, *S.* Schwarzengrund, *S.* Hadar, *S.* Thompson, *S.* Senftenberg și *S.* Enteritidis – par a se răspândi internațional, generând provocări importante pentru sănătatea publică [188]. Prin urmare, răspândirea globală a serotipurilor de *Salmonella* și creșterea tulpinilor rezistente la antimicrobiene impun o abordare coordonată la nivel internațional, bazată pe monitorizare activă, cercetare aprofundată a ecologiei serotipurilor și reglementarea strictă a utilizării antimicrobienelor în sectorul agroalimentar.

Rezistența la antibiotice reprezintă o preocupare majoră, mai ales în contextul utilizării excesive și necorespunzătoare a antimicrobienelor. Tulpinile multirezistente reduc opțiunile terapeutice și complică gestionarea cazurilor clinice, în special în rândul copiilor și al persoanelor imunocompromise. Avansurile în domeniul genomicii, combinate cu o mai bună înțelegere epidemiologică și microbiologică, oferă o imagine complexă și nuanțată asupra infecției cu *Shigella*. Combaterea acestei amenințări presupune strategii globale de supraveghere a rezistenței, acces echitabil la diagnostic de înaltă calitate, programe de vaccinare în curs de dezvoltare și o gestionare judicioasă a terapiei antimicrobiene la nivel global. În ceea ce privește profilul de rezistență antimicrobiană, majoritatea izolatelor de *S. flexneri* au prezentat rezistență la amoxicilină și cotrimoxazol, antibiotice frecvent utilizate în tratamentul de primă linie. Rezistența la ciprofloxacină, un antibiotic de rezervă, a fost identificată în 6% dintre izolatele din China (18/305), 3% în Pakistan (8/242) și 2% în Vietnam (5/282). Aceste date sugerează că *Shigella* este mult mai răspândită în rândul populațiilor defavorizate din Asia decât s-a estimat anterior. Apariția și diseminarea tulpinilor multirezistente și chiar panrezistente reprezintă o amenințare semnificativă pentru controlul bolilor diareice. Prin urmare, intervențiile direcționate către prevenirea shigellozei pot aduce beneficii imediate și importante prin reducerea poverii generale

a diareii în regiune și prin prevenirea răspândirii tulpinilor rezistente la tratamentele antimicrobiene de primă linie și de rezervă [211].

Rezistența bacteriană la antibiotice poate fi naturală sau dobândită. Rezistența naturală a unei specii sau a unui gen este o caracteristică intrinsecă, specifică speciei sau genului respectiv. Fiind de natură cromozomială, aceasta se transmite ereditar și determină fenotipul sălbatic al bacteriei în raport cu antibioticul. De exemplu, *Pseudomonas aeruginosa* este natural rezistentă la cloramfenicol, iar speciile genului *Proteus* sunt rezistente la tetraciclină [123, 136, 198, 200, 203]. Rezistența dobândită se referă la tulpinile bacteriene dintr-o specie natural sensibilă la un antibiotic, care, ulterior, dezvoltă o scădere sau dispariție a sensibilității la acesta. Mecanismele de rezistență dobândită se bazează pe elemente genetice mobile (plasmide, transpozone și integroni), care au capacitatea de a fi transmise orizontal, inclusiv între specii diferite [169, 172]. Rezistența inducibilă se manifestă doar în prezența antibioticului. În funcție de numărul de antibiotice față de care se dezvoltă rezistența, aceasta poate fi clasificată în: monorezistență (rezistență față de un singur antibiotic); multirezistență (rezistență față de mai multe antibiotice). Rezistența dobândită poate fi exprimată genetic (genotipic) [136], iar bacteriile pot purta simultan multiple gene de rezistență, conducând la fenomenul de multirezistență. Exemple includ: *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM); *Enterococi* rezistenți la vancomicină (VRE); *Enterobacteriaceae* producătoare de β-lactamaze cu spectru extins (ESBL); *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* rezistente la multiple antibiotice [100, 130, 187].

Creșterea relațiilor comerciale și migrarea globală favorizează răspândirea rezistenței la antibiotice între țări și continente, transformându-se într-o problemă alarmantă de sănătate publică [65, 137]. Unul dintre cele mai comune mecanisme de rezistență la antibioticele β-lactamice (peniciline, cefalosporine, cefamicine și carbapeneme) este producerea de β-lactamaze de către microorganismele din familia *Enterobacteriaceae.* Aceste enzime hidrolizează inelul β-lactam, inactivând astfel antibioticul [88, 92, 107, 158, 170, 224, 225].

Rezistența bacteriană la antibiotice reprezintă una dintre cele mai importante provocări ale medicinei moderne, influențând eficiența tratamentului infecțiilor și crescând riscul de complicații, spitalizare prelungită și mortalitate. Determinarea spectrului de acțiune al principalelor antibiotice utilizate în practica clinică are un rol esențial în alegerea terapiei antimicrobiene adecvate și în monitorizarea tendințelor de rezistență bacteriană (tab. 1.1).

Tabelul 1.1. Spectrul de acțiune al principalelor antibiotice testate asupra agenților patogeni și condiționat patogeni identificați pe perioada de studiu în BDA

Antibiotic	Clasa	Spectrul de acțiune asupra bacteriilor Gram-negative	Utilizarea în tratamentul BDA

Ampicilină	Penicilină β-lactamică [55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. [48, 135]	Rar utilizată, doar bacterii sensibile [38, 84, 189]
Amoxacilină/ acid clavulanic	Penicilină + inhibitor β-lactamază [55, 189, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. [48]	Doar în infecții bacteriene confirmate [84, 189, 218]
Piperacilină/ tazobactam	Penicilină cu spectru extins + inhibitor β-lactamază [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Providencia* spp. [48]	Forme severe, bacterii rezistente [48, 189, 218]
Cefotaximă	Cefalosporină generația a III-a [55, 189, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. [48, 135]	Infecții severe cu bacterii Gram-negative [84, 189, 218]
Ceftazidimă	Cefalosporină generația a III-a [55, 189, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp. [48, 135]	Doar forme severe cu Gram-negative rezistente [48, 218]
Cefepimă	Cefalosporină generația a IV-a [55, 189, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp. [48]	Forme severe, bacterii rezistente [48, 218]
Ertapenem	Carbapenem β-lactamic [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp. [48, 209]	Forme severe, bacterii rezistente [38, 189, 218]
Imipenem	Carbapenem β-lactamic [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Hafnia* spp., *Serratia* spp. [48, 209]	Forme severe, rezervat infecțiilor sistemice, bacterii rezistente [48, 218]
Meropenem	Carbapenem β-lactamic [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Hafnia* spp., *Serratia* spp. [48, 209]	Forme severe, bacterii rezistente [48, 218]
Amikacină	Aminoglicozid [48, 55, 135, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. [55]	Infecții severe cu Gram-negative rezistente [38, 48, 218]
Gentamicină	Aminoglicozid [48, 55, 135, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp.,	Infecții severe cu Gram-negative rezistente, combinat cu β-lactamine în unele

		Proteus spp. [55]	cazuri [48, 218]
Ciprofloxacină	Fluorochinolone [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. [189, 173]	Forme severe sau diareea călătorului [84, 189, 218]
Levofloxacină	Fluorochinolone [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. [189, 173]	Doar în forme severe sau diaree bacteriană confirmată [189, 218]
Trimetoprim/ sulfametoxazole	Sulfonamide combinație [48, 55, 218]	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* (inclusiv cu proprietăți hemolizante), *Klebsiella* spp. [48, 55]	Diaree bacteriană severă sau diareea călătorului, rezistența locală frecventă [38, 189, 218]

Antibioticele incluse în panelul de testare au fost selectate conform recomandărilor EUCAST, deoarece sunt reprezentative pentru principalele clase antimicrobiene active împotriva bacteriilor Gram-negative implicate în bolile diareice acute [77 - 82]. Testarea sensibilității față de aceste antibiotice permite evaluarea profilului de susceptibilitate antimicrobiană al agenților patogeni și condiționat patogeni, precum și identificarea principalelor mecanisme de rezistență bacteriană, inclusiv producerea de β-lactamaze cu spectru extins și rezistența la carbapeneme [57, 170]. Aceste antibiotice sunt încadrate în șase grupe terapeutice: peniciline și peniciline cu inhibitor de β-lactamază (ampicilină, amoxicilină/acid clavulanic, piperacilină/tazobactam); cefalosporine de generația III–IV (cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă); carbapeneme (ertapenem, imipenem, meropenem); aminoglicozide (amikacină, gentamicină); fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină) și antifolați (trimetoprim/sulfametoxazol), toate fiind incluse în ghidurile EUCAST pentru bacili Gram-negative enterici relevanți clinic și pentru care există breakpoint-uri clinice definite EUCAST [32, 38, 55, 77-82, 105, 139, 189].

Penicilinile și penicilinile cu inhibitor de β-lactamază sunt utilizate pentru evaluarea sensibilității la β-lactamine de bază și pentru identificarea rezistenței mediate de β-lactamaze la bacteriile Gram-negative enterice [57, 77-82]. Cefalosporinele de generația III–IV sunt importante deoarece permit detectarea producătorilor de ESBL, mecanism frecvent de rezistență la bacteriile din familia Enterobacteriaceae implicate în infecții intestinale și sistemice [57, 170]. Carbapenemele reprezintă β-lactamine de ultimă linie, utilizate pentru tratamentul infecțiilor severe cauzate de bacterii multirezistente; testarea lor permite identificarea rezistenței la carbapeneme [48, 170]. Aminoglicozidele sunt utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene sistemice cauzate de bacterii Gram-negative și sunt incluse în panelul de testare pentru evaluarea rezistenței la aminoglicozide [55, 147]. Fluorochinolonele sunt frecvent utilizate în tratamentul infecțiilor enterice bacteriene severe și al infecțiilor sistemice produse de bacterii Gram-negative [48]. Antifolații (trimetoprim/sulfametoxazol) sunt utilizați în tratamentul infecțiilor intestinale

bacteriene și reprezintă un marker important pentru evaluarea rezistenței antimicrobiene la bacteriile enterice [215].

Pentru agenții patogeni și condiționat patogeni Gram-negativi implicați în bolile diareice acute, testarea sensibilității la antibioticele enumerate este justificată prin recomandările EUCAST [57, 77 - 82] și reflectă utilizarea lor în practica clinică pentru tratamentul infecțiilor bacteriene gastrointestinale și sistemice [55, 170]. Testarea lor permite evaluarea profilului de susceptibilitate antimicrobiană al agenților patogeni și condiționat patogeni, detectarea principalelor mecanisme de rezistență (β-lactamaze cu spectru extins –ESBL, AmpC, carbapenemaze) [57, 170] și alegerea terapiei antimicrobiene adecvate în formele severe de boală diareică acută [55, 147].

Ampicilina este un antibiotic din clasa penicilinelor (β-lactamine) [48, 57, 170] și se utilizează doar în cazuri selectate, confirmate sau suspectate de infecție bacteriană sensibilă, pe baza tabloului clinic și a antibiogramei, din cauza frecvenței crescute a rezistenței bacteriene. Ampicilina a fost descoperită în anii 1960 și este una din primele peniciline sintetice cu spectru larg, activă mai ales pe bacterii Gram-pozitive, dar a devenit eficientă și împotriva unor bacterii Gram-negative [48, 57, 170]. Chiar dacă multe bacterii Gram-negative sunt frecvent rezistente la ampicilină, acest antibiotic este inclus în panelul de testare pentru bacteriile Gram-negative implicate în bolile diareice acute, deoarece servește ca antibiotic de referință pentru evaluarea rezistenței β-lactamazelor, chiar dacă frecvent tulpinile sunt rezistente [57, 170].

Amoxicilina/acidul clavulanic este o combinație de antibiotic β-lactamic (amoxicilină) și inhibitor de β-lactamază (acid clavulanic) [48, 57, 170] și, datorită acestui fapt, are un spectru larg și acționează atât pe bacterii Gram-negative, cât și Gram-pozitive [48, 55, 170]. În bolile diareice acute, utilizarea sa este justificată doar în situații bine argumentate, pe baza suspiciunii sau confirmării unei infecții bacteriene sensibile. Această combinație este inclusă în panelul de testare pentru bacteriile enterice implicate în BDA, pentru a evalua prezența β-lactamazelor și a ghida alegerea terapiei antimicrobiene adecvate [55, 170].

Piperacilină/tazobactam este o combinație de piperacilină (antibiotic β-lactamic) și tazobactam (inhibitor de β-lactamază) [48, 57, 170] și, datorită acestei combinații, este considerat un antibiotic cu spectru larg, eficient împotriva multor bacterii Gram-negative și unor bacterii Gram-pozitive, inclusiv pentru tulpini rezistente la alte peniciline [48, 55, 170].

Cefotaxima este un antibiotic β-lactamic din clasa cefalosporinelor de generația a III-a, ceea ce îi permite să acționeze asupra bacteriilor care produc β-lactamaze [48, 57, 170]. Are spectru larg, mai ales împotriva bacteriilor Gram-negative și anumitor Gram-pozitive [48, 55, 170]. În bolile diareice acute, cefotaxima este eficientă doar în cazuri severe și la infecții cu bacterii rezistente [84, 189, 218].

Ceftazidima este un antibiotic β-lactamic, cefalosporină de generația a III-a, cu spectru puternic Gram-negativ și limitat Gram-pozitiv [48, 57, 170]. În bolile diareice acute poate fi utilizată doar în cazuri severe, cu bacterii rezistente la alte antibiotice [48, 218].

Cefepima este un antibiotic β-lactamic din clasa cefalosporinelor de generația a IV-a, cu spectru foarte larg, incluzând bacterii Gram-negative și Gram-pozitive [48, 57, 170]. În bolile diareice acute se utilizează în forme severe și la infecții cu bacterii rezistente [48, 218].

Ertapenem este un antibiotic β-lactamic din clasa carbapenemelor [48, 57, 170] cu spectru foarte larg, eficient împotriva multor bacterii Gram-negative, cu excepția unor agenți cauzali ai enterocolitei (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp.) și Gram-pozitive [48, 55, 170]. În bolile diareice acute se utilizează doar în forme severe și la infecții cu bacterii rezistente [38, 189, 218].

Imipenem este un antibiotic β-lactamic din clasa carbapenemelor [55, 57, 170], cu spectru foarte larg, acționând atât pe bacterii Gram-negative, cât și Gram-pozitive [48, 55, 170]. În bolile diareice acute este eficient doar în cazuri severe și infecții cu bacterii rezistente [48, 218].

Meropenem este, de asemenea, un antibiotic β-lactamic din clasa carbapenemelor [48, 57, 170] cu spectru foarte larg, activ împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive [48, 55, 170]. În bolile diareice acute se utilizează numai în forme severe și infecții cu bacterii rezistente [48, 218].

Amikacina este un antibiotic din clasa aminoglicozidelor [48, 147, 202]. cu spectru puternic Gram-negativ și limitat Gram-pozitiv [55, 170]. În bolile diareice acute este utilizată în cazul infecțiilor severe cu bacterii Gram-negative rezistente [38, 48, 218].

Gentamicina este un antibiotic din clasa aminoglicozidelor [48, 147, 202] cu spectru puternic, în special împotriva bacteriilor Gram-negative și limitat Gram-pozitive [55, 170]. În bolile diareice acute poate fi utilizată doar în cazuri complicate, cu bacterii Gram-negative multirezistente care cauzează diaree sistemică [48, 218].

Ciprofloxacina este un antibiotic din clasa fluoroquinolonelor [48, 57, 170] cu spectru larg, mai activ împotriva bacteriilor Gram-negative și moderat asupra Gram-pozitive [55, 170]. În bolile diareice acute este utilizată doar în infecții bacteriene confirmate sau severe [84, 189, 218].

Levofloxacina este un antibiotic din clasa fluoroquinolonelor, cu spectru larg de acțiune, activ împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive [48, 57, 170]. Este utilizată pentru tratarea formelor severe de BDA bacteriană și acționează prin eliminarea bacteriilor sensibile care au cauzat infecția [189, 218].

Trimetoprim/sulfametoxazol este un antibiotic combinat din clasa sulfonamidelor [48, 215], cu spectru larg împotriva multor bacterii Gram-negative și Gram-pozitive [55, 170]. În bolile

diareice acute este utilizat în diareea bacteriană invazivă, în funcție de severitate, etiologie probabilă și rezistența bacteriană locală [38, 189, 218].

Pentru agenții condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. și *Aeromonas s*pp. testarea s-a realizat față de antibiotice reprezentative la fel recomandate de EUCAST [77-82] – ticarcilină**,** ticarcilină/acid clavulanic, piperacilină, piperacilină/tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacină, gentamicină, tobramicină, ciprofloxacină, imipenem/relebactam, ceftazidimă/avibactam și ceftolozonă/tazobactam (tab. 1.2).

Tabelul 1.2. Spectrul de acțiune al principalelor antibiotice testate asupra agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor identificați pe perioada de studiu

Antibiotic	Clasa	Spectrul de acțiune pentru bacteriile Gram-negative	Utilizarea în tratamentul enterocolitei pentru agenții cauzali
Ticarcilină	Penicilină β-lactamică antipseudomonală [31, 55, 139]	*P. aeruginosa* [55, 105]	Enterocolită severă, pentru cazurile sensibile [31, 105, 131, 189]
Ticarcilină/ acid clavulanic	Penicilină β-lactamică + inhibitor β-lactamază [31, 55, 139]	*P. aeruginosa* [55, 105]	Utilizată pentru reducerea efectului rezistenței enzimatice [31, 139, 131, 189]
Piperacilină	Penicilină β-lactamică cu spectru extins [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Enterocolită severă, infecții sistemice sau complicate [31, 105, 131, 189]
Piperacilină/ tazobactam	Penicilină β-lactamică cu spectru extins + inhibitor β-lactamază [31, 55, 131, 139, 189]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp. [55, 105, 207]	Enterocolită severă, când există suspiciune de rezistență [31, 105, 189, 207]
Ceftazidimă	Cefalosporină β-lactamică gen. III [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105]	Enterocolită severă, cazuri rezistente la alte β-lactamine [31, 105, 131, 189]
Cefepimă	Cefalosporină β-lactamică gen. IV [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Forme severe complicate ale tractului intestinal [31, 105, 131, 189]
Aztreonam	Monobactam [31, 55, 139]	*P. aeruginosa* [55, 105]	Enterocolită bacteriană, alternativă la pacienții cu alergie la β-lactamine [31, 131, 189, 139]
Imipenem	Carbapenem β-lactamic [55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Enterocolită severă sau sistemică cu bacterii multirezistente [38, 105, 131, 189, 207]
Meropenem	Carbapenem β-lactamic [38, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Enterocolită severă sau sistemică cu bacterii multirezistente [38, 105, 131, 189, 207]
Amikacin	Aminoglicozid [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105]	Enterocolită severă cu bacterii rezistente [31, 105, 131, 189]
Gentamicină	Aminoglicozid [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.	Enterocolită severă cu bacterii rezistente [31, 105, 131, 189]

		[55, 105]	
Tobramicină	Aminoglicozid [31, 55, 139]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105]	Enterocolită severă cu bacterii rezistente [31, 105, 131, 189]
Ciprofloxacină	Fluorochinolonă [31, 55, 139, 189]	*P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp. [55, 105, 207]	Enterocolită bacteriană, mai ales în forme severe [31, 105, 189]
Imipenem/ relebactam	Carbapenem + inhibitor β-lactamază [38, 55, 207]	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Cazuri complicate de enterocolită [38, 131, 189, 207]
Ceftazidimă/ avibactam	Cefalosporină gen. III + inhibitor [31, 55, 139, 207]	*P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp. [55, 105, 207]	Infecții severe, infecții nosocomiale [11, 105, 131, 189, 207]
Ceftolozonă/ tazobactam	Cefalosporină de generație nouă + inhibitor β-lactamază [31, 55, 139, 207]	*P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *Acinetobacter* spp. [55, 105, 207]	Enterocolite severe cu tulpini multirezistente [11, 105, 131, 189, 207]

Antibioticele incluse în panelul de testare recomandat de EUCAST pentru bacteriile enterice sunt selectate în funcție de relevanța lor în tratamentul enterocolitei [48, 57, 77 - 82]. Acestea aparțin principalelor clase de antibiotice utilizate în tratarea infecțiilor bacteriene intestinale, precum β-lactaminele, aminoglicozidele și fluorochinolonele [55, 170]. Testarea sensibilității la antibiotice precum piperacilină/tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, aztreonam, imipenem sau meropenem permite identificarea mecanismelor majore de rezistență antimicrobiană, inclusiv producerea de β-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și carbapenemaze [48, 55, 170].

De asemenea, includerea aminoglicozidelor (amikacină, gentamicină, tobramicină) și a fluorochinolonelor (ciprofloxacină) permite evaluarea opțiunilor terapeutice alternative în cazurile severe de enterocolită bacteriană [48, 147, 202]. Panelul de testare EUCAST contribuie atât la alegerea tratamentului antimicrobian adecvat în bolile diareice acute, cât și la monitorizarea rezistenței bacteriilor enterice implicate în aceste infecții.

Aceste antibiotice sunt încadrate în opt grupe terapeutice:

1. Peniciline și peniciline asociate cu inhibitor de β-lactamază (ticarcilină, ticarcilină/acid clavulanic, piperacilină, piperacilină/tazobactam) – utilizate pentru evaluarea sensibilității la β-lactaminele antipseudomonale și identificarea rezistenței mediate de β-lactamaze la bacteriile Gram-negative [57, 170].

2. Cefalosporine de generația III–IV (ceftazidimă, cefepimă) – utilizate pentru detectarea rezistenței la cefalosporine cu spectru extins și producerea de ESBL [48, 55, 170].

3. Cefalosporine asociate cu inhibitor de β-lactamază (ceftazidimă/avibactam, ceftolozam/tazobactam) – pentru evaluarea rezistenței bacteriene complexe [55, 170].

4. Monobactame (aztreonam) – pentru evaluarea sensibilității bacteriilor Gram-negative la

β-lactamine monobactamice [48, 170].

5. Carbapeneme și carbapeneme cu inhibitor (imipenem, meropenem, imipenem/relebactam) – pentru identificarea rezistenței la carbapeneme și detectarea carbapenemazelor [48, 55, 170].

6. Aminoglicozide (amikacină, gentamicină, tobramicină) – pentru evaluarea sensibilității bacteriilor Gram-negative la antibiotice care inhibă sinteza proteică bacteriană [48, 147, 202].

7. Fluorochinolone (ciprofloxacină) – pentru evaluarea rezistenței bacteriene la antibiotice care inhibă ADN-giraza și topoizomeraza IV [48, 57, 170].

8. Polimixine – antibiotice de ultimă linie pentru tratamentul infecțiilor cu bacterii Gram-negative multirezistente [48, 170].

Aceste antibiotice sunt selectate pentru a oferi o evaluare completă a profilului de susceptibilitate antimicrobiană al bacteriilor enterice și pentru a ghida alegerea terapiei adecvate în formele severe de enterocolită.

Testarea sensibilității la antibioticele enumerate este justificată prin recomandările EUCAST [48, 57, 77-82, 170] și sunt selectate datorită activității lor asupra bacililor Gram-negativi nefermentativi și relevanței clinice în tratamentul infecțiilor produse de aceste microorganisme [55, 170]. Testarea lor permite identificarea principalelor mecanisme de rezistență antimicrobiană, inclusiv producerea de β-lactamaze cu spectru extins, carbapenemaze și mecanisme de rezistență la aminoglicozide sau fluorochinolone [48, 55, 170] și contribuie la alegerea terapiei antimicrobiene adecvate în infecțiile severe și în bolile diareice de etiologie bacteriană.

Ticarcilina este un antibiotic β-lactamic din clasa penicilinelor antipseudomonale, cu acțiune predominantă pe bacterii Gram-negative, predominant activ pe *P. aeruginosa* [31, 55, 105, 139]. În enterocolita severă provocată de *P. aeruginosa* este utilizat pentru cazurile sensibile [31, 105, 131, 189].

Ticarcilina /acid clavulanic este un antibiotic β-lactamic+ inhibitor β-lactamază din clasa penicilinelor, cu spectru extins pe bacterii Gram-negative și Gram-pozitive [31, 55, 105, 139]. În enterocolita produsă de *P. aeruginosa* sau bacterii producătoare de β-lactamaze este utilizată pentru reducerea efectului rezistenței enzimatice [31, 131, 139, 189].

Piperacilina este un antibiotic β-lactamică din clasa penicilinelor antipseudomonale, cu acțiune predominantă pe bacterii Gram-negative, activ pe *P. aeruginosa* și unor tulpini de *Acinetobacter* spp. [31, 55, 56, 105, 139, 207]. În enterocolita este utilizată pentru tratarea infecțiilor sistemice severe, inclusiv forme complicate [31, 105, 131, 189].

Piperacilina/tazobactam este un antibiotic β-lactamic (penicilină antipseudomonală)

asociat cu inhibitor de β-lactamază, cu spectru larg pe bacterii Gram-negative și Gram-pozitive [31, 55, 56, 105, 189, 139, 207]. Este utilizată în enterocolita severă provocată de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. și *Aeromonas* spp., mai ales când există suspiciune de rezistență [31, 105, 131, 189, 207].

Ceftazidima este un antibiotic β-lactamic din clasa cefalosporinelor de generația a III-a, cu acțiune predominantă pe bacterii Gram-negative, activ pe *P. aeruginosa* și *Aeromonas* spp. [31, 55, 105, 139]. În enterocolita severă este utilizată în cazuri rezistente la alte β-lactamine [31, 105, 131, 189].

Cefepima este un antibiotic β-lactamic din clasa cefalosporinelor de generația a IV-a, cu spectru larg pe Gram-negative și Gram-pozitive, inclusive *P. aeruginosa* [31, 55, 105, 139, 207]. Este utilizează în infecții severe complicate ale tractului intestinal [31, 105, 131, 189].

Aztreonama este un antibiotic β-lactamic din clasa monobactamilor, activ exclusiv pe bacterii Gram-negative aerobe, inclusiv *P. aeruginosa* [31, 55, 105, 139]. În enterocolita bacteriană, este folosit ca alternativă la pacienții cu alergie la alte β-lactamine [31, 131, 139, 189].

Imipenem este un antibiotic β-lactamic din clasa carbapenemelor, cu spectru foarte larg pe Gram-negative, Gram-pozitive și anaerobi, inclusiv pe *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. [38, 55, 139, 189, 207]. Folosit în enterocolita severă sau sistemică cu bacterii multirezistente [38, 105, 131, 189, 207].

Meropenem este un antibiotic β-lactamic din clasa carbapenemelor, cu spectru foarte larg, inclusiv pe *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp., mai bine tolerat neurologic decât imipenemul [38, 55, 105, 139, 207]. Folosit în enterocolita severă sau sistemică cu bacterii multirezistente [38, 105, 131, 189, 207].

Amikacina este un antibiotic din clasa aminoglicozidelor, cu acțiune puternică pe bacterii Gram-negative [31, 55, 105, 139]. Este folosită în enterocolita severă cu *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. rezistente [31, 105, 131, 189].

Gentamicina este un antibiotic aminoglicozidic, cu acțiune puternică pe bacterii Gram-negative [31, 55, 105, 139]. Este folosită în enterocolita severă cu *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. rezistente [31, 105, 131, 189].

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic, cu acțiune puternică pe bacterii Gram-negative [31, 55, 105, 139]. Este folosită în enterocolita severă cu *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. rezistente [31, 105, 131, 189].

Ciprofloxacina este un antibiotic din clasa fluorochinolonelor, cu acțiune pe bacterii Gram-negative și unor bacterii Gram-pozitive [31, 55, 105, 139, 189, 207]. Este utilizată în enterocolita bacteriană provocată de *Aeromonas* spp. și *P. aeruginosa*, mai ales în forme severe [31, 105, 189].

Imipenem/relebactam este o combinație între un carbapenem și inhibitor de β-lactamază, activ împotriva bacteriilor Gram-negative rezistente, inclusiv *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. [38, 55, 105, 207]. Este utilizat în cazuri complicate de enterocolită [38, 131, 189, 207].

Ceftazidimă/avibactam este o combinație între cefalosporină de generația a III-a și inhibitor modern de β-lactamază, cu activitate asupra bacteriilor Gram-negative rezistente, inclusiv *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. [31, 55, 105, 139, 207]. Este utilizată în enterocolite severe cu tulpini multirezistente [11, 105, 131, 189, 207].

Ceftolozone/tazobactam este o combinație între cefalosporină antipseudomonală și inhibitor de β-lactamază, cu activitate asupra bacteriilor Gram-negative rezistente, inclusiv *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. [31, 55, 105, 106, 139, 207]. Este utilizată în enterocolite severe cu tulpini multirezistente [11, 105, 131, 189, 207].

Introducerea antibioticelor a revoluționat tratamentul bolilor infecțioase, inclusiv al BDA, la nivel global și în Europa de Est, însă utilizarea lor trebuie atent monitorizată pentru a preveni dezvoltarea rezistenței antimicrobiene și pentru a menține eficiența terapeutică.

1.4.Concluzii la capitolul 1

1. Analiza surselor bibliografice demonstrează că bolile diareice acute reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global și național, determinată de diversitatea agenților etiologici și de impactul semnificativ asupra morbidității populației.
2. Studiile analizate evidențiază evoluția abordărilor de cercetare privind bolile diareice acute - de la metode microbiologice clasice de identificare către utilizarea tehnologiilor moderne de diagnostic și supraveghere epidemiologică, care permit caracterizarea mai exactă a agenților implicați.
3. Datele din literatura de specialitate confirmă că structura etiologică a bolilor diareice acute este dinamică și influențată de factori geografici, sezonieri, demografici și de particularitățile sistemelor locale de supraveghere, ceea ce justifică necesitatea studiilor regionale.
4. Cercetările contemporane demonstrează importanța caracterizării taxonomice și a evaluării particularităților biologice ale agenților patogeni pentru optimizarea identificării microbiologice și interpretarea proceselor de circulație a acestora.
5. Rezistența la antimicrobiene este recunoscută drept una dintre provocările majore asociate infecțiilor bacteriene, inclusiv celor implicate în bolile diareice acute, ceea ce evidențiază necesitatea monitorizării continue a profilurilor de sensibilitate și a utilizării raționale a antimicrobienelor.

6. Analiza critică a literaturii relevă existența unui număr limitat de cercetări integrate privind structura etiologică, diversitatea taxonomică, particularitățile morfo-culturale și profilurile de sensibilitate la antimicrobiene ale agenților implicați în bolile diareice acute în Republica Moldova, ceea ce justifică oportunitatea și necesitatea studiului realizat.

2. MATERIALE ȘI METODE

Studiul prezent a fost realizat în Laboratorul microbiologic din Instituția Medicală Sănătate Publică Asociația Medicală Teritorială Buiucani, mun. Chișinău. Cercetările au fost efectuate în baza probelor clinice recepționate pentru diagnosticul epizoadelor de BDA pentru perioada 2011–2024. Studiul a inclus analiza și evaluarea datelor privind spectrul și ponderea agenților patogeni implicați în etiologia BDA, structura lor taxonomică şi nomenclatura, particularități morfo-culturale, sensibilitatea lor la antibiotice și dinamica răspândirii în IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate au fost aplicate metode de cercetare bine determinate, selectate în conformitate cu metodologia existentă și acceptată (tab. 2.1).

Tabelul 2.1. Metode de cercetare utilizate în studiu

Metode	Materialul inclus în studiu	Cercetările realizate
Descriptive	Surse bibliografice	Culegerea de date cu referire la nivelul de studiere teoretică a problemei discutate, abordările teoretice și conceptele existente, sinteza datelor bibliografice.
Microbiologice	Probe clinice recepționate pentru diagnosticul epizoadelor de BDA	Prelucrarea și pregătirea probelor pentru investigații de laborator. Izolarea și identificarea agenților patogeni izolați, stabilirea apartenenţei taxonomice, evidențierea a particularităților morfo-culturale și determinarea a sensibilității la antibiotice. Prelucrarea probelor parvenite în laborator și evaluarea rezultatelor obținute în urma investigațiilor microbiologice.
Epidemiologice	Rapoarte naționale anuale, banca de date statistice	Analiza datelor cu evaluarea tendințelor și dinamicii morbidității multianuale prin BDA.
Statistice	Programul Microsoft Office Excel	Analiza cantitativă și calitativă a datelor obținute pe perioada de studiu. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute.

Metode descriptive. Au fost studiate cca 600 surse bibliografice, din care au fost selectate peste 226 referințe relevante de specialitate, de talie națională și internațională, care reflectau istoricul cercetărilor BDA la om, evoluția descoperirii antibioticilor și fenomenul rezistenței agenților patogeni la antimicrobiene, caracteristicile generale ale agenților patogeni implicați în BDA, precum și tendințele și dinamica morbidității multianuale prin BDA.

Metode microbiologice. Au fost prelucrate 14 335 probe clinice recepționate în

Laboratorul microbiologic din Instituția Medicală Sănătate Publică AMT Buiucani pentru diagnosticul epizoadelor de BDA. Identificarea microorganismelor și testarea sensibilității la antimicrobiene s-a efectuat prin metoda microbiologică clasică (2011 – 2018) și metoda automatizată (2019 – 2024). Pe întreaga perioada de studiu au fost izolate 2976 tulpini și identificate 14 microorganisme implicate în etiologia BDA.

Metode epidemiologice. Pentru analiza datelor şi evaluarea tendințelor și dinamicii morbidității multianuale prin BDA au fost analizate Rapoartele naționale anuale cu referire la supravegherea, prevenirea şi controlul bolilor transmisibile pentru aa. 2011 – 2024.

Metode de analiză și procesare statistică. Prelucrarea statistică a datelor experimentale și epidemiologice a fost realizată utilizând programele Microsoft Excel 2021 și Statistica.

Pentru caracterizarea structurii etiologice a bolilor diareice acute și a distribuției microorganismelor investigate au fost aplicate metode de statistică descriptivă, după caz. Rezultatele au fost prezentate sub formă de tabele, grafice și diagrame.

Pentru evaluarea relațiilor dintre variabilele analizate în cadrul studiului au fost utilizate metode de analiză corelațională, coeficientul de corelație fiind interpretat în funcție de intensitatea și sensul asocierii dintre variabile.

Analiza profilurilor de sensibilitate la antimicrobiene s-a bazat pe clasificarea tulpinilor în categoriile sensibile (S), sensibile cu expunere crescută (I) și rezistente (R), conform recomandărilor EUCAST aplicabile în perioada de studiu. Pentru fiecare microorganism și antibiotic au fost calculate proporțiile corespunzătoare fiecărei categorii.

În vederea realizării unei analize comparative integrate a profilurilor de antibiorezistență, antibioticele investigate au fost grupate în funcție de apartenența farmacologică în opt clase terapeutice: aminopeniciline, combinații β-lactam/inhibitor de β-lactamază, cefalosporine de generația a III-a, cefalosporine de generația a IV-a, carbapeneme, aminoglicozide, fluorochinolone și trimetoprim/sulfametoxazol. Pentru fiecare clasă au fost calculați indicatori sintetici ai rezistenței bacteriene, utilizați ulterior în analizele comparative.

Diferențele dintre profilurile de rezistență ale microorganismelor investigate au fost evaluate utilizând testul χ^2 (Chi-pătrat), aplicat pentru compararea distribuției tulpinilor rezistente între taxonii bacterieni. Pentru aprecierea dinamicii temporale a rezistenței bacteriene au fost comparate valorile înregistrate în perioada 2019–2024 pentru principalele clase de antimicrobiene, fiind evaluate semnificația statistică a diferențelor dintre ani.

Pentru reprezentarea sintetică a rezultatelor au fost utilizate metode moderne de vizualizare a datelor, inclusiv harta termică (heatmap) pentru compararea profilurilor de rezistență între taxoni

și clase de antimicrobiene, diagrame pentru analiza evoluției temporale a rezistenței și reprezentări grafice ale ierarhizării antibioticelor în funcție de nivelul mediu al rezistenței bacteriene.

Diferențele au fost considerate semnificative statistic pentru valori ale probabilității $p < 0,05$.

Volumul cercetărilor ştiinţifice este prezentat în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Material cercetat în perioada anilor 2011-2024

Nr.	Material cercetat	
1	Surse bibliografice studiate	Peste 600 susrse studiate, 226 citate în lucrare
2	Probe cercetate	14 335 probe prelevate de la pacienții cu boli diareice
3	Tulpini izolate	izolate 2976 tulpini
4	Microorganisme identificate	identificate 14 microorganisme implicate în etiologia BDA
5	Raport național: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova	Materiale pe anii 2011-2024

2.1. Metoda microbiologică clasică de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene

Identificarea microorganismelor și determinarea sensibilității la antimicrobiene prin metoda microbiologică clasică s-a realizat în perioada 2011 – 2018, când metoda clasică a fost metoda de rutină, după care a servit ca metodă de comparare în etapa de implementare a VITEK 2 Compact. Metoda microbiologică se bazează pe cultivarea microorganismelor pe medii nutritive adecvate, urmată de evaluarea caracteristicilor culturale, morfologice și biochimice necesare identificării acestora.

Însămânțarea primară. Înainte de a fi inoculată fiecare probă se cântăreşte o eprubetă sterilă. În aceasta eprubetă cu o ansa din plastic sterilă cu diametru 4 mm se pun aproximativ 1,0 g de materii fecale şi eprubetă se cântăreşte încă o dată. În eprubeta cu materii fecale se adaugă soluţie fiziologică sterilă pentru omogenizărea şi pregătirea diluţiei materiilor fecale în proporţie de 1:10 (epubeta nr. 1). Omogenizarea se efectuează cu o ansă din plastic sterilă cu diametru 4 mm. Peste 10 – 15 minute, după sedimentarea particulelor mari, din conţinutul eprubetei nr. 1 se pregătesc diluţii succesive. Apoi se marchează succesiv 5 eprubete nr. 2, 3, 4, 5, 6 și în fiecare eprubetă se toarnă câte 9,9 ml soluţie fiziologică. Cu o pipeta sterilă se iau 0,1 ml diluant din eprubeta nr. 1 şi se introduce în eprubeta nr. 2, prelevând soluţia pe peretele interior al eprubetei. Procedura dată se repetă până la eprubetă nr. 6.

Diluţiile obţinute sunt: eprubeta nr. 1 – 1:10 (10^1), eprubeta nr. 2 – 1:1000 (10), eprubeta nr. 3 – 1:100.000 (10^5), eprubeta nr. 4 – 1:10.000.000 (10^7), eprubeta nr. 5 – 1:1.000.000.000 ($I0^9$) și eprubeta nr. 6 – 1:100.000.000.000 (10^{11}).

Din diluţiile obţinute s-au efectuat însămânţări pe un set de medii de cultură (tab. 2.3). Izolarea enterobacteriilor condiționat patogene s-a realizat prin însămânţarea a câte 0,1 ml

suspensie din diluţia 10^3 pe mediile Simmons, geloză-sânge şi Chromatic Detection.

Izolarea enterobacteriilor patogene (*Shigella* spp., *Salmonella* spp.) s-a efectuat prin însămânţarea din diluţia 1:10 cu ansa sterilă din nicrom (diametru 2-3 mm) pe mediile, SS agar şi MacConkey. Cu o pipetă sterilă gradată s-a pipetat 1,0 ml de diluant 1:10 într-o eprubetă cu 9 ml de bulionul cu selenit. După 24 ore din bulionul cu selenit, cu ansa sterilă s-a efectuat o reînsămânţare pe SS agar si Bismuth Sulphite Agar.

Tabelul 2.3. Schema însămânțării probelor pe medii de cultură pentru identificarea microorganismelor [18]

Eprubeta	Diluţia	Doza pentru însămânţare	Medii de cultură	Microorganisme
Nr. 1	10^1	1,0 ml	MSRV	Enterobacterii patogene
		ansa 2 mm	MacConkey	
		ansa 2 mm	SS agar	
Nr.2	10^3	0.1ml	Chromatic Candida agar	Candide
		0,1 ml	Chromatic Detection	Enterobacterii condiționat patogene
		0, lml	Mannitol Salt Agar	Stafilococi
		0.1 ml	Simmons agar	Enterobacterii condiționat patogene
		0.1 ml	Geloză-sânge	*E.coli* cu proprietăți hemolizante
Nr. 3	10^5	0,1 ml	Geloză-sânge	*E.coli* cu proprietăți hemolizante
		0,1 ml	Chromatic Detection	Enterobacterii condiționat patogene
		0,1 ml	Bile Aesculin Azide	Enterococi
		1,0 ml	MRS bulion	Lactobacterii
Nr.4	10^7	1.0 ml	MRS bulion	Lactobacterii
		1,0 ml	Mediul Bifidum	Bifidobacterii
Nr.5	10^9	1,0 ml	MRS bulion	Lactobacterii
		1,0 ml	Mediul Bifidum	Bifidobacterii
Nr.6	10^{11}	1,0 ml	Mediul Bifidum	Bifidobacterii

Incubarea culturilor. Plăcile Petri însămânțate s-au incubat în condiţii aerobe, timp de 24 de ore, la 36±1°C. Dacă la prima citire a plăcilor lipsesc coloniile incubarea se prelungește până la 48 ore. După perioada de incubare plăcile s-au examinat macroscopic.

Identificarea preliminară a culturilor. S-a examinat atent creşterea microorganismelor pe plăci şi în eprubete. Identificarea preliminară a agenților patogeni s-a efectuat după caracterele culturale, urmărind apariția coloniilor suspecte. Repicarea coloniilor lactozo-negative s-a efectuat pe mediul Kligler Iron agar, care este un mediu dizaharat, utilizat pentru diferențierea microorganismelor din familia Enterobacteriaceae pe baza proprietăților de a fermenta dextroza, lactoza și de a produce H_2S.

Determinarea enterobacteriilor condiţionat patogene (*Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., ș. a.) şi a bacililor nefermentativi s-a efectuat pe mediile de cultură Kligler şi Simmons. Din mediul geloză-sânge s-a determinat numărul coloniilor de *E.coli* cu proprietăți hemolizante.

Identificarea finală. S-a realizat pe baza testelor biochimice, prin API teste EnteroPluri-Test, care conțin: glucoză (scindarea până la acid sau acid/gaz); decarboxilarea lizinei, ornitinei, producția de hidrogen sulfurat sau indol; fermentarea adonitolului, lactozei,arabinozei, sorbitolului, Voges-Proskauer (producție de acetoină), dulcitol/PA (dezaminarea fenilalaninei); hidroliza ureei și utilizarea citratului de natriu. S-a apreciat tipurile şi numărul coloniilor crescute, iar rezultatul s-a fixat în registru.

Confirmarea serologică a microorganismelor enteropatogene izolate din materiile fecale. Din sectorul repicat și identificat s-au făcut aglutinări pe lame sterile: cu ajutorul unei anse sterile s-a pus cultura bacteriană repicată anterior pe mediul Kligler, peste care s-a adăugat serurile polivalente, s-a omogenizat uşor cu ajutorul unei anse sterile şi s-a urmărit dacă aglutinează sau nu (1 – 2 minute); daca pe lamă apare aglutinantul se consideră că tulpina respectivă aparţine acelei specii (trebuie să aglutineze numai în proba cu cultura microbiana testata).

Pentru confirmarea serologică prin reacția de aglutinare se utilizează seruri anti-*Shigella sonnei* fazele I (S) și II (R) și seruri anti-*S. flexneri* pentru serotipurile 1–6 și variantele X (6,7,8) și Y (3,4).

Pentru confirmarea serologică se utilizează seruri polivalente și monovalente anti-*Salmonella*: Anti-*Salmonella* I (grupele A–E), Anti-*Salmonella* O:4 și Anti-*Salmonella* O:9.

Aprecierea cantităţii de microoganisme. Aprecierea cantităţii de microoganisme în 1,0 g de materii fecale (M) s-a calculat după formula:

$M = Nx\ 10^{n+1}$

M – cantitatea microorganimelor în 1,0 g de materii fecale;

N – cantitatea coloniilor crescute pe placa Petri;

n – gradul diluţiei materiilor fecale.

Diagnosticul microbiologic al agenților etiologici responsabili de bolile diareice acute se bazează, în etapa inițială, pe analiza particularităților morfologice și culturale, precum forma celulară, colorația Gram și aspectul coloniilor pe medii selective sau diferențiale. Aceste caracteristici permit izolarea, orientarea diagnosticului și clasificarea preliminară a microorganismelor în genuri și specii, fiind esențiale pentru excluderea unor grupuri bacteriene și selecția testelor ulterioare (de exemplu MacConkey pentru diferențierea fermentatorilor de nefermentatori). Totuși, morfologia și aspectul colonial nu oferă întotdeauna o rezoluție clinică suficientă, mai ales între bacili Gram-negativi enterici care pot avea manifestări clinice similare.

Pentru o identificare definitivă și o diferențiere clinic relevantă între agenți cu potențial patogen asemănător, cum ar fi *E. coli* cu proprietăți hemolizante în raport cu alți bacili Gram-negativi, este necesară completarea diagnosticării cu teste biochimice care evaluează metabolismul bacterian și activitatea enzimatică specifică fiecărui agent patogen. Teste precum fermentarea lactozei, producția de H_2S, indolul, ureaza, testele biochimice (Indol, Methyl Red, Voges-Proskauer, Citrate) sau oxidaza permit diferențierea între grupuri bacteriene ce se comportă similar la nivel morfologic și cultural.

Testele biochimice sunt bazate de schemele standard de identificare microbiologică și sunt utilizați pe scară largă în microbiologie pentru diferențierea agenților etiologici și a altor bacili Gram-negativi [15]. Pentru fiecare agent etiologic izolat au fost incluse caracteristici biochimice esențiale, cum ar fi mobilitatea, indolul, ureaza, producerea de H_2S, fermentația lactozei, utilizarea citratului și oxidaza, care au permis o evaluare rapidă și comparativă a profilului biochimic, facilitând identificarea lor în laboratorul microbiologic cu evidențierea trăsăturilor specifice (tab. 2.4).

Tabelul 2.4. Indicatorii calitativi ai testelor biochimice de bază pentru identificarea agenților etiologici ai BDA, izolați în perioada de studiu [18]

Agent etiologic	Mobilitate	Indol	Ureaza	H_2S	Glucoza	Lactoza	Citrat Simmons	Catalaza	Oxidaza
Salmonella spp.	+	-	-	+	+	-	+	+	-
Shigella spp.	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Klebsiella spp.	-	+/-	+	-	+	+	+	+	-
Enterobacter spp.	+	+/-	+/-	-	+	+/-	+	+	-
Proteus spp.	+	+/-	+	+	+	-	+/-	+	-
Citrobacter spp.	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+	+	-
E. coli cu proprietăți hemolizante	+	+	-	-	+	+	-	+	-
Morganella spp.	+	+	+	-	+	-	-	+	-
Serratia spp.	+	+	-	-	+	-	+	+	-
Providencia spp.	+	+	+/-	-	+	-	+	+	-
Hafnia spp.	+	+	-	-	+	-	+	+	-
P. aeruginosa	+	-	-	-	+	-	-	+	+
Aeromonas spp	+	+	+/-	-	+	+	+/-	+	+
Acinetobacter spp.	-	-	-	-	+	-	-	+	-

Totodată, particularitățile culturale, cum ar fi capacitatea de a fermenta lactoza, producerea de gaze sau pigmenți și toleranța la diferite condiții de oxigenare, furnizează informații suplimentare valoroase în selecția testelor biochimice adecvate și în confirmarea identității microorganismului izolat. De exemplu, fermentarea lactozei pe MacConkey diferențiază coliformele (de ex., *E. coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) de nefermentatori sau de enterobacterii non-coliforme (de ex., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.). Aplicarea testelor biochimice

a permis identificarea și diferențierea precisă a agenților etiologici ai BDA izolați pe parcursul perioadei de studiu (fig. 2.1).

Pe parcursul perioadei de studiu, din numărul total de tulpini izolate (n=2976) au fost identificați 14 taxoni bacterieni implicați în etiologia BDA: *Salmonella* spp. (serotipurile *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium), *Shigella* spp. (speciile *S. flexneri*, *S. sonnei*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *Psendomonas aeruginosa*, *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp.



Salmonella spp.



Klebsiella spp.

Figura 2.1. Testul biochimic AP la *Salmonella* spp. și *Klebsiella* spp. (original)

În perioada 2011-2018, identificarea microorganismelor s-a realizat prin metode microbiologice clasice. Au fost investigate 9 917 probe, fiind izolate 1 755 de tulpini și identificați 12 taxoni bacterieni. În această perioadă nu au fost identificați agenții condiționat patogeni din genurile *Hafnia* spp. și *Acinetobacter* spp. În perioada 2019-2024, identificarea microorganismelor și testarea sensibilității la antimicrobiene s-au efectuat prin metode microbiologice clasice și prin metoda automatizată de identificare, la necesitate.

Profilurile biochimice obținute au constituit un instrument esențial pentru confirmarea apartenenței taxonomice a tulpinilor investigate, asigurând acuratețea diagnosticului microbiologic. Utilizarea unui set standardizat de teste biochimice a contribuit la comparabilitatea rezultatelor și la evaluarea corectă a circulației agenților etiologici pe perioada de studiu.

Confirmarea etiologică a bolii a fost efectuată pe baza coproculturii, în conformitate cu cerințele indicației metodice nr. 7 din 24.08.2012 „Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale” [15]. Confirmarea pentru agenții patogeni (*Shigella* spp., *Salmonella* spp.) a fost efectuată prin metoda serologică de aglutinare pe lamă cu seruri imune specifice polivalente și monovalente [15, 16].

Agenții patogeni *Shigella* spp. și *Salmonella* spp. nu fac parte din microbiota intestinală normală, astfel încât orice izolare a acestora are semnificație clinică. În schimb, microorganismele

condiționat patogene sunt componente ale microbiomului intestinal și dobândesc relevanță clinică doar atunci când concentrația lor depășește 10^3 UFC/g [15]. Pe parcursul perioadei de studiu au fost investigate doar tulpinile de agenți patogeni și condiționat patogeni cu semnificație clinică.

Testarea sensibilității la antibiotice a microorganismelor izolate în perioada 2011 – 2018 s-a efectuat prin metoda clasică disc-difuzimetrică Kirby-Bauer. Aceasta metodă este utilizată pentru determinarea sensibilităţii microorganismelor la antibiotice pe medii solide, în plăci Petri. După însămânțarea uniformă a culturii bacteriene, pe suprafața mediului se aplică discuri îmbibate cu antibiotic. Prin difuziunea locală a antibioticului în agar se formează un gradient de concentrație în jurul fiecărui disc [16].

Prepararea inoculului. Într-o eprubetă, cu soluție fiziologică de 0,9% s-au adăugat colonii de cultură pură, prelevate cu un tampon steril, pentru prepararea suspensiei bacteriene cu o turbiditate de 0,5 McFarland. Pentru ajustarea densității suspensiei conform procedurilor standard s-a utilizat un dispozitiv fotometric.

Însămânţarea inoculului. Înainte de însămânțare plăcile cu mediu s-au adus la temperatura camerei. Cu ajutorul rotatorului s-au însămânțat uniform tulpinile bacteriene pe mediul de cultură Mueller-Hinton agar, recomandat de EUCAST. Mediul nutritiv utilizat favorizează dezvoltarea unei game largi de microorganisme și nu conține inhibitori ai substanțelor antimicrobiene. Stratul de mediu din cutiile Petri a avut grosimea de 4 mm, iar pH-ul 7,2–7,4.

Incubarea plăcilor. Plăcile s-au incubat în termostat la 35°C, timp de 18 – 24 ore.

După perioada de incubare, în jurul discurilor cu antibiotice s-au evidențiat zone de inhibiție a creșterii bacteriene. Dimensiunea acestora este direct proporțională cu sensibilitatea microorganismului la substanța antimicrobiană: cu cât diametrul zonei de inhibiție este mai mare, cu atât concentrația minimă inhibantă (CMI) este mai mică. Mărimea zonelor de inhibiție depinde și de capacitatea de difuziune a antibioticului în mediul de agar, specifică fiecărei substanțe antimicrobiene.

Pentru testarea sensibilității la antimicrobiene prin metoda disc-difuzimetrică pentru bacteriile Gram-negative, conform cerințelor EUCAST, s-a utilizat următorul set de antibiotice: amoxicilină/acid clavulanic (AMG), ampicilină/sulbactam (SAM), moxifloxacin (MFX), ertapenem (ETP), tigeciclină (TGC), amikacin (AK), nitrofurantoin (NI), ceftriaxonă (CRO), imipenem (IMI), nitroxolină (NIB), aztreonam (ATM), ceftazidim (CAZ), sulfametoxazol/trimetoprim (TS), piperacilină/tazobactam (PTZ), ampicilină (AP), cefepim (CPM) și cefoxitin (FOX) [77-82] (fig. 2.2).



Figura 2.2. Setul de antibiotice utilizat la testarea sensibilității la antimicrobiene prin metoda disc-difuzimetrică pe perioada de studiu (original)

Zilnic, înainte de testarea sensibilității microorganismelor la antimicrobiene, s-a efectuat controlul calității discurilor, utilizând tulpina de referință Gram-negativă *Escherichia coli* ATCC 25922 (tab. 2.5, fig. 2.3).

Tabelul 2.5. Controlul calității discurilor pentru ceftriaxon (CRO) utilizând tulpina de referință

Nr. test	Data test	Valoare măsurată	Țintă	Limită inferioară	Limită superioară
1	02.01.2024	32	32	29	35
2	03.01.2024	32	32	29	35
3	04.01.2024	31	32	29	35
4	05.01.2024	31	32	29	35
5	09.01.2024	31	32	29	35
6	10.01.2024	31	32	29	35
7	11.01.2024	32	32	29	35
8	12.01.2024	32	32	29	35
9	15.01.2024	32	32	29	35
10	16.01.2024	32	32	29	35
11	17.01.2024	33	32	29	35
12	18.01.2024	34	32	29	35
13	19.01.2024	34	32	29	35
14	22.01.2024	34	32	29	35
15	23.01.2024	33	32	29	35
16	24.01.2024	34	32	29	35
17	25.01.2024	32	32	29	35
18	26.01.2024	32	32	29	35
19	29.01.2024	31	32	29	35
20	30.01.2024	32	32	29	35
21	31.01.2024	32	32	29	35

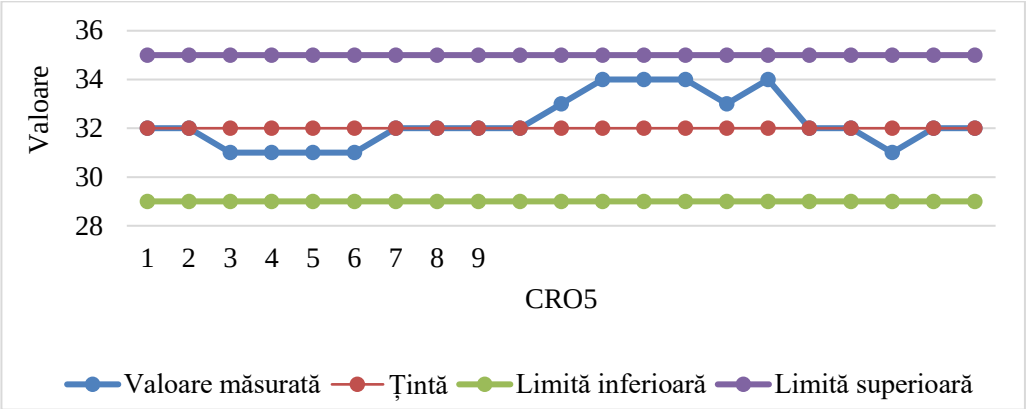


Figura 2.3. Interpretarea grafică a controlului calității discurilor pentru ceftriaxon (CRO) utilizând tulpina de referință

Controlul calității a fost realizat zilnic pentru întregul set de antibiotice utilizat pe durata perioadei de studiu. Rezultatele controlului calității s-au încadrat în limitele acceptabile conform recomandărilor EUCAST, demonstrând acuratețea și reproductibilitatea metodei disc-difuzimetrice utilizate pe parcursul studiului [83].

2.2. Metoda automatizată de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene

Identificarea microorganismelor și determinarea sensibilității la antimicrobiene s-au realizat și prin metoda automatizată, utilizând sistemul automatizat VITEK 2 Compact. Această metodă automatizată a fost implementată în IMSP AMT Buiucani în cadrul studiului. VITEK 2 Compact este un analizator automatizat utilizat în microbiologie clinică pentru identificarea microorganismelor și testarea sensibilității la antibiotice (fig. 2.4 – stânga). Acest analizator pentru identificarea bacteriilor și fungilor (GP, GN, YST), precum și determinarea sensibilității la antimicrobiene prin intermediul cardurilor de antibiogramă AST-438, AST-440, AST-437 ș.a. necesită utilizarea unor carduri speciale de testare (fig. 2.4 – dreapta).



Figura 2.4. Analizator automatizat VITEK 2 Compact (stânga) și carduri speciale utilizate de analizatorul VITEK 2C (dreapta) (original)

Principiul de lucru al sistemului automatizat VITEK 2C se bazează pe monitorizarea automată a reacțiilor biochimice și a creșterii microbiene în micro volum, urmată de interpretare computerizată. Această metodă este rapidă (rezultate în 6 – 18 ore), automatizată (reduce erorile umane), standardizată și permite testarea simultană a multor probe.

Pregătirea culturii microbiene. Inițial s-a izolat cultura pură tânără, adecvată pentru efectuarea testării.

Pregătirea suspensiei bacteriene. S-a preparat o suspensie bacteriană cu o turbiditate de 0,5 McFarland. Pentru ajustarea densității suspensiei conform procedurilor standard s-a utilizat un dispozitiv fotometric.

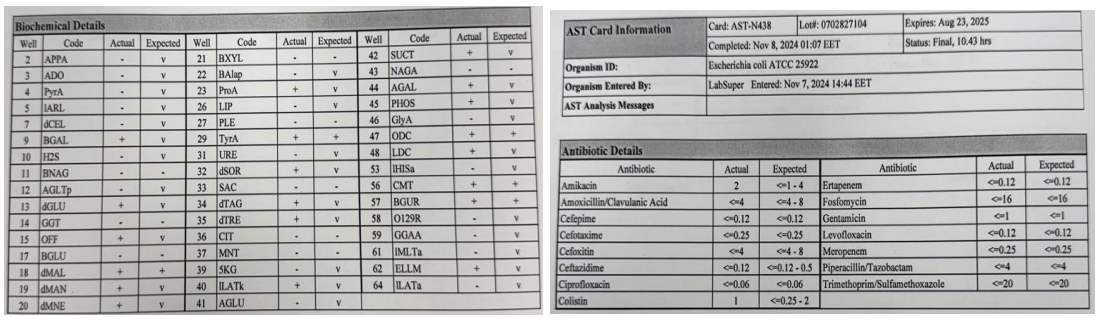
Încărcarea cardurilor. S-au selectat tipurile de carduri corespunzătoare microorganismelor investigate și s-au încărcat cu suspensia pregătită.

Încărcarea în aparat și incubarea. Cardurile s-au introdus în sistemul automat, unde sunt incubate în condițiile programate, conform specificațiilor producătorului. Incubarea este automată, aparatul menține condiții optime de temperatură și monitorizează reacțiile.

Citirea și interpretarea. S-a efectuat automat – sistemul detectează modificări (culoare, turbiditate) și compară rezultatele cu bază de date la nivel mondial.

Această metoda automatizată permite automat identificarea bacteriei și calculează valori precise a antibiogramei (CMI – concentrația minimă inhibitorie).

Pentru a evita erori în procesul identificării și testării sensibilității la antibiotice, se face control intern al sistemului automatizat cu tulpini de referință (fig. 2.5).



Biochemical Details

Well	Code	Actual	Expected	Well	Code	Actual	Expected	Well	Code	Actual	Expected
2	APPA	-	v	21	BXYL	-	-	42	SUCT	+	v
3	ADO	-	v	22	BAlap	-	v	43	NAGA	-	-
4	PyrA	-	v	23	ProA	+	v	44	AGAL	+	v
5	lARL	-	v	26	LIP	-	v	45	PHOS	+	v
7	dCEL	-	v	27	PLE	-	-	46	GlyA	-	v
9	BGAL	+	v	29	TyrA	+	+	47	ODC	+	+
10	H2S	-	v	31	URE	-	v	48	LDC	+	v
11	BNAG	-	-	32	dSOR	+	v	53	lHISa	-	v
12	AGLTp	-	v	33	SAC	-	-	56	CMT	+	+
13	dGLU	+	v	34	dTAG	+	v	57	BGUR	+	+
14	GGT	-	-	35	dTRE	+	v	58	O129R	-	v
15	OFF	+	v	36	CIT	-	-	59	GGAA	-	v
17	BGLU	-	-	37	MNT	-	-	61	lMLTa	-	v
18	dMAL	+	+	39	5KG	-	v	62	ELLM	+	v
19	dMAN	+	v	40	ILATk	+	v	64	lLATa	-	v
20	dMNE	+	v	41	AGLU	-	v				

AST Card Information	Card: AST-N438	Lot#: 0702827104	Expires: Aug 23, 2025
	Completed: Nov 8, 2024 01:07 EET		Status: Final, 10.43 hrs
Organism ID:	Escherichia coli ATCC 25922		
Organism Entered By:	LabSuper Entered: Nov 7, 2024 14:44 EET		
AST Analysis Messages			

Antibiotic Details

Antibiotic	Actual	Expected	Antibiotic	Actual	Expected
Amikacin	2	<=1 - 4	Ertapenem	<=0.12	<=0.12
Amoxicillin/Clavulanic Acid	<=4	<=4 - 8	Fosfomycin	<=16	<=16
Cefepime	<=0.12	<=0.12	Gentamicin	<=1	<=1
Cefotaxime	<=0.25	<=0.25	Levofloxacin	<=0.12	<=0.12
Cefoxitin	<=4	<=4 - 8	Meropenem	<=0.25	<=0.25
Ceftazidime	<=0.12	<=0.12 - 0.5	Piperacillin/Tazobactam	<=4	<=4
Ciprofloxacin	<=0.06	<=0.06	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<=20	<=20
Colistin	1	<=0.25 - 2			

Figura 2.5. Controlul calității cardurilor sistemului automatizat cu utilizarea tulpinilor de referință: în partea stângă – controlul identificării bacteriilor Gram-negative; în partea dreaptă – controlul calității antibiogramei (original)

Rezultatele controlului calității au evidențiat lipsa discrepanțelor, confirmând funcționarea corectă a sistemului automatizat și acuratețea atât a identificării bacteriene, cât și a testării sensibilității la antimicrobiene.

Identificarea și testarea sensibilității tulpinilor la antimicrobiene s-a efectuat prin metoda automatizată în perioada 2019 – 2024. În total au fost investigate 4418 probe, izolate 1221 tulpini

de enterobacterii patogene și identificați 14 taxoni bacterieni patogeni implicați în etiologia BDA: *Salmonella* spp. (serotipurile *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium), *Shigella* spp. (speciile *S. flexneri, S. sonnei*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp. Sensibilitatea tulpinilor a fost determinată prin metoda automatizată cu utilizarea setului de antimicrobiene, selectat conform recomandărilor EUCAST și protocoalelor naționale [77 - 82].

Pentru agenții patogeni și condiționat patogeni (*Salmonella* spp. *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. și *Hafnia* spp. testarea s-a realizat față de antibiotice reprezentative pentru principalele clase utilizate clinic, recomandate de EUCAST [77- 82] – ampicilină, amoxicilină/acid clavulanic, piperacilină/tazobactam, cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacină, gentamicină, ciprofloxacină, levofloxacină și trimetoprim/sulfametoxazol.

Verificarea performanței sistemului automatizat. În etapa de implementare a sistemului VITEK 2 Compact, performanța metodei automatizate a fost verificată prin testarea în paralel a unui lot reprezentativ de tulpini bacteriene utilizând metoda microbiologică clasică și metoda automatizată. Pentru fiecare izolat, ambele determinări au fost efectuate din aceeași cultură pură, utilizând inocule standardizate la 0,5 McFarland. Concordanța identificării a fost evaluată la nivel de gen și specie. Concordanța testării sensibilității la antimicrobiene a fost evaluată prin compararea categoriilor S, I și R obținute prin metoda disc-difuzimetrică și prin VITEK 2 Compact. Au fost calculate concordanța categorială, ratele erorilor foarte majore, majore și minore, iar reproductibilitatea a fost evaluată prin testarea repetată a tulpinilor de control și a unor izolate clinice reprezentative. Rezultatele discordante au fost repetate prin ambele metode și, după caz, confirmate printr-o metodă suplimentară.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea a fost realizată în baza materialului acumulat în Laboratorul microbiologic al IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău, pe parcursul anilor 2011–2024, ceea ce a permis constituirea unei baze reprezentative pentru investigarea agenților patogeni implicați în bolile diareice acute și analiza particularităților circulației acestora.

2. Abordarea metodologică aplicată, bazată pe integrarea metodelor microbiologice clasice și automatizate, a asigurat identificarea și caracterizarea complexă a agenților patogeni implicați în bolile diareice acute, incluzând evaluarea structurii etiologice, diversității taxonomice și particularităților morfo-culturale ale microorganismelor investigate.

3. Confirmarea etiologică prin metoda coproculturii, completată pentru agenții patogeni relevanți prin metode serologice de confirmare, în conformitate cu cerințele metodologice naționale, a asigurat reproductibilitatea și credibilitatea rezultatelor obținute.

4. Determinarea sensibilității la antimicrobiene prin metoda disc-difuzimetrică Kirby-Bauer și prin utilizarea sistemului automatizat VITEK 2 Compact, în conformitate cu recomandările EUCAST, a permis evaluarea standardizată a profilurilor de sensibilitate și rezistență ale tulpinilor investigate.

5. Metodele utilizate pentru prelucrarea și analiza datelor au permis interpretarea integrată a rezultatelor și identificarea tendințelor privind distribuția agenților patogeni și evoluția sensibilității acestora la antimicrobiene, constituind baza metodologică pentru realizarea obiectivelor propuse în cercetare.

3. STRUCTURA ETIOLOGICĂ A AGENȚILOR PATOGENI CARE PROVOACĂ BOLILE DIAREICE ACUTE

Bolile diareice acute (BDA) reprezintă o problemă de sănătate publică în continuă creștere, având un impact semnificativ atât asupra stării de sănătate a populației, cât și asupra sistemului socio-economic. BDA reprezintă una dintre cele mai principale cauze de morbiditate şi mortalitate la nivel global, cu un impact major în special în ţările în curs de dezvoltare, şi în rândul copiilor sub 5 ani. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și UNICEF în întreaga lume anual se înregistrează aproximativ 2 miliarde de cazuri de boli diareice, responsabile pentru 1,6 – 1,9 milioane de decese la copii sub 5 ani, cu o prevalență semnificativă în țările în curs de dezvoltare [21, 108, 116, 208, 216]. Această situație este corelată cu factori socio-economici, precum condițiile precare de trai, lipsa infrastructurii de sănătate și educația insuficientă privind igiena personală și alimentația.

Cunoaşterea structurii etiologice a agenților patogeni care provoacă BDA este foarte important, deoarece permite identificarea precisă a microorganismelor responsabile, ceea ce facilitează stabilirea unui diagnostic corect și alegerea tratamentului adecvat. De asemenea, această cunoaștere contribuie la implementarea măsurilor eficiente de prevenire și control al infecțiilor, reduce riscul răspândirii bolii în comunitate și optimizează utilizarea resurselor medicale. În contextul diversității crescânde a agenților bacterieni, inclusiv apariția tulpinilor rezistente la antibiotice, înțelegerea structurii etiologice devine esențială pentru strategiile de sănătate publică și pentru adaptarea politicilor terapeutice la realitățile epidemiologice locale [111, 144].

3.1.Verificarea performanței metodei automatizate de identificare a microorganismelor și testare a sensibilității la antimicrobiene

În vederea implementării sistemului automatizat VITEK 2 Compact în activitatea de rutină a laboratorului microbiologic din cadrul IMSP AMT Buiucani, a fost realizată verificarea performanței metodei automatizate prin compararea rezultatelor obținute cu cele furnizate de metoda microbiologică clasică, utilizată anterior ca metodă de referință în laborator. Verificarea a fost realizată în anul 2019 și a urmărit confirmarea acurateței identificării microorganismelor și a concordanței rezultatelor privind sensibilitatea la antimicrobiene, în condițiile specifice de lucru ale laboratorului.

Pentru evaluarea performanței metodei au fost selectate tulpini bacteriene reprezentative pentru principalii agenți implicați în etiologia bolilor diareice acute, incluzând atât enterobacterii patogene, cât și microorganisme condiționat patogene izolate din probe clinice. Fiecare tulpină inclusă în studiu a fost analizată în paralel prin metoda microbiologică clasică și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact, utilizând aceeași cultură pură și inocule standardizate la densitatea de 0,5 McFarland.

În lotul de verificare au fost incluse în total 114 tulpini bacteriene, dintre care: 2 tulpini de *Shigella* spp., 4 tulpini de *Salmonella* spp., 47 tulpini de *Klebsiella* spp., 17 tulpini de *Enterobacter* spp., 17 tulpini de *Proteus* spp., 7 tulpini de *Citrobacter* spp., 10 tulpini de *E. coli* cu proprietăți hemolizante, 3 tulpini de *Morganella* spp. și 7 tulpini de *P. aeruginosa*. Selecția tulpinilor a urmărit includerea microorganismelor cel mai frecvent implicate în etiologia bolilor diareice acute investigate în cadrul studiului, precum și a unor specii caracterizate prin profiluri diferite de sensibilitate la antimicrobiene.

Identificarea prin metoda microbiologică clasică s-a bazat pe evaluarea caracteristicilor morfologice și culturale, completată prin teste biochimice standardizate (EnteroPluri-Test/API), iar pentru *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. identificarea a fost confirmată suplimentar prin aglutinare cu seruri specifice. În paralel, identificarea prin metoda automatizată a fost realizată utilizând cardurile GN ale sistemului VITEK 2 Compact, rezultatele fiind generate automat prin compararea profilului biochimic al fiecărei tulpini cu baza internațională de date integrată în sistem. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Concordanța identificării între metoda microbiologică clasică și sistemul VITEK 2 Compact

Taxon bacterian	Nr. tulpini	Concordanță (%)
Shigella spp.	2	100
Salmonella spp.	4	100

Klebsiella spp.	47	100
Enterobacter spp.	17	100
Proteus spp.	17	100
Citrobacter spp.	7	100
E. coli hemolitică	10	100
Morganella spp.	3	100
P. aeruginosa	7	100
Total	**114**	**100**

Performanța metodei automatizate a fost apreciată prin determinarea concordanței identificării la nivel de gen și specie între cele două metode. Pentru fiecare tulpină au fost comparate rezultatele obținute prin metoda clasică și prin metoda automatizată, fiind evaluate atât identificarea taxonomică, cât și profilul de sensibilitate la antimicrobiene.

În cazul testării sensibilității la antimicrobiene, comparația s-a realizat între rezultatele obținute prin metoda disc-difuzimetrică Kirby–Bauer și cele furnizate de sistemul automatizat VITEK 2 Compact, utilizând criteriile de interpretare recomandate de EUCAST. Pentru fiecare antibiotic s-au comparat categoriile de interpretare sensibil (S), sensibil cu expunere crescută (I) și rezistent (R), fiind urmărită concordanța categorială dintre cele două metode.

Rezultatele verificării au evidențiat concordanță completă a identificării microorganismelor, fără discrepanțe între metoda microbiologică clasică și sistemul automatizat VITEK 2 Compact, atât la nivel de gen, cât și la nivel de specie pentru toate cele 114 tulpini investigate. De asemenea, nu au fost constatate diferențe semnificative în interpretarea sensibilității la antimicrobiene între cele două metode, rezultatele încadrându-se în limitele acceptabile prevăzute de recomandările internaționale privind verificarea performanței sistemelor automatizate de identificare microbiologică (tab. 3.1).

Rezultatele obținute confirmă că sistemul automatizat VITEK 2 Compact asigură o identificare microbiologică corectă și reproductibilă a principalilor agenți etiologici ai bolilor diareice acute și furnizează rezultate comparabile cu cele obținute prin metoda microbiologică clasică. Implementarea acestui sistem a permis reducerea timpului necesar identificării microorganismelor și determinării sensibilității la antimicrobiene, standardizarea procesului analitic și diminuarea influenței factorului uman asupra interpretării rezultatelor, contribuind astfel la creșterea calității diagnosticului microbiologic.

3.2. Spectrul și ponderea agenților patogeni implicați în etiologia BDA

Boala diareică acută reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu o etiologie diversificată în care bacteriile ocupă un loc important, mai ales în regiunile cu condiții socio-economice și sanitare variabile, precum Republica Moldova [111]. Studiile realizate relevă o cotă

semnificativă atribuită atât agenților patogeni, cât și celor condiționat patogeni. Totodată, o cotă importantă a microorganismelor izolate provin din categoria bacteriilor condiționat patogene, cum ar fi genurile *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* sau *Citrobacter*, care au fost identificate în peste 58% din probele pozitive [21, 112, 115, 117]. Aceasta evidențiază faptul că nu doar agenții patogeni, ci și bacteriile oportuniste pot contribui la etiologia BDA, în special în condiții de imunosupresie sau comorbidități.

Pe parcursul perioadei de studiu, din numărul total de probe prelevate (14 335) de la pacienții cu boli diareice acute au fost izolate 2976 (20,8%) de tulpini de enterobacterii și identificați 14 taxoni bacterieni implicați în etiologia BDA: *Salmonella* spp. (serotipurile *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium), *Shigella* spp. (speciile *S. flexneri*, *S. sonnei*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp.

Din punct de vedere etiologic, din cele 2976 de tulpini izolate *Klebsiella* spp. a constituit 40,63% (n=1209), urmat, cu o pondere semnificativ mai scăzută de *Citrobacter* spp. – 12,77% (n=380) și *Proteus* spp. – 12,63% (n=376) (fig. 3.1). *Enterobacter* spp. și *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante au avut o pondere de 10,11% (n=301) și 9,27% (n=276), respectiv, *P. aeruginosa* – 6,05% (n=180), *Salmonella* spp. – 4,67% (n=139). Cea mai scăzută pondere au avut-o *Serratia* spp. – 1,18% (n=35), *Providencia* spp. – 0,94% (n=28), *Morganella* spp. – 0,91% (n=27), *Shigella* spp. – 0,4% (n=12), *Aeromonas* spp. – 0,2% (n=6), *Hafnia* spp. – 0,17% (n=5) și *Acinetobacter* spp. – 0,07% (n=2).

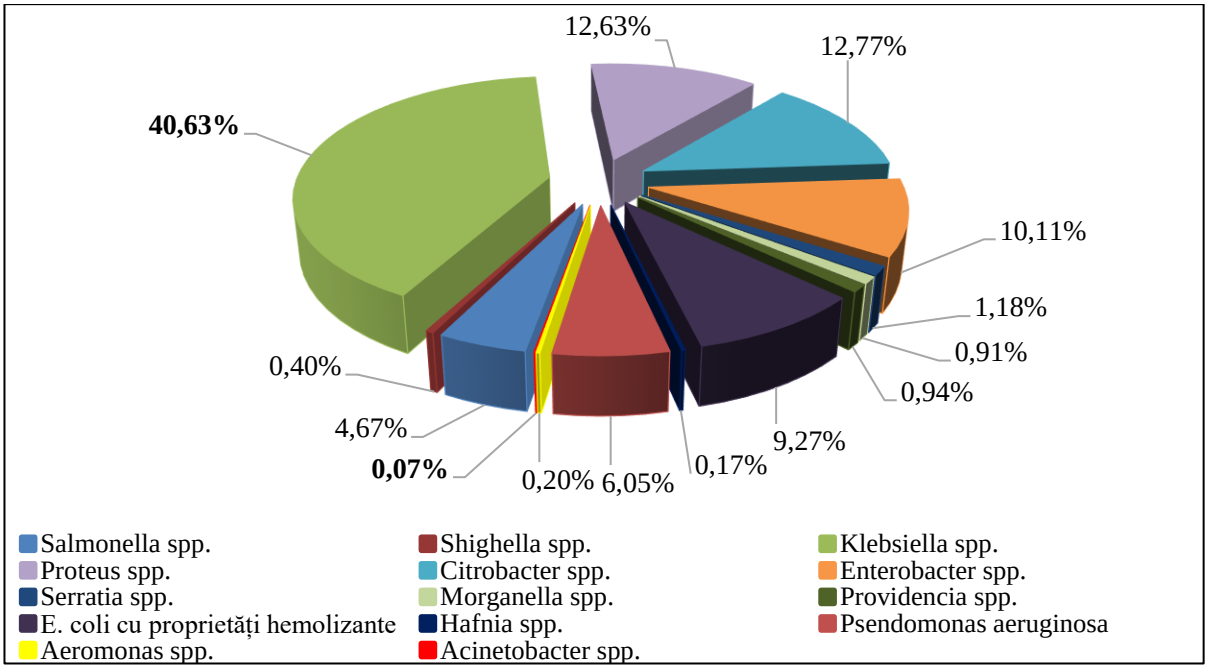


Figura 3.1. Spectrul și ponderea (%) agenților patogeni izolați pe perioada de studiu

Analizând structura etiologică a microorganismelor izolate menționăm o predominanță clară a genului *Klebsiella*, care a avut o pondere de peste 40% din numărul total de tulpini izolate pe perioada de studiu. Rezultatele obținute confirmă implicarea majoră a acestui gen în etiologia BDA și merită o atenție sporită, iar prezența agenților cu frecvență redusă, cum ar fi *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Hafnia* spp. și *Acinetobacter* spp. confirmă, totuși existența unei etiologii variate. Cu toate că ponderea acestor microorganisme în distribuția tulpinilor izolate este foarte scăzută, prezența lor indică o diversitate semnificativă a agenților implicați în BDA.

Din cei 14 agenți bacterieni izolați, doi au fost identificați ca agenți patogeni, aparținând genurilor *Salmonella* și *Shigella*, celelalte 12 izolate au fost clasificate ca condiționat patogeni – *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Agenții patogeni *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. sunt printre cele mai frecvente cauze bacteriene ale BDA la om, fiind implicați atât în episoade sporadice, cât și în focare alimentare sau epidemice. Pe perioada de studiu ponderea agenților patogeni din genurile *Salmonella* (serotipurile *S.* Enteritidis, *S.* Typhimurium) și *Shigella*, speciile *S. sonnei* cu fazele I (S) și II (R) și *S. flexneri* cu serotipurile 1–6 și variantele X (6,7,8) și Y (3,4) a constituit 5,07% (n=151) din numărul total de tulpini pozitive izolate (2976) și 1,05% din numărul total de probe (n=14335) prelevate de la pacienții cu BDA. Spectrul etiologic al agenților patogeni a fost dominat de genul *Salmonella* cu 92,05% (n=139), genul *Shigella* a avut o pondere semnificativ mai redusă – 7,95% (n=12). La nivel de serotip, *S.* Enteritidis a fost cel mai frecvent întâlnit, cu 56,29% (n = 85), urmat de *S.* Typhimurium – cu 35,77% (n = 54) (fig. 3.2). Dintre tulpinile de *Shigella*, *S. sonnei* și *S. flexneri* au fost izolate în proporții egale, fiecare cu 3,97% (n = 6) din numărul tulpinilor agenților patogeni izolați.

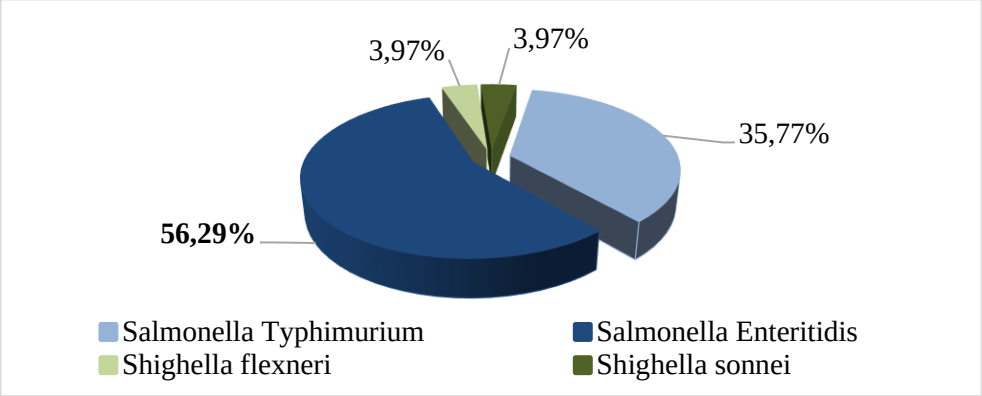


Figura 3.2. Structura etiologică a serotipurilor enterobacteriilor patogene *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. izolate în perioada de studiu

Analizând structura etiologică a agenților patogeni izolați pe perioada de studiu menționăm faptul că genurile *Salmonella* și *Shigella* continuă să reprezinte un segment important în etiologiei BDA. Ponderea tulpinilor acestor două genuri a reflectat o incidență moderată, dar totuși continuă să joace un rol semnificativ în etiologia BDA. La nivel de gen și serotip ponderea tulpinilor a demonstrat o dominanță semnificativă a genului *Salmonella* cu 92,05% cu serotipurile *S. Enteritidis* (56,29%) și *S. Typhimurium* (35,77%).

Infecțiile cauzate de *Salmonella* spp. reprezintă unele dintre cele mai frecvente boli cu transmitere alimentară, fiind contractate în principal prin ingestia de alimente sau apă contaminate. Una dintre principalele surse de infecție o constituie produsele provenite de la păsări infectate – fie ele bolnave clinic, fie purtătoare asimptomatice ale unor serotipuri patogene pentru om. Carnea de pasăre și ouăle contaminate sunt vehicule frecvente ale transmiterii *Salmonella* spp., în special în absența respectării normelor igienico-sanitare în procesul de producție, manipulare sau preparare termică insuficientă [145]. Identificarea sursei alimentare, responsabile de declanșarea bolii, este uneori dificilă, însă constituie una dintre cele mai importante măsuri pentru prevenirea extinderii infecției cu *Salmonella*. Depistarea rapidă și corectă a sursei de contaminare permite implementarea măsurilor de control și limitarea transmiterii agentului patogen în populație.

În ceea ce privește *Shigella* spp. ponderea tulpinilor a fost mult mai scăzută, iar *S. sonnei* și *S. flexneri* au înregistrat aceleași valori. Bacteriile din genul *Shigella*, în special *S. flexneri* și *S. sonnei* sunt cauza shigelozei – o formă de diaree bacteriană acută. Din punct de vedere istoric, *S. flexneri* a fost considerată principalul agent etiologic al dizenteriei bacilare. Cu toate acestea, în ultimele decenii, *S. sonnei*, o specie înrudită, a devenit predominantă, în special în țările în curs de dezvoltare, înlocuind treptat *S. flexneri* ca principal agent patogen [5].

Salmoneloza și shigeloza continuă să reprezinte probleme majore de sănătate publică și provocări socio-economice semnificative pentru majoritatea țărilor lumii, în special în regiunile cu infrastructură sanitară deficitară și acces limitat la resurse medicale [21, 118].

Agenții condiționat patogeni, identificați pe perioada de studiu habitează intestinul omului și animalelor, fiind răspândite cu fecalele pretutindeni în mediul ambiant și pot cauza toxiinfecții alimentare și BDA, unele dintre care sunt implicate frecvent și în Infecțiile Asociate Asistenței Medicale. Pe perioada de studiu ponderea agenților condiționat patogeni a constituit 94,93% (n=2825) din numărul total de tulpini pozitive izolate (2976) și 19,71% din numărul total de probe (n=14335) prelevate de la pacienții cu BDA.

Spectrul etiologic a fost dominat de *Klebsiella* spp. cu 42,8% (n=1209) din totalul tulpinilor condiționat patogene izolate (fig. 3.3).

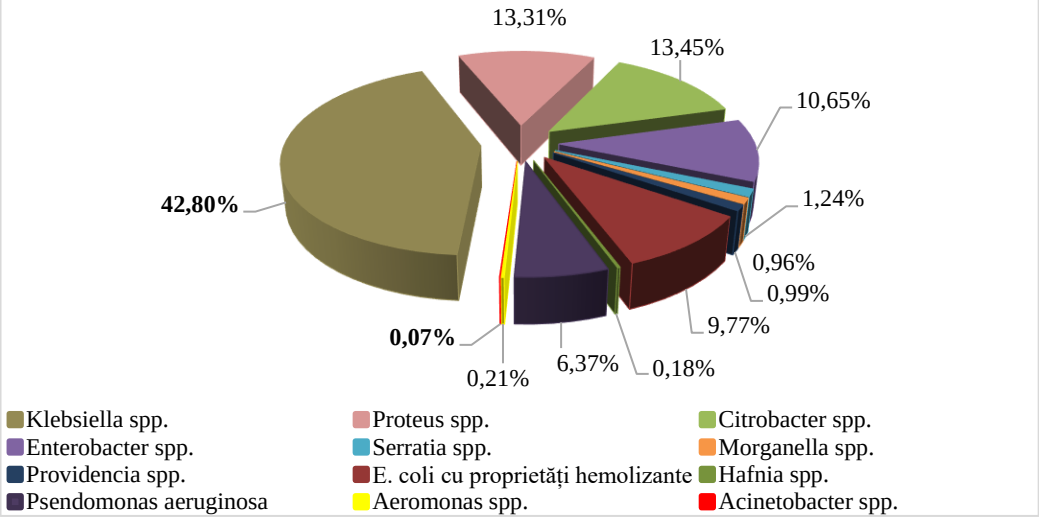


Figura 3.3. Structura etiologică a agenților condiționat patogeni izolați în perioada de studiu

Ceilalți agenți condiționat patogeni au avut o pondere semnificativ mai scăzută: *Citrobacter* spp. – 13,45% (n=380), *Proteus* spp. – 13,31% (n=376), *Enterobacter* spp. – 10,65% (n=301), *E. coli* cu proprietăți hemolizante – 9,77% (n=276), *P. aeruginosa* – 6,37% (n=180). O pondere foarte scăzută au avut-o *Serratia* spp. – 1,24% (n=35), *Providencia* spp. – 0,99% (n=28), *Morganella* spp. – 0,96% (n=27), *Aeromonas* spp. – 0,21% (n=6), *Hafnia* spp. – 0,18% (n=5) și *Acinetobacter* spp. – 0,07% (n=2).

Ponderea agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor – *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp. a constituit 6,65% (n=188) din numărul total de tulpini condiționat patogene izolate (2825). Dominant pe perioada de studiu a fost *P. aeruginosa* cu o pondere de 95,7% (n=180), *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp. au înregistrat o pondere de 3,19% și, respectiv, 1,06% (fig. 3.4).

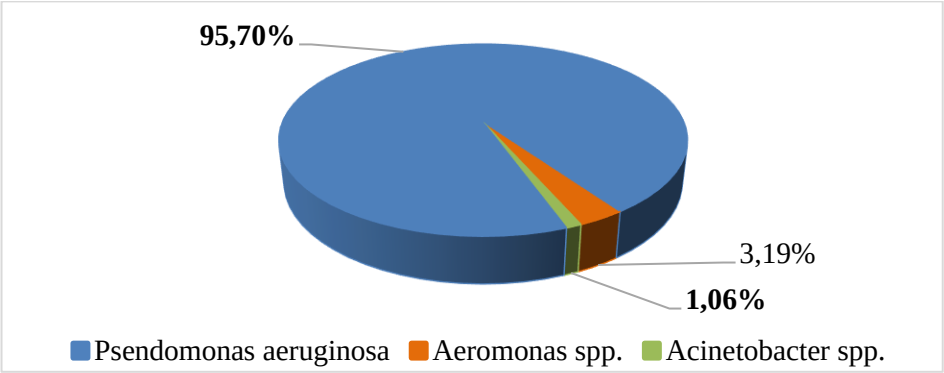


Figura 3.4. Ponderea agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor izolați în perioada de studiu

Aceste date evidențiază faptul că, agenții condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor, în special *P. aeruginosa*, chiar dacă au înregistrat o pondere relativ redusă în structura generală a agenților condiționat patogeni, au un rol epidemiologic semnificativ, prin potențialul lor patogen oportunist, capacitatea de adaptare la diferite medii și posibilitatea de a genera forme clinice severe, în special la persoanele vulnerabile. Supravegherea continuă și punerea în aplicare a strategiilor de prevenire a infecțiilor sunt necesare pentru a atenua diareea bacteriană acută, întrucât agenți condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor au fost identificați ca agenți patogeni ai unor infecții intraspitalicești, survenite la pacienți internați pe perioade lungi [113].

Pe întreaga perioadă de studiu, agenții condiționat patogeni au fost identificați în cca 95% din numărul total de tulpini izolate și prezenți aproximativ în 20% din numărul total de probe analizate, ceea ce le conferă un rol semnificativ în etiologia BDA, atât în populație, cât și în mediul spitalicesc. Cu alte cuvinte, agenții condiționat patogeni au fost identificați, în medie, în fiecare a cincea probă analizată, ceea ce denotă o circulație extinsă și un potențial patogen semnificativ în cadrul infecțiilor enterice. Agenții condiționat patogeni se caracterizează printr-o eterogenitate pronunțată, fiind, pe de o parte, reprezentanți ai microflorei umane normale tranzitorii și, pe de altă parte, agenți patogeni ai bolilor infecțioase [16]. În prezent, în toate țările lumii există o activizare a agenților condiționat patogeni. În același timp, ponderea bolilor infecțioase, cauzate de agenții condiționat patogeni, inclusiv bacteriile *Klebsiella* spp., în structura generală a BDA de etiologie stabilită, după datele diferitor autori variază de la 12,8% - 21,2% până la 34,1% [40]. Dominanța genului *Klebsiella* evidențiază importanța semnificativă a acestui grup în etiologia BDA. În plus, *Klebsiella* spp. este bine cunoscută pentru implicarea sa frecventă în infecțiile asociate asistenței medicale, ceea ce ar însemna că unele cazuri de BDA să fie de origine nosocomială [104]. Agenții condiționat patogeni din genul *Klebsiella* sunt omniprezente în etiologia bolilor diareice acute și se găsesc în mod normal in tractul intestinal. Un impact

semnificativ în patologia umană îl au speciile *K. pneumoniae* și *K. oxytoca* [13, 16, 40, 119, 154].

Enterobacter spp. provoacă boli gastrointestinale și se întâlnește în sol, apă și produse alimentare [13]. Speciile din genul *Enterobacter* au legătură in principal cu infecțiile asociate sistenței medicale. Dintre cele 22 de specii ale genului *Enterobacter* mai semnificative clinic sunt speciile *E. cloacae* și *E. aerogenes*. Acești agenți condiționat patogeni provoacă boli gastrointestinale care se transmit pe cale hidrică sau alimentară [16]. Capacitatea genului *Enterobacter* de a supraviețui într-o gamă largă de condiții de mediu duce la izbucnirea diferitor infecții in instituțiile medicale [27].

Analiza distribuției tulpinilor izolate pe grupe de vârstă a evidențiat prezența agenților etiologici ai BDA atât la adulți, cât și la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 0 și 17 ani. Aceasta demonstrează faptul că BDA nu sunt specifice unei anumite categorii de vârstă, dar afectează toate grupele de vârstă, subliniind necesitatea aplicării unor măsuri de diagnostic și tratament diferențiate, adaptate fiecărei grupe de vârstă. Analiza comparativă a spectrului etiologic între aceste două grupe de vârstă permite identificarea agenților dominanți, a posibililor tendințe de creștere a incidenței unor agenți patogeni sau condiționat patogeni și oferă date importante pentru elaborarea unor măsuri eficiente de prevenire și control corelate cu particularitățile epidemiologice ale fiecărei grupe de vârstă. Pe parcursul perioadei de studiu, analiza distribuției tulpinilor izolate a evidențiat o predominanță semnificativă a celor provenite de la persoane adulte cu 67,98% din numărul total de tulpini izolate față de 32,02% identificate la copii/adolescenți. Spectrul etiologic pe perioada de studiu, la ambele grupe de vârstă a fost dominat de genul *Klebsiella* cu o pondere de 39,64% la copii/adolescenți și 36,39% la adulți, constatând o distribuție relativ uniformă a BDA cu o ușoară tendință de creștere în segmentul copii/adolescenți (fig. 3.5).

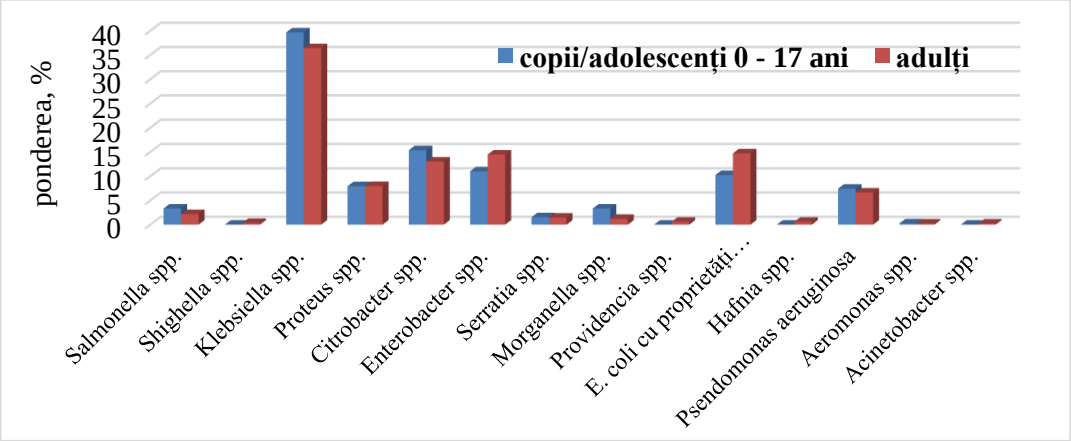


Figura 3.5. Structura etiologică a agenților izolați izolate în dependență de vârstă pe perioada de studiu

Genul *Citrobacter* la fel a înregistrat o pondere mai ridicată la copii/adolescenți – 15,35%

și mai scăzută la adulți – 13,01%. Genul *Enterobacter* a înregistrat o pondere mai ridicată la adulte – 14,46% și o valoare mai scăzută la copii/adolescenți – 11%. Tulpinile de *E. coli* cu proprietăți hemolizante au fost înregistrate mai frecvent izolate la adulți – 14,7%, față de grupa copii/adolescenți – 10,23%. La genul *Proteus* distribuția a fost relativ uniformă între aceste două grupe de vârstă – 7,95% la adulți și 7,93% la copii/adolescenți. La *P. aeruginosa* ponderea cea mai mare a fost înregistrată la copii/adolescenți – 7,42%, față de adulți – 6,63%. Genul *Salmonella* la fel a fost înregistrat mai frecvent la copii/adolescenți – 3,32%, comparativ cu adulții – 2,17%, iar *Morganella* spp. a avut o prevalență de 3,32% la copii/adolescenți, față de 1,2% la adulți. La genul *Aeromonas* distribuția a fost relativ uniformă între aceste două grupe – 0,26% la copii/adolescenți comparativ cu adulții – 0,24%. La genurile *Shighella, Providencia, Hafnia* și *Acinetobacter* nu s-au izolat tulpini la copii/adolescenți, iar pondera adulților a fost nesemnificativă: *Providencia* spp. și *Hafnia* spp. cu 0,6% fiecare, *Shighella* spp. – 0,36% și *Acinetobacter* spp. – 0,24%.

Analiza tulpinilor izolate pe perioada de studiu a evidențiat diferențe semnificative între grupele de vârstă, ceea ce confirmând că BDA afectează ambele grupe de vârstă și justifică necesitatea unor abordări diferențiate de diagnostic, tratament și prevenire, adaptate particularităților fiecărei grupe de vârstă. Dominanța genului *Klebsiella* la ambele grupe de vârstă poate fi asociată cu posibile contaminări de origine nosocomială, deoarece acest gen este recunoscut ca agent condiționat patogen [22, 150]. Ponderea destul de ridicată a genului *Citrobacter* în special la copii și adolescenți poate fi din cauza vulnerabilității mai mari a acestei grupe de vârstă la infecții enterice și oportuniste [13, 22]. Incidența ridicată a *Enterobacter* spp. și *E. coli* cu proprietăți hemolizante la adulți poate fi explicat prin contactul mai frecvent cu mediul spitalicesc și utilizarea repetată a antibioticilor cu spectru larg, care favorizează selecția tulpinilor rezistente. *P. aeruginosa* și *Morganella* spp. au fost înregistrată mai frecventă la copii și adolescenți, acest fap ne arată că aceast grup este mai vulnerabil la dezvoltarea infecțiilor enterice și a celor oportuniste, fiind asociate cu infecții gastrointestinale ușoare sau moderate. Distribuția relativ echilibrată a genurilor *Proteus, Aeromonas* și *Serratia* între ambele grupe de vârstă reflectă caracterul lor de agenți condiționat patogeni, care în mod obișnuit se găsesc în flora intestinală normală, dar în anumite circumstanțe pot provoca afecțiuni complexe severe. Genurile *Providencia* spp., *Hafnia* spp. și *Acinetobacter* spp. au fost înregistrate doar la adulți cu o frecvența foarte redusă, ceea ce indică un rol epidemiologic minor al acestor genuri pe perioada de studiu. Acești agenți condiționat patogeni apar doar ocazional și nu au un rol semnificativ în etiologia bolilor diareice acute [13, 22].

Agenții patogeni implicați în bolile diareice acute *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. prezintă

o distribuție diferită în cele două grupe de vârstă. Infecțiile cu *Salmonella* spp. sunt mai frecvent întâlnite la copii/adolescenți probabil, datorită alimentației caracteristice acestei perioade de dezvoltare și imunității incomplete. Genul *Shigella* a fost întâlnit doar la adulți, cu o apariție sporadică ceea ce indică o circulație redusă a acestui gen pe perioada de studiu [22].

Rezultatele obținute evidențiază variații semnificative ale incidenței BDA în funcție de vârstă, subliniind necesitatea adaptării strategiilor de diagnostic și tratament la particularitățile fiecărei grupe de vârstă.

3.3. Particularități morfologice și culturale ale agenților patogeni care provoacă BDA

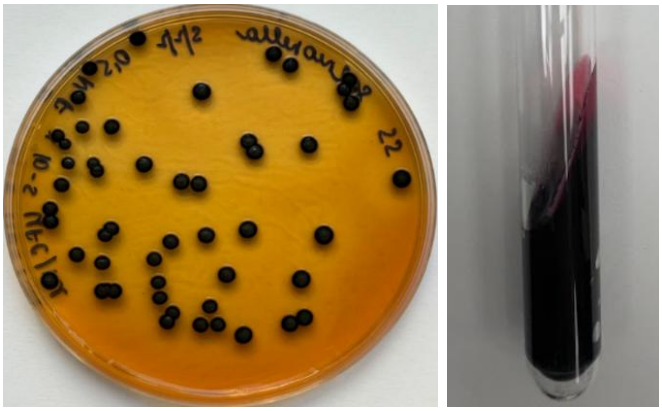
Boala diareică acută reprezintă o afecțiune infecțioasă multifactorială, cu etiologie diversă, cauzată de agenți patogeni bacterieni, virali și parazitari, ale căror particularități morfologice și culturale influențează procesul de diagnostic microbiologic, evoluția infecției și și să anticipeze potențialul lor patogen [145]. Etiologia BDA este diversă, însă bacteriile enteropatogene ocupă un rol central, fiind responsabile pentru o gamă largă de manifestări clinice, de la diaree ușoară până la forme severe, cu deshidratare și complicații sistemice [109]. Particularitățile morfo-culturale reprezintă fundamentul diagnosticului microbiologic al agenților bacterieni implicați în bolile diareice acute. Analiza formei celulare, a colorației Gram, a mobilității și a capacității de formare a structurilor speciale, precum și observarea aspectului coloniilor pe medii de cultură selective și diferențiale permit izolarea rapidă și orientarea inițială a identificării agentului etiologic. Aceste caracteristici sunt esențiale pentru diferențierea între bacterii aparținând aceleiași familii, în special în cazul bacililor Gram-negativi enterici, care pot avea manifestări clinice similare, dar comportament biologic și patogen diferit. Identificarea corectă și rapidă a agenților bacterieni implicați este esențială pentru stabilirea conduitei terapeutice și pentru controlul epidemiologic. Diversitatea etiologică a BDA este determinată de prezența bacteriilor patogene, precum *Salmonella* și *Shigella*, dar și de bacterii condiționat patogene [129]. Aceste microorganisme se diferențiază printr-o serie de particularități morfologice și culturale, cum ar fi forma celulară, mobilitatea, fermentarea lactozei, producția de hemolizine sau enzime specifice precum oxidaza și indolul și care sunt folosite pentru identificarea și diferențierea lor.

Particularitățile morfologice și culturale ale agenților bacterieni implicați în BDA au fost descrise conform criteriilor standard din literatura de specialitate [15], care includ forma celulară, coloraţia Gram, mobilitatea, aspectul coloniilor și comportamentul pe medii selective.

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Salmonella.* Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: au formă de bastonașe Gram -; dimensiunile variază în raport cu condițiile de mediu; mobili, înzestrați cu un aparat ciliar bine dezvoltat, cu cili peritrichi;

necapsulați, unele specii pot dezvolta variante mucoide de germeni, înconjurați de o capsulă de natură polizaharidică; nesporulați.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediile lichide (bulion și apă peptonată) formele „S" tulbură uniform mediul, iar formele „R" produc sediment la fundul tubului; pe geloză dezvoltă colonii de 2-3 mm, variabile ca formă și dimensiuni, în raport cu mediul de cultură; în forma „S" coloniile sunt rotunde, netede, lucioase, cu margini neregulate; în forma „R" coloniile sunt uscate, zbârcite și cu margini neregulate; pe medii obișnuite, cum ar fi Endo agar și MacConkey, formează colonii lactozonegative; pe medii selective SS Agar formează colonii de dimensiuni medii, care prezintă un centru negru datorită producerii de H_2S (fig. 3.6A); pe agar XLD formează colonii roșii cu centru negru; pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar produce H_2S (fig. 3.6B); pe Bismuth Sulfite Agar formează colonii negre cu luciu metalic. Sunt aerobi și facultativi anaerobi, se dezvoltă la 37^{o}C, pH între 7,2 – 7,6, sunt fermentativi.



A B

Figura 3.6. Colonii de *Salmonella* spp. pe medii de cultură selectiv și diferențial: A – SS Agar; B – Kligler agar (original)

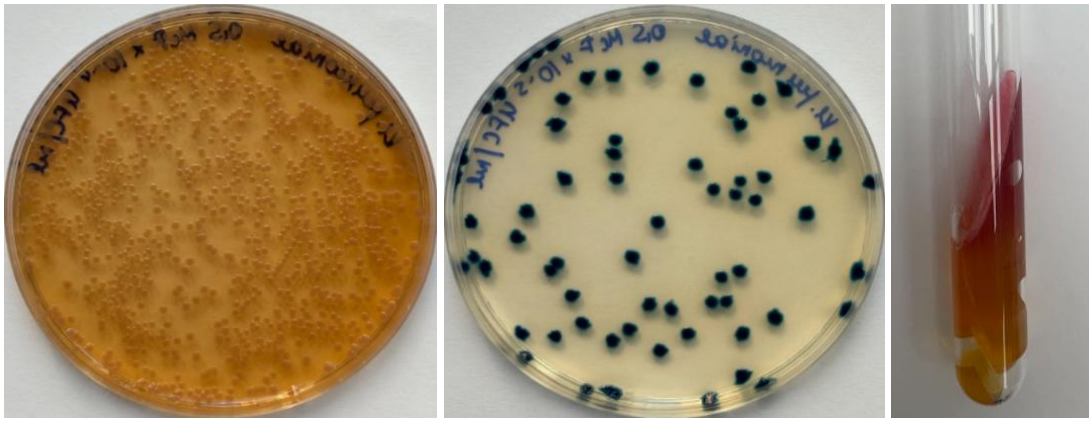
Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Shigella*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: au formă de bacili Gram -; imobili; fără flageli; nu prezintă capsulă și nici spori; de dimensiuni mici, dispuși izolat, rareori în perechi.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe medii lichide (cultivate în bulion), formele „S" tulbură uniform mediul, formele „R" sedimentează; pe mediile solide, „S" forme dezvoltă colonii mici, rotunde, netede și translucide, cu margini regulate; formele „R" dezvoltă colonii cu margini neregulate, uscate, turtite și zbârcite; pe mediile selective diferențiale Endo agar și SS agar apar colonii lactozonegative incolore, de tip „S" sau „R"; pe mediul dizaharat Kligler fermentează glucoza fără producere de

gaz. Cresc în condiții optime la 37°C, sunt aerobe și facultativ anaerobe, sensibile la pH și se dezvoltă bine la neutralitate.

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Klebsiella*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: bacili scurți, dispuși izolați sau în perechi, Gram -; imobili; capsulați.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe medii lichide tulbură mediul, formând un val vâscos, care ulterior cade la fundul tubului de unde apare un aspect gelatinos; pe geloză agar MacConkey (fig. 3.7A) și Endo agar, se dezvoltă colonii mari, netede, alb cenușii, cu aspect mucos și lucioase; pe Cromogen agar se dezvoltă colonii mari, verzui (fig. 3.7B); pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar fermentează lactoza și produce gaz (fig. 3.7C). Cresc în condiții optime la 37°C, sunt aerobe și facultativ anaerobe, rezistente la desicare datorită capsulei.

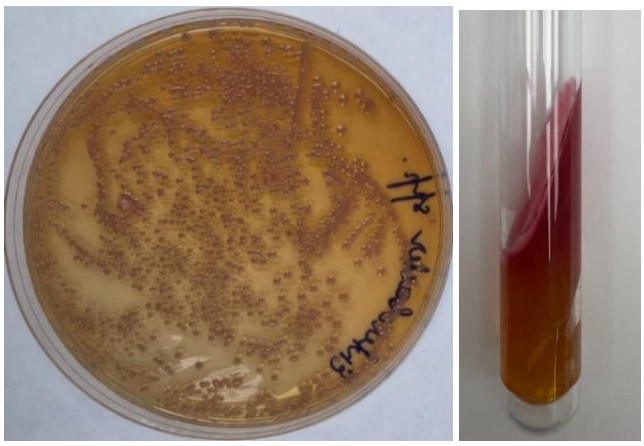


A B C

Figura 3.7. Colonii de *Klebsiella* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Enterobacter*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: bacili, dispuși izolați sau în grupuri mici; Gram -; uneori prezentă capsulă; nu formează spori; mobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul agar MacConkey formează colonii mari, netede și lucioase, asemănătoare cu *Klebsiella* (fig. 3.8A); pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar fermentează lactoză (unele tulpini mai lent fermentează) și produce gaz (fig. 3.8B). Cresc la 37°C și sunt anaerobi facultativ.



A B

Figura 3.8. Colonii de *Enterobacter* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Proteus*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: au formă de bacili scurți și lungi; Gram -; polimorfe; cu forme filametoase; necapsulați; nesporulați; mobili datorită cililor peritrichi.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediile lichide (bulion și apă peptonată) tulbură uniform mediul cu formare de val la suprafață și cu miros de putrefacție; pe geloză se formează colonii neregulate, cu fenomen de „swarming”; formele mobile prezintă fenomenul caracteristic de invazie; pe mediul selectiv MacConkey formează colonii mari gălbui (fig. 3.9A); produce amoniac prin activitate ureazică; pe mediul Kligler agar nu fermentează lactoza, produce H_2S (fig. 3.9B). Cresc la 37°C, sunt aerobi și facultativ anaerobi, toleranți la variații de pH.

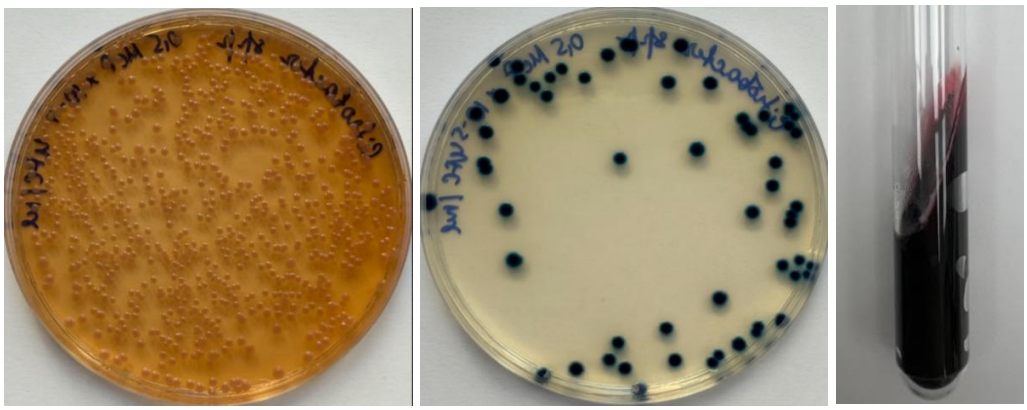


A B

Figura 3.9. Cultură de *Proteus* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Citrobacter*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili scurți, cu capetele rotunjite, izolați în perechi sau lanțuri scurte; Gram -; fără capsulă; nu formează spori; sunt mobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul lichid (bulion) tulbură uniform mediul; pe geloză dezvoltă colonii netede, strălucitoare, cenușii; pe mediul MacConkey formează colonii gălbui (fig. 3.10A); iar pe Cromogen agar – colonii verzi-închise (fig. 3.10B); pe mediul Kligler agar sunt lent fermentative și produc H_2S (fig. 3.10C). Cresc bine la 37°C, sunt aerobi și facultativ anaerobi.



A B C

Figura 3.10. Colonii de *Citrobacter* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili scurți, izolați; Gram -; unele tulpini capsulate; nu formează spori; sunt mobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul selectiv MacConkey formează colonii rotunde și netede (fig. 3.11A); pe agar sânge prezintă β-hemoliză (fig. 3.11B); sunt lactozopozitive; pe mediul Endo au luciu metalic; pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar fermentează lactoza, glucoza, zaharoza, produce acid și gaz (fig. 3.11C). Se dezvoltă la 37°C, sunt anaerobi facultativ.

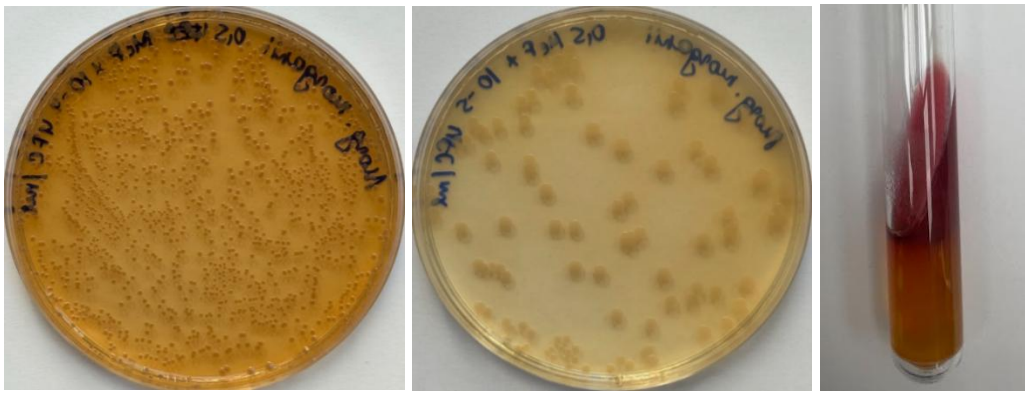


A B C

Figura 3.11. Colonii de *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – agar sânge, C – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Morganella*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili izolați; Gram - ; lipsiți de capsulă; nu formează spori; sunt mobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul selectiv MacConkey formează colonii netede, gri-gălbui (fig. 3.12A); pe mediul Cromogen agar – gri-verzui (fig. 3.12B); pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar nu fermentează lactoza (fig. 3.12C). Se dezvoltă la 37°C, sunt facultativ anaerobi.

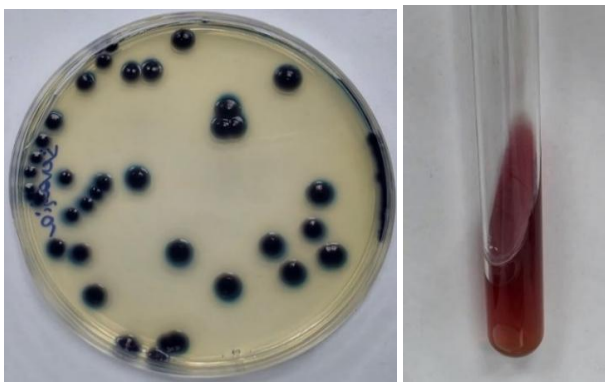


A B C

Figura 3.12. Colonii de *Morganella* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Serratia*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili scurți, uneori cocobacili, izolați; Gram -; sunt mobili; necapsulați; nesporulați.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul lichid (bulion) formează un inel roșu sau o peliculă la suprafața mediului; pe medii obișnuite formează colonii rotunde de 1-2 mm, untoase, cu pigment roșu; pe mediul Cromogen agar formează colonii albastru închis (fig. 3.13A); pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar nu fermentează lactoza (fig. 3.13B). Se dezvoltă la 37°C, sunt aerobi și facultativ anaerobi.



A B

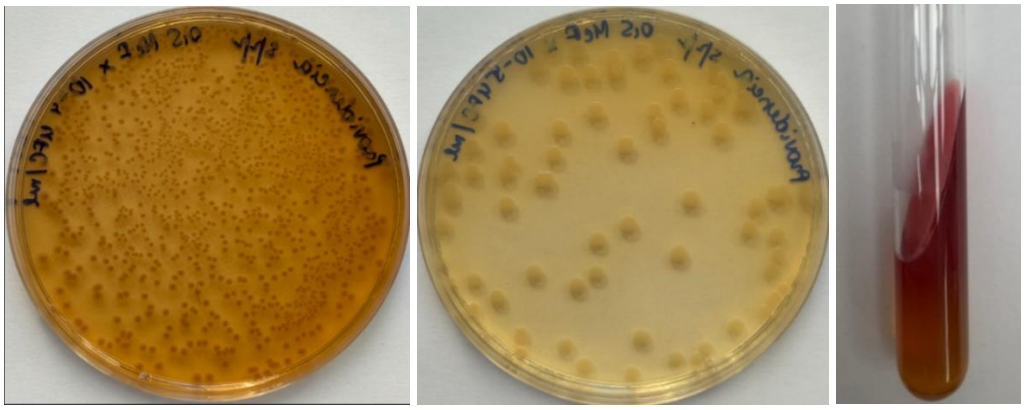
Figura 3.13. Colonii de *Serratia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – Cromogen agar, B – Kligler (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Providencia*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili, izolați; Gram -; mobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe medii obișnuite formează colonii netede, incolore; pe mediul MacConkey – colonii gălbui (fig. 3.14A); pe mediul Cromogen agar – colonii incolore (fig. 3.14B); pe mediul diferențial dizaharat Kligler agar sunt lactozonegative (fig. 3.14C). Cresc la 37°C, sunt facultativ anaerobi.

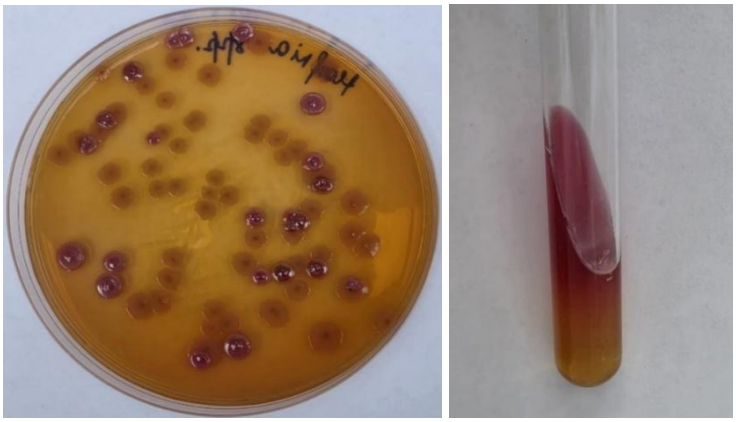
Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Hafnia*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili, izolați; Gram -; imobili; necapsulați; nesporulați.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediul selectiv MacConkey formează colonii mici, netede și gălbui (fig. 3.15A); pe mediul Kligler agar sunt lactozonegative (fig. 3.15B). Cresc la 37°C, sunt facultativ anaerobi.



A B C

Figura 3.14. Colonii de *Providencia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Cromogen agar, C – Kligler agar (original)

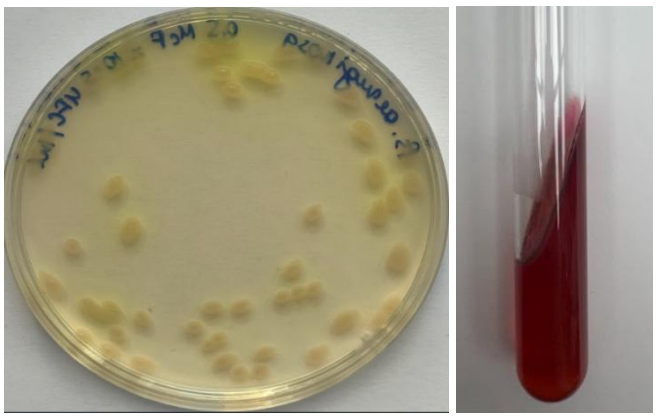


A B

Figura 3.15. Colonii de *Hafnia* spp. pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – MacConkey, B – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale *P. aeruginosa*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili subțiri, inegali ca lungime, filamente ondulate sau chiar coci dispuși în lanțuri subțire; Gram - , nefermentativi; foarte mobili, datorit cililor polari; necapsulați; nesporulați.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: crește ușor pe mediile obișnuite, formând pigmenți albastru-verzui (piocianină); pe mediul Cromogen agar se dezvoltă colonii mari, plate, galben-verzui fluorescente, cu miros de flori de salcâm (fig. 3.16A); pe mediul Kligler agar sunt lactozonegative (fig. 3.16B). Se dezvoltă la temperatura de 37°C, sunt strict aerobi.



A B

Figura 3.16. Colonii de *P. aeruginosa* pe diferite medii de cultură selectiv și diferențial: A – Cromogen agar, B – Kligler agar (original)

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Aeromonas*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt bacili, izolați; Gram -; mobili; uneori prezentă capsulă; nu formează spori.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe mediile obișnuite cresc ușor; pe mediul agar sânge se dezvoltă colonii rotunde, netede, însoțită de producea hemolizei. Cresc la 37°C și sunt facultativ anaerobi.

Particularitățile morfologice și culturale ale genului *Acinetobacter*. Examenul microscopic al frotiului colorat Gram, efectuat prin prelevarea de colonii de pe mediile de cultură, a evidenţiat următoarele particularități morfologice: sunt cocobacili, izolați sau în perechi; Gram -; uneori prezentă capsulă; nesporulați; sunt imobili.

Examinarea caracterelor de cultură pe medii lichide şi medii solide a evidențiat următoarele particularități culturale: pe medii selective MacConkey sau Cromogen agar se dezvoltă colonii netede, opace; sunt lactozonegative; nu produce pigmenți. Se dezvoltă la 37°C și sunt strict aerobi.

În urma analizei particularităților morfologice și culturale au fost evidențiate caracterele specifice și relevante pentru identificarea agenților patogeni izolați pe perioada de studiu (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Particularitățile morfologice și culturale distinctive ale agenților patogeni izolați pe perioada de studiu

Agenții patogeni	Paricularități morfologice	Particularități culturale și biochimice relevante
Salmonella spp.	Bacili Gram-negativi, mobili, dispuși izolat sau în perechi	Pe SS agar: colonii cu centru negru (producere H_2S); pe Kligler agar: producere H_2S
Shigella spp.	Bacili Gram-negativi, imobili	Pe Endo agar și SS agar: colonii incolore, lactozonegative, tip „S/R”; pe Kligler agar: fermentarea glucozei fără gaz
Klebsiella spp.	Bacili Gram-negativi, capsulați, imobili	Colonii mari, mucoide; pe agar cromogen: colonii verzi;

		pe Kligler agar: fermentarea lactozei cu gaz
Enterobacter spp.	Bacili Gram-negativi, mobili, uneori capsulați	Colonii mai puțin mucoide; pe Kligler agar: fermentarea lactozei cu producere de gaz
Proteus spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Mediile lichide se tulbură uniform, apare voal de suprafață și miros caracteristic; pe MacConkey: colonii incolore/slab gălbui; pe Kligler agar: lactozonegativ, H_2S pozitiv
Citrobacter spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar cromogen: colonii verde-închis; pe Kligler agar: fermentare lentă și producere H_2S
E. coli cu proprietăți hemolizante	Bacili Gram-negativi, mobili, uneori capsulați	Pe agar sânge: β-hemoliză; pe Kligler agar: fermentarea lactozei, glucozei și zaharozei cu producere de acid și gaz
Morganella spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar cromogen: colonii gri-verzui; pe Kligler agar: nu fermentează lactoza
Serratia spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar cromogen: colonii albastru-închis; pe Kligler agar: lactozonegativă
Providencia spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar cromogen: colonii incolore; pe Kligler agar: lactozonegativă
Hafnia spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe MacConkey: colonii mici, netede, gălbui; pe Kligler agar: lactozonegativă
P. aeruginosa	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar cromogen: colonii mari, plate, galben-verzui fluorescente, miros caracteristic; pe Kligler agar: lactozonegativă
Aeromonas spp.	Bacili Gram-negativi, mobili	Pe agar sânge: colonii rotunde, netede, cu producere de hemoliză
Acinetobacter spp.	Cocobacili Gram-negativi, imobili	Pe MacConkey/Cromogen agar: colonii netede, opace, lactozonegative, fără pigmenți

Astfel, examinarea morfo-culturală reprezintă o etapă indispensabilă în algoritmul de diagnostic microbiologic, care, corelată cu datele biochimice și clinice, permite stabilirea unui diagnostic corect, instituirea unui tratament adecvat și aplicarea de măsuri eficiente de prevenție și control al bolilor diareice acute. Utilizarea acestor abordări integrate este susținută pe scară largă în literatura de specialitate și manualele de microbiologie medicală, unde se descriu scheme detaliate de diagnostic pentru agenți enteropatogeni importanți (ex. *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* ș.a.) [16].

3.4. Dinamica răspândirii BDA în AMT Buiucani, municipiul Chișinău

Boala diareică acută continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, cu un impact semnificativ asupra morbidității, în special în rândul copiilor, persoanelor vârstnice și al celor cu comorbidități. AMT Buiucani, municipiul Chișinău, ca centru urban, concentrează o parte semnificativă a cazurilor raportate anual, datorită mobilității populației, surselor multiple de infecție și variației nivelului de igienă individuală și colectivă.

Monitorizarea dinamicii răspândirii BDA în AMT Buiucani, mun. Chișinău oferă un cadru esențial pentru evaluarea tendințelor epidemiologice, identificarea grupelor de risc și anticiparea potențialelor focare. Importanța epidemiologică a acestor date rezidă în capacitatea autorităților

sanitare de a elabora politici de intervenție timpurie și adaptate contextului local, bazate pe probe microbiologice și pe supraveghere activă. Mai mult, dinamica BDA în mediul urban poate reflecta indirect eficiența sistemului de aprovizionare cu apă potabilă, calitatea alimentelor și eficiența controalelor sanitare [41]. În acest context, analiza aprofundată a incidenței și distribuției bolii diareice acute în AMT Buiucani, mun. Chișinău este importantă pentru fundamentarea deciziilor de sănătate publică și pentru reducerea impactului bolii în populație.

Analiza indicilor cantitativi ai agenților patogeni izolați în perioada de studiu a evidențiat predominanța genului *Klebsiella* spp. în etiologia BDA din mun. Chișinău, IMSP AMT Buiucani (fig. 3.17).

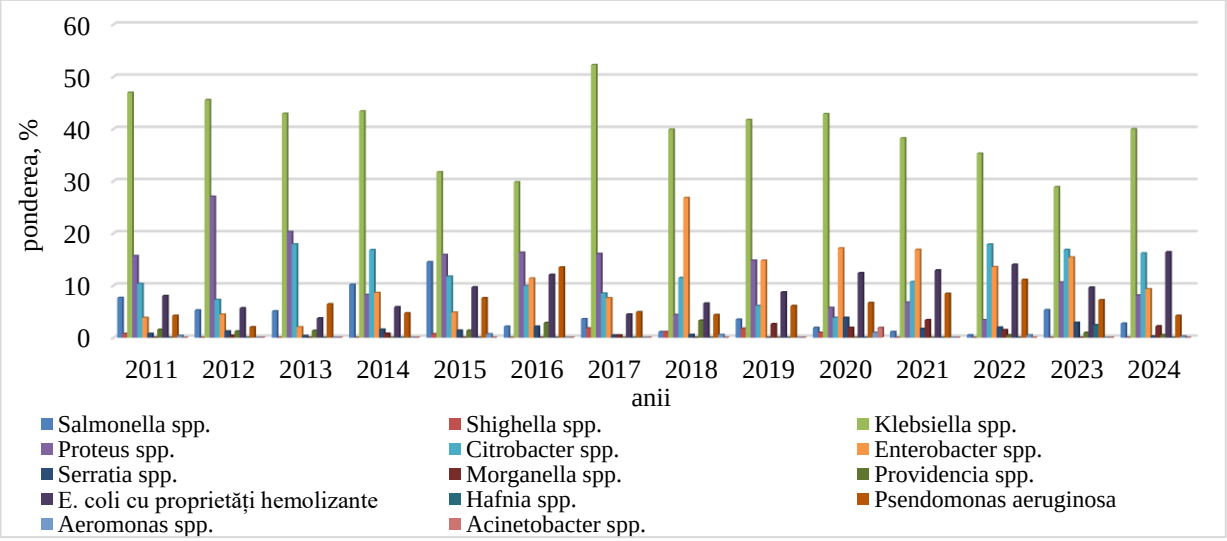


Figura 3.17. Ponderea indicilor cantitativi ai agenților patogeni izolați în perioada de studiu

Pe parcursul perioadei investigate, ponderea acestui gen a fost constant ridicată, variind între 28,85% în anul 2023 și 52,23% în anul 2017, cu o tendință de scădere în ultimii ani. Ponderea indicilor cantitativi a celorlalți agenți patogeni izolați a fost diferită pe perioada de studiu, majoritatea manifestând la fel o tendință lentă de scădere a valorilor: *Salmonella* spp. a variat între 0,48% (a. 2022) și 14,48% (a.2015); *Shighella* spp. – 0,69% (a.2015) și 1,8% (a.2017); *Proteus* spp. 3,39% (a.2022) și 27,02% (a.2012); *Citrobacter* spp. – 3,81% (a.2020) și 17,87% (2022), înregistrând valori destul de ridicate în ultimii ani (a.2023 – 16,83%, a.2024 – 16,17%); *Enterobacter* spp. – 2,03% (a.2013) și 26,78% (a.2018); *Serratia* spp. – 0,25% (a.2024) și 3,81% (2020); *Morganella* spp. – 0,4% (a.2012) și 3,37% (a.2021); *Providencia* spp. – 0,48 (a.2022) și 3,28% (a.2018); *E. coli* cu proprietăți hemolizante – 3,72% (a. 2013) și 16,4% (a. 2024), *Hafnia* spp. – izolat doar în a.2023 cu 2,4%; *P. aeruginosa* – 2,02% (a. 2012) și 13,48% (a. 2016); *Aeromonas* spp. – 0,25% (a. 2024) și 0,95% (a. 2020) și *Acinetobacter* spp. – izolat doar în a.2020 cu 1,9%.

Majoritatea agenților patogeni au fost izolați anual, cu excepția *Shigella* spp., (aa. 2012-2014, 2016, 2021-2024), *Serratia* spp. (a.2019), *Morganella* spp. (aa. 2011, 2013, 2015, 2016, 2018, 2023), *Providencia* spp. (aa. 2014, 2017, 2019-2021), *Aeromonas* spp. (aa. 2012-2014, 2016, 2017, 2019, 2021, 2023) în care n-au fost izolate. *Hafnia* spp. și *Acinetobacter* spp. au fost izolate doar în a. 2023 și 2020, respectiv.

Salmonella spp. la fel a fost izolată anual, incidența cazurilor BDA a crescut semnificativ în ultimii ani – 100% din cazuri (2012 – 2014, 2016 și 2021 – 2024). Foarte ridicată a fost și în aa.2015 (95,45% din cazuri), 2011(90,9% din cazuri) și în aa. 2017, 2019 și 2020 – 66,67% din cazuri fiecare. Cea mai scăzută incidență a fost înregistrată în a.2018 – 50% din cazuri (fig. 3.3.1). BDA provocat de tulpinile de *Shighella* spp.au fost semnalate ca cazuri sporadice în aa. 2018 (50% din cazuri), 2017, 2019, 2020 (33,33% din cazuri, fiecare) și în aa. 2011 (9,1% din cazuri), 2015 (4,55% din cazuri). În anii 2012–2014, 2016 și 2021–2024 nu au fost înregistrate cazuri de izolare (pondere 0%).

Analiza indicilor cantitativi ai agenților patogene *Salmonella* spp. și *Shigella* spp., care au avut o pondere de 5,1% (n=151) din numărul total de probe pozitive, arată că genul *Salmonella* a fost responsabil, în mod predominant, de cazurile de BDA pe întreaga perioadă de studiu. *Salmonella* spp. a fost izolată anual, cu valori semnificativ ridicate în anumite intervale. Astfel, în anii 2012 – 2014, 2016 și 2021 – 2024, toate cazurile de BDA (100%) au fost atribuite infecțiilor cu *Salmonella* spp. Incidențe foarte ridicate au fost înregistrate și în anul 2015 – 95,45% din cazuri, respectiv în 2011 – 90,9%. În anii 2017, 2019 și 2020, ponderea cazurilor determinate de *Salmonella* spp. a fost de 66,67%. Cea mai scăzută incidență s-a înregistrat în anul 2018, când *Salmonella* spp. a fost identificată în 50% din cazuri (fig. 3.18).

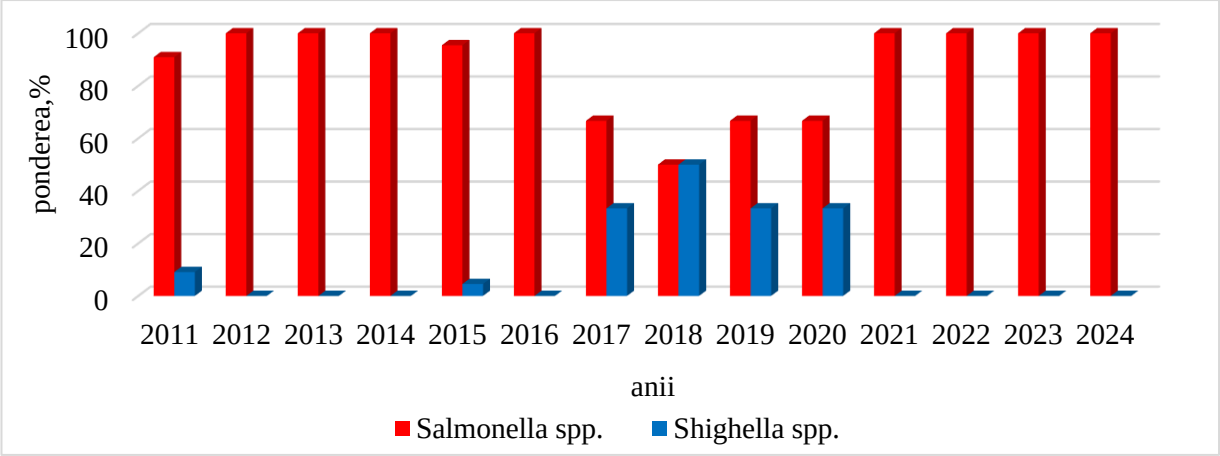


Figura 3.18. Ponderea indicilor cantitativi ai enterobacteriilor patogene *Salmonella* spp. și *Shigella* spp., izolate în perioada de studiu

Bolile diareice acute provocată de *Shigella* spp. a avut un caracter sporadic și o distribuție

inegală de-a lungul anilor. Astfel, în anul 2018, acestea au reprezentat 50% din cazurile de BDA, iar în anii 2017, 2019 și 2020, *Shigella* spp. a fost responsabilă pentru câte 33,33% din cazuri în fiecare an. În anii 2011 și 2015, proporția infecțiilor cu *Shigella* spp. a fost de 9,1% și, respectiv, 4,55%. În intervalele 2012 – 2014, 2016 și 2021 – 2024, nu au fost raportate cazuri de BDA cauzate de *Shigella* spp. (fig. 3.18).

Pe parcursul perioadei de studiu, serotipurile dominante de *Salmonella* spp. – *S.* Enteritidis și *S.* Typhimurium. *S.* Enteritidis au fost izolate în fiecare an, cu excepția anului 2021, prezentând o variație a ponderii între 16,67% (în 2017) și 100% (în 2022). *S.* Typhimurium a fost izolată în anii 2011–2017, precum și în 2021, 2023 și 2024. Ponderea sa a variat de la 18,18% (în 2024) până la 100% (în 2021), indicând o prezență semnificativă, deși mai puțin constantă comparativ cu *S.* Enteritidis (fig. 3.19).

În ceea ce privește genul *Shigella, S. sonnei* a fost izolat în anii 2015 (4,55%), 2018 (50%), precum și în 2019 și 2020, cu o pondere de 33,33% în fiecare dintre acești ani. *S. flexneri* a fost identificat doar în doi ani: 2011 (9,09%) și 2017 (33,33%) (fig. 3.19).

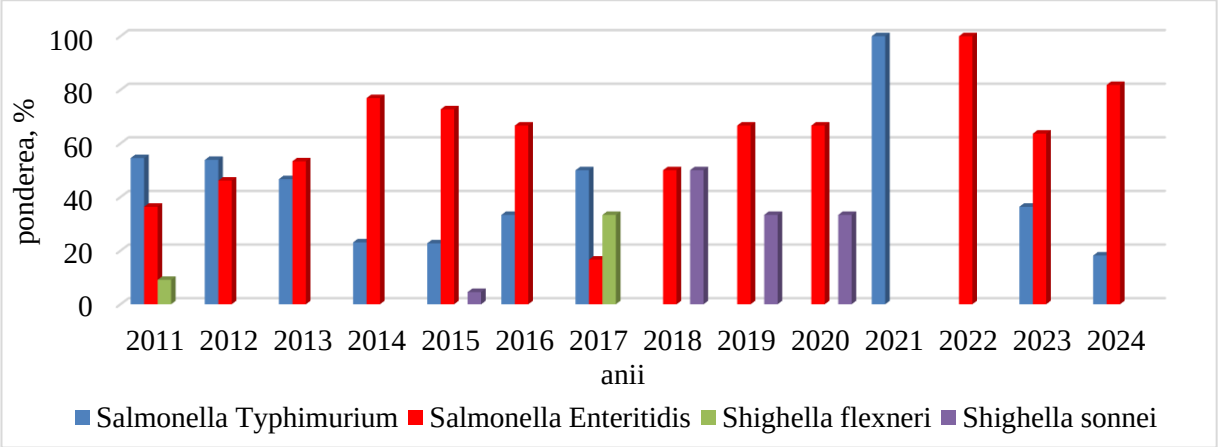


Figura 3.19. Ponderea indicilor cantitativi a serotipurilor izolate în perioada de studiu

În Republica Moldova (malul drept) morbiditatea prin salmoneloză pe perioada de studiu a înregistrat fluctuații semnificative. În anul 2011 morbiditatea a constituit 31,6 cazuri la 100 mii populație, a.2012 – 33,6, a.2013 – 32,9, a.2014 – 52,9, a.2015 – 36, a.2016 – 27,7, a.2017 – 25,6, a. 2018 – 22,9, a.2019 – 29,8, a.2020 – 6,52, a. 2021 – 7,31, a. 2022 – 15,59, a.2023 – 18,86 și în anul 2024 – 23,35 cazuri la 100 mii populație. Prin urmare, în perioada anilor 2011 – 2013 au fost înregistrate valori relativ similare, care au variat între 31,6 și 33,6 cazuri la 100 mii populație. În anul 2014 s-a înregistrat cea mai ridicată valoare – 52,9 cazuri la 100 mii populație, după care a urmat o scădere semnificativă în perioada 2015 – 2018, până la 22,9 cazuri la 100 mii populație. Începând cu anul 2019 s-a înregistrat o creștere lentă, până la 22, 9 cazuri la 100 mii populație, după care, în perioada 2020 – 2021, morbiditatea a scăzut brusc, atingând valoarea minimă de 6,52

și, respectiv 7,31cazuri la 100 mii populație. Începând cu anul 2022 se observă o creștere lentă de 15,59 cazuri la 100 mii populație, de 18,86 cazuri în a.2023 și 23,35 cazuri în a.2024 [1, 2, 7, 8, 9, 10, 19, 25, 26, 27, 28, 32].

În Republica Moldova structura etiologică a serotipurilor de *Salmonella* spp. izolate de la pacienți și din mediu nu a suferit modificări semnificative. În izolatele din populație serotipul dominant continuă să fie *S.* Enteritidis cu o pondere de 84,5% în a.2021, 73,8% în a.2022, 70,2% în a.2023 și 62,7% în a.2024, urmat de *S.* Typhimurium, cu o pondere de 11,6% în a.2021, 21,4% în a.2022, 26,8% în a.2023 și 31,6% în a.2024 [28, 42]. La nivel global, salmoneloza continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică, inclusiv în țările cu un nivel ridicat de dezvoltare economică [124]. În Statele Unite, patru serotipuri de *Salmonella* spp. sunt responsabile pentru aproape jumătate din totalul izolaților umani raportați: *S.* Typhimurium (19%), *S.* Enteritidis (14%), *S.* Newport (9%) și *S.* Javiana (5%) [53].

În Republica Moldova morbiditatea prin dizenterie în perioada 2011 – 2024 la fel a înregistrat fluctuații semnificative. În anul 2011 morbiditatea a constituit 7,2 cazuri la 100 mii populație, a.2012 – 13,3, a.2013 – 10,0, a.2014 – 5,1, a.2015 – 3,1, a.2016 – 2,3, a.2017 – 11,8, a.2018 – 14,2, a.2019 – 0,9, a.2020 – 0,3, a.2021 – 0,06, a.2022 – 0,43, a.2023 – 1,36 și în anul 2024 – 1,7 cazuri la 100 mii populație [1, 2, 7, 8, 9, 10, 19, 25, 26, 27, 28, 32]. Deci, cele mai ridicate valori au fost înregistrate în anii 2012 (13,3 cazuri la 100 mii populație), 2013 (10,0 cazuri la 100 mii populație) și 2018 (14,2 cazuri la 100 mii populație). Cele mai scăzute valori au fost înregistrare în perioada 2019 – 2022, cu un minim în anul 2021 (0,06 cazuri la 100 mii populație). În anii 2023 – 2024 s-a constatat o creștere a morbidității – de la 1,36 cazuri la 100 mii populație în 2023 la 1,7 cazuri la 100 mii populație în anul 2024.

La nivel global, incidența anuală estimată a shigelozei este de aproximativ 188 de milioane de cazuri, dintre care circa 164.000 se soldează cu deces [35]. Focare de shigeloză sunt frecvent raportate în contexte de criză, precum conflictele armate sau dezastrele naturale, unde condițiile de igienă sunt compromise, există supraaglomerare și infrastructura de salubritate este deficitară. De asemenea, creșterea temperaturilor medii, pe fondul schimbărilor climatice, contribuie semnificativ la intensificarea riscului de boli diareice bacteriene, inclusiv shigeloza [61]. În Statele Unite, se estimează aproximativ 450.000 de cazuri de shigeloză anual, dintre care majoritatea (circa 77%) sunt cauzate de *S. sonnei*, reflectând predominanța acestui serotip în țările dezvoltate [201]. În țările în curs de dezvoltare, principalul serotip responsabil de declanșarea shigelozei este *S. flexneri* [94]. Shigeloza poate afecta persoane din toate grupele de vârstă, însă cele mai vulnerabile categorii sunt copiii mici, vârstnicii și persoanele imunocompromise. Aceste grupuri prezintă un risc crescut de a dezvolta forme severe ale bolii, cu potențial letal.

Începând cu anul 2009, în Republica Moldova morbiditatea prin salmoneloză a depășit constant morbiditatea prin dizenterie, diferențele devenind tot mai accentuate în anii următori. Astfel, în 2009 incidența salmonelozei era de 1,4 ori mai mare decât cea a dizenteriei, în 2010 – de 2,4 ori, iar în 2011 – de 4,4 ori. Tendința ascendentă a continuat: în 2019 diferența a crescut la 33 de ori, în 2020 – la 217 ori, în 2021 – la 121,8 ori, în 2022 – la 15 ori, iar în 2023 – la 13,9 ori [1, 20, 26, 27, 29]. Sezonul cald favorizează în mod semnificativ apariția infecțiilor cu *Shigella* spp., prin creșterea necesarului de apă pentru consum și asigurarea unor condiții propice multiplicării bacteriilor în alimente (în special cele lactate) și apă. Aceste condiții contribuie la apariția atât a cazurilor sporadice, cât și a focarelor sau epidemiilor [199].

Analiza datelor prezentate mai sus ne demonstrează că în Republica Moldova, pe întreaga perioadă de studiu, morbiditatea prin salmoneloză și dizenterie a înregistrat cele mai scăzute valori în perioada 2020 – 2021. Acest fapt se datorează, probabil, intensificării măsurilor sanitaro-epidemiologice adoptate și implementate de autoritățile Republicii Moldova în această perioadă în instituții și transportul public, au fost înăsprite cerințele față de păstrarea și pregătirea alimentelor, introduse norme specifice de igienă pentru produsele alimentare de origine animală și sporite controalele efectuate de autorități în localuri, grădinițe, școli ș.a. [24, 111, 118]. Începând cu anul 2022 și până în 2024 valorile morbidității atât prin salmoneloză, cât și prin dizenterie au început să crească lent, în această perioadă măsurile de control și igienă strictă au fost treptat abandonate, ceea ce a favorizat creșterea expunerii populației la agenți enterici prin alimente, apă și contact interpersonal. Instituțiile educaționale, unitățile de alimentație publică, a evenimentelor colective au revenit la normal și a crescut riscul de transmitere a agenților etiologici ai BDA.

Analiza indicilor cantitativi ai agenților condiționat patogeni *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Hafnia* spp., *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp. și *Acinetobacter* spp., care au avut o pondere de 94,9% (n=2825) din numărul total de probe pozitive, arată că pe perioada de studiu în AMT Buiucani cele mai multe cazuri de BDA au fost provocate de genul *Klebsiella* (fig. 3.20).

Valorile au oscilat între 30,4% în 2016 și 55,1% în 2017, menținându-se la un nivel destul de ridicat pe întreaga perioadă de studiu, cu o creștere semnificativă în 2024 (41%). Genul *Proteus* a prezentat fluctuații importante de-a lungul perioadei analizate, cu valori ridicate în primii ani, atingând un maxim de 28,5% în 2012, urmate de o scădere lentă, cu valori minime în 2028 (4,5%) și 2022 (3,4%) și o ușoară creștere în 2023 (11,2%) și 2024 (8,3%). Genul *Citrobacter* a prezentat o dinamică variabilă, cu valori ridicate în 2013 – 2014 (18,9% și, respectiv 18,7%), o scădere accentuată în perioada 2018 – 2020 și o creștere în ultimii ani, atingând 16,6% în 2024.

Enterobacter spp. a înregistrat valori moderate în perioada 2011 (4,2%) – 2016 (11,6%) și o creștere semnificativă în 2018 (27,4%).

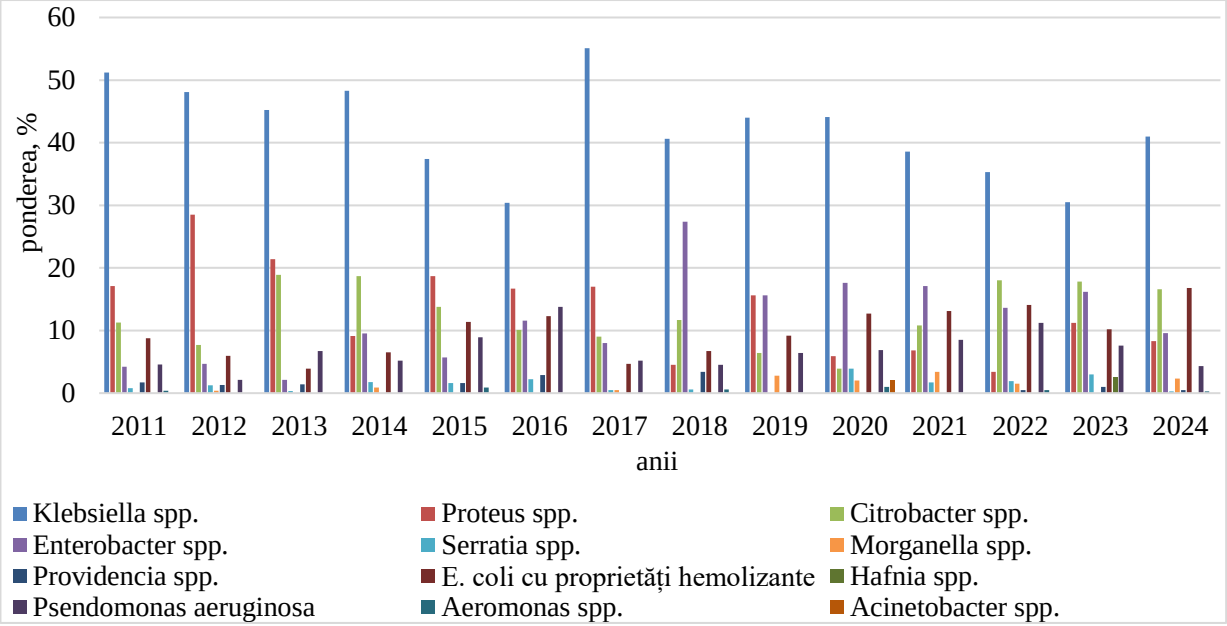


Figura 3.20. Ponderea indicilor cantitativi ai agenților condiționat patogeni izolați în perioada de studiu

În ultimii ani s-au înregistrat valori destul de ridicate până în 2023, urmate de o scădere în 2024 (9,6%). *E. coli* cu proprietăți hemolizante a înregistrat o tendință ascendentă, mai accentuată după anul 2015 și cu valori maxime în 2024 (16,8%), ceea ce indică o importanță epidemiologică în creștere a acestui agent condiționat patogen. *P. aeruginosa* a prezentat variații de la un an la altul, înregistrând valori maxime în 2016 (13,8%), cu valori moderate în restul perioadei și o scădere în ultimii ani de studiu. Ceilalți agenți condiționat patogeni – *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Aeromonas* spp., *Acinetobacter* spp. și *Hafnia* spp. au fost izolate sporadic, cu ponderi scăzute și fără o tendință clar conturată, ceea ce indică un rol epidemiologic secundar. Cele 5 tulpini de *Hafnia* spp. au fost izolată doar în 2023. Rezultatele obținute evidențiază o diversitate etiologică a enterobacteriilor izolate pe parcursul perioadei 2011 – 2024, caracterizată printr-o predominanță constantă a agenților condiționat patogeni. Cu toate acestea, analiza indicilor cantitativi subliniază rolul semnificativ și al agenților patogeni, *Salmonella* spp. și *Shigella* spp., în etiologia bolilor diareice acute pe întreaga perioadă de studiu. Genul *Salmonella* a fost principalul agent etiologic al BDA, înregistrând, în mai mulți ani consecutivi, valori maxime ale incidenței, de până la 100%. Prezența sa constantă și nivelurile ridicate de izolare sugerează o circulație endemică stabilă a acestui agent patogen, cu variații anuale limitate, dar cu un impact epidemiologic major asupra morbidității prin BDA. În acest context, elucidarea dinamicii de circulație a microorganismelor izolate devine esențială, deoarece

analiza distribuției lor în timp și spațiu permite înțelegerea mecanismelor de transmitere și identificarea potențialelor surse de infecție în AMT Buiucani.

Pentru a înțelege modul de circulație al agenților patogeni implicați în BDA pe parcursul anului și pentru a identifica grupele de vârstă mai vulnerabile, s-a realizat analiza distribuției tulpinilor izolate în perioada 2019 – 2024 pe trimestre și pe grupe de vârstă. Această analiză permite depistarea eventualelor schimbări neobișnuite în circulația agenților patogeni în dependență de sezon și vârstă. Analiza distribuției tulpinilor izolate pe trimestre și pe grupe de vârstă evidențiază diferențe semnificative între ani, între trimestre, între grupe de vârstă și între agenții patogeni izolați pe perioada de studiu. Unii agenți patogeni izolați apar mai frecvent în anumite trimestre și prezentă tendințe de creștere în anumite perioade, în timp ce altele au fost izolate rar sau sporadic pe întreaga perioadă de studiu.

În anul 2019, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 26 de tulpini și identificați 5 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. și *E. coli* cu proprietăți hemolizante (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2019

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	-	-	-	-	-	-	4	25	75	-	-	-
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	2		100	-	-	-
Klebsiella spp.	11	27,3	72,7	10	50	50	19	78,9	21,1	8	87,5	12,5
Enterobacter spp.	4	50	50	2	-	100	10	70	30	1	-	100
Proteus spp.	7	85,7	14,3	3	33,3	66,7	6	33,3	66,7	1	100	-
Citrobacter spp.	3	-	100	-	-	-	2	50	50	2	-	100
E. coli cu proprietăți hemolizante	1	100	-	5	20	80	1	100	-	3	66,7	33,3
Morganella spp.	-	-	-	-	-	-	3	-	100	-	-	-
Serratia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Providencia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hafnia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	-	-	-	3	-	100	2	100	-	2	-	100
Aeromonas spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total izolate	26	46,2	53,8	23	30,4	69,6	49	59,2	40,8	17	58,8	41,2

Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=11), cu o predominanță ridicată la adulți – 72,7%. Genul *Proteus* spp. (n=7) a prezentat o predominanță de 85,7% la copii/adolescenți, iar genul *Enterobacter* spp. a avut o distribuție egală între ambele grupe de vârstă – 50% fiecare. Genul *Citrobacter* a fost izolat doar la adulți, pe când la *E. coli* cu proprietăți hemolizante doar la copii/adolescenți.

În trimestrul II (aprilie – iunie) au fost izolate 23 de tulpini și identificați 5 agenți patogeni:

Klebsiella spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* (tab. 3.3). Cele mai numeroase tulpini isolate au aprținut genului *Klebsiella* (n=10), cu o distribuție egală între grupe – 50% fiecare. *E. coli* cu proprietăți hemolizante (n=5) a înregistrat o prevalență ridicată la adulți – 80%. La genul *Proteus* spp. majoritatea tulpinilor izolate au parvenit de la adulți (66,7%). La genul *Enterobacter* și *P. aeruginosa* toate tulpinile au fost izolate exclusiv de la adulți.

În trimestrul III (iulie – septembrie) a fost înregistrat cel mai mare număr de tulpini izolate (n=49) și identificați 9 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.3). Aceste rezultate indică o intensificare sezonieră a cazurilor de BDA pe durata lunilor calde. Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=19), cu o predominanță de 78,9% la grupa de copii/adolescenți. *Salmonella* spp. a înregistrat o predominanță evidentă la adulți (75%), iar tulpinile de *Shigella* spp. (n=2) au fost izolate exclusiv la adulți. *Enterobacter* spp. (n=10), a predominat la copii/adolescenți cu 70%. Genul *Proteus* a fost mai frecvent înregistrat la adulți – 66,7%, iar *Citrobacter* spp. a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – 50% fiecare. Tulpinile de *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* și au fost izolate exclusiv la copii/adolescenți. În acest trimestru au fost identificate primele 3 tulpini de *Morganella* spp., izolate doar de la adulți.

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) numărul de tulpini izolate a scăzut din nou, fiind înregistrat cel mai mic număr de tulpini – 17. În acest trimestru au fost identificați 6 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* (tab. 3.3). Genul *Klebsiella* rămâme predominant cu 8 tulpini, dintre care 87,5% au fost izolate la grupa copii/adolescenți. Cele 2 tulpini de *Citrobacter* spp. au fost izolate exclusiv la adulți. Genurile *Enterobacter* și *Proteus* au fost prezente sporadic, cu câte 1 tulpină fiecare. *Enterobacter* spp. a fos identificat doar la adulți, iar *Proteus* spp. – la grupa copii/adolescenți. În acest trimestru au fost izolate 3 tulpini de *E. coli* cu proprietăți hemolizante, majoritatea izolate de la copii/adolescenți (66,7%), precum și 2 tulpini de *P. aeruginosa*, izolate exclusiv de la adulți.

În anul 2019 s-a constatat o creștere atât a numărului de tulpini izolate, cât și a diversității agenților patogeni în trimestrul III, datorită apariției enterobacteriilor caracteristice sezonului cald – *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. Genul *Klebsiella* a fost dominant pe parcursul tuturor trimestrelor analizate. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă, copiii/adolescenți au fost mai frecvent afectați în trimestrele III și IV (59,2% și, respectiv, 58,8%), iar adulții au prezentat o prevalență mai mare în trimestrele I și II (53,8% și, respectiv, 69,6%).

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrul III – 42,61% (n=49 de tulpini). În trimestrele I și II au fost înregistrate valori medii – 22,61% (n=26) și, respectiv 20% (n=23), iar în trimestrul IV ponderea agenților patogeni identificați a fost cea mai scăzută – 14,78% (n=17) (fig. 3.21).

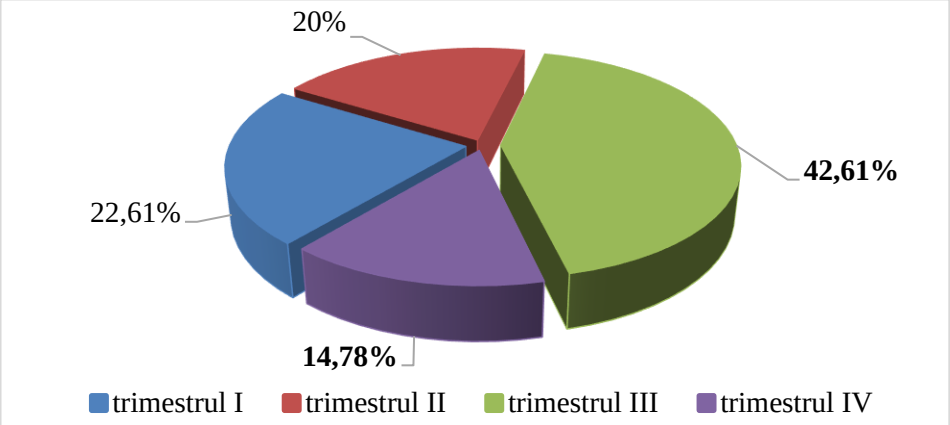


Figura 3.21. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2019

Conform datelor obținute pe perioada anului 2019 în trimestrele I și II se observă o creștere a ponderii agenților patogeni implicați în BDA, cu maxima în trimestrul III și o scădere semnificativă în trimestrul IV.

În anul 2020, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 17 de tulpini și identificați 4 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* (tab. 3.4).

Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=7), cu o prevalență de 57,1% la copii/adolescenți. Genul *Enterobacter* a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – 50% fiecare, iar la *E. coli* cu proprietăți hemolizante majoritatea tulpinilor au fost izolate de la adulți (60%). În trimestrul I a fost identificată o singură tulpină de *P. aeruginosa*, izolată exclusiv de la adulți.

Tabelul 3.4. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2020

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	100
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	-	-	-
Klebsiella spp.	7	57,1	42,9	1	100	-	9	11,1	88,9	28	35,7	64,3
Enterobacter spp.	4	50	50	2	-	100	5	-	100	7	42,9	57,1
Proteus spp.	-	-	-	1	-	100	4	-	100	1	100	-
Citrobacter spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	3	-	100
E. coli cu	5	40	60				4		100	4		100

proprietăți hemolizante				-	-	-		-			-	
Morganella spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	1	-	100
Serratia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-		4	50	50
Providencia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hafnia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	1	100	-	-	-	-	2	-	100	4	25	75
Aeromonas spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	1	-	100
Total izolate	17	52,9	47,1	4	25	75	29	3,4	96,6	55	30,9	69,1

În trimestrul II (aprilie – iunie) au fost izolate 4 de tulpini și identificați 3 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. și *Proteus* spp. (tab. 3.4). În acest trimestru a fost identificată o singură tulpină de *Klebsiella* spp., izolată exclusiv de la copii/adolescenți. Cele 2 tulpini de *Enterobacter* spp. și tulpina de *Proteus* spp. au fost izolate doar la adulți. Astfel, adulții au fost grupa de vârstă mai frecvent afectată în acest trimestru, iar copiii/adolescenții au înregistrat un singur caz.

În trimestrul III (iulie – septembrie) au fost izolate 29 de tulpini și identificați 10 agenți patogeni: *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *P. aeruginosa, Aeromonas* spp. și *Acinetobater* spp. (tab. 3.4). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=9), cu o prevalență ridicată de 88,9% la adulți, față de 11,1% la copii/adolescenți. *Klebsiella* spp. a fost singurul agent patogen izolat care a fost identificat la ambele grupe de vârstă. Restul tulpinilor au fost identificate exclusiv la adulți. Astfel, trimestrul III se caracterizează printr-o prevalență foarte ridicată a tulpinilor izolate de la adulți.

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) a fost înregistrat cel mai ridicat număr de tulpini izolate (n=55) și identificați 10 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa, Acinetobater* spp. și (tab. 3.4). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=28), cu o prevalență de 64,3% la adulți. *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp. și *Acinetobater* spp. au fost izolate exclusiv la adulți. *Enterobacter* spp. (n=7) și *P. aeruginosa* (n=4) au predominat la adulți cu 57,1% și, respectiv, 75%. Genul *Proteus* a fost izolat exclusiv la copii/adolescenți, iar *Serratia* spp. a avut o distribuție egală între ambele grupe de vârstă – 50% fiecare.

În anul 2020 s-a constatat o creștere a numărului de tulpini izolate și a diversității agenților patogeni în trimestrul IV. Genul *Klebsiella* a fost dominant pe parcursul perioadei analizate, cu excepția trimestrului II, când a fost izolată doar o singură tulpină. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă, grupa copii/adolescenți a fost afectată doar în trimestrul I (52,9%), iar adulții au prezentat o prevalență ridicată în trimestrele II (75%), III (96,6%) și IV (69,1%).

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrul IV – 52,38% (n=55). În trimestrul III a fost înregistrată o pondere de 27,62% (n=29) și în trimestrul I – 16,19% (n=17) (fig. 3.22). Cea mai scăzută pondere a fost înregistrată în trimestrul II – 3,81% (n=4).

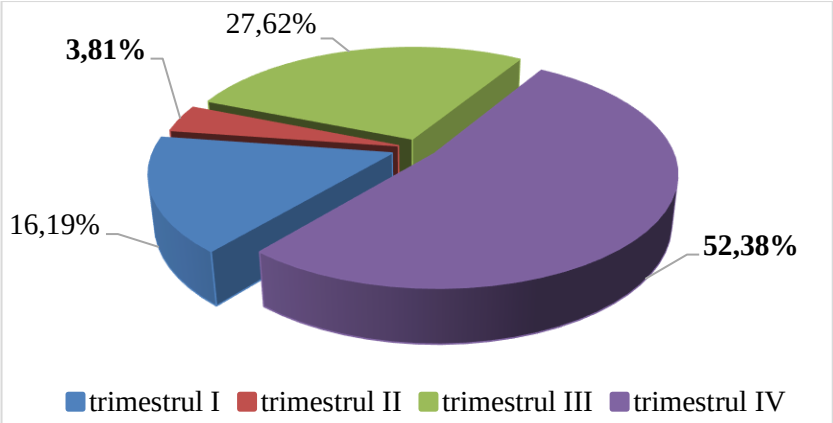


Figura 3.22. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2020

Conform datelor obținute pe perioada anului 2020 constatăm un nivel scăzut în prima jumătate a anului și o creștere semnificativă a ponderii agenților patogeni implicați în BDA cu valoare maximă în trimestrul IV.

În anul 2021, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 39 de tulpini și identificați 8 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.5). În trimestrul I cele mai multe tulpini izolate au aparținut *E. coli* cu proprietăți hemolizante cu o prevalență de 90,9% la adulți. În acest trimestru toți agenții patogeni izolați au avut o prevalență ridicată la adulți. Astfel, adulții au fost grupa de vârstă mai frecvent afectată în acest trimestru.

Tabelul 3.5. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2021

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	-	-	-	1	100	-	1	-	100	-	-	-
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klebsiella spp.	9	33,3	66,7	22	22,7	77,3	29	37,9	62,1	8	37,5	62,5
Enterobacter spp.	4	25	75	6	33,3	66,7	13	15,4	84,6	7	28,6	71,4
Proteus spp.	3	-	100	5	-	100	4	50	50	-	-	-
Citrobacter spp.	4	-	100	9	22,2	77,8	3	33,3	66,7	3	33,3	66,7
E. coli cu proprietăți hemolizante	11	9,1	90,9	4	-	100	4	-	100	4	25	75
Morganella spp.	2	-	100	1	-	100	1	-	100	2	100	-
Serratia spp.	1	-	100	-	-	-	2	-	100	-	-	-
Providencia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	100

Hafnia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	5	40	60	-	-	-	6	-	100	4	-	100
Aeromonas spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total izolate	39	17,9	82,1	48	20,8	79,2	63	25,4	74,6	30	3	97

În trimestrul II (aprilie – iunie) numărul tulpinilor izolate a crescut la 48 și au fost identificați 7 agenți atogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *Morganella* spp. (tab. 3.5). Cele mai multe tulpini izolate au fost de *Klebsiella* spp. (n=22) cu o predominanță de 77,3% la adulți. În acest trimestru a fost izolată doar o tulpină de *Salmonella* spp. exclusiv la copii/adolescenți. Restul agenților patogeni au fost izolați cu o prevalență ridicată la adulți. Astfel, adulții au fost grupa de vârstă mai frecvent afectată și în acest trimestru.

În trimestrul III (iulie – septembrie) a fost înregistrat cel mai mare număr de tulpini izolate (n=63) și identificați 9 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.5). Genului *Klebsiella* a înregistrat cel mai mare număr de tulpini izolate (n=29), cu o prevalență ridicată la adulți (62,1%). În acest trimestru a fost izolată doar o tulpină de *Salmonella* spp. exclusiv la adulți. Doar *Proteus* spp. a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – 50% fiecare. Restul agenților patogeni au fost identificați predominant la adulți, iar *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp., *Morganella* spp. și *P. aeruginosa* au fost izolați exclusiv la adulți.

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) a fost înregistrat cel mai scăzut număr de tulpini izolate (n=30) și identificați 7 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Providencia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.5). Genul *Klebsiella* înregistrat cel mai mare număr de tulpini izolate (n=8), urmat de *Enterobacter* spp. (n=7), cu o predominanță ridicată la adulți – 62,5% și, respectiv, 71,4%. Cele 2 tulpini de *Morganella* spp. au fost izolate exclusiv la copii, restul agenților patogeni au fost identificați predominant la adulți.

În anul 2021 s-a constatat o creștere a numărului de tulpini izolate, precum și a diversității agenților patogeni în trimestrul III (n=63). Pe întreaga perioadă analizată, dominant a fost genul *Klebsiella*, cu excepția trimestrului I, când au fost izolate preponderent tulpini de *E. coli* cu proprietăți hemolizante (n=11). Grupa de vârstă cea mai frecvent afectată în toate cele patru trimestre a fost cea a adulților, majoritatea agenților patogeni prezentând o prevalență ridicată, cu excepția trimestrelor II și IV, când *Salmonella* spp. și, respectiv *Morganella* spp. au prevalat exclusiv la grupa de vârstă copii/adolescenți. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă,

grupa copii/adolescenți a fost afectată doar în trimestrul I (52,9%), iar adulții au prezentat o prevalență ridicată în trimestrele II (75%), III (96,6%) și IV (69,1%).

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrul III – 35% (n=63). În trimestrul I a fost înregistrată o pondere de 21,67% (n=39), iar în trimestrul II se observă o creștere nesemnificativă a valorii ponderii până la 26,66% (n=48) (fig. 3.23). Cea mai scăzută pondere a fost înregistrată în trimestrul IV – 16,67% (n=30).

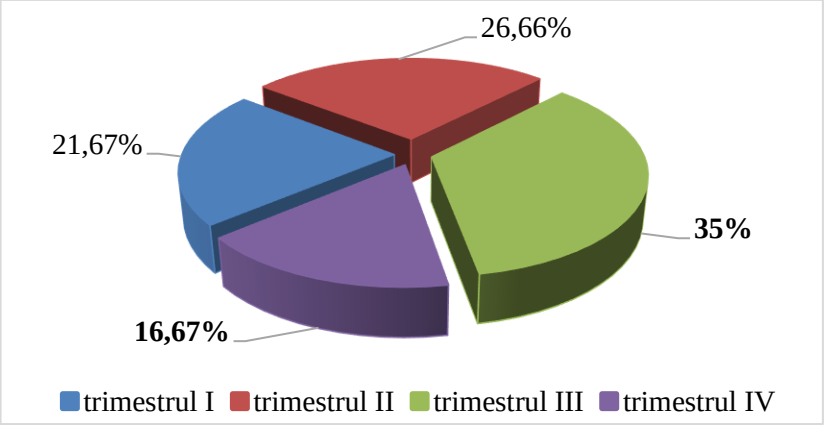


Figura 3.23. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2021

Conform datelor obținute pe perioada anului 2021 în trimestrele I și II se observă o creștere a ponderii agenților patogeni implicați în BDA, cu maxima în trimestrul III și o scădere semnificativă în trimestrul IV.

În anul 2022, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 25 de tulpini și identificați 5 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* (tab. 3.6). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella* (n=10), cu o prevalență ridicată la adulți (80%). Doar *E. coli* cu proprietăți hemolizante a înregistrat o prevalență ridicată la grupa de vârstă copii/adolescenți, restul agenților patogeni izolați au fost identificați predominant la adulți.

Tabelul 3.6. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2022

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	-	-	-	1	-	100	-	-	-	-	-	-
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klebsiella spp.	10	20	80	21	19	81	30	13,3	86,7	12	16,7	83,3
Enterobacter spp.	3	33,3	66,7	12	16,7	83,3	10	20	80	3	66,7	33,3
Proteus spp.	-	-	-	3	33,3	66,7	2	50	50	2	50	50
Citrobacter spp.	3	33,3	66,7	14	42,9	57,1	14	35,7	64,3	6	33,3	66,7
E. coli cu proprietăți	5	60	40	8	37,5	62,5	11	36,4	63,6	5	40	60

hemolizante												
Morganella spp.	-	-	-	-	-	-	3	100	-	-	-	-
Serratia spp.	-	-	-	3	33,3	66,7	1	100	-	-	-	-
Providencia spp.	-	-	-	1	-	100	-	-	-	-	-	-
Hafnia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	4	25	75	7	42,9	57,1	8	37,5	62,5	4	50	50
Aeromonas spp.	-	-	-	-	-	-	1	-	100	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total izolate	25	32	68	70	2,9	97,1	80	28,8	71,2	32	34,4	65,6

În trimestrul II (aprilie – iunie) au fost izolate 70 de tulpini și identificați 9 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp., *Providencia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.6). În acest trimestru se constată o creștere semnificativă atât a numărului de tulpini izolate, cât și a diversității agenților patogeni identificați. Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella*, cu o prevalență ridicată la adulți (81%). Toate tulpinile identificate au fost izolate de la adulți, iar genurile *Salmonella* și *Providencia* au fost izolate exclusiv din această grupă de vârstă. Astfel, trimestrul II se caracterizează printr-o prevalență foarte ridicată a tulpinilor izolate la adulți.

În trimestrul III (iulie – septembrie) au fost izolate 80 de tulpini și identificați la fel 9 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* și *Aeromonas* spp. (tab. 3.6). Genul *Klebsiella* a fost dominant cu o prevalență ridicată la adulți (86,7%). Majoritatea agenților patogeni identificați au fost izolați de la adulți, cu excepția genurilor *Serratia* și *Morganella*, care au fost izolați exclusiv de la copii/adolescenți. *Proteus* spp. a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă, cu o prevalență de 50% în fiecare grup. Genul *Proteus* și *P. aeruginosa*

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) au fost izolate 32 de tulpini și identificați 6 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* (tab. 3.6). Genul *Klebsiella* a dominat cu o prevalență de 83,3% la adulți, iar *Enterobacter* spp. – la copii/adolescenți 66,7%. Genul *Proteus* și *P. aeruginosa* au înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – 50% fiecare. *Citrobacter* spp. și *E. coli* cu proprietăți hemolizante au înregistrat o predominanță ridicată la adulți – 66,7% și, respectiv, 60%.

În anul 2022 s-a evidențiat o creștere a numărului de tulpini izolate, precum și a diversității agenților patogeni în trimestrul III. Genul *Klebsiella* a fost predominant în toate trimestrele cu o prevalență ridicată la adulți. Majoritatea agenților patogeni au fost izolați predominant sau exclusiv la grupa de vârstă adultă, cu excepția *Serratia* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *Morganella* spp., care au prezentat o prevalență crescută sau exclusivă la copii/adolescenți în anumite trimestre. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă, adulții au prezentat o

prevalență ridicată în toate trimestrele și o diversitate crescută a agenților patogeni în sezonul cald.

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrul III – 38,64% (n=80) (fig. 3.24). O pondere destul de ridicată a fost înregistrată și în trimestrul II – 33,82% (n=70). În trimestrul I a fost înregistrată cea mai scăzută pondere – 12,08% (n=25), iar în trimestrul IV ponderea a constituit 15,46% (n=32).

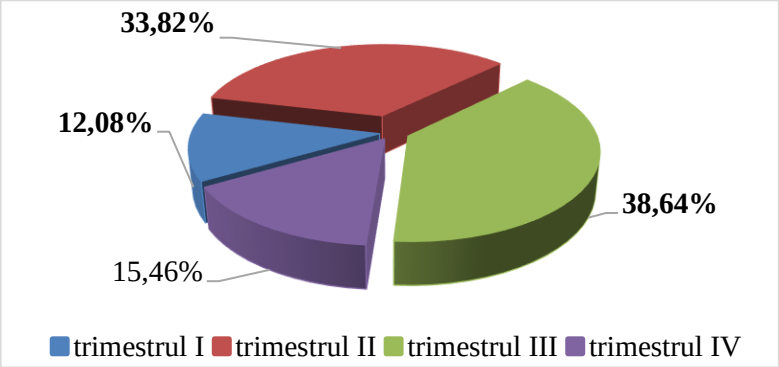


Figura 3.24. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2022

Conform datelor obținute pe perioada anului 2022 în trimestrele I și II se observă o creștere a ponderii agenților patogeni implicați în BDA, cu maxima în trimestrul III și o scădere semnificativă în trimestrul IV.

În anul 2023, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 30 de tulpini și identificați 8 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Hafnia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.7).

Tabelul 3.7. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2023

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	1	-	100	4	75	25	6	66,7	33,3	-	-	-
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klebsiella spp.	9	44,4	55,6	17	41,2	58,8	24	33,3	66,7	10	30	70
Enterobacter spp.	6	33,3	66,7	12	25	75	10	20	80	4	25	75
Proteus spp.	3	33,3	66,7	9	22,2	77,8	6	16,7	83,3	4	25	75
Citrobacter spp.	7	71,4	28,6	10	60	40	13	53,8	46,2	5	40	60
E. coli cu proprietăți hemolizante	2	50	50	9	22,2	77,8	8	25	75	1	-	100
Morganella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serratia spp.	-	-	-	2	-	100	3	33,3	66,7	1	-	100
Providencia spp.	-	-	-	1	-	100	1	-	100	-	-	-
Hafnia spp.	1	100	-	3	100	-	1	-	100	-	-	-
P. aeruginosa	1	100	-	6	33,3	66,7	5	20	80	3	-	100
Aeromonas spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total izolate	30	50	50	73	38,4	61,6	77	33,8	66,2	28	25	75

În trimestrul I a fost identificată o singură tulpină de *Salmonella* spp., izolată exclusiv la adulți. În acest trimestru genul *Klebsiella* a fost dominant, cu o prevalență de 55,6% la adulți, iar *Enterobacter* spp. și *Proteus* spp., au înregistrat o prevalență ridicată la adulți de 66,7% fiecare. *E. coli* cu proprietăți hemolizante a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – de 50% în fiecare grup. *Citrobacter* spp. a înregistrat o prevalență ridicată la copii/adolescenți (71,4%), iar *Hafnia* spp. și *P. aeruginosa* au fost izolate exclusiv din această grupă de vârstă.

În trimestrul II (aprilie – iunie) au fost izolate 73 de tulpini și identificați 10 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *P. aeruginosa* și (tab. 3.7). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella*, cu o prevalență ridicată la adulți (58,8%). Genurile *Salmonella* și *Citrobacter* au înregistrat o prevalență de 75% și, respectiv, 60% la grupa de vârstă copii/adolescenți, pe când cele 3 tulpini de *Hafnia* spp., au fost izolate exclusiv din această grupă. Restul agenților patogeni identificați au înregistrat o prevalență ridicată la adulți.

În trimestrul III (iulie – septembrie) au fost izolate 77 de tulpini și identificați la fel 10 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia* spp., *P. aeruginosa* și (tab. 3.7). *Salmonella* spp. a înregistrat o prevalență de 66,7% la copii/adolescenți. Genul *Klebsiella* a fost dominant cu o prevalență ridicată la adulți (66,7%). Dintre agenții patogeni izolați genul *Citrobacter* a înregistrat o prevalență de 53,8% la copii/adolescenți. Restul agenților patogeni identificați au înregistrat o prevalență ridicată la adulți, iar tulpinile de *Providencia* spp. și *Hafnia* spp. au fost izolate exclusiv de la adulți.

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) au fost izolate 28 de tulpini și identificați 7 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.7). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella*, cu o prevalență ridicată la adulți (70%). În acest trimestru toți agenții patogeni identificați au fost izolați predominat de la grupa de vârstă adulți, iar *Serratia* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante și *P. aeruginosa* au fost izolate exclusiv din această grupă de vârstă.

În anul 2023 se evidențiază o creștere a numărului de tulpini izolate și a diversității agenților patogeni în trimestrele II și III. Pe parcursul întregului an genul *Klebsiella* a fost predominant în toate trimestrele cu o prevalență ridicată în grupa de vârstă adulți. Această grupă de vârstă a fost cel mai frecvent afectată, majoritatea agenților patogeni fiind izolați predominant sau exclusiv din grupa adulților. Totuși, în unele trimestre, *Salmonella* spp. și *Citrobacter* spp. au prezentat o prevalență ridicată în grupa de vârstă copii/adolescenți, iar genul *Hafnia*, identificat pentru prima dată în acest an a fost izolat fie exclusiv din această grupă, fie exclusiv de la adulți,

în funcție de trimestru. Rezultatele obținute arată o predominanță ridicată la adulți și o diversitate crescută în sezonul cald. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă, doar în trimestrul I ambele grupe de vârstă au înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – 50% fiecare, în celelalte trimestre au predominat adulții.

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrele II și III cu o pondere de 35,1% (n=73) și, respectiv 37,02% (n=77) (fig. 3.25). În trimestrele I și IV au fost înregistrate ponderi semnificativ mai scăzută – 14,42% (n=30) și, respectiv 13,46% (n=28).

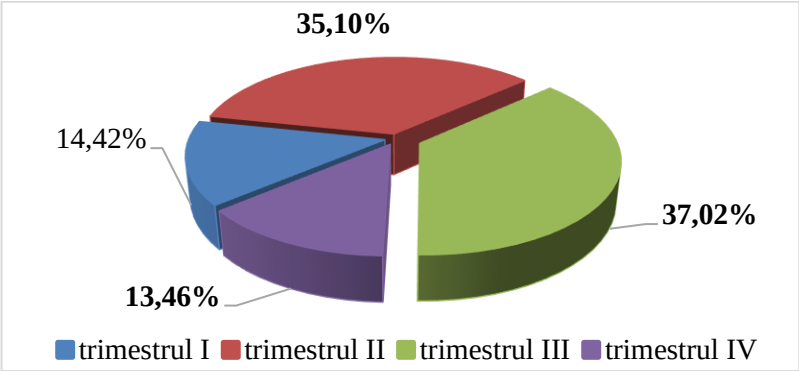


Figura 3.25. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2023

Conform datelor obținute pe perioada anului 2023 constatăm o dinamică sezonieră pronunțată a ponderii agenților patogeni implicați în BDA, cu valori ridicate în perioada caldă a anului (trimestrele II și III) și valori semnificativ scăzute în perioada rece a anului (trimestrele I și IV).

În anul 2024, trimestrul I (ianuarie – martie) au fost izolate 65 de tulpini și identificați 8 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp. și *Aeromonas* spp. (tab. 3.8). Cele 2 tulpini de *Salmonella* spp. au fost izolate exclusiv di grupa de vârstă adulți. Genul *Klebsiella*, a fost dominant, cu o prevalență de 60% în grupa de vârstă adulți. Genul *Morganella* a predominat în grupa de vârstă copii/adolescenți, cu o prevalență de 66,7%, iar tulpina de *Aeromonas* spp. a fost identificată exclusiv în această grupă de vârstă. Restul agenților patogeni identificați au fost izolați predominant sau exclusiv la adulți.

Tabelul 3.8. Distribuția sezonieră și pe grupe de vârstă a agenților patogeni implicați în BDA în anul 2024

Agent patogen	Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %	nr. tulpini izolate	copii, %	adulți, %
Salmonella spp.	2	-	100	4	100	-	5	-	100	-	-	-
Shigella spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Klebsiella spp.	30	40	60	34	38,2	61,8	67	25,4	74,6	32	37,5	62,5
Enterobacter spp.	5	40	60	10	10	90	15	33,3	66,7	8	37,5	62,5
Proteus spp.	2		100	10	50	50	14	7,1	92,8	7	57,1	42,9
Citrobacter spp.	14	28,6	71,4	22	31,8	68,2	18	22,2	77,8	12	41,7	58,3
E. coli cu proprietăți hemolizante	8	-	100	24	4,2	95,8	30	20	80	5	-	100
Morganella spp.	3	66,7	33,3	2	100	-	1	-	100	3	66,7	33,3
Serratia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	100
Providencia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	100
Hafnia spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	-	-	-	7	71,4	28,6	5	40	60	5	-	32,3
Aeromonas spp.	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acinetobater spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total izolate	65	32,3	67,7	113	33,6	66,4	155	22,6	77,4	75	34,7	65,3

În trimestru II (aprilie – iunie) au fost izolate 113 tulpini și identificați 8 agenți patogeni: *Salmonella* spp. *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.8). *Salmonella* spp. a fost izolată exclusiv la copii/adolescenți. Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella*, cu o prevalență ridicată la adulți (61,8%). Dintre agenții patogeni identificați *Proteus* spp. a înregistrat o distribuție egală între cele două grupe de vârstă – de 50% în fiecare grup, *P. aeruginosa* a predominat cu o prevalență ridicată la copii/adolescenți (71,4%), iar genul *Morganella* a fost identificat exclusiv în această grupă de vârstă. Restul agenților patogeni identificați au fost izolați cu o prevalență ridicată la adulți.

În trimestrul III (iulie – septembrie) au fost izolate 155 de tulpini și identificați 8 agenți patogeni: *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.8). Cele 5 tulpini de *Salmonella* spp. au fost izolate exclusiv la adulți. Genul *Klebsiella*, a fost dominant, cu o prevalență de 74,6% în grupa de vârstă adulți. În acest trimestru toți agenții patogeni identificați au fost izolați predominat de la grupa de vârstă adulți, iar tulpina de *Morganella* spp. a fost izolată exclusiv din această grupă de vârstă.

În trimestrul IV (octombrie – decembrie) au fost izolate 75 de tulpini și identificați 9 agenți patogeni: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. și *P. aeruginosa* (tab. 3.8). Cele mai numeroase tulpini izolate au aparținut genului *Klebsiella*, cu o prevalență ridicată la adulți (62,5%). Genurile *Proteus* și *Morganella* au prevalat cu o prevalență de 57,1% și, respectiv, 66,7%. Restul agenților patogeni identificați au fost izolați predominant de la grupa de vârstă adulți, iar *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Serratia* spp. și *Providencia* spp. au fost izolate exclusiv din această grupă de vârstă.

În anul 2024 s-a evidențiat o creștere a numărului de tulpini izolate și a diversității agenților

patogeni în trimestrul III. Genul *Klebsiella* a fost predominant pe parcursul celor patru trimestre, cu o prevalență ridicată la adulți. Grupa de vârstă a adulților a fost cea mai frecvent afectată, majoritatea agenților patogeni fiind izolați predominant sau exclusiv din această grupă. Totuși, în anumite trimestre, *Salmonella* spp., *Morganella* spp. și *P. aeruginosa* au fost izolate predominant sau exclusiv de la copii și adolescenți. Rezultatele obținute arată o predominanță ridicată la adulți și o diversitate crescută în sezonul cald. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă, în toate trimestrele analizate s-a constatat o predominanță a adulților.

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre arată că cea mai înaltă pondere a fost înregistrată în trimestrul III cu o pondere de 38% (n=155) (fig. 3.26). În trimestrul II la fel a fost înregistrată o pondere destul de ridicată – 27,7% (n=113). În trimestrele I și IV au fost înregistrate ponderi semnificativ mai scăzută – 15,93% (n=65) și, respectiv 18,37% (n=75).

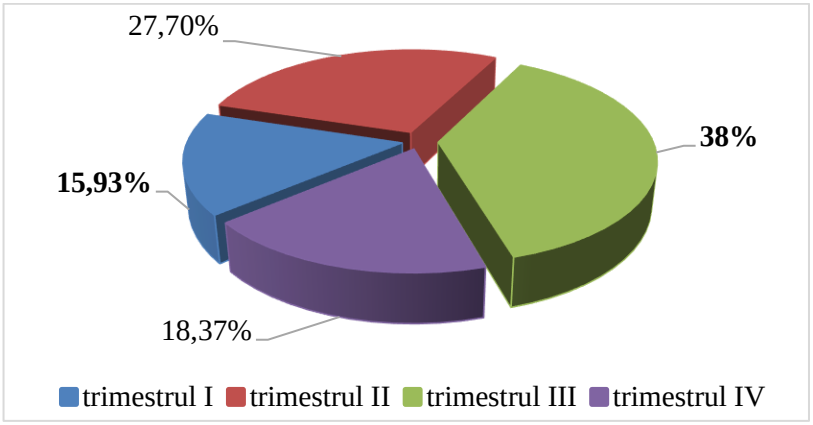


Figura 3.26. Ponderea pe trimestre a agenților patogeni izolați în anul 2024

Conform datelor obținute pe perioada anului 2024 la fel constatăm o dinamică sezonieră pronunțată a ponderii agenților patogeni implicați în BDA, cu valori ridicate în perioada caldă a anului (trimestrele II și III) și valori semnificativ mai scăzute în perioada rece a anului (trimestrele I și IV).

Analiza distribuției agenților patogeni implicați în BDA pe trimestre pe perioada de studiu 2019 – 2024 confirmă faptul că factorii sezonieri joacă un rol important în apariția BDA, cu o creștere a numărului de cazuri în lunile calde și o scădere în sezonul rece. Temperaturile ridicate în perioada caldă a anului favorizează multiplicarea agenților patogeni în alimente, în special în condițiile necorespunzătoare de păstrare a acestora. De asemenea, în această perioadă se înregistrează o creștere a consumului de alimente ușor alterabile (produse lactate, carne, ouă ș. a.) și o intensificare a activităților la aer liber (picnicuri, grătare, participări la evenimente sportive, scăldatul în lacuri și locuri neautorizate ș. a.), unde controlul condițiilor igienico-sanitare poate fi mai dificil. În acest context, alimentele ușor alterabile sunt adesea păstrate în condiții mai puțin

sigure, favorizând dezvoltarea agenților patogeni și, corespunzător creșterea riscului de toxiinfecții alimentare și creșterea incidenței BDA. Scăderea ponderii cazurilor în trimestrul IV ar putea fi asociată cu reducerea temperaturilor ambientale, care limitează dezvoltarea microorganismelor, precum și cu o posibilă creștere a conformării la măsurile de prevenție și control.

Analiza comparativă a distribuției agenților patogeni izolați în perioada 2019 – 2024 evidențiază o tendință de creștere a numărului de tulpini izolate și a diversității etiologice, în special începând cu anul 2021, cu valori maxime înregistrate frecvent în trimestrele II și III (fig. 3.27).

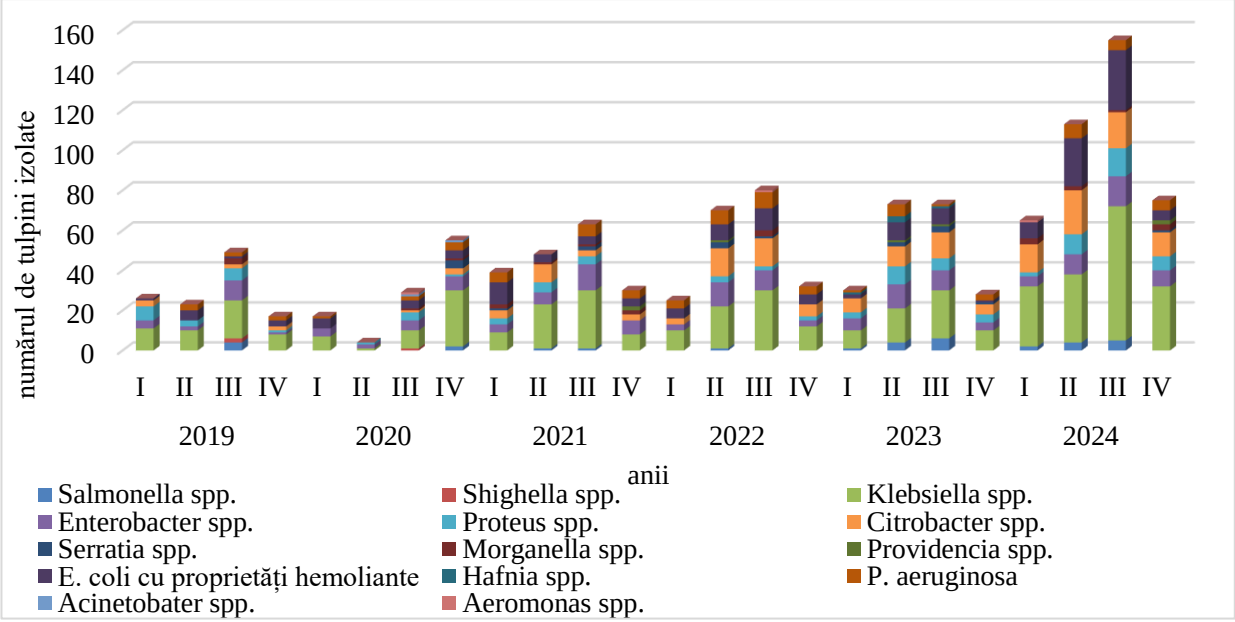


Figura 3.27. Distribuția agenților patogeni izolați în perioada de studiu în dependență de trimestru

Pe parcursul perioadei analizate, genul *Klebsiella* a fost principalul agent patogen identificat, indiferent de anul sau trimestrul analizat. Distribuția agenților patogeni izolați prezintă un caracter sezonier, în concordanță cu datele epidemiologice care evidențiază fluctuații semnificative pe parcursul anului [62].

Comparativ cu perioada 2019 – 2020, anii 2021 – 2024 s-au caracterizat printr-o diversitate mai mare a agenților patogeni identificați și a numărului de tulpini izolate, în special în sezonul cald (trimestrele II și III). Datele obținute evidențiază o intensificare a diversității etiologice și a circulației patogeni în perioada 2021 – 2024, subliniind importanța monitorizării continue în special în sezonul cald.

Pentru identificarea categoriilor populaționale cu vulnerabilitate crescută s-a analizat distribuția anuală a ponderii cazurilor de BDA pe grupe de vârstă – copii/adolescenți și adulți. Analiza ponderii cazurilor pe grupe de vârstă și pe ani reprezintă un element esențial în înțelegerea

distribuției epidemiologice a BDA și în fundamentarea intervențiilor de sănătate publică. În același timp, analiza pe ani oferă posibilitatea evidențierii tendințelor temporale, a eventualelor creșteri sau scăderi ale incidenței și a impactului măsurilor de prevenție implementate. Datele obținute evidențiază variații importante ale ponderii cazurilor de BDA în funcție de grupele de vârstă și de an. În perioada 2019 – 2020 se observă valori relativ reduse, cu o predominanță a copiilor și adolescenților în 2019 (15,09%), urmată de o scădere semnificativă în 2020 (7,67%), concomitent cu o ușoară creștere în rândul adulților (9,04%) (fig. 3.28).

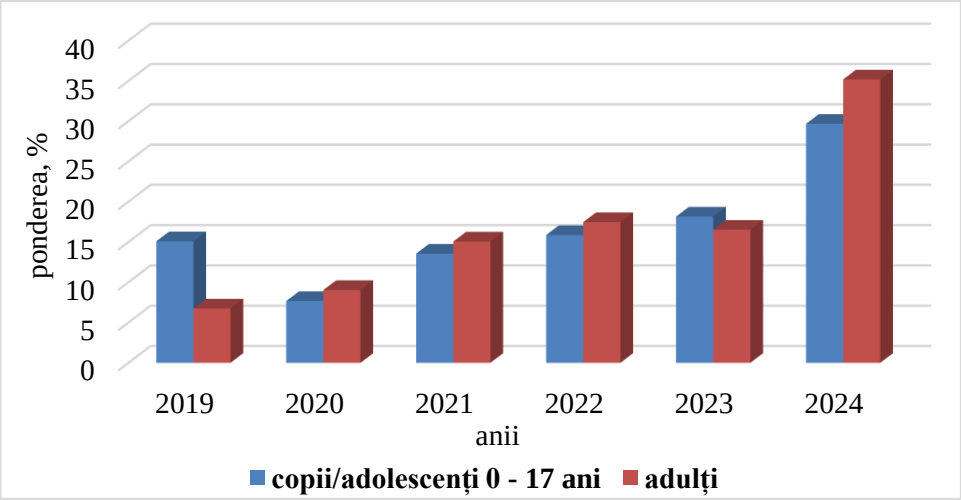


Figura 3.28. Distribuția anuală a ponderii cazurilor de BDA pe grupe de vârstă

Începând cu anul 2021, se constată o creștere evidentă a ponderii cazurilor în ambele grupe de vârstă, mai pronunțată la adulți (15,06%) comparativ cu copii/adolescenți (13,55%). Tendința ascendentă continuă în 2022, când valorile ating 15,86% la copii/adolescenți și 17,47% la adulți, sugerând o intensificare a circulației agenților patogeni. În 2023, se observă o ușoară inversare a raportului, cu o pondere mai mare la copii și adolescenți (18,16%) față de adulți (16,51%), ceea ce poate indica o afectare mai accentuată a grupelor tinere. Anul 2024 se evidențiază printr-o creștere semnificativă în ambele categorii, atingând cele mai înalte valori din perioada analizată – 29,67% la copii/adolescenți și 35,18% la adulți. Prin urmare, analiza relevă o tendință generală de creștere a ponderii cazurilor în timp, cu fluctuații între grupele de vârstă. Adulții tind să prezinte valori mai ridicate în ultimii ani, ceea ce poate indica o expunere crescută sau o modificare a factorilor de risc, în timp ce copiii și adolescenții rămân o categorie constant vulnerabilă. Aceste rezultate subliniază necesitatea unor măsuri diferențiate de prevenție și control, adaptate specific fiecărei grupe de vârstă. În Republica Moldova ponderea copiilor/adolescenților 0 – 17 ani (malul drept) în structura morbidității prin BDA pe perioada 2019 – 2024 a înregistrat valori oscilatorii, dar menținându-se la un nivel relativ ridicat: în a.2024 a constituit 62,6%, a.2023 – 60,6%, a.2022 – 67,8%, a.2021 – 64,4%, a.2020 – 62,5%, a.2019 – 59,6% [20, 26, 27, 28]. Cea mai scăzută

valoare a fost înregistrată în anul 2019 (59,6%), după care se observă o creștere a valorii cu maxima înregistrată în anul 2022 (67,8%). În anul 2023 s-a înregistrat o scădere ușoară până la 60,6%, urmată de o creștere până la 62,6% în 2024. Incidența ridicată a BDA la această grupă de vârstă evidențiază vulnerabilitatea sporită a copiilor și adolescenților, determinată de particularitățile de vârstă, comportamente igienice necorespunzătoare și expunerea frecventă la medii colective, ca grădinițe, școli.

Grupa de vârstă adultă a fost cea mai frecvent afectată pe întreaga perioadă de studiu, majoritatea agenților patogeni fiind izolați predominant sau exclusiv din această grupă de vârstă. Cu toate acestea, distribuția unor agenți patogeni a variat și în funcție de an și trimestru în rândul copiilor/adolescenților. Astfel, *Salmonella* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Aeromonas* spp. și *P. aeruginosa* au înregistrat în anumite trimestre o prevalență ridicată sau exclusivă în această grupă de vârstă [22, 41].

Pentru a evidenția cele mai afectate grupe de vârstă și a identifica perioadele în care numărul cazurilor a înregistrat creșteri semnificative, a fost efectuată analiza distribuției tulpinilor în funcție de an, trimestru și grupă de vârstă (fig. 3.29).

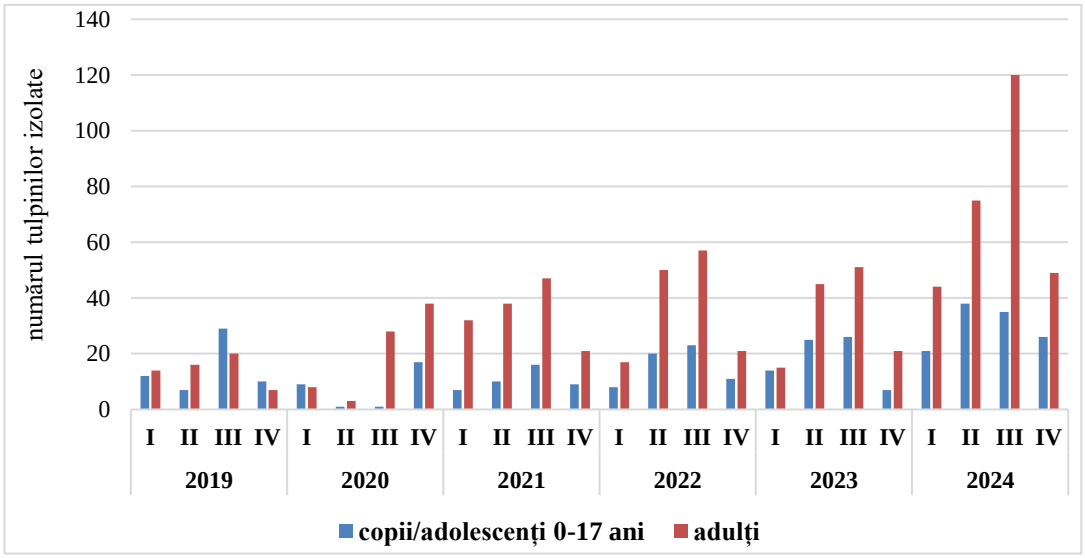


Figura 3.29. Distribuția anuală a tulpinilor izolate pe trimestre și pe grupe de vârstă

Analiza distribuției anuale a tulpinilor izolate pe trimestre și pe grupe de vârstă evidențiază o creștere generală a numărului de tulpini izolate în perioada 2019 – 2024, mai accentuată la adulți decât la copii și adolescenți. După valori relativ reduse în 2019 – 2020, numărul tulpinilor izolate crește constant, atingând niveluri maxime în 2024. Cel mai mare număr de tulpini izolate a fost înregistrat la adulți în trimestrul III al anului 2024 (120 tulpini), în timp ce la copii/adolescenți valorile maxime au variat între 35 – 38 tulpini. În toate perioadele analizate, adulții sunt categoria cea mai afectată.

Pentru a evidenția dinamica sezonieră a BDA și pentru a optimiza măsurile de prevenție și control s-a analizat distribuția lunară a tulpinilor pozitive izolate pe perioada de studiu 2011 – 2024. Aceasta permite identificarea perioadelor de vârf în care agenții patogeni sunt mai frecvent implicați, oferind indicii valoroase despre factorii de mediu, comportamentali sau epidemiologici care influențează transmiterea. O astfel de analiză evidențiază variațiile lunare ale circulației agenților patogeni și contribuie la detectarea perioadelor de risc crescut și la adaptarea strategiilor de intervenție pentru limitarea răspândirii BDA. Datele obținute evidențiază o variație sezonieră clară a ponderii tulpinilor pozitive izolate pe parcursul anului (fig. 3.30).

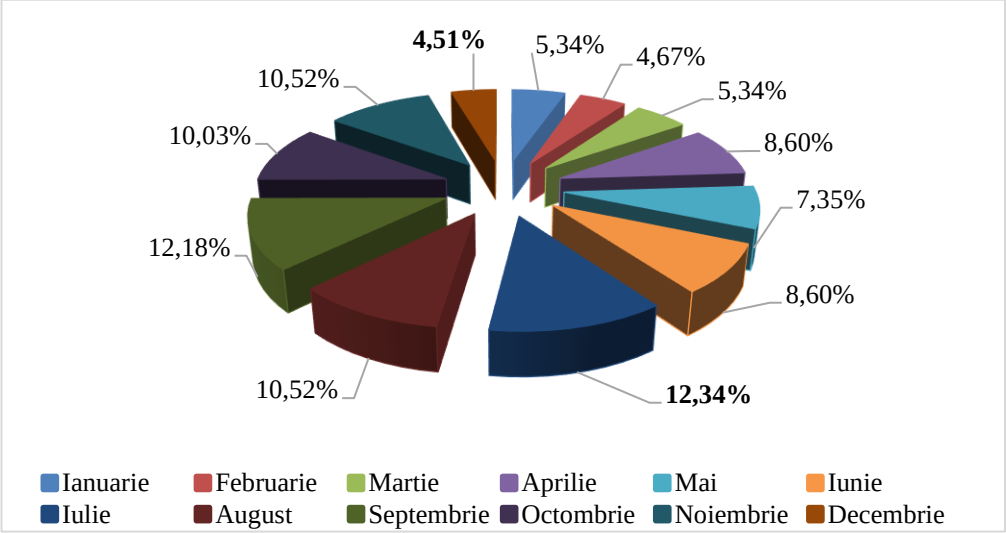


Figura 3.30. Distribuția lunară a tulpinilor pozitive izolate pe perioada de studiu

Cea mai scăzută pondere a tulpinilor pozitive izolate a fost înregistrată în sezonul rece, în lunile decembrie (4,51%), februarie (4,67%) și ianuarie/martie (5,34%). Începând cu luna aprilie se observă o creștere progresivă (8,60%), care continuă în lunile de primăvară și început de vară. Valori ridicate au fost înregistrat în lunile de vară și început de toamnă, în special în iulie (12,34%) și septembrie (12,18%), urmate de august și noiembrie (10,52%, fiecare) și octombrie (10,03%). Către sfârșitul anului se înregistrează o scădere a ponderii tulpinilor pozitive izolate.

Pentru formularea unor concluzii corecte privind distribuția lunară a tulpinilor pozitive izolate s-a analizat suplimentar ponderea probelor parvenite în laborator pe întreaga perioadă de studiu. Datelor obținute evidențiază o tendință clară de creștere a numărului de probe în lunile de primăvară și vară, începând cu aprilie (9,11%) și atingând un vârf în iulie (11,49%) (fig. 3.31). După această lună, ponderea rămâne ridicată în continuare în septembrie (10,97%) și octombrie (10,26%), semnalând o activitate susținută în sezonul cald și începutul toamnei. Lunile reci, precum ianuarie (6,74%), februarie (5,97%) și decembrie (5,20%), înregistrează cele mai scăzute valori, indicând o reducere a numărului de probe parvenite pentru analiză.

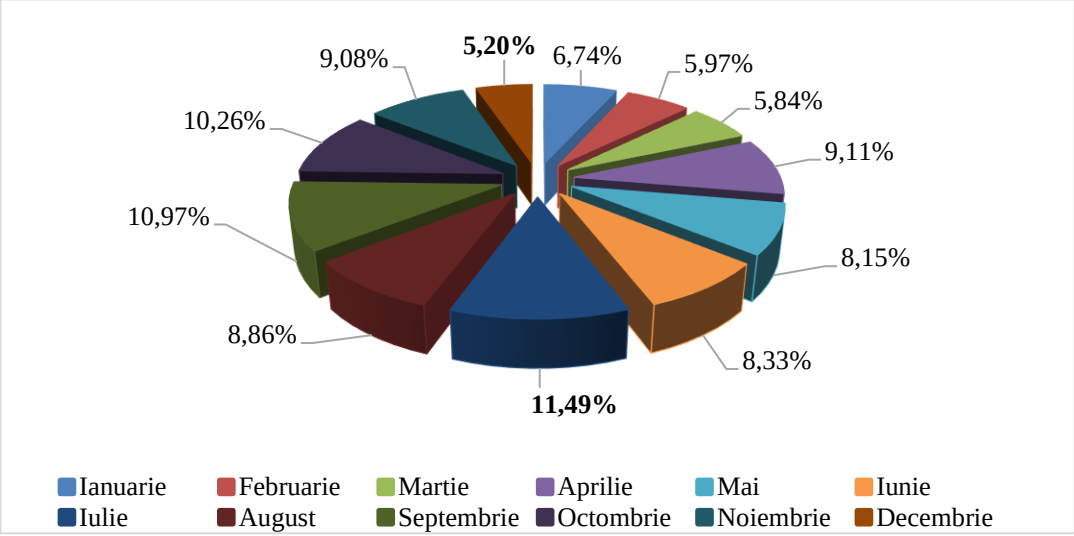


Figura 3.31. Distribuția lunară a probelor parvenite în laborator pe perioada de studiu

Variațiile lunare sugerează o corelare cu factorii sezonieri care influențează frecvența probelor parvenite în laborator și, implicit, posibilitatea de izolare a tulpinilor patogene. Această abordare a permis corelarea numărului de tulpini pozitive cu volumul total al probelor investigate, evitând astfel supraestimarea dinamicii tulpinilor identificate. Datele analizate au arătat că, circulația agenților patogeni ai BDA prezintă variații sezoniere și depinde de numărul de probe recepționate în laborator. Cele mai multe probe au parvenit în lunile aprilie-noiembrie, numărul variind între 359 (mai) și 506 (iulie). Numărul tulpinilor pozitive izolate a fost cel mai mare anume în aceste luni și a variat între 88 (mai) și 148 (iulie). Cele mai puține probe au parvenit în lunile reci ale anului – decembrie-martie, numărul variind între 229 (decembrie) și 297 (ianuarie). Numărul tulpinilor izolate la fel a fost cel mai scăzut anume în aceste luni, variind între 54 (decembrie) și 64 (ianuarie, martie). A fost stabilită o corelație semnificativă pozitivă între numărul de probe izolate și numărul total de probe recepționate lunar ($r=0,96$; $p\leq0,000001$) (fig. 3.32). Așadar, se observă variația sezonieră evidentă, cu un grad mult mai mare de infectare în perioada caldă a anului.

Prin raportarea probelor pozitive la totalul probelor examinate, s-a obținut o imagine mai fidelă a dinamicii reale a circulației agenților patogeni, evidențiindu-se perioadele cu risc crescut și intensitatea acestora. Analiza datelor obținute constată o predominanță a cazurilor în sezonul cald, posibil corelată cu factori precum temperaturile ridicate, condițiile de igienă și consumul alimentar, care favorizează transmiterea agenților patogeni implicați în BDA. Această analiză contribuie la o evaluare mai riguroasă a distribuției sezoniere și la fundamentarea unor măsuri adecvate de supraveghere și control.

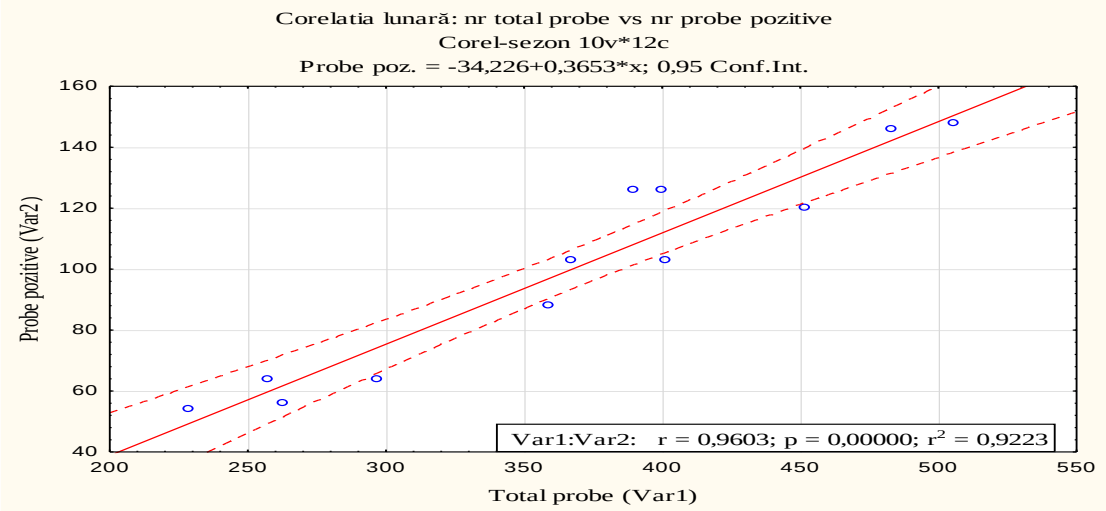


Figura 3.32. Analiza corelațională a numărului de probe pozitive și numărul total de probe recepționate lunar

Un indicator esențial pentru evaluarea corectă a dinamicii circulației agenților patogeni este calcularea ponderii tulpinilor pozitive din numărul total de probe parvenite în laborator, pe luni. Spre deosebire de valorile absolute, această abordare permite normalizarea datelor în raport cu volumul de testare, făcând posibilă compararea obiectivă între diferite perioade. Astfel, se reduce influența variațiilor în numărul de probe analizate și se evită interpretările eronate generate de intensificarea sau reducerea activității de testare. În consecință, ponderea tulpinilor pozitive oferă o imagine mai fidelă asupra evoluției reale a circulației agentului patogen și contribuie la identificarea timpurie a eventualelor tendințe de creștere sau scădere. Analiza datelor obținute pe perioada de studiu evidențiază variații sezoniere independente de volumul probelor parvenite în laborator (fig. 3.33).

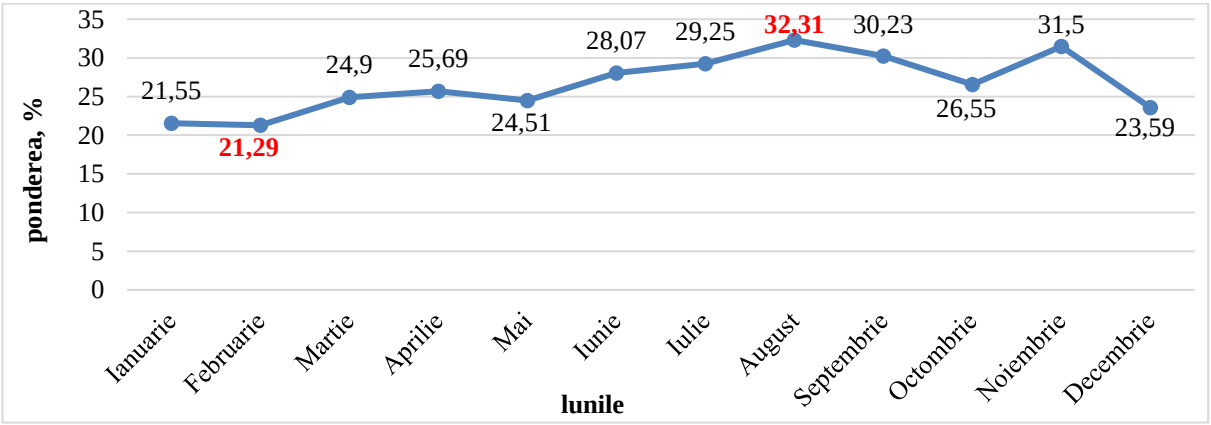


Figura 3.33. Dinamica lunară a ponderii tulpinilor pozitive izolate pe perioada de studiu

În primele luni (ianuarie–februarie), valorile au fost relativ scăzute, de aproximativ 21%. Începând cu luna martie, se observă o tendință de creștere, cu atingerea unui prim nivel mai ridicat în aprilie (25,69%). Creșterea continuă în perioada de vară, atingând valori maxime în lunile iulie

(29,25%) și august (32,31%), ceea ce sugerează o intensificare a circulației agentului patogen. Ulterior, în luna septembrie se menține o valoare relativ ridicată (30,23%), urmată de o scădere în octombrie (26,55%). În luna noiembrie se înregistrează din nou o creștere semnificativă (31,5%), după care rata scade în decembrie la 23,59%.

Astfel, conform datelor obținute creșterea ponderii tulpinilor pozitive în lunile de vară și în noiembrie sugerează o intensificare reală a circulației agentului patogen, și nu doar un efect al creșterii numărului de probe analizate.

Dinamica circulației tulpinilor pozitive izolate în perioada de studiu a evidențiat și variații anuale ale indicelui de circulație, cu succesiunea unor perioade în care valorile au fost mai ridicate și perioade de scădere, ceea ce indică modificări temporale ale intensității circulației agenților etiologici analizați (fig. 3.34).

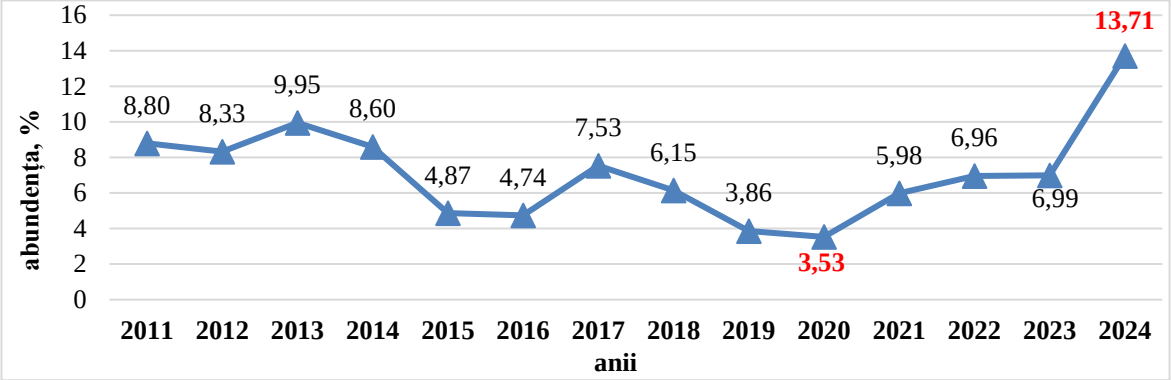


Figura 3.34. Dinamica circulației agenților etiologici analizați pe perioada de studiu în IMSP AMT Buiucani

Majoritatea agenților etiologici analizați pe perioada de studiu au fost izolați anual. Analiza valorilor indicelui de circulație evidențiază o evoluție neuniformă pe parcursul perioadei de studiu, cu fluctuații semnificative de la un an la altul. În intervalul anilor 2011 – 2014 au fost înregistrate valori relativ ridicate și stabile ale circulației – 8,8% în a.2011, 8,33% în a.2012 și 9,95% în 2013. În anii 2015 și 2016 se înregistrează o scădere pronunțată a indicelui (4,87% și respectiv 4,74%), ceea ce indică o scădere temporară a intensității circulației agenților etiologici analizați, comparativ cu anii anteriori. În perioada 2017 – 2018 se constată o creștere moderată a indicelui de circulație (7,53% și 6,15%), însă fără atingerea valorilor înregistrate în anii anteriori, iar în anii 2019 – 2020 au fost înregistrate cele mai scăzute valori ale indicelui pentru întreaga perioadă de studiu – 3,86% și respectiv 3,53%, indicând un nivel minim al circulației agenților etiologici studiați. Această situație se explică, cel mai probabil, prin intensificarea măsurilor sanitaro-epidemiologice adoptate și implementate de autoritățile din Republica Moldova în această perioadă în instituții și transportul public, au fost utilizate diverse soluții dezinfectante, iar respectarea regulilor de igienă personală este condiția sigură de evitare a îmbolnăviri. Plus la

aceasta au fost înăsprite cerințele față de păstrarea și pregătirea alimentelor, introduse norme specifice de igienă pentru produsele alimentare de origine animală și sporite controalele efectuate de autorități în localuri, grădinițe, școli, etc. [24, 25, 114]. Începând cu 2021 se observă o creștere treptată a indicelui de circulație, cu valori cuprinse între 5,98% și 6,99% (2023), atingând în 2024 un maxim de 13,71%, semnificativ mai ridicat ca în anii precedenți. Această creștere semnificativă poate fi explicată prin faptul că după 2020 – 2022 măsurile de control și igienă strictă au fost treptat abandonate, ceea ce a favorizat creșterea expunerii populației la agenți enterici prin alimente, apă și contact interpersonal. Instituțiile educaționale, unitățile de alimentație publică, a evenimentelor colective au revenit la normal și a crescut riscul de transmitere a agenților etiologici ai BDA.

În Republica Moldova incidența morbidității sumare prin BDA (malul drept) în perioada 2011 – 2024 a prezentat fluctuații semnificative. În anul 2011 incidența a constituit 517,1 cazuri la 100 mii populație, a.2012 – 521,3, a.2013 – 447,6, a.2014 – 486,8, a.2015 – 463,6, a.2016 – 424,5, a.2017 – 464,4, a.2018 – 467,5, a.2019 – 509,4, a.2020 – 113,5, 2021 – 170,1, a.2022 – 450,6, a.2023 – 459,6 și în a.2024 – 479,6 cazuri la 100 mii populație [1, 2, 7, 8, 9, 10, 19, 25, 26, 27, 28, 32]. Așadar, în anii 2011 și 2012 incidența a înregistrat valori apropiate de 571,1 și respectiv 521,3 cazuri la 100 mii populație. În perioada 2013 – 2018 s-au înregistrat variații moderate, cu valori cuprinse 424,5 și 486,8 cazuri la 100 mii populație. În anul 2019 incidența a crescut până la 509,4 cazuri la 100 mii populație, iar în anii 2020 – 2021 au fost înregistrate cele mai scăzute valori – 113,5 și, respectiv 170,1 cazuri la 100 mii populație. Începând cu anul 2022 incidența a înregistrat valori ridicate și în creștere – 450,6 cazuri la 100 mii populație în 2022, 459,6 – în 2023 și 479,6 cazuri la 100 mii populație în 2024.

Indicii morbidității sumare prin BDA, inclusiv raioanele de Est, la fel a prezentat variații semnificative. În anul 2012 indicii morbidității au constituit 552,68 cazuri la 100 mii populație, a.2013 – 480,15, a.2014 – 519,7, a.2015 – 500,2, a.2016 – 470,2, a.2017 – 516,4, a.2018 – 467,5, a.2019 – 559,1, a.2020 – 144,2, a.2021 – 203,6, a.2022 – 490,5, a.2023 – 491,9 și a.2024 – 495,9 cazuri la 100 mii populație [2, 7, 8, 9, 10, 20, 26, 27, 28, 29, 33].

Analiza incidenței morbidității sumare prin BDA în Republica Moldova, în perioada 2011 – 2024 evidențiază variații semnificative atât pe malul drept, cât și în raioanele de Est. În majoritatea anilor analizați, incidența s-a menținut la un nivel ridicat, cu o scădere accentuată în anii 2020 – 2021 și de o creștere constantă începând cu anul 2022. Prin urmare, pentru diminuarea transmiterii agenților patogeni, responsabili de BDA este esențială consolidarea măsurilor de prevenire primară, precum spălarea corectă a mâinilor, utilizarea apei potabile sigure, prepararea și păstrarea corespunzătoare a alimentelor, dezinfectarea suprafețelor, precum și supravegherea sanitar-epidemiologică eficientă și educația sanitară a populației.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. În perioada 2011–2024, în baza investigării a 14 335 probe clinice prelevate de la pacienți cu boli diareice acute în cadrul IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău, au fost izolate 2976 tulpini bacteriene și identificați 14 agenți bacterieni implicați în etiologia BDA, ceea ce confirmă caracterul eterogen și complex al structurii etiologice a acestor infecții.

2. Analiza structurii taxonomice și etiologice a evidențiat predominanța microorganismelor condiționat patogene (94,9%), cu dominanța genului *Klebsiella* spp., urmat de *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. și *Enterobacter* spp., în timp ce agenții patogeni *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. au avut o pondere redusă, dar constantă, confirmând modificarea spectrului etiologic al bolilor diareice acute și rolul crescând al florei oportuniste.

3. Dintre agenții patogeni identificați, genul *Salmonella* a predominat net asupra genului *Shigella*, fiind reprezentat în special de serotipurile *S.* Enteritidis și *S.* Typhimurium, în timp ce distribuția tulpinilor de *Shigella* a avut caracter sporadic și neuniform pe perioada investigată.

4. Caracterizarea particularităților morfo-culturale ale agenților bacterieni identificați a confirmat valoarea acestora în identificarea microbiologică și diferențierea microorganismelor implicate în etiologia bolilor diareice acute.

5. Analiza distribuției agenților patogeni în funcție de vârsta pacienților a evidențiat predominanța cazurilor pozitive la populația adultă, menținându-se însă un spectru etiologic comparabil între grupele de vârstă, cu dominanța constantă a genului *Klebsiella*.

6. Evaluarea dinamicii circulației agenților etiologici a demonstrat existența unor variații temporale și sezoniere semnificative, caracterizate prin creșterea incidenței în trimestrele calde ale anului și intensificarea circulației agenților patogeni în perioada 2021–2024, ceea ce confirmă influența factorilor sezonieri și necesitatea supravegherii microbiologice continue.

7. Analiza evoluției indicelui de circulație a evidențiat un caracter neuniform al răspândirii agenților implicați în BDA, cu reducerea circulației în perioada 2015–2020 și reluarea tendinței ascendente începând cu anul 2021, atingând valori maxime în anul 2024, fapt ce indică modificări ale procesului epidemiologic și necesitatea monitorizării continue a structurii etiologice a acestor infecții.

4. AGENȚII PATOGENI IMPLICAȚI ÎN BOLILE DIAREICE ACUTE ȘI SENSIBILITATEA LOR LA ANTIBIOTICE

Rezistența la antimicrobiene constituie o amenințare în creștere la nivel global, iar utilizarea irațională a antibioticelor este principalul factor care favorizează apariția și răspândirea noilor mecanisme de rezistență. Utilizarea extensivă a mai multor clase de antibiotice a dus la apariția și consolidarea rezistenței multiple, un fenomen tot mai frecvent observat în practica clinică actuală. În acest context, pe parcursul perioadei de studiu, enterobacteriile izolate au manifestat grade variate de rezistență la antimicrobiene, evidențiind importanța realizării sistematice a antibiogramei, esențială pentru optimizarea terapiei antimicrobiene și pentru creșterea eficienței tratamentului.

Având în vedere nivelul ridicat de morbiditate și potențialul letal al acestor infecții, impactul asupra sănătății publice este semnificativ, cu implicații directe asupra funcționării sistemului sanitar și asupra economiei naționale. În acest sens, un rol esențial îl au programele de educare și informare a populației privind măsurile de prevenție a BDA și necesitatea adresării timpurii la serviciile medicale. Implementarea acestor măsuri poate contribui substanțial la reducerea surselor de infecție, limitarea transmiterii și prevenirea apariției unor noi focare.

Sensibilitatea la antimicrobiene a agenților patogeni care provoacă BDA reprezintă un aspect esențial în stabilirea tratamentului eficient și în prevenirea eșecurilor terapeutice. Testele de sensibilitate la antibiotice (antibiogramele) furnizează informații privind susceptibilitatea bacteriilor la diferite clase de antimicrobiene, ghidând astfel alegerea terapiei adecvate și contribuind la raționalizarea utilizării antibioticelor [180]. Rezistența la preparatele antimicrobiene reprezintă o enormă criză globală în sănătatea publică și una dintre cele mai grave amenințări cu care se confruntă oamenii astăzi. Medicina modernă a determinat evoluția suplimentară a rezistenței antimicrobiene prin consumul excesiv de antibiotice [3]. Eficacitatea tratamentului antibiotic în infecțiile bacteriene gastrointestinale depinde în mod direct de sensibilitatea microorganismelor la agenții antimicrobieni utilizați. În contextul în care rezistența bacteriană la antibiotice a devenit o preocupare majoră de sănătate publică, monitorizarea sensibilității bacteriene este esențială pentru ghidarea terapiei empirice și pentru prevenirea apariției și răspândirii rezistenței antimicrobiene [153]. Evaluarea de rutină a profilului de sensibilitate a bacteriilor implicate în BDA este necesară pentru a ghida deciziile terapeutice, a limita utilizarea inadecvată a antibioticelor și a reduce evoluția spre rezistență antimicrobiană. Testele de sensibilitate efectuate asupra bacteriilor intestinale au demonstrat variații notabile ale susceptibilității la diferite clase de antibiotice, ceea ce afectează eficacitatea terapiei empirice în cazurile de BDA [21, 23]. Aceste rezultate subliniază importanța testării periodice a profilului de

sensibilitate bacteriană, deoarece rezistența microorganismelor enterice la antibiotice frecvent utilizate poate reduce semnificativ opțiunile terapeutice și poate complica managementul clinic al pacienților cu boli diareice acute.

Antibiograma este definită ca tehnică de evaluare a sensibilității bacteriene la antibiotice, practicată în mod obligatoriu pentru agenții patogeni, dar în situații clinice reale se testează inclusiv și agenții condiționat patogeni, oportuniști pentru ghidarea terapiei. Testarea sensibilității microorganismelor la antibiotice este o etapă importantă a oricărui examen bacteriologic pozitiv în care s-a izolat şi identificat o tulpină bacteriană relevantă clinic, etapă în care se va stabili dacă aceasta este sensibilă, intermediar sensibilă sau rezistentă la antibioticele testate. Antibioticograma se efectuează conform standardului EUCAST, care stabilește lista antibioticelor recomandate pentru testare [77-82]. EUCAST publică anual documentul EUCAST Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters – unde sunt incluse antibioticele reprezentative pentru diferite grupe bacteriene.

4.1. Agenții patogeni și condiționat patogeni care provoacă boli diareice acute și sensibilitatea lor la antimicrobiene

Pentru agenții patogeni (*Salmonella* spp. și *Shigella* spp.) și condiționat patogeni (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. și *Hafnia* spp.), implicați în etiologia BDA testarea sensibilității antimicrobiene a fost realizată în perioada 2019–2024, la antibiotice reprezentative, conform recomandărilor EUCAST: ampicilină, amoxicilină/acid clavulanic, piperacilină/tazobactam, cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacină, gentamicină, ciprofloxacină, levofloxacină și trimetoprim/sulfametoxazol [77 - 82].

Profilul de sensibilitate al agenților patogeni *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. a fost evaluat prin testare *in vitro* față de principalele clase de antibiotice utilizați în tratamentul infecțiilor cauzate de aceste genuri (Anexa 2). Dintre antibioticele testate, tulpinile de *Salmonella* spp. au prezentat o sensibilitate crescută la piperacilină/tazobactam, cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă, ertapenem, meropenem, trimetoprim/sulfametoxazole, imipenem, ciprofloxacină, levofloxacină, amoxicilină/acid clavulanic și ampicilină (tab. 4.1).

În ceea ce privește profilul de rezistență, cele mai ridicate niveluri au fost observate pentru amikacină și gentamicină, ambele înregistrând un procent de rezistență de 70,9%, urmate de ampicilină – 32,3% și amoxicilină/acid clavulanic – 19,4%. Rezistențe mai scăzute au fost raportate pentru ciprofloxacină și levofloxacină (câte 9,7%), imipenem (6,5%) și trimetoprim/sulfametoxazole (3,3%).

Tabelul 4.1. Sensibilitatea tulpinilor de *Salmonella* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	31	21	67,7	-	-	10	32,3
2	Amoxacilină/acid clavulanic	31	25	80,6	-	-	6	19,4
3	Piperacilină/tazobactam	31	31	100	-	-	-	-
4	Cefotaximă	31	31	100	-	-	-	-
5	Ceftazidimă	31	31	100	-	-	-	-
6	Cefepimă	31	31	100	-	-	-	-
7	Ertapenem	31	31	100	-	-	-	-
8	Imipenem	31	29	93,5	2	6,5	-	-
9	Meropenem	31	31	100	-	-	-	-
10	Amikacină	31	9	29,1	-	-	22	70,9
11	Gentamicină	31	9	29,1	-	-	22	70,9
12	Ciprofloxacină	31	28	90,3	1	3,2	2	6,5
13	Levofloxacină	31	28	90,3	1	3,2	2	6,5
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	31	30	96,7	-	-	1	3,3

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Rezultatele obținute evidențiază un profil favorabil de sensibilitate antibiotică pentru tulpinile de *Salmonella* spp., cu eficiență maximă (100%) înregistrată pentru mai multe clase de antibiotice cu spectru larg, inclusiv β-lactaminele de generație avansată (cefepimă, ceftazidimă, cefotaximă), carbapenemele (ertapenem, meropenem), precum și pentru piperacilină/tazobactam. Aceste date susțin utilizarea acestor antibiotice ca opțiuni de primă linie în tratamentul infecțiilor sistemice severe cauzate de *Salmonella* spp., în special în contexte clinice unde se impune inițierea terapiei empirice. Fluorochinolonele (ciprofloxacină și levofloxacină) au prezentat o sensibilitate înaltă (90,3%), cu un procent scăzut de rezistență (6,5%), ceea ce le recomandă în continuare ca agenți eficienți, mai ales în tratamentul cazurilor necomplicate sau ambulatorii. De asemenea, trimetoprim/sulfametoxazolul a înregistrat un nivel de sensibilitate foarte bun (96,7%), rămânând o alternativă valoroasă în contextul rezistenței crescânde la alte clase antimicrobiene. În schimb, s-au înregistrat niveluri ridicate de rezistență pentru aminoglicozide, în special pentru amikacină și gentamicină, fiecare cu o rată de rezistență de 70,9%. În ultimii ani, s-a constatat că, deși anumite tulpini de *Salmonella* spp. prezintă sensibilitate *in vitro* la aminoglicozide, tratamentul cu antibiotice din această clasă s-a dovedit clinic ineficient. Din acest motiv, în unele contexte, aceste tulpini sunt considerate rezistente din punct de vedere terapeutic, chiar dacă rezultatele testelor de sensibilitate le indică drept sensibile [50, 51, 61, 201]. Rezistența moderată observată la ampicilină (32,3%) și amoxicilină/acid clavulanic (19,4%) atrage atenția asupra reducerii eficienței β-lactaminelor clasice în tratamentul infecțiilor enterice.

În cazul tulpinilor de *Shigella* spp., deși numărul izolat a fost redus (n=3), s-a remarcat o rezistență completă (100%) la ampicilină și trimetoprim/sulfametoxazole, antibiotice frecvent utilizate în tratamentul infecțiilor shigelozice (tab. 4.2). De asemenea, două dintre cele trei tulpini au fost rezistente la amoxicilină/acid clavulanic (66,6%).

Tabelul 4.2. Sensibilitatea tulpinilor de *Shigella* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	3	-	-	-	-	3	100
2	Amoxacilină/acid clavulanic	3	1	33,4	-	-	2	66,6
3	Piperacilină/tazobactam	3	3	100	-	-	-	-
4	Cefotaximă	3	3	100	-	-	-	-
5	Ceftazidimă	3	3	100	-	-	-	-
6	Cefepimă	3	3	100	-	-	-	-
7	Ertapenem	3	3	100	-	-	-	-
8	Imipenem	3	3	100	-	-	-	-
9	Meropenem	3	3	100	-	-	-	-
10	Amikacină	3	3	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	3	3	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	3	3	100	-	-	-	-
13	Levofloxacină	3	3	100	-	-	-	-
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	3	-	-	-	-	3	100

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Rezultatele obținute au evidențiat un profil de rezistență completă și ridicată a tulpinilor de *Shigella* spp. la antibioticele utilizate frecvent în tratamentul shigelozei, constatând o reducere a eficacității lor.

Rezultatele obținute pe perioada de studiu a evidențiat diferențe semnificative în profilul de sensibilitate antimicrobiană al agenților patogeni *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. Tulpinile de *Salmonella* spp. au demonstrat, în general, un nivel favorabil de sensibilitate la majoritatea antibioticelor cu spectru larg, în special la cefalosporinele de generație avansată, carbapeneme și piperacilin/tazobactam, ceea ce susține utilizarea acestora în tratamentul infecțiilor sistemice severe. În contrast, tulpinile de *Shigella* spp. au prezentat un profil de rezistență crescută la antibioticele utilizate frecvent în tratamentul shigelozei, sugerând o diminuare a eficacității unor opțiuni terapeutice uzuale.

Testarea rezistenței agenților condiționat patogeni la preparatele antimicrobiene la fel a prezentat un grad diferit de sensibilitate față de principalele clase de antibiotice utilizați în tratamentul infecțiilor cauzate de aceste genuri (Anexa 2). Rezultatele obținute au evidențiat un profil favorabil de sensibilitate antimicrobiană pentru tulpinile de *Klebsiella* spp. la majoritatea antibioticele testate și un nivel de rezistență la unele aminoglicozide utilizate frecvent (tab. 4.3).

Tabelul 4.3. Sensibilitatea tulpinilor de *Klebsiella* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	457	1	0,22	-	-	456	99,78
2	Amoxacilină/acid clavulanic	457	334	73,09	-	-	123	26,91
3	Piperacilină/tazobactam	457	406	88,84	6	1,31	45	9,85
4	Cefotaximă	457	376	82,28	9	1,97	72	15,75
5	Ceftazidimă	457	383	83,8	11	2,41	63	13,79

6	Cefepimă	457	404	88,4	20	4,38	33	7,22
7	Ertapenem	457	444	97,16	-	-	13	2,84
8	Imipenem	457	447	97,81	-	-	10	2,19
9	Meropenem	457	438	95,84	10	2,19	9	1,97
10	Amikacină	457	448	98,03	2	0,44	7	1,53
11	Gentamicină	457	427	93,44	-	-	30	6,56
12	Ciprofloxacină	457	382	83,59	20	4,38	55	12,03
13	Levofloxacină	457	389	85,12	9	1,97	59	12,91
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	457	397	86,87	-	-	60	13,13

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Cea mai înaltă rezistență a fost înregistrată pentru ampicilină – 99,78% (n=456 tulpini), confirmând rezistența intrinsecă a *Klebsiella* spp. față de acest antibiotic. Un nivel relativ înalt de rezistență a fost observat și pentru amoxicilină/acid clavulanic, unde 123 tulpini (26,91%) au prezentat rezistență. În cazul cefalosporinelor, rezistența a variat între 7,22% și 15,75% (n=72 tulpini) rezistente la cefotaximă, 13,79% (n=63 tulpini) – la ceftazidimă și 7,22% (n=33 tulpini) – la cefepimă. O rezistență moderată a fost observată pentru fluorochinolone – 12,03% (n=55 tulpini) rezistente la ciprofloxacină și 12,91% (n=59 tulpini) – la levofloxacină. Pentru trimetoprim/sulfametoxazole 13,13% (n=60 tulpini) au prezentat rezistență. Un nivel redus de rezistență a fost înregistrat pentru antibioticele din clasa carbapenemelor și aminoglicozidelor – 2,84% rezistente la ertapenem, 2,19% – la imipenem și 1,97% – la meropenem. Pentru aminoglicozide s-au înregistrat 1,53% rezistente la amikacină și 6,56% – la gentamicină.

Rezultatele obținute evidențiază o rezistență foarte înaltă la ampicilină și o rezistență moderată la unele β-lactamine și fluorochinolone, în timp ce carbapenemele și aminoglicozidele își mențin o activitate antimicrobiană înaltă împotriva tulpinilor de *Klebsiella* spp.

În cazul tulpinilor de *Enterobacter* spp. s-a înregistrat o sensibilitate ridicată la majoritatea antimicrobienelor, în special la carbapeneme și aminoglicozide și un nivel înalt de rezistență la unele antimicrobiene frecvent utilizate. Cea mai înaltă rezistență a fost înregistrată pentru ampicilină – 95,09% (n=155 tulpini), un nivel foarte înalt de rezistență a fost înregistrat și pentru amoxicilină/acid clavulanic – 92,64% (n=151 tulpini) (tab. 4.4).

Tabelul 4.4. Sensibilitatea tulpinilor de *Enterobacter* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	163	8	4,91	-	-	155	95,09
2	Amoxacilină/acid clavulanic	163	12	7,36	-	-	151	92,64
3	Piperacilină/tazobactam	163	159	97,55	-	-	4	2,45
4	Cefotaximă	163	143	87,73	4	2,45	16	9,82
5	Ceftazidimă	163	149	91,41	5	3,07	9	5,52
6	Cefepimă	163	149	91,41	5	3,07	9	5,52
7	Ertapenem	163	157	96,32	-	-	6	3,68
8	Imipenem	163	163	100	-	-	-	-
9	Meropenem	163	162	99,39	1	0,61	-	-
10	Amikacină	163	160	98,16	1	0,61	2	1,23

11	Gentamicină	163	158	96,93	-	-	5	3,07
12	Ciprofloxacină	163	148	90,8	2	1,23	13	7,97
13	Levofloxacină	163	148	90,8	-	-	15	9,2
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	163	150	92,02	-	-	13	7,98

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

O rezistență mai redusă a fost înregistrată la cefalosporine – 9,82% la cefotaximă și 5,52% fiecare la ceftazidimă și cefepimă. O rezistență moderată a fost observată pentru fluorochinolone – 7,97% rezistente la ciprofloxacină și 9,2% – la levofloxacină. Pentru trimetoprim/sulfametoxazol la fel s-a înregistrat o rezistență redusă – 7,98%. Un nivel scăzut de rezistență s-a constatat și pentru piperacilină/tazobactam – 2,45%. Pentru carbapeneme rezistența a fost minima – 3,68% au fost rezistente la ertapenem, în timp ce pentru imipenem nu s-a înregistrat nicio tulpină rezistentă, iar la meropenem nu au fost identificate tulpini rezistente (0%).

Rezultatele obținute indică un nivel foarte ridicat de rezistență la ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, în timp ce majoritatea celorlalte antibiotice, în special carbapenemele și aminoglicozidele, își mențin o activitate antimicrobiană înaltă împotriva tulpinilor de *Enterobacter* spp.

Analiza profilului de sensibilitate antimicrobiană al tulpinilor de *Proteus* spp. investigate a evidențiat variații ale nivelului de sensibilitate în funcție de antibioticul testat. Cele mai înalte rate de sensibilitate au fost înregistrate pentru meropenem (96,91%), urmat de amikacină (93,81%), ertapenem (89,69%) și piperacilină/tazobactam (88,66%). Un nivel ridicat de sensibilitate a fost observat pentru gentamicină (86,6%), ciprofloxacină (81,44%) și amoxicilină/acid clavulanic (80,41%) (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Sensibilitatea tulpinilor de *Proteus* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	97	56	57,73	-	-	41	42,27
2	Amoxacilină/acid clavulanic	97	78	80,41	-	-	19	19,59
3	Piperacilină/tazobactam	97	86	88,66	-	-	11	11,34
4	Cefotaximă	97	77	79,38	1	1,03	19	19,59
5	Ceftazidimă	97	77	79,38	6	6,19	14	14,43
6	Cefepimă	97	77	79,38	10	10,31	10	10,31
7	Ertapenem	97	87	89,69	-	-	10	10,31
8	Imipenem	97	50	51,55	43	44,33	4	4,12
9	Meropenem	97	94	96,91	3	3,09	-	-
10	Amikacină	97	91	93,81	-	-	6	6,19
11	Gentamicină	97	84	86,6	-	-	13	13,4
12	Ciprofloxacină	97	79	81,44	6	6,19	12	12,37
13	Levofloxacină	97	75	77,32	10	10,31	12	12,37
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	97	74	76,29	-	-	23	23,71

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Cele mai ridicate niveluri de rezistență la antibioticele testate au fost înregistrate pentru ampicilină (42,27%) și trimetoprim/sulfametoxazole (23,71%), antibiotice utilizate frecvent în

tratamentul infecțiilor enterice. Rezistența moderată a fost observată și pentru amoxicilină/acid clavulanic și cefotaximă (19,59%), precum și pentru ceftazidimă (14,43%), ceea ce sugerează o eficacitate redusă a unor β-lactamine clasice. Fluorochinolonele au prezentat o rezistență limitată, de aproximativ 12%, iar aminoglicozidele au fost afectate parțial, cu 13,4% pentru gentamicină și 6,19% pentru amikacină. Rezistența la carbapeneme a fost minimă sau absentă, semnalând că aceste antibiotice rămân cele mai eficiente opțiuni împotriva acestor tulpini.

Rezultatele obținute arată că profilul de rezistență al tulpinilor de *Proteus* spp. investigate evidențiază rate ridicate de rezistență la antibioticele frecvent utilizate, în special ampicilină și trimetoprim/sulfametoxazole, în timp ce carbapenemele și piperacilină/tazobactam rămân eficiente.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Citrobacter* spp. a evidențiat rate foarte ridicate de sensibilitate pentru majoritatea antibioticelor moderne. Cele mai mari valori au fost înregistrate pentru carbapeneme (ertapenem și imipenem – 100%, meropenem – 99,4%), cefepimă (98,21%), piperacilină/tazobactam (98,81%), amikacină (98,8%) și gentamicină (99,4%), indicând o eficacitate excelentă a acestor antibiotice (tab. 4.6).

Tabelul 4.6. Sensibilitatea tulpinilor de *Citrobacter* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	168	3	1,79	-	-	165	98,21
2	Amoxacilină/acid clavulanic	168	13	7,74	-	-	155	92,26
3	Piperacilină/tazobactam	168	166	98,81	-	-	2	1,19
4	Cefotaximă	168	124	73,81	14	8,33	30	17,86
5	Ceftazidimă	168	156	92,86	8	4,76	4	2,38
6	Cefepimă	168	165	98,21	3	1,79	-	-
7	Ertapenem	168	168	100	-	-	-	-
8	Imipenem	168	168	100	-	-	-	-
9	Meropenem	168	167	99,4	1	0,6	-	-
10	Amikacină	168	166	98,8	1	0,6	1	0,6
11	Gentamicină	168	167	99,4	-	-	1	0,6
12	Ciprofloxacină	168	155	92,26	5	2,98	8	4,76
13	Levofloxacină	168	151	89,88	9	5,36	8	4,76
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	168	162	96,43	-	-	6	3,57

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Un nivel ridicat de sensibilitate au prezentat și ceftazidima și trimetoprim/sulfametoxazol – 92,86% și respectiv 96,43%. Fluorochinolonele au înregistrat sensibilitate ridicată, de 92,26% pentru ciprofloxacină și 89,88% pentru levofloxacină, iar cefotaxima a avut o sensibilitate moderată, de 73,81%.

Rate extrem de ridicate de rezistență la antibioticele testate au fost înregistrate pentru ampicilină (98,21%) și amoxicilină/acid clavulanic (92,26%), indicând o eficacitate scăzută a acestor β-lactamine clasice. Pe când antibioticele cu spectru larg și β-lactaminele de generație

avansată au menținut un nivel foarte scăzut de rezistență – cefepimă (0%), ceftazidimă (2,38%) și cefotaximă (17,86%). Carbapenemele au prezentat rezistență practic inexistentă – ertapenem și imipenem 0% fiecare și foarte scăzută – meropenem (0,6%), subliniind eficacitatea lor ridicată împotriva acestor tulpini. Aminoglicozidele au înregistrat o rezistență foarte scăzută de 0,6% pentru gentamicină și amikacină, iar piperacilină/tazobactam a prezentat o rezistență minimă (1,19%). Fluorochinolonele au înregistrat o rezistență moderată, de 4,76% pentru ciprofloxacină și 4,76% pentru levofloxacină. Trimetoprim/sulfametoxazole a prezentat un nivel scăzut de rezistență de 3,57%.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *Citrobacter* spp. au evidențiat un nivel foarte ridicat de rezistență la β-lactaminele clasice, în special la ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, în schimb, rezistența față de cefalosporinele de generație avansată, carbapeneme, aminoglicozide și piperacilină/tazobactam a rămas foarte redusă sau absentă, demonstrând menținerea eficacității acestor clase de antibiotice.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *E. coli* cu proprietăți hemolizante investigate evidențiază că majoritatea antibioticelor moderne prezintă o eficacitate foarte ridicată. Cele mai mari rate de sensibilitate au fost observate pentru carbapeneme – ertapenem și imipenem (100%) și meropenem (99,38%) – urmate de piperacilină/tazobactam (96,3%), cefepimă (95,06%), ceftazidimă (93,83%) și cefotaximă (90,74%) (tab. 4.7).

Tabelul 4.7. Sensibilitatea tulpinilor de *E. coli* cu proprietăți hemolizante la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	162	103	63,58	-	-	59	36,42
2	Amoxacilină/acid clavulanic	162	142	87,65	-	-	20	12,35
3	Piperacilină/tazobactam	162	156	96,3	-	-	6	3,7
4	Cefotaximă	162	147	90,74	3	1,85	12	7,41
5	Ceftazidimă	162	152	93,83	6	3,7	4	2,47
6	Cefepimă	162	154	95,06	3	1,85	5	3,09
7	Ertapenem	162	162	100	-	-	-	-
8	Imipenem	162	162	100	-	-	-	-
9	Meropenem	162	161	99,38	1	0,62	-	-
10	Amikacină	162	159	98,15	-	-	3	1,85
11	Gentamicină	162	159	98,15	-	-	3	1,85
12	Ciprofloxacină	162	146	90,12	-	-	16	9,88
13	Levofloxacină	162	143	88,27	3	1,85	16	9,88
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	162	142	87,65	-	-	20	12,35

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Aminoglicozidele au prezentat, de asemenea, sensibilitate foarte ridicată, atât pentru amikacină, cât și pentru gentamicină (98,15%). Fluorochinolonele au înregistrat sensibilitate ridicată, de 90,12% pentru ciprofloxacină și 88,27% pentru levofloxacină, iar

trimetoprim/sulfametoxazole a avut o sensibilitate de 87,65%.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *E. coli* cu proprietăți hemolizante analizate prezintă rezistență semnificativă la antibioticele tradiționale, în special ampicilina și amoxicilina/acid clavulanic, în timp ce antibioticele moderne, precum carbapenemele, β-lactaminele de generație avansată, aminoglicozidele și piperacilină/tazobactam, rămân extrem de eficiente.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Morganella* spp. investigate evidențiază că majoritatea antibioticelor moderne și cu spectru larg prezintă eficacitate foarte ridicată. Aminoglicozidele – amikacină și gentamicină – au arătat sensibilitate maximă, de 100% (tab. 4.8).

Tabelul 4.8. Sensibilitatea tulpinilor de *Morganella* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	23	1	4,3	-	-	22	95,7
2	Amoxacilină/acid clavulanic	23	1	4,3	-	-	22	95,7
3	Piperacilină/tazobactam	23	22	95,7	-	-	1	4,3
4	Cefotaximă	23	21	91,3	-	-	2	8,7
5	Ceftazidimă	23	22	95,7	-	-	1	4,3
6	Cefepimă	23	22	95,7	-	-	1	4,3
7	Ertapenem	23	22	95,7	-	-	1	4,3
8	Imipenem	23	19	82,7	3	13,0	1	4,3
9	Meropenem	23	19	82,7	3	13,0	1	4,3
10	Amikacină	23	23	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	23	23	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	23	20	87,0	-	-	3	13,0
13	Levofloxacină	23	20	87,0	1	4,3	2	8,7
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	23	21	91,3	-	-	2	8,7

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Alte antibiotice cu spectru larg și β-lactamine de generație avansată, precum piperacilină/tazobactam, ceftazidimă, cefepimă și ertapenem, au prezentat sensibilitate ridicată de 95,7%, iar cefotaximă și trimetoprim/sulfametoxazole au avut sensibilitate de 91,3%. Fluorochinolonele au înregistrat sensibilitate ușor mai scăzută, de 87% pentru ciprofloxacină și 87% pentru levofloxacină, cu un mic procent de tulpini intermediare și rezistente. Carbapenemele imipenem și meropenem au prezentat sensibilitate de 82,7%, cu un procent de 13% intermediar și 4,3% rezistent, sugerând o ușoară variabilitate în răspunsul bacterian.

Analiza profilului de rezistență a evidențiat rate extrem de ridicate pentru antibioticele tradiționale: ampicilina și amoxicilina/acid clavulanic au prezentat o rezistență de 95,7% fiecare. Pe când antibioticele moderne și cu spectru larg au înregistrat rezistență foarte scăzută: piperacilină/tazobactam, ceftazidimă, cefepimă și ertapenem – 4,3%, iar cefotaximă și trimetoprim/sulfametoxazole – 8,7%. Aminoglicozidele – amikacină și gentamicină – nu au prezentat tulpini rezistente, demonstrând eficacitate maximă. Rezistența la fluorochinolone a fost

moderată, cu 13% pentru ciprofloxacină și 8,7% pentru levofloxacină. Carbapenemele imipenem și meropenem au înregistrat rezistență de 4,3%, în timp ce 13% dintre tulpini au prezentat sensibilitate intermediară, ceea ce indică o ușoară variabilitate în răspunsul bacterian. Aceste date subliniază că antibioticele clasice prezintă risc ridicat de eșec terapeutic, în timp ce antibioticele moderne rămân opțiuni eficiente.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *Morganella* spp. investigate prezintă rezistență extrem de ridicată la antibioticele tradiționale, ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, în timp ce antibioticele moderne, inclusiv aminoglicozidele, piperacilină/tazobactam, β-lactaminele de generație avansată și majoritatea carbapenemelor, rămân foarte eficiente.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Serratia* spp. investigate evidențiază o eficacitate foarte ridicată pentru majoritatea antibioticelor moderne. Sensibilitate maximă (100%) a fost observată pentru piperacilină/tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem și gentamicină, indicând o activitate antimicrobiană excelentă a acestor agenți. β-lactaminele de generație avansată au prezentat, niveluri foarte ridicate de sensibilitate, de 94,4% pentru cefotaximă, ceftazidimă și cefepimă. Amikacina, ciprofloxacina și levofloxacina au demonstrat o sensibilitate similară, de 94,4%. Trimetoprim/sulfametoxazole a înregistrat o sensibilitate bună, de 83,64% (tab. 4.9).

Tabelul 4.9. Sensibilitatea tulpinilor de *Serratia* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	18	8	44,4	-	-	10	55,6
2	Amoxacilină/acid clavulanic	18	11	61,1	-	-	7	38,9
3	Piperacilină/tazobactam	18	18	100	-	-	-	-
4	Cefotaximă	18	17	94,4	-	-	1	5,6
5	Ceftazidimă	18	17	94,4	1	5,6	-	-
6	Cefepimă	18	17	94,4	1	5,6	-	-
7	Ertapenem	18	18	100	-	-	-	-
8	Imipenem	18	18	100	-	-	-	-
9	Meropenem	18	18	100	-	-	-	-
10	Amikacină	18	17	94,4	-	-	1	5,6
11	Gentamicină	18	18	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	18	17	94,4	-	-	1	5,6
13	Levofloxacină	18	17	94,4	-	-	1	5,6
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	18	15	83,64	-	-	3	16,36

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Analiza profilului de rezistență a evidențiat cele mai ridicate rate de rezistență pentru antibioticele clasice. Ampicilina a prezentat o rată de rezistență de 55,6%, iar amoxicilina/acid clavulanic de 38,9%, indicând o eficacitate redusă a acestor β-lactamine tradiționale. Trimetoprim/sulfametoxazol la fel a înregistrat o rezistență scăzută de 16,36%, sugerând o diminuare moderată a eficacității sale. Antibioticele moderne, însă, au prezentat niveluri foarte

scăzute de rezistență. Pentru cefotaximă, amikacină, ciprofloxacină și levofloxacină rezistența a fost de 5,6%, în timp ce pentru ceftazidimă și cefepimă nu au fost identificate tulpini rezistente, fiind raportate doar tulpini cu sensibilitate intermediară (5,6%). Piperacilină/tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem și gentamicină nu au prezentat tulpini rezistente, indicând o eficacitate foarte ridicată a acestor antibiotice împotriva tulpinilor analizate.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *Serratia* spp. analizate prezintă rate crescute de rezistență la antibioticele clasice, în special la ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, în timp ce majoritatea antibioticelor moderne, inclusiv carbapenemele, piperacilină/tazobactam și aminoglicozidele, își mențin o eficacitate foarte ridicată.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Providencia* spp. investigate evidențiază o eficacitate foarte ridicată pentru majoritatea antibioticelor testate. Sensibilitate maximă (100%) a fost observată pentru piperacilină/tazobactam, cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă, carbapeneme (ertapenem, imipenem, meropenem), aminoglicozide (amikacină, gentamicină), fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină), precum și pentru trimetoprim/sulfametoxazole (tab. 4.10).

Tabelul 4.10. Sensibilitatea tulpinilor de *Providencia* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	5	2	40	-	-	3	60
2	Amoxacilină/acid clavulanic	5	4	80	-	-	1	20
3	Piperacilină/tazobactam	5	5	100	-	-	-	-
4	Cefotaximă	5	5	100	-	-	-	-
5	Ceftazidimă	5	5	100	-	-	-	-
6	Cefepimă	5	5	100	-	-	-	-
7	Ertapenem	5	5	100	-	-	-	-
8	Imipenem	5	5	100	-	-	-	-
9	Meropenem	5	5	100	-	-	-	-
10	Amikacină	5	5	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	5	5	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	5	5	100	-	-	-	-
13	Levofloxacină	5	5	100	-	-	-	-
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	5	5	100	-	-	-	-

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Amoxicilina/acid clavulanic la fel a prezentat un nivel foarte ridicat de sensibilitate, de 80%, pe când, ampicilina a demonstrat o sensibilitate mai redusă, de 40%, ceea ce sugerează o eficacitate limitată a acestui antibiotic în raport cu tulpinile analizate. rezultatele indică faptul că majoritatea antibioticelor moderne își mențin o activitate antimicrobiană excelentă împotriva acestor tulpini.

Analiza profilului de rezistență evidențiază cele mai ridicate niveluri de rezistență pentru ampicilină, cu o rată de 60%, indicând o eficacitate limitată a acestui antibiotic, iar

amoxicilina/acid clavulanic a prezentat un nivel mai redus de rezistență, de 20%. Pentru celelalte antibiotice testate – inclusiv piperacilină/tazobactam, cefalosporinele de generație avansată (cefotaximă, ceftazidimă, cefepimă), carbapenemele (ertapenem, imipenem, meropenem), aminoglicozidele (amikacină, gentamicină), fluorochinolonele (ciprofloxacină, levofloxacină) și trimetoprim/sulfametoxazole – nu au fost identificate tulpini rezistente.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *Providencia* spp. investigate prezintă rezistență predominantă la ampicilină și, într-o măsură mai mică, la amoxicilină/acid clavulanic, în timp ce toate celelalte antibiotice testate au demonstrat absența rezistenței.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Hafnia* spp. investigate evidențiază o eficacitate foarte ridicată pentru majoritatea antibioticelor testate. Sensibilitate maximă (100%) a fost observată pentru ampicilină, piperacilină/tazobactam, carbapeneme (ertapenem, imipenem, meropenem), aminoglicozide (amikacină, gentamicină), fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină) și trimetoprim/sulfametoxazole (tab. 4.11). Cefalosporinele de generație avansată au prezentat la fel un nivel ridicat de sensibilitate, de 80% pentru cefotaximă, ceftazidimă și cefepimă, iar amoxicilina/acid clavulanic a înregistrat o sensibilitate mai redusă, de 20%.

Tabelul 4.11. Sensibilitatea tulpinilor de *Hafnia* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ampicilină	5	5	100	-	-	-	-
2	Amoxacilină/acid clavulanic	5	1	20	-	-	4	80
3	Piperacilină/tazobactam	5	5	100	-	-	-	-
4	Cefotaximă	5	4	80	-	-	1	20
5	Ceftazidimă	5	4	80	1	20	-	-
6	Cefepimă	5	4	80	-	-	1	20
7	Ertapenem	5	5	100	-	-	-	-
8	Imipenem	5	5	100	-	-	-	-
9	Meropenem	5	5	100	-	-	-	-
10	Amikacină	5	5	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	5	5	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	5	5	100	-	-	-	-
13	Levofloxacină	5	5	100	-	-	-	-
14	Trimetoprim/sulfametoxazole	5	5	100	-	-	-	-

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Analiza profilului de rezistență evidențiază cel mai ridicat nivel de rezistență pentru amoxicilină/acid clavulanic, cu o rată de 80%, indicând o eficacitate redusă a acestui antibiotic. Cefotaxima și cefepima au prezentat o rezistență mai scăzută de 20%, iar pentru ceftazidimă nu au fost identificate tulpini rezistente, însă 20% dintre tulpini au manifestat sensibilitate intermediară. Pentru majoritatea antibioticelor testate – inclusiv ampicilină, piperacilină/tazobactam, carbapeneme (ertapenem, imipenem, meropenem), aminoglicozide (amikacină, gentamicină),

fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină) și trimetoprim/sulfametoxazole – nu au fost identificate tulpini rezistente. Aceste rezultate indică menținerea unei eficacități ridicate a acestor antibiotice împotriva tulpinilor analizate.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *Hafnia* spp. analizate prezintă un nivel ridicat de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic și rezistență moderată la unele cefalosporine de generație avansată, în timp ce majoritatea antibioticelor moderne, inclusiv piperacilină/tazobactam, carbapenemele, aminoglicozidele și fluorochinolonele, își menține o eficacitate foarte ridicată.

Analiza profilului de rezistență antimicrobiană în perioada 2019 – 2024 a evidențiat diferențe importante între agenții patogeni și cei condiționat patogeni (tab. 4.12).

Tabelul. 4.12. Profilul de rezistența (%) la antimicrobiene a agenților patogeni și condiționat patogeni testați pe perioada de studiu

Bacterie	Peniciline		β-lactamine + inhibitor	β-lactamine cu spectru extins			Carbapeneme			Aminoglicozide		Fluoroquinolone		Antimetabolit
	AMP	AMC	TZP	CTX	CAZ	FEP	ERT	IMI	MEM	AMK	GEN	CIP	LEV	SXT
Salmonella spp.	32.3	19.4	0	0	0	0	0	6.5	0	70.9	70.9	6.5	6.5	3.3
Shigella spp.	100	66.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Klebsiella spp.	99.8	26.9	9.9	15.8	13.8	7.2	2.8	2.2	2.8	0	0	6.9	5.9	21.9
Enterobacter spp.	95.1	92.6	2.5	9.8	5.5	5.5	3.7	0	0	0	0	4.9	4.9	7.4
Proteus spp.	42.3	19.6	11.3	19.6	14.4	10.3	10.3	4.1	2.1	2.1	2.1	6.2	6.2	8.2
Citrobacter spp.	98.2	92.3	1.2	17.9	2.4	0	0	0	0	0	0	5.9	5.9	7.1
Escherichia coli (hemolizante)	36.4	12.4	3.7	7.4	2.5	3.1	0	0	0	1.2	0	9.9	8.6	0
Morganella spp.	95.7	95.7	4.3	8.7	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
Serratia spp.	55.6	38.9	0	5.6	0	0	0	0	0	0	0	5.6	5.6	5.6
Providencia spp.	60.0	20.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hafnia spp.	0	80.0	0	20.0	0	20.0	0	0	0	0	0	0	0	60.0

Scara rezistenței (%)

0 – 24.9 | 25 – 49.9 | 50 – 74.9 | 75 – 100

Rezistență (%)

AMP – ampicilină; AMC – amoxicilină/acid clavulanic; TZP – piperacilină/tazobactam;
CTX – cefotaximă; CAZ – ceftazidimă; FEP – cefepimă;
ERT – ertapenem; IMI – imipenem; MEM – meropenem;
AMK – amikacină; GEN – gentamicină; CIP – ciprofloxacină; LEV – levofloxacină;
SXT – trimetoprim/sulfametoxazol.

Cea mai mare rezistență a fost înregistrată față de peniciline, în special la *Shigella* spp. (100% la ampicilină), *Klebsiella* spp. (99,8%), *Citrobacter* spp. (98,2%), *Morganella* spp. (95,7%) și *Enterobacter* spp. (95,1%). Rezistența la amoxicilină/acid clavulanic a rămas, de asemenea, ridicată pentru *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. și *Hafnia* spp. (80–95,7%). Rezistența la β-lactaminele cu spectru extins (piperacilină/tazobactam, cefalosporine de generația III–IV) și la carbapeneme a fost, în general, redusă, majoritatea tulpinilor prezentând sensibilitate păstrată. Excepție au constituit *Proteus* spp., care a prezentat niveluri moderate de rezistență la cefalosporine și ertapenem (10,3–19,6%), precum și *Hafnia* spp., cu rezistență de 20% la cefotaximă și cefepimă. În ceea ce privește aminoglicozidele și fluorochinolonele, majoritatea enterobacteriilor au prezentat niveluri scăzute de rezistență (<15%). O excepție a fost *Salmonella*

spp., care a înregistrat o rezistență înaltă la amikacină și gentamicină (70,9%), menținând însă o sensibilitate ridicată la cefalosporine, carbapeneme și piperacilină/tazobactam. Pentru trimetoprim/sulfametoxazol, cele mai mari niveluri de rezistență au fost observate la *Shigella* spp. (100%), *Hafnia* spp. (60%), *Klebsiella* spp. (21,9%) și *Proteus* spp. (8,2%), în timp ce celelalte genuri au prezentat valori reduse.

Rezultatele obținute indică menținerea unei eficacități bune a cefalosporinelor de generația III–IV, carbapenemelor și, în mare parte, a fluorochinolonelor împotriva enterobacteriilor izolate, în timp ce penicilinele și, pentru unele specii, trimetoprim/sulfametoxazolul prezintă niveluri ridicate de rezistență, limitând utilitatea lor în terapia empirică.

Aceste rezultate evidențiază importanța efectuării antibiogramei pentru ghidarea unei terapii antibiotice eficiente și raționale, precum și necesitatea utilizării prudente a antibioticelor clasice, în vederea prevenirii eșecului terapeutic și limitării dezvoltării rezistenței la antimicrobiene.

4.2. Agenții condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor și sensibilitatea lor la antimicrobiene

Pentru agenții condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. și *Aeromonas* spp.) testarea sensibilității antimicrobiene a fost realizată în perioada 2019–2024, la antibiotice reprezentative, conform recomandărilor EUCAST: ticarcilină, ticarcilină/acid clavulanic, piperacilină, piperacilină/tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacină, gentamicină, tobramicină, ciprofloxacină, imipenem/relebactam, ceftazidimă/avibactam și ceftolozonă/tazobactam [77 - 82] (Anexa 2).

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *P. aeruginosa* investigate evidențiază o eficacitate înaltă pentru antibioticele din clasa aminoglicozide, carbapeneme și combinațiile moderne de β-lactam/inhibitor de β-lactamază. Sensibilitate maximă (100%) a fost înregistrată pentru amikacină, gentamicină și combinația imipenem/relebactam (tab. 4.13). Antibioticele din clasa penicilinelor simple au prezentat niveluri mai reduse de sensibilitate.

Tabelul 4.13. Sensibilitatea tulpinilor de *P. aeruginosa* la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ticarcilină	69	-	-	38	55,1	31	44,9
2	Ticarcilină/acid clavulanic	52	-	-	40	76,9	12	23,1
3	Piperacilină	52	-	-	43	82,7	9	17,3
4	Piperacilină/tazobactam	84	-	-	77	91,7	7	8,3
5	Ceftazidimă	84	-	-	75	89,3	9	10,7
6	Cefepimă	84	-	-	76	90,5	8	9,5
7	Aztreonam	84	-	-	72	85,7	12	14,3

8	Imipenem	84	8	9,5	75	89,3	1	1,2
9	Meropenem	84	82	97,6	2	2,4	-	-
10	Amikacină	84	84	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	52	52	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	84	-	-	78	92,9	6	7,1
13	Tobromicină	84	83	98,8	-	-	1	1,2
14	Imipenem/relebactam	32	32	100	-	-	-	-
15	Ceftazidimă/avibactam	32	26	81,3	-	-	6	18,7
16	Ceftolozone/tazobactam	32	25	78,1	-	-	7	21,9

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Analiza profilului de rezistență al tulpinilor investigate evidențiază prezența unor niveluri variabile de rezistență la antibioticele testate. Cea mai înaltă rată de rezistență a fost observată pentru ticarcilină (44,9%), indicând o eficacitate redusă a acestui antibiotic. Pentru combinația ticarcilină/acid clavulanic a fost înregistrată o rezistență de 23,1%, iar pentru piperacilină – 17,3%. În cazul antibioticelor din clasa cefalosporinelor și monobactamilor, s-au constatat niveluri moderate de rezistență. Pentru ceftazidimă au fost reziste 10,7%, pentru cefepimă – 9,5%, iar pentru aztreonam – 14,3%. În ceea ce privește carbapenemele, rezistența a fost rar întâlnită. Pentru imipenem 1,2%, iar pentru meropenem nu au fost identificate tulpini rezistente, iar 2,4% au înregistrat sensibilitate intermediară. Aminoglicozidele au prezentat un nivel foarte scăzut de rezistență: nu au fost detectate tulpini rezistente la amikacină și gentamicină, iar pentru tobramicină a fost identificată o singură tulpină rezistentă din 84 (1,2%). În cazul fluorochinolonei ciprofloxacină, au fost evidențiate 6 tulpini rezistente din 84 (7,1%). În rândul antibioticelor β-lactamice de generație nouă, rezistența a fost observată la ceftazidimă/avibactam (18,7%) și ceftolozan/tazobactam (21,9%), în timp ce pentru imipenem/relebactam nu au fost identificate tulpini rezistente.

Rezultatele obținute arată că tulpinile de *P. aeruginosa* prezintă o rezistență mai pronunțată față de penicilinele simple și unele β-lactamice, în timp ce carbapenemele, aminoglicozidele și unele combinații moderne de β-lactam/inhibitor de β-lactamază își mențin o eficacitate ridicată asupra tulpinilor bacteriene analizate.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Acinetobacter* spp. investigate evidențiază un nivel redus de sensibilitate la majoritatea antibioticelor testate. Sensibilitate maximă (100%) a fost observată doar pentru unele antibiotice din clasa aminoglicozidelor și carbapenemelor. Astfel, toate cele 2 tulpini analizate au fost sensibile la meropenem, amikacină, gentamicină și tobramicină, fiecare prezentând 2 tulpini sensibile din 2 testate (100%) (tab. 4.14). În schimb, pentru majoritatea antibioticelor din clasa penicilinelor și cefalosporinelor nu a fost înregistrată sensibilitate.

Tabelul 4.14. Sensibilitatea tulpinilor de *Acinetobacter* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ticarcilină	2	-	-	2	100	-	-
2	Ticarcilină/acid clavulanic	2	-	-	2	100	-	-
3	Piperacilină	2	-	-	2	100	-	-
4	Piperacilină/tazobactam	2	-	-	2	100	-	-
5	Ceftazidimă	2	-	-	2	100	-	-
6	Cefepimă	2	-	-	2	100	-	-
7	Aztreonam	2	-	-	2	100	-	-
8	Imipenem	2	-	-	2	100	-	-
9	Meropenem	2	2	100	-	-	-	-
10	Amikacină	2	2	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	2	2	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	2	-	-	2	100	-	-
13	Tobromicină	2	2	100	-	-	-	-

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Rezultatele obținute indică faptul că tulpinile de *Acinetobacter spp.* investigate prezintă un profil de multirezistență, caracterizat prin sensibilitate limitată la majoritatea antibioticelor testate și păstrarea sensibilității doar față de anumite aminoglicozide și carbapeneme. Absența sensibilității la majoritatea penicilinelor și cefalosporinelor sugerează o reducere semnificativă a opțiunilor terapeutice, evidențiind importanța efectuării antibiogramei pentru alegerea tratamentului adecvat și necesitatea monitorizării continue a rezistenței antimicrobiene în rândul acestor tulpini.

Analiza profilului de sensibilitate al tulpinilor de *Aeromonas* spp. investigate evidențiază o eficacitate variabilă a antibioticelor testate. Sensibilitate maximă (100%) a fost observată pentru meropenem, amikacină, gentamicină, tobramicină, precum și pentru combinațiile moderne imipenem/relebactam, ceftazidimă/avibactam și ceftolozan/tazobactam, toate tulpinile testate fiind sensibile la aceste antibiotice (tab. 4.15).

Tabelul 4.15. Sensibilitatea tulpinilor de *Aeromonas* spp. la antibioticele testate

Nr. d/o	Antibiotic testat	Numărul total de tulpini izolate	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Ticarcilină	3	-	-	2	66,7	1	33,3
2	Ticarcilină/acid clavulanic	2	-	-	1	50	1	50
3	Piperacilină	2	-	-	2	100	-	-
4	Piperacilină/tazobactam	3	-	-	3	100	-	-
5	Ceftazidimă	3	1	33,3	2	66,7	-	-
6	Cefepimă	3	-	-	3	100	-	-
7	Aztreonam	3	-	-	3	100	-	-
8	Imipenem	3	1	33,3	2	66,7	-	-
9	Meropenem	3	3	100	-	-	-	-
10	Amikacină	3	3	100	-	-	-	-
11	Gentamicină	2	2	100	-	-	-	-
12	Ciprofloxacină	3	1	33,3	2	66,7	-	-
13	Tobromicină	3	3	100	-	-	-	-

14	Imipenem/relebactam	1	1	100	-	-	-	-
15	Ceftazidimă/avibactam	1	1	100	-	-	-	-
16	Ceftolozone/tazobactam	1	1	100	-	-	-	-

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Analiza profilului de rezistență al tulpinilor investigate evidențiază prezența rezistenței pentru unele antibiotice din clasa β-lactamicelor. Astfel, pentru ticarcilină s-a înregistrat o rată de rezistență de 33,3%, iar pentru ticarcilină/acid clavulanic rezistența a fost de 50%. În cazul celorlalte antibiotice testate nu au fost identificate tulpini rezistente. Majoritatea tulpinilor au prezentat însă sensibilitate intermediară la mai multe antibiotice, inclusiv piperacilină, piperacilină/tazobactam, cefepimă și aztreonam, unde toate tulpinile investigate au fost încadrate în categoria intermediară (100%). De asemenea, pentru ceftazidimă, imipenem și ciprofloxacină s-au observat valori ridicate de sensibilitate intermediară (66,7%). Nu au fost evidențiate tulpini rezistente la meropenem, amikacină, gentamicină, tobramicină, precum și la combinațiile moderne imipenem/relebactam, ceftazidimă/avibactam și ceftolozan/tazobactam, toate tulpinile fiind sensibile la aceste antibiotice.

Rezultatele obținute indică pentru tulpinile de *Aeromonas* spp. o rezistență limitată, observată doar pentru unele peniciline, însă un procent important de tulpini prezintă sensibilitate intermediară la mai multe β-lactamice, ceea ce poate sugera o eficacitate terapeutică redusă a acestora. În același timp, aminoglicozidele, meropenemul și combinațiile moderne de β-lactam/inhibitor de β-lactamază își mențin o activitate antimicrobiană ridicată asupra tulpinilor analizate. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, având în vedere numărul mic de tulpini investigate.

Analiza profilului de rezistență pentru cei trei agenți condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor investigați evidențiază prezența unor niveluri variabile de rezistență la antibioticele testate, cu predominanța rezistenței față de unele antibiotice din clasa β-lactamicelor (tab. 4.16). Rezultatele obținute indică faptul că tulpinile de *Acinetobacter spp.* investigate prezintă un profil de multirezistență, caracterizat prin sensibilitate limitată la majoritatea antibioticelor testate și păstrarea sensibilității doar față de anumite aminoglicozide și carbapeneme. Absența sensibilității la majoritatea penicilinelor și cefalosporinelor sugerează o reducere semnificativă a opțiunilor terapeutice, evidențiind importanța efectuării antibiogramei pentru alegerea tratamentului adecvat și necesitatea monitorizării continue a rezistenței antimicrobiene în rândul acestor tulpini.

Analiza profilului de rezistență antimicrobiană al *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. și *Aeromonas* spp. în perioada de studiu evidențiază diferențe importante între speciile investigate. *P. aeruginosa* a prezentat cele mai ridicate niveluri de rezistență, în special la ticarcilină (44,9%),

ticarcilină/acid clavulanic (23,1%), ceftolozană/tazobactam (21,9%) și ceftazidimă/avibactam (18,7%). Rezistența la piperacilină (17,3%), aztreonam (14,3%) și ceftazidimă (10,7%) a fost moderată, în timp ce rezistența la carbapeneme (imipenem – 1,2%, meropenem – 0%), aminoglicozide și fluorochinolone s-a menținut redusă.

Tabelul 4.16. Profilul de rezistența (%) la antimicrobiene a agenților condiționat patogeni implicați în etiologia enterocolitelor testați pe perioada de studiu

Nr. crt.	Antibiotic testat	Pseudomonas aeruginosa (R %)		Acinetobacter spp. (R %)		Aeromonas spp. (R %)	
		R %	Nr tulpini testate (N)	R %	Nr tulpini testate (N)	R %	Nr tulpini testate (N)
1	Ticarcilina	44,9	89	0	2	33,3	3
2	Ticarcilină/acid clavulanic	23,1	52	0	2	50,0	2
3	Piperacilină	17,3	52	0	2	0	2
4	Piperacilină/tazobactam	8,3	84	0	2	0	3
5	Ceftazidimă	10,7	84	0	2	0	3
6	Cefepimă	9,5	84	0	2	0	3
7	Aztreonam	14,3	84	0	2	0	3
8	Imipenem	1,2	84	0	2	0	3
9	Meropenem	0	84	0	2	0	3
10	Amikacină	0	84	0	2	0	3
11	Gentamicină	0	52	0	2	0	2
12	Ciprofloxacină	7,1	84	0	2	0	3
13	Tobramicină	1,2	84	0	2	0	3
14	Imipenem/relebactam	0	32	–	–	0	1
15	Ceftazidimă/avibactam	18,7	32	–	–	0	1
16	Cefolozană/tazobactam	21,9	32	–	–	0	1

Scara rezistenței (%)

> 50	Rezistență foarte înaltă
30 – 49,9	Rezistență înaltă
15 – 29,9	Rezistență moderată
5 – 14,9	Rezistență scăzută
0 – 4,9	Rezistență foarte scăzută / absentă

Abrevieri antibiotice

Ticarcilină (TIC)
Ticarcilină/acid clavulanic (TIC/AC)
Piperacilină (PIP)
Piperacilină/tazobactam (PIP/TAZ)
Ceftazidimă (CAZ)
Cefepimă (FEP)
Aztreonam (ATM)
Imipenem (IMP)
Meropenem (MEM)
Amikacină (AMK)
Gentamicină (GEN)
Ciprofloxacină (CIP)
Tobramicină (TOB)
Imipenem/relebactam (IMP/REL)
Ceftazidimă/avibactam (CAZ/AVI)
Cefolozană/tazobactam (ICT)

Acinetobacter spp. a fost reprezentat de un număr foarte mic de izolate (n=2), toate fiind sensibile la antibioticele testate, fără identificarea tulpinilor rezistente. Pentru *Aeromonas* spp., numărul redus de tulpini investigate (n=1–3) a evidențiat rezistență doar la ticarcilină/acid clavulanic (50%) și ticarcilină (33,3%), în timp ce sensibilitatea la celelalte antibiotice testate a fost păstrată.

Rezultatele obținute indică o eficacitate ridicată a carbapenemelor, aminoglicozidelor și fluorochinolonelor împotriva agenților condiționat patogeni investigați, în timp ce rezistența la unele peniciline și combinații cu inhibitori de β-lactamaze rămâne mai frecventă, în special la *P. aeruginosa*. Totuși, interpretarea rezultatelor pentru *Acinetobacter* spp. și *Aeromonas* spp. trebuie realizată cu prudență, având în vedere numărul redus de tulpini analizate. Aceste date subliniază necesitatea monitorizării continue a profilului de rezistență antimicrobiană, pentru optimizarea terapiei antimicrobiene în enterocolite.

4.3. Analiza comparativă a profilului de antibiorezistență al enterobacteriilor implicate în etiologia bolilor diareice acute

După caracterizarea individuală a profilului de sensibilitate la antimicrobiene al fiecărui microorganism, s-a impus realizarea unei analize comparative integrate, menită să evidențieze tendințele generale ale antibiorezistenței în rândul enterobacteriilor implicate în etiologia bolilor

diareice acute. O astfel de abordare oferă posibilitatea identificării particularităților comune și a diferențelor dintre microorganisme, precum și evaluarea eficacității comparative a principalelor clase de antimicrobiene utilizate în practica clinică.

Analiza integrată a fost orientată spre evaluarea comparativă a profilului de sensibilitate și rezistență al microorganismelor investigate, identificarea claselor de antibiotice care își mențin eficacitatea terapeutică și evidențierea antimicrobienelor pentru care se constată diminuarea sensibilității bacteriene. Totodată, această abordare permite aprecierea tendințelor temporale ale antibiorezistenței și formularea unor concluzii relevante pentru optimizarea terapiei empirice și consolidarea programelor de supraveghere microbiologică.

În analiza comparativă au fost incluse enterobacteriile investigate utilizând același panel de antimicrobiene*: Klebsiella* spp.*, Enterobacter* spp.*, Proteus* spp.*, Citrobacter* spp.*, Escherichia coli cu proprietăți hemolizante, Morganella* spp.*, Serratia* spp.*, Providencia* spp.*, Aeromonas* spp.*, Salmonella* spp. *și Shigella* spp. Tulpinile de *P. aeruginosa* nu au fost incluse în această analiză, deoarece evaluarea sensibilității la antimicrobiene s-a realizat utilizând un panel specific de antibiotice, diferit de cel aplicat enterobacteriilor, în conformitate cu recomandările EUCAST. De asemenea, *Hafnia* spp. și *Acinetobacter* spp. au fost excluse din analiza statistică comparativă din cauza numărului redus de izolate, insuficient pentru obținerea unor estimări robuste.

Pentru caracterizarea comparativă a profilului de antibiorezistență au fost integrați indicatorii de sensibilitate (S), sensibilitate intermediară (I) și rezistență (R) obținuți pentru fiecare specie bacteriană în perioada 2019–2024. Pe baza acestor date au fost calculați indicatori sintetici ai sensibilității și rezistenței pentru fiecare antibiotic și pentru principalele clase de antimicrobiene. În acest scop antibioticele investigate au fost grupate în funcție de apartenența lor farmacologică și mecanismul principal de acțiune asupra celulei bacteriene. Astfel, au fost definite opt clase terapeutice: aminopeniciline (ampicilină), β-lactamine asociate cu inhibitori de β-lactamază (amoxicilină/acid clavulanic), cefalosporine de generația a III-a (cefotaximă, ceftazidimă), cefalosporine de generația a IV-a (cefepimă), carbapeneme (imipenem, meropenem, ertapenem), aminoglicozide (amikacină, gentamicină), fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină) și trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). Pentru fiecare clasă a fost calculată valoarea medie a rezistenței bacteriene, utilizată ulterior pentru analiza comparativă a profilurilor de antibiorezistență.

Rezultatele analizei comparative sunt sintetizate în figura 4.1, care ilustrează profilul de rezistență al enterobacteriilor investigate față de principalele clase de antimicrobiene. Reprezentarea sub formă de heatmap permite evidențierea simultană a intensității rezistenței pentru fiecare taxon bacterian și fiecare clasă de antibiotice, facilitând identificarea tiparelor

comune de antibiorezistență și a particularităților specifice fiecărui microorganism. Totodată, această abordare oferă o imagine de ansamblu asupra eficacității principalelor clase de antimicrobiene utilizate în tratamentul infecțiilor enterobacteriene și permite identificarea claselor terapeutice care își mențin activitatea antibacteriană, precum și a celor pentru care rezistența bacteriană reprezintă deja o problemă semnificativă.

Analiza comparativă a profilurilor de rezistență evidențiază existența unor diferențe pronunțate atât între clasele de antimicrobiene, cât și între taxonii bacterieni investigați (fig. 4.1).

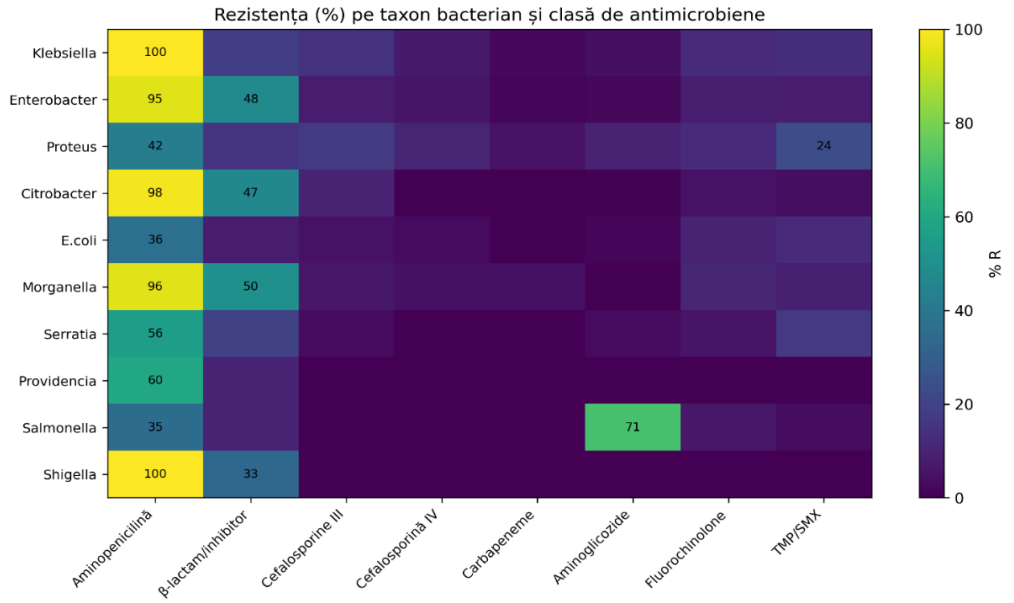


Figura 4.1. Harta termică a profilului comparativ de rezistență al enterobacteriilor la principalele clase de antimicrobiene. Clasele de antimicrobiene sunt prezentate în ordinea clasificării farmacologice

Cel mai evident tipar identificat este reprezentat de rezistența foarte înaltă la aminopeniciline. Pentru majoritatea microorganismelor investigate, rezistența la ampicilină depășește 90%, atingând 100% la *Klebsiella* spp. și *Shigella* spp., aproximativ 98% la *Citrobacter* spp., 96% la *Morganella* spp. și 95% la *Enterobacter* spp. Niveluri sensibil mai reduse au fost înregistrate doar pentru *E. colli* cu proprietăți henolizante, *Salmonella* spp. și *Proteus* spp., însă chiar și în aceste cazuri rezistența rămâne importantă (35 – 42%). Aceste rezultate confirmă diminuarea accentuată a utilității terapeutice a aminopenicilinelor în tratamentul infecțiilor enterobacteriene asociate bolilor diareice acute.

Adăugarea inhibitorului de β-lactamază determină o reducere considerabilă a nivelului de rezistență, însă eficacitatea acestei combinații diferă între taxoni. Cele mai ridicate valori continuă să fie înregistrate pentru *Morganella* spp. (50%), *Enterobacter* spp. (47,6%) și *Citrobacter* spp. (46,7%), în timp ce pentru celelalte microorganisme rezistența se situează, în general, sub 20%. Aceste diferențe sugerează existența unor mecanisme distincte de rezistență, care nu sunt complet

depășite prin asocierea inhibitorilor de β-lactamază.

Comparativ cu penicilinele, cefalosporinele prezintă un profil semnificativ mai favorabil. Rezistența la cefalosporinele de generația a III-a rămâne redusă pentru majoritatea enterobacteriilor, fiind în general sub 10%, cu excepția *Proteus* spp. și *Klebsiella* spp., unde valorile sunt moderate (17,0%, respectiv 14,8%). Situația este și mai favorabilă în cazul cefalosporinelor de generația a IV-a, pentru care rezistența nu depășește 10,3% la niciun taxon investigat, iar la mai multe genuri bacteriene este absentă.

Carbapenemele reprezintă clasa de antimicrobiene cu cea mai bună activitate antibacteriană, rezistența fiind absentă pentru majoritatea taxonilor și menținându-se sub 5% chiar și în microorganismele cu profil mai puțin favorabil. Aceste rezultate confirmă rolul carbapenemelor ca opțiune terapeutică de rezervă în tratamentul infecțiilor severe produse de enterobacterii și reflectă păstrarea unei sensibilități ridicate în populația bacteriană investigată.

Un profil general favorabil se observă și pentru aminoglicozide, însă analiza comparativă evidențiază o excepție importantă reprezentată de *Salmonella* spp., la care rezistența medie atinge aproximativ 71%, valoare net superioară tuturor celorlalte microorganisme investigate. Această particularitate diferențiază clar *Salmonella* spp. de restul enterobacteriilor și justifică necesitatea unei evaluări individuale a sensibilității înaintea utilizării acestei clase terapeutice.

Rezistența la fluorochinolone și la trimetoprim/sulfametoxazol prezintă un profil intermediar, caracterizat printr-o variabilitate evidentă între taxoni. Cele mai ridicate niveluri au fost observate pentru *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp. și *E. colli* cu proprietăți hemolizante, în timp ce *Providencia* spp., *Shigella* spp. și *Salmonella* spp. au prezentat valori reduse ale rezistenței pentru aceste clase de antimicrobiene. Această heterogenitate reflectă existența unor mecanisme diferite de selecție și răspândire a rezistenței între genurile bacteriene investigate.

Pentru evaluarea stabilității profilului de antibiorezistență și identificarea eventualelor modificări temporale ale sensibilității bacteriene a fost analizată dinamica rezistenței enterobacteriilor investigate la principalele clase de antimicrobiene în perioada 2019 – 2024 (fig. 4.2). Analiza comparativă permite aprecierea persistenței rezistenței bacteriene în timp și identificarea claselor terapeutice la care eficacitatea s-a menținut constantă sau, dimpotrivă, a prezentat tendințe de diminuare. Rezultatele evidențiază existența unor modele evolutive distincte pentru diferitele clase de antimicrobiene (fig. 4.2). Aminopenicilinele au prezentat pe întreaga perioadă de studiu cele mai ridicate niveluri de rezistență, cu fluctuații anuale reduse și fără modificarea tendinței generale. Stabilitatea acestui profil sugerează că rezistența la această clasă este deja bine consolidată în populațiile bacteriene investigate și reprezintă o caracteristică

persistentă a enterobacteriilor implicate în etiologia bolilor diareice acute.

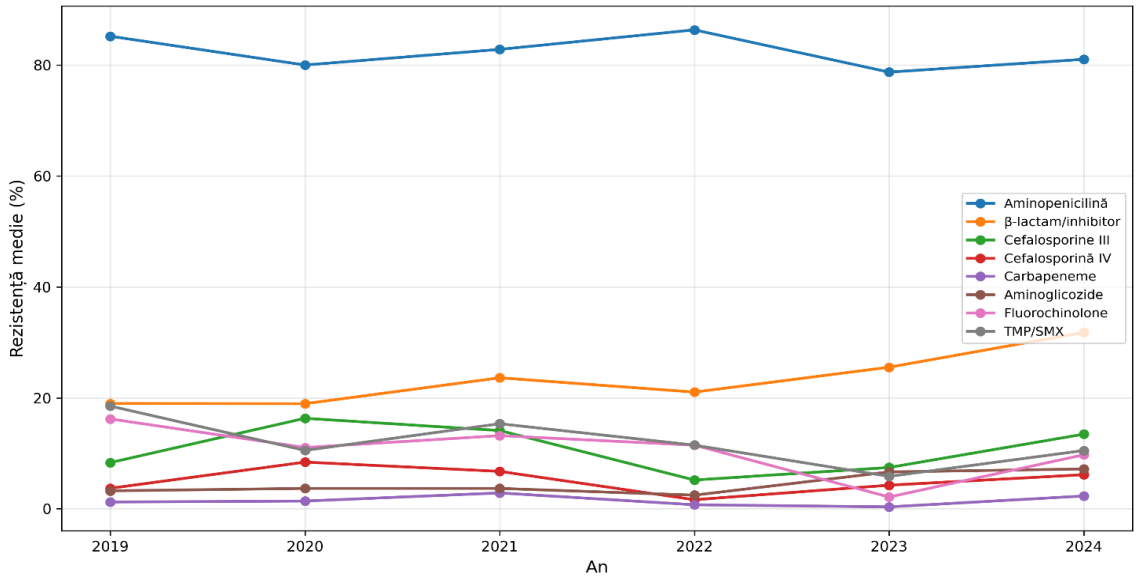


Figura 4.2. Dinamica comparativă a rezistenței enterobacteriilor la principalele clase de antimicrobiene în perioada 2019–2024

Un profil relativ similar, însă cu niveluri mai reduse ale rezistenței, a fost observat pentru combinațiile β-lactam/inhibitor de β-lactamază. Deși eficacitatea acestei clase s-a menținut superioară aminopenicilinelor, analiza dinamicii anuale evidențiază o tendință de creștere a rezistenței către sfârșitul perioadei investigate, diferențele dintre ani fiind semnificative statistic ($p < 0,000001$). Aceste rezultate sugerează diminuarea treptată a eficacității acestei clase terapeutice.

În cazul cefalosporinelor se evidențiază un profil mult mai favorabil al sensibilității bacteriene. Atât cefalosporinele de generația a III-a, cât și cele de generația a IV-a au menținut niveluri reduse ale rezistenței pe întreaga perioadă de studiu, variațiile anuale fiind de amplitudine mică și fără tendințe semnificative de creștere. Aceste rezultate sugerează păstrarea unei eficacități terapeutice ridicate și confirmă stabilitatea activității antibacteriene a acestor clase față de enterobacteriile investigate.

Carbapenemele au prezentat cel mai favorabil profil dintre toate clasele de antimicrobiene analizate. Valorile rezistenței s-au menținut constant foarte reduse în fiecare an al perioadei investigate, fără variații semnificative statistic, ceea ce confirmă menținerea unei sensibilități ridicate a enterobacteriilor față de această clasă de antimicrobiene.

Aminoglicozidele și fluorochinolonele au prezentat un profil intermediar al rezistenței bacteriene. Deși nivelul mediu al rezistenței a rămas considerabil inferior celui observat pentru aminopeniciline, analiza temporală a evidențiat variații semnificative statistic între anii investigați ($p = 0,000665$ și, respectiv, $p = 0,000233$). Cu toate acestea, amplitudinea acestor modificări a fost relativ redusă și nu a modificat poziția acestor clase în ierarhia eficacității terapeutice.

În cazul trimetoprim/sulfametoxazolului (TMP/SMX) s-au observat, de asemenea, variații moderate ale rezistenței în perioada analizată, diferențele dintre ani fiind semnificative statistic ($p = 0,0119$). Cu toate acestea, modificările înregistrate nu indică o tendință continuă de creștere sau de reducere a rezistenței, profilul general al acestei clase menținându-se relativ constant pe parcursul perioadei investigate.

Analiza comparativă a tuturor claselor de antimicrobiene evidențiază că ierarhia acestora în funcție de nivelul rezistenței bacteriene s-a menținut relativ constantă în perioada 2019–2024. Deși pentru combinațiile β-lactam/inhibitor de β-lactamază, aminoglicozide, fluorochinolone și trimetoprim/sulfametoxazol au fost evidențiate variații temporale semnificative statistic, acestea nu au modificat profilul general al eficacității terapeutice. Carbapenemele și cefalosporinele de generația a IV-a au rămas clasele cu cea mai ridicată activitate antibacteriană, în timp ce aminopenicilinele și-au păstrat nivelul cel mai înalt de rezistență pe întreaga perioadă analizată.

În ansamblu, rezultatele demonstrează că profilul comparativ al antibiorezistenței enterobacteriilor investigate a rămas relativ stabil în perioada 2019–2024, diferențele dintre clasele de antimicrobiene fiind determinate în principal de mecanismele specifice de rezistență ale microorganismelor și de particularitățile farmacologice ale fiecărei clase terapeutice, iar variațiile temporale observate nefiind suficiente pentru a modifica ierarhia eficacității principalelor clase de antimicrobiene.

Pentru a verifica dacă diferențele observate între profilurile de rezistență ale enterobacteriilor investigate sunt susținute statistic, a fost evaluată heterogenitatea rezistenței pentru fiecare antibiotic utilizând testul χ^2 (tab. 4.17).

Tabel 4.17. Analiza heterogenității profilului de rezistență al enterobacteriilor investigate pentru antibioticele analizate (test χ^2)

Antibiotic	**χ^2**	**df**	**p heterogenitate între taxoni**
Ampicilină	539.472	9	<0.001
Amoxicilină/acid clavulanic	490.959	9	<0.001
Piperacilină/tazobactam	32.042	9	<0.001
Cefotaximă	22.376	9	0.0078
Ceftazidimă	44.462	9	<0.001
Cefepimă	23.019	9	0.0062
Ertapenem	33.441	9	<0.001
Imipenem	17.331	9	0.0438
Meropenem	15.008	9	0.0907
Amikacină	408.817	9	<0.001
Gentamicină	239.292	9	<0.001
Ciprofloxacină	10.686	9	0.2978
Levofloxacină	11.645	9	0.2341
Trimetoprim/sulfametoxazole	31.981	9	<0.001

Analiza heterogenității profilului de rezistență a evidențiat diferențe semnificative statistic între enterobacteriile investigate pentru majoritatea antimicrobienelor analizate (tab. 4.17). Valorile ridicate ale statisticii χ^2 confirmă existența unor particularități taxon-specifice ale rezistenței bacteriene, ceea ce indică faptul că distribuția tulpinilor rezistente diferă semnificativ în funcție de genul bacterian. În schimb, pentru antibioticele care au prezentat valori reduse ale statisticii χ^2, profilul de rezistență s-a dovedit relativ uniform între microorganismele investigate. Rezultatele obținute confirmă necesitatea interpretării profilului de antibiorezistență în funcție de taxonul bacterian și susțin importanța monitorizării diferențiate a rezistenței la antimicrobiene în cadrul programelor de supraveghere microbiologică.

Pentru aprecierea comparativă a eficacității antimicrobienelor investigate, antibioticele au fost ordonate în funcție de nivelul mediu al rezistenței bacteriene înregistrat pentru toate enterobacteriile analizate. Clasamentul a fost construit pe baza valorii medii ponderate a rezistenței (%) calculate pentru fiecare antibiotic, utilizând rezultatele obținute pentru toate cele 11 enterobacterii incluse în analiza comparativă. Această abordare permite ierarhizarea obiectivă a antimicrobienelor în raport cu activitatea lor antibacteriană și identificarea antibioticelor care își mențin eficacitatea microbiologică, precum și a celor pentru care rezistența bacteriană reprezintă o problemă majoră (fig. 4.3).

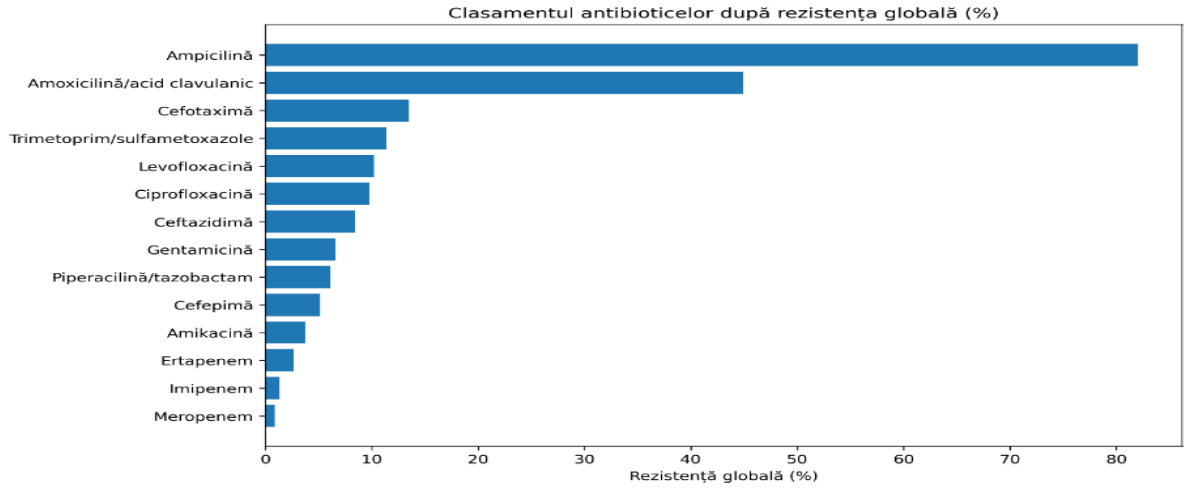


Figura 4.3. Clasamentul comparativ al antibioticelor în funcție de nivelul mediu al rezistenței bacteriene

Analiza rezultatelor evidențiază existența unor diferențe pronunțate între antibioticele investigate. Cele mai reduse valori ale rezistenței au fost înregistrate pentru meropenem, ertapenem și imipenem, confirmând menținerea unei activități antibacteriene foarte ridicate față de enterobacteriile investigate. Un profil favorabil a fost observat și pentru cefepimă, precum și pentru cefalosporinele de generația a III-a (cefotaximă și ceftazidimă), ceea ce indică păstrarea unei eficacități microbiologice ridicate a acestor antibiotice.

Un nivel intermediar al rezistenței bacteriene a fost caracteristic amikacinei, gentamicinei, levofloxacinei, ciprofloxacinei și trimetoprim/sulfametoxazolului, sugerând că aceste antimicrobiene continuă să prezinte o activitate antibacteriană satisfăcătoare, deși eficacitatea lor este inferioară celei observate pentru carbapeneme și cefalosporine.

La polul opus al clasamentului s-au situat amoxicilina/acidul clavulanic și, în special, ampicilina, care au înregistrat cele mai ridicate niveluri medii ale rezistenței bacteriene. Aceste rezultate demonstrează diminuarea semnificativă a activității antibacteriene a aminopenicilinelor asupra enterobacteriilor investigate și confirmă răspândirea largă a mecanismelor de rezistență față de această clasă terapeutică.

În ansamblu, ierarhizarea antibioticelor după nivelul mediu al rezistenței bacteriene confirmă rezultatele obținute în analiza pe clase de antimicrobiene. Carbapenemele și cefalosporinele se mențin ca cele mai active antibiotice împotriva enterobacteriilor investigate, în timp ce aminopenicilinele prezintă cel mai nefavorabil profil de rezistență.

Rezultatele analizei comparative demonstrează că eficacitatea antimicrobienelor utilizate în tratamentul infecțiilor enterobacteriene diferă considerabil atât între clasele terapeutice, cât și între taxonii bacterieni implicați în etiologia bolilor diareice acute. Nivelurile foarte ridicate ale rezistenței la aminopeniciline și, într-o măsură mai redusă, la combinațiile β-lactam/inhibitor de β-lactamază sugerează limitarea utilizării acestor antibiotice în terapia empirică, în special în absența rezultatelor antibiogramei. În schimb, carbapenemele și cefalosporinele de generația a IV-a și-au menținut o eficacitate microbiologică ridicată pe întreaga perioadă investigată, confirmând rolul lor esențial în tratamentul infecțiilor severe produse de enterobacterii.

Diferențele semnificative ale profilului de rezistență între taxonii bacterieni evidențiază faptul că alegerea tratamentului antimicrobian nu poate fi bazată exclusiv pe date generale privind antibiorezistența, ci trebuie adaptată particularităților fiecărui agent etiologic. În acest context, identificarea rapidă a microorganismului implicat și efectuarea antibiogramei rămân elemente esențiale pentru instituirea unei terapii țintite, reducerea riscului de eșec terapeutic și limitarea selecției tulpinilor multirezistente.

Totodată, stabilitatea relativă a profilului comparativ de antibiorezistență observată în perioada 2019–2024 demonstrează eficiența monitorizării continue a sensibilității bacteriene și subliniază necesitatea menținerii unui sistem permanent de supraveghere microbiologică. Datele obținute pot constitui o bază științifică pentru actualizarea ghidurilor naționale de antibioterapie empirică, optimizarea politicilor de utilizare prudentă a antimicrobienelor (antimicrobial stewardship) și consolidarea măsurilor de control al răspândirii rezistenței bacteriene în Republica Moldova.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Analiza profilurilor de sensibilitate la antimicrobiene a evidențiat existența unor modele diferențiate de rezistență între agenții bacterieni implicați în bolile diareice acute, ceea ce confirmă heterogenitatea răspunsului la tratamentul antimicrobian și necesitatea evaluării individualizate a profilurilor de sensibilitate.

2. Agenții patogeni implicați în bolile diareice acute au păstrat, în general, un nivel înalt de sensibilitate față de antibioticele de generație avansată și carbapeneme. Tulpinile de *Salmonella* spp. au demonstrat o sensibilitate ridicată față de majoritatea antibioticelor moderne testate, în timp ce tulpinile de *Shigella* spp. au evidențiat niveluri mai înalte de rezistență față de antibioticele utilizate tradițional, indicând tendințe de selecție a tulpinilor rezistente.

3. Agenții condiționat patogeni predominanți în etiologia BDA (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli* cu proprietăți hemolizante, *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. și *Hafnia* spp.) au prezentat, în mod caracteristic, niveluri crescute de rezistență față de β-lactaminele clasice, în special față de ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, în timp ce carbapenemele, aminoglicozidele și combinațiile moderne β-lactam/inhibitor de β-lactamază și-au menținut eficacitatea antimicrobiană.

4. Analiza profilurilor de rezistență ale agenților implicați în enterocolită a evidențiat diferențe importante între microorganismele investigate: *P. aeruginosa* și *Aeromonas* spp. au păstrat sensibilitate ridicată față de majoritatea antibioticelor moderne, în timp ce *Acinetobacter* spp. a prezentat caracteristici de multirezistență și sensibilitate limitată la mai multe clase de antimicrobiene.

5. Analiza comparativă integrată a profilurilor de antibiorezistență a evidențiat existența unor tipare comune de sensibilitate și rezistență în rândul enterobacteriilor investigate. Carbapenemele și cefalosporinele de generația a IV-a au prezentat cele mai reduse niveluri de rezistență, în timp ce aminopenicilinele și combinațiile β-lactam/inhibitor de β-lactamază au înregistrat cele mai ridicate valori ale rezistenței bacteriene.

6. Analiza evoluției temporale a demonstrat că, în perioada 2019–2024, ierarhia eficacității principalelor clase de antimicrobiene s-a menținut relativ stabilă, fără extinderea semnificativă a rezistenței către antibioticele de rezervă. Rezultatele confirmă valoarea analizei comparative integrate ca instrument pentru monitorizarea tendințelor epidemiologice ale antibiorezistenței și pentru fundamentarea strategiilor de antibioterapie și supraveghere microbiologică.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele obținute în corelație cu scopul și obiectivele formulate în cadrul tezei de doctor „Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în municipiul Chișinău”, au permis formularea următoarelor concluzii generale:

1. În perioada 2011 – 2024, în baza investigării a 14 335 probe clinice recoltate de la pacienți cu boli diareice acute în cadrul IMSP AMT Buiucani, municipiul Chișinău, au fost izolate 2976 tulpini bacteriene (20,8%) și identificați 14 agenți implicați în etiologia BDA, ceea ce demonstrează diversitatea taxonomică ridicată și caracterul heterogen al structurii etiologice a acestor infecții.

2. A fost stabilit că structura etiologică a BDA este dominată de microorganismele condiționat patogene (94,9%), cu predominanța genului *Klebsiella* spp. (40,63%), urmat de *Citrobacter* spp. și *Proteus* spp., în timp ce agenții patogeni *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. au avut o pondere redusă, evidențiind rolul crescând al florei oportuniste în etiologia cazurilor investigate.

3. A fost demonstrat că dintre agenții patogeni implicați în BDA predomină genul *Salmonella*, reprezentat în special de serotipurile *S.* Enteritidis și *S.* Typhimurium, în timp ce *Shigella* spp. a prezentat distribuție sporadică și spectru serologic limitat, caracterizat prin predominanța serotipurilor *S. sonnei* și *S. flexneri*.

4. A fost realizată caracterizarea particularităților morfo-culturale ale agenților bacterieni identificați și stabilită valoarea acestora pentru diferențierea microbiologică și confirmarea diagnosticului etiologic al bolilor diareice acute.

5. A fost evidențiat caracterul dinamic al circulației agenților implicați în BDA, manifestat prin variații sezoniere și anuale ale structurii etiologice, cu intensificarea circulației în trimestrele calde ale anului și creșterea numărului de tulpini izolate în perioada 2021 – 2024, ceea ce indică modificări ale procesului epidemiologic în populația investigată.

6. A fost stabilit că profilurile de sensibilitate la antimicrobiene diferă semnificativ între grupele taxonomice investigate, fiind caracterizate prin niveluri crescute de rezistență față de antibioticele utilizate tradițional, în special ampicilină și amoxicilină/acid clavulanic, și prin menținerea sensibilității ridicate față de carbapeneme, aminoglicozide și alte clase moderne de antimicrobiene.

7. Analiza comparativă integrată a profilurilor de antibiorezistență a evidențiat existența unor tipare comune de sensibilitate și rezistență în rândul enterobacteriilor investigate, demonstrând că carbapenemele și cefalosporinele de generația a IV-a și-au menținut cea mai înaltă

activitate antibacteriană, în timp ce aminopenicilinele și combinațiile β-lactam/inhibitor de β-lactamază au prezentat cele mai ridicate niveluri de rezistență.

8. Rezultatele obținute confirmă valoarea monitorizării microbiologice continue și a evaluării integrate a profilurilor de sensibilitate la antimicrobiene pentru fundamentarea antibioterapiei empirice și țintite, optimizarea supravegherii epidemiologice și limitarea răspândirii tulpinilor bacteriene rezistente implicate în etiologia bolilor diareice acute.

RECOMANDĂRI PENTRU IMPLEMENTARE

1. Se recomandă utilizarea datelor obținute privind structura etiologică și dinamica circulației agenților implicați în bolile diareice acute pentru optimizarea sistemului de supraveghere microbiologică și epidemiologică la nivel local și național.

2. Se recomandă valorificarea profilurilor de sensibilitate și antibiorezistență determinate în cadrul studiului pentru actualizarea periodică a protocoalelor locale de antibioterapie empirică și pentru promovarea utilizării raționale a antimicrobienelor pe baza antibiogramei.

3. Se recomandă adaptarea măsurilor de prevenire, supraveghere și control al bolilor diareice acute la particularitățile sezoniere evidențiate în studiu, prin intensificarea activităților de monitorizare microbiologică în trimestrele II și III, caracterizate prin circulația cea mai intensă a agenților etiologici.

4. Se recomandă implementarea și extinderea utilizării metodelor automatizate de identificare și testare a sensibilității la antimicrobiene în laboratoarele microbiologice, în vederea reducerii timpului de diagnostic și optimizării conduitei terapeutice.

5. Se recomandă utilizarea rezultatelor cercetării în elaborarea programelor de instruire continuă a personalului medical și de laborator implicat în diagnosticul microbiologic, supravegherea epidemiologică și managementul bolilor diareice acute.

RECOMANDĂRI PENTRU CONTINUAREA CERCETĂRII

1. Se recomandă extinderea monitorizării microbiologice a bolilor diareice acute la nivel național, pentru evaluarea variațiilor regionale ale structurii etiologice și ale profilurilor de antibiorezistență.

2. Se recomandă completarea investigațiilor microbiologice prin aplicarea metodelor moleculare (PCR, secvențiere genomică și tipizare moleculară), în vederea identificării mecanismelor genetice ale rezistenței la antimicrobiene și a relațiilor filogenetice dintre tulpinile circulante.

3. Se recomandă aprofundarea cercetărilor privind rolul microorganismelor condiționat patogene în etiologia bolilor diareice acute, cu accent pe factorii de virulență, mecanismele de adaptare și potențialul lor epidemiologic.

4. Se recomandă realizarea unor studii longitudinale privind evoluția antibiorezistenței enterobacteriilor și evaluarea impactului politicilor de utilizare prudentă a antimicrobienelor asupra dinamicii rezistenței bacteriene.

5. Se recomandă dezvoltarea unor modele integrate de analiză comparativă a antibiorezistenței, bazate pe indicatori sintetici și metode statistice multivariate, pentru evaluarea tendințelor de evoluție a rezistenței bacteriene și fundamentarea strategiilor de supraveghere microbiologică.

BIBLIOGRAFIE

***Surse în limba română*:**

1. BAHNAREL, I., ȘALARU, I., PANTEA, V., PÂNZARU, IU., GHEORGHIȚĂ, S., SPÎNU, C. Supravegherea, prevenirea şi controlul bolilor transmisibile. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2011), Chișinău, 2012, pp. 48-57. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT_SSSP_a.2011.pdf.

2. BAHNAREL, I., ȘALARU, I., PANTEA, V., PÂNZARU, IU., GHEORGHIȚĂ, S., SPÎNU, C. Supravegherea, prevenirea şi controlul bolilor cu potenţial epidemic sporit participa la supravegherea cazurilor de holeră şi boli diareice acute (BDA). In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2012), Chișinău, 2013, pp. 72-77. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT_SSSP_a.2012.pdf.

3. BUCOV, V., BURDUNIUC, O., BALAN, G., GRUMEZA, M., CRACIUN, O., BIVOL, M. Rezistența la antimicrobiene. Caracteristica rezistenței la preparate antimicrobiene a bacteriilor gram-negative. În: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*, 2021, Nr. 1(88), pp. 50-56. ISSN 1729-8687, https://doi.org/ 10.52556/2587-3873.2021.1(88).06.

4. BUIUC, D., NEGUȚ, M. *Tratat de microbiologie clinică*, ed. II. Bucuresti: Editura Medicală, 2008, 1251 p. ISBN: 978-973-39-0593-6.

5. BURDUNIUC, O., COJOCARU, R., BALAN, G., EVTODIENCO, V. Cercetări privind sensibilitatea actuală la antibiotice a tulpinilor de *Salmonella* spp. netifoidice. Materialele Conferinţei a VII-a a medicilor-infecţionişti din Republica Moldova „Actualităţi în patologia infecţioasă şi cea parazitară”, în memoria ilustrului medic-infecţionist şi umanist al secolului al XX-lea din Basarabia, Toma Ciorbă, şi cu prilejul celor 146 de ani de la naştere şi 116 ani de la fondarea Spitalului Clinic de Boli Infecţioase, 25–26 mai 2012, Chișinău, Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*, 2012, 5 (44), pp. 133-135, ISSN: 1729-8687 (print).

6. BURDUNIUC, O., COJOCARU, R., BALAN, G. ș. a. Determinarea unor markeri ai rezistenţei enterobacteriilor la preparatele antimicrobiene. În: *Buletinul Academie de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. Chişinău 2012, nr. 3, vol. 318, pp. 151-158. ISSN 1857-064X.

7. CATERINCIUC, N., SLIUSARI, V., BÎRCA, I. Epidemiologia bolilor diareice acute (BDA). In: Pîsla M., Bahnarel I., Pantea V., Gheorghiță S., Spînu C., Cojocari R., ș.a. Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2014); Chișinău, 2015, pp. 80-84. ISBN 978-9975-4027-2-9. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08 /RAPORT_SSSP_a.2014.pdf.

8. CATERINCIUC, N., SLIUSARI, V., BÎRCA, I. Situaţia epidemiologică la holeră şi bolile diareice acute. In: Bahnarel I., Pantea V., Șalaru I., Pânzaru Iu., Spînu C., Furtună N. ș. a. Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2015); Chișinău, 2016, pp. 76-80. ISBN 978-9975-4027-8-1. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT_SSSP_a.2015.pdf.

9. CATERINCIUC, N., SLIUSARI, V., BÎRCĂ, I. Situaţia epidemiologică la holeră şi bolile diareice acute. In: Pînzaru Iu., Bahnarel I., Șalaru I., Spînu C., Furtună N., Halacu A. ș. a. Supravegherea de Stat a sănătăţii publice în Republica Moldova (Raport Național 2017); Chișinău, 2018, pp. 36-40. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT_SSSP_a.2017.pdf.

10. CATERINCIUC, N., SOHOȚCHI, V., BÎRCA, I., SLIUSARI, V. Situaţia epidemiologică la holeră şi bolile diareice acute. In: Pînzaru Iu., Pantea V., Bahnarel I., Șalaru I., Spînu C., Furtună N. ș. a. Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2016); Chișinău, 2017, pp. 57-60. ISBN 978-9975-4027-9-8. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/ RAPORT_SSSP_a.2016.pdf.

11. COMANICI, A., CERNELEV, O. Repere privind infecțiile nosocomiale cauzate de bacterii în România și în Republica Moldova. În: *One Health & Risk Management*, 2023, (3), pp. 83-86. DOI: 10.38045/ohrm.2023.3.09. ISSN: 2587-3458.

12. DAMIAN, M., USEIN, C. *Tratat de Microbiologie Clinică*. Metode moleculare utilizate în diagnosticul și supravegherea microbiologică a patogenilor enterici, 2008, pp. 532-544. ISBN 978-973-39-0593-6.

13. EVTODIENCO, V., COJOCARU, R., BURDUNIUC, O., BUZATU, A., COTEŢ, O., ŞEVCIUC, S. Boala diareică acută: probleme şi perspective. În: *Curierul Medical*, 2010, 3(315), pp.185-189. ISSN: 0135-2554 (print).

14. EVTODIENCO, V., COJOCARU, R., BUZATU, A., BURDUNIUC, O., COTEŢ, O. Diagnosticul microbiologic al infecţiilor intestinale acute şi rezistenţa antimicrobiană. În: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*, 2008, nr. 5, pp. 109-113. ISSN 1729-8687.

15. EVTODIENCO, V., BURDUNIUC, O., COJOCARU, R. ș.a. *Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale: indicații metodice*. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2013, 90 p. ISBN 978-9975-56-103-7.

16. GALEŢCHI, P., BUIUC, D., PLUGARU, Ş. *Ghid practic de microbiologie medicală*. I.E.P. Ştiinţa, Chişinău, Editura Tehnică Bucureşti, 1997, 471 p. ISBN 9975670091.

17. PRISĂCARU, V. *Epidemiologie specială*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Catedra Epidemiologie: SA ”Tipogr. Reclama”, 2015, 412 p. ISBN 978-9975-46-250-7.

18. FRIPTULEAC, G., BAHNAREL, I., CEBANU, S., CAZACU-STRATU, A., PARASCHIV, A., BĂLAN, G. Medicina preventivă în Republica Moldova – trecut, prezent, viitor. Materialele Conferinței naționale cu participare internațională „*Tendințe actuale și provocări în medicina preventivă*" organizată în cadrul celei de-a XXXVII-a ediție a Săptămânii Medicale Balcanice „*Perspective ale Medicinei Balcanice în era post COVID-19*", 8-9 iunie 2023, În: *One Health & Risk Management*, ediție specială, 2023, pp. 14-22. ISSN 2587-3458.

19. GAFIN, N., NASTAS, A., BÎRCĂ, I., COTELEA, A., SOFRONIE, V. Aspecte epidemiologice ale izbucnirilor cu boli diareice acute în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2019, 4(82), pp. 308-312. ISSN 1729-8687.

20. GUȘTIUC, V., ȘALARU, I., CUMPĂNĂ, M., PÂNZARU, IU., SPÎNU, C., CRUDU, P., ș. a. Situația epidemiologică la holeră și bolile diareice acute. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2020); Chișinău, 2021, pp. 103-106. ISBN 978-9975-4027-7-4. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT_SSSP_a.2020.pdf.

21. **GUȚU, N.** Diversitatea agenților condiționat patogeni din familia Enterobacteriaceae și antibiorezistența. In: *One Health and Risk Management*, 2023, nr. 2(S_Rez), supl. nr. 1, p. 27. ISSN 2587-3458. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/192010

22. **GUȚU, N**. Structura etiologică a bacteriilor din familia Enterobacteriaceae care provoacă boli diareice acute. În: *„Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă"*, Conferință științifico-practică internațională, Ediția a-X-a,18-19 martie 2023, Volumul I „Realizări contemporane în științe ale naturii", Chișinău: S. n., 2023 (CEP UPSC), pp. 290-295. DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023. ISBN 978-9975-46-717-9. DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023.p290-295

23. **GUȚU, N.,** RUDIC, V. Rezistenţa la antibiotice a tulpinilor de Enterobacteriaceae condiționat patogene care provoacă boli diareice acute. In: *Revista de Ştiinţă, Inovare, Cultură şi Artă „Akademos"*, 2023, nr. 4(71), pp. 60-64. ISSN 1857-0461. DOI: https://doi.org/ 10.52673/18570461.23.4-71.06

24. **GUȚU, N**. Agenții patogeni din familia Enterobacteriacea care provoacă bolile diareice acute. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, 2022, nr. 1(345), pp. 97-101. ISSN 1857-064X. DOI: https://doi.org/10.52388/1857-064X.2022.1.12.

25. **GUȚU, N.** Agenții condiționat patogeni din familia Enterobacteriaceae (Klebsiella și Enterobacter) care provoacă bolile diareice acute. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, 2022, nr. 3(347), pp. 94-100. ISSN 1857-064X. DOI: https://doi.org/ 10.52388/1857-064X.2022.3.11.

26. JELAMSCHI, N., GUȘTIUC, V., CUMPĂNĂ, M., ȘALARU, I., CRUDU, P., TOMȘA, A. ș. a. Situația epidemiologică la holeră și bolile diareice acute. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2022); Chișinău, 2023, pp. 88-91. https://ansp.md/wp-content/uploads/2023/10/RAPORT-ANUAL-activitatea-ANSP-2022-FINAL-16.10.2023.pdf.

27. JELAMSCHI, N., GUȘTIUC, V., CUMPĂNĂ, M., ȘALARU, I., SPÎNU, C., PÂNZARU, IU. ș. a. Situația epidemiologică la holeră și bolile diareice acute. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2021), Chișinău, 2022, pp. 125-129. ISBN 978-9975-4027-7-4. https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT-ANUAL-ANSP-2021.pdf.

28. JELAMSCHI, N., GUȘTIUC, V., ȘALARU, I. ș. a. Situația epidemiologică la holeră și bolile diareice acute. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice: (Raport național, 2024); Chișinău, 2025, pp. 100-105. https://ansp.md/wp-content/uploads/2025/05/RAPORT-ANUAL-ANSP-2024. pdf.

29. JELAMSCHI, N., GUȘTIUC, V., ȘALARU, I., GUȚU, V., PANTEA, V., VOLNEANSCHI, A. ș. a. Situația epidemiologică la holeră și bolile diareice acute. In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2023); Chișinău, 2024, pp. 75-79. https://ansp.md/wp-content/uploads/2025/05/RAPORT-ANUAL-ANSP-2023.pdf.

30. JURAVLIOV, T., RUSU, G., BÎRCA, L., NEAGA, M., VĂMĂŞESCU, A., MUŞUC, V., ș. a. Structura etiologică a bolilor diareice acute la copiii până la 5 ani. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2012, 5(44), pp. 144-146. ISSN 1729-8687.

31. LUCHIANOV, L., IURAȘCO, G. Aspecte epidemiologice ale morbidității prin boli diareice acute în raionul Ștefan Vodă. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2013, 3(48), pp. 229-230. ISSN 1729-8687.

32. MIHU, I., BÎRCA, L. *Diareea acută la copil: Protocol clinic național PCN-373*. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2020, pp. 45-52 Disponibil: https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/20252.

33. PÎSLA, M., BAHNAREL, I., PANTEA, V., ȘALARU, I., GHEORGHIȚĂ, S., SPÎNU, C. ș. a. Supravegherea, prevenirea și controlul bolilor transmisibile. Infecțiile intestinale (holera, boli diareice acute, febra tifoidă, infecţia rotavirală, dizenteria, salmoneloza). In: Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova: (Raport național, 2013); Chișinău, 2014, pp. 75-79.

34. POPA, A. *Igiena și epidemiologia infecțiilor intestinale*. Chișinău, 1985.

35. PRISACARI, V. *Epidemiologia generală. Bazele medicinii prin dovezi*. Chişinău Tipografia „Reclama”, 2012, 380 p. ISBN 978-9975-4410-9-4.

36. PRISACARI, V., LEU, E. Structura etiologică în infecţiile septico-purulente neurochirurgicale. În: *Analele Ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu*”, Chişinău, 2009, vol. 2, pp. 17-23. ISSN 1857-1719.

37. PRISACARI, V., BERDEU, I. Antibiorezistenţa/sensibilitatea microorganismelor din infecţiile septico-purulente nozocomiale pe modelul secţiilor de anesteziologie, terapie intensivă şi reanimare. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*, Chişinău, 2012, nr. 1(33), pp.121-126. ISSN 1857-064X.

38. ROTARU, D., CRIVCENSCAIA, L., GUDUMAC, E. *Enterocolita ulceronecrotică la nou-născut: Protocol clinic naţional PCN-355*. Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova. Chișinău, 2019. https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/20136

39. ROTARU, I. *Boli infecţioase intestinale*. Chișinău, 1989.

40. RUSU, G., JURAVLIOV, T., VĂMĂȘESCU, A., REVENCO, N., CIORBĂ, T., CERNĂUȚEANU, D. ș. a. *Boala diareică acută la copil: Protocol clinic național*. Ediția I. Chișinău: „T-PAR” SRL, 2009, 68 p. ISBN 978-9975-4074-4-8.

41. SPĂTARU, D., ANTON, M. Situația epidemiologică prin salmoneloza umană în Republica Moldova. În: *One Health & Risk Management*. 2023, p. 62. ISSN 2587-3466.

42. STARCIUC, N., COJOCARU, R., EVTODIENCO, V. ș. a. *Epidemiologia salmonelozelor umane în Republica Moldova și particularitățile structurii serotipice*. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în* Medicină, Chișinău, 2018, 5(77), pp. 125-129. ISSN: 1729-8687 (print).

Surse în limba engleză:

43. ADEOLU, M., ALNAJAR, S., NAUSHAD, S., GUPTA, R. S. Genome-based phylogeny and taxonomy of the “Enterobacteriales”: Proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., and *Morganellaceae* fam. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2016, 66(12), pp. 5575–5599. https://doi.org/ 10.1099/ijsem.0.001485.

44. AL-WORAFI, Y.M. Diarrhea management in developing countries. In: *Handbook of Medical and Health Sciences in Developing Countries*, Springer, 2024, pp. 1-23. doi:10.1007/978-3-030-74786-2_19-1.

45. AMINOV, R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. În: *Front Microbiol*, 2010, 1(134), pp.1-7. doi:10.3389/fmicb.2010.00134. ISSN:1664-302X.

46. ANGULO, F.J., JOHNSON, K.R., TAUXE, R.V., COHEN, M.L. ș. a. Antimicrobial use in agriculture: Controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. În: *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2004, pp. 78-85. ISSN 1045-1870.

47. BALAN, G., BURDUNIUC, O., COJOCARU, R. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. strains isolated in the Republic of Moldova. Scientific Conference "Public Health and Social Services-Education and Practice", June 27, 2012, Tbilisi, Georgia, pp. 3-5.

48. BENNETT, J. E., DOLIN, R., BLASER, M.J. (Eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (9th ed., pp. 231-310). Philadelphia: Elsevier, 2020. ISBN 978-0-323-55148-3.

49. BIZIO, B. *Lettera del chiarissimo sig. Bartolomeo Bizio al chiarissimo sacerdote Angelo Bellani intorno al fenomeno della polenta porporina.* Biblioteca Italiana, 1823, 30, pp. 275–295.

50. BONINA, L., CARBONE, M., MATERA, G., TETI, G., JOYSEY, H.S., HORMAECHE, C.E., MASTROENI, P. Beta-lactam antibiotics (aztreonam, ampicillin, cefazolin and ceftazidime) in the control and eradication of Salmonella typhimurium in naturally resistant and susceptible mice. In: *J Antimicrob Chemother*,1990, 25(5), pp. 813-23. doi: 10.1093/jac/25.5.813.

51. BONINA, L., COSTA, G.B., MASTROENI, P. Comparative effect of gentamicin and pefloxacin treatment on the late stages of mouse typhoid. În: *New Microbiol*, 1998, 21(1), pp. 9-14.

52. BORMAN, E.K., STUART, C.A., WHEELER, K. M. Taxonomy of the genus *Escherichia*. In: *Journal of Bacteriology*, 1944, 48(3), pp. 351-367.

53. BRADEN, C. Salmonella enterica serotype Enteritidis and Eggs: A National Epidemic in the United States. În: *Clinical Infectious Diseases*, 2006, no 43(4), pp. 512-517. https://doi.org/ 10.1086/505973.

54. BRISOU, J., PRÉVOT, A.R. *Études de systématique bactérienne*. Annales de l'Institut Pasteur, 1954.

55. BRUNTON, L.L., HILAL-DANDAN, R., KNOLLMANN, B.C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018, pp. 1030-1105, ISBN: 978-1259584732.

56. BUD, R. Penicillin: Triumph and Tragedy. Oxford University Press, 2007, pp. 40-50. ISBN: 978-0-19-925406-5. https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid =3043835.

57. BUSH, K., BRADFORD, P.A. Epidemiology of β-lactamase-producing pathogens. In: *Clin Microbiol Rev*, 2020, no 33(2), e00047-19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.

58. CAMBREA, S.C. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated in a pediatric population from South Eastern Romania. În: *J Pediatr Infect Dis*, 2014, no. 9(3), pp. 157-162. DOI: 10.3233/JPI-140430. ISSN: 1305-7707.

59. CASADEVALL, A., PIROFSKI, L.A. Opportunistic pathogens. In: *Infect Immun*, 2000, no 68(12), pp. 6513-6518. DOI: 10.1128/IAI.68.12.6513-6518.2000.

60. CELSE, J. [30 ap. J.C.]. Traite´ de Me´decine, Traduit de Ninnin. Paris: A. Delahays,1855.

61. CHIU, C., LIN, T., OU, J. In vitro evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid Salmonella. În: *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, no 12, pp. 47-52. https://doi.org/10.1016/ S0924-8579(99)00038-2.

62. CHOE, Y.J., SMIT, M.A., MERMEL, L.A. Seasonality of respiratory viruses and bacterial pathogens. În: *Antimicrob Resist Infect Control*., 2019, no. 8, p. 125. doi: 10.1186/s13756-019-0574-7.

63. COCHETON, J.J., GUERRE, J., PE´QUIGNOT, H. Histoire illustre´e de l'he´patogastro-ente´rologie de l'antiquite´ a` nos jours. Paris: Roger,1987.

64. COLSON, J.CL. Essai sur la diarrhe´e. Paris:Faculte´ de Me´decine,1808, p.15.

65. COQUE, T. M., NOVAIS, Â., CARATTOLI, A., POIREL, L., PITOUT, J. D. D. ș.a. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. În: *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14, no 2, pp. 195-200. ISSN (online): 1080-6059. https://doi.org/ 10.3201/eid1402.070350.

66. DAVIES, J., DAVIES, D. *Origins and evolution of antibiotic resistance*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, pp. 417-433. https://www.scirp.org/reference /referencespapers ?referenceid=2181333.

67. DĂRĂBUȘ, G., LUPU, M.A., MEDERLE, N. ș. a. Epidemiology of *Cryptosporidium* infection in Romania: A review. În: *Microorganisms.* 2023, no 11(7), p. 1793. doi:10.3390/ microorganisms 11071793.

68. DE SILVA, L A D S, WICKRAMANAYAKE, M V K S, HEO, G-J. Virulence and antimicrobial resistance potential of Aeromonas spp. associated with shellfish. În: *Lett Appl Microbiol*, 2021, no 73(2), pp. 176-186. doi: 10.1111/lam.13489.

69. DOAN, S.I., MALYSH, N.G. Epidemiological features of diarrheal infections in Ukraine. În: *Aktual'naya Infektologiya*, 2017, no 5(4), pp. 172-176. e-ISSN 2312-4148, doi:10.22141/2312-413x.5.4.2017.115729.

70. DRZEWIECKA, D. Significance and Roles of Proteus spp. Bacteria in Natural Environments. În: *Microbial Ecology*, 2016, no 72 (4), pp. 741-758. ISSN (electronic): 1432-184X. https://doi.org/ 10.1007/s00248-015-0720-6.

71. DUFOUR, A. Dissertation sur la diarrhe´e idiopathique. Paris: Faculte´ de Me´decine, the`se de me´decine,1814, p. 18.

72. DUGDALE, A., LOVELL, S., GIBBS, V. Refeeding after acute gastroenteritis: a controlled study. În: *Arch Dis Child*, 1982, no 57(1), pp. 76-78.

73. DUHANIUC, A., SIMA, C.M., BURUIANĂ, G. ș. a. Antibiotic resistance patterns of bacteria involved in infections in Northeastern Romania. În: *Antibiotics (Basel)*, 2025, no 14(11), p. 1063. DOI: 10.3390/antibiotics14111063. ISSN: 2079-6382.

74. DŽIDIĆ, S., ŠUŠKOVIĆ, J., KOS, B. Antibiotic Resistance in Bacteria. În: *Food Technology and Biotechnology*, 2008, no 46(1), pp. 1-21. ISSN (online): 1334-2606, DOI: 10.17113/ ftb.46.01.08.1374.

75. EDWARDS, P. R., EWING, W. H. Identification of Enterobacteriaceae. Minneapolis: Burgess Publishing Company, 1962, 709 p.

76. ESCHERICH, T. (1885/1886). *Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung.* Stuttgart: Ferdinand Enke, ix + 180 p.

77. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, valid from 2024-01-01 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf?utm_source=chatgpt.com.

78. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.1, valid from 2023-06-29. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf?utm_source=chatgpt.com.

79. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, valid from 2022-01-01. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf?utm_source=chatgpt.com.

80. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, valid from 2021-01-01.

81. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0, valid from 2020-01-01.

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf?utm_source=chatgpt.com.

82. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf?utm_source=chatgpt.com.

83. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST – Version 14.0 (2024), disponibil pe situl ttps://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_14.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC.pdf?utm_source=chatgpt.com.

84. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S1–S25. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.03.021.

85. EWING, W. H. *Enterobacteriaceae: Biochemical Methods for Group Differentiation.* Atlanta: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1966, 33 p.

86. IURIAN, S., IURIAN, S., BUNESCU, V., NEAMTU, B. M., MEHEDINȚU, B. I. Epidemiological Aspects of Salmonella and Shigella Infections in Children. Statistics of Pediatric Clinic. În: *Pediatric Research*, 2010, no 68(Suppl.1), p. 591. eISSN (online): 1530-0447. https://doi.org/10.1203/00006450-201011001-01196.

87. FACCIOLÀ, A., GIOFFRÈ, M.E., CHIERA, D., FERLAZZO, M., VIRGÀ, A., LAGANÀ, P. Evaluation of antibiotic resistance in *Proteus* spp: a growing trend that worries Public Health. Results of 10 Years of Analysis. În: *New Microbiol*, 2022, no 45(4), p. 269-277. ISSN (online): 1121-7138, DOI: 10.36185/nm/2022.45.4.269.

88. FALAGAS, M. E., VOULOUMANOU, E. K., SAMONIS, G., VARDAKAS, K. Z. *Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections*. În: *Clinical Infectious Diseases*, 2008, no 46(7), pp. 1069-1077. ISSN (online): 1537-6591, https://doi.org/10.1086/527453.

89. FARMER, J.J. III, BOATWRIGHT, K. D., JANDA, J. M. Enterobacteriaceae: introduction and identification. În: P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, & M. A. Pfaller (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*, 2007, 9th ed., pp. 649-669. Washington, DC: ASM Press. ISBN-13: 978-1555813710, ISBN-10: 155581371X.

90. FERNEL, J. La pathologie ou discours des maladies. Paris,1655, p. 581. [Available at Faculte´ de Me´decine de Paris VI-Bibliothe`que Interuniversitaire de Me´decine de Paris].

91. FERRARI, R.G., ROSARIO, D.K.A., CUNHA-NETO, A., MANO, S.B, FIGUEIREDO, E.E.S., CONTE-JUNIOR, C.A. Worldwide Epidemiology of *Salmonella* Serovars in Animal-Based Foods: a Meta-analysis. În: *Appl Environ Microbiol*, 2019, no 85(14), e00591-19. doi: 10.1128/AEM.00591-19.

92. FISHER, J. F., MEROUEH, S. O., MOBASHERY, S. Bacterial resistance to β-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. În: *Chemical Reviews*, 2005, 105(2), pp. 395-424. ISSN (online): 1520-6890, https://doi.org/10.1021/cr030102i.

93. FLEMING, A. On the Antibacterial Action of Penicillin. În: *British Journal of Experimental Pathology*, 1929/1945, pp. 226-236. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles.

94. FLONTA, M., REBREANU, C., ALEXANDRU, A. Antibiotic resistance of Salmonella and Shigella from January 1st 2002 to October 1st 2004. În: Proceedings of the 4th National Symposium of Laboratory Medicine and the 2nd Symposium on Quality Assurance in Laboratory Medicine, 18-21 November 2004, Cluj-Napoca, Romania.

95. FRASER, C., DONNELLY, C. A., CAUCHEMEZ, S., HANAGE, W. P. ș. a. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. În: *Science*, 2009, no 324(5934), pp. 1557-1561. https://doi.org/10.1126/science.1176062

96. FRIEDLÄNDER, C. *Über die Schizomyceten bei der acuten fibrinösen Pneumonie*. Virchows Archiv, 1882.

97. FULTON, M. The identity of Bacterium columbensis Castellani. În: *Journal of Bacteriology*, 1943, no 46(1), pp. 79-82. https://doi.org/10.1128/jb.46.1.79-82.1943.

98. GALIEN. Oeuvres anatomiques, physiologiques et me´dicales. Tome 1. Paris: Charles Daremberg; [Available at Bibliothe`que Sainte Ge´nevie`- veeParis I/Panthe´on Sorbonne], 1854, pp. 129-201.

99. GARRITY, G. M., BOONE, D. R., CASTENHOLZ, R. W. (eds.). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, *Volume 2: The Proteobacteria* (Part B: The Gammaproteobacteria). Springer, New York, 2007, 1106 p. ISBN: 978-0-387-95041-9.

100. GAVALDÀ, L., PEQUEÑO, E., SORIANO, A., DOMINGUEZ, M. A. ș. a. Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection. În: *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2006, no 27(11), pp. 1264-1266. ISSN (online): 1559-6834, https://doi.org/10.1086/508829.

101. GBD 2021 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Trends in epidemiological characteristics and etiologies of diarrheal disease. În: *Lancet Infect Dis.* 2024. ISSN (online):1474-4457, doi:10.1016/S1473-3099(24)00010-5.

102. GBD 2019 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Global burden of diarrhoeal diseases and risk factors, 1990-2019. În: *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, no 20(11), pp. 1223-1249. ISSN (online): 1474-4457, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30490-4.

103.GESSARD, C. *Sur les colorations bleue et verte des linges à pansements.* Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 1882, 94, p. 536-538.

104.GHENEA, A.E., CIOBOATĂ, R., DROCAȘ, A.I., ȚIERANU, E.N., VASILE, C.M. ș. a. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Klebsiella Strains Isolated from a County Hospital in Romania. În: *Antibiotics (Basel)*, 2021, no 10(7), p. 868. DOI: 10.3390/antibiotics10070868. ISSN: 2079-6382. PMID: 34356789.

105. GILBERT, D.N., CHAMBERS, H.F., SAAG, M.S. ș.a. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024. 54th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc., 2024, p. 512, ISBN: 978-1-944272-21-0.

106.GOODMAN & GILMAN'S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed., 2018, pp. 1021-1150. ISBN: 9781259584732.

107.GRAFFUNDER, E. M., PRESTON, K. E., EVANS, A. M., VENEZIA, R. A. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. În: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, no 56(1), pp. 139–145. ISSN (online): 1460-2091. https://doi.org/10.1093/jac/dki190.

108.GRIMONT F, GRIMONT PAD. The Genus *Enterobacter*. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E, editors. *The Prokaryotes. Volume 6: Proteobacteria: Gamma Subclass.* 3rd ed. Berlin: Springer, 2006, pp. 197-214. ISBN: 978-0-387-30746-8. DOI: 10.1007/0-387-30746-X_8.

109.GUERRANT, R. L., VAN GILDER, T., STEINER, T. S., THIELMAN, N. M. ș. a. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. În: *Clinical Infectious Diseases*, 2017, vol. 65(12), S3-S45. DOI-ul 10.1093/cid/cix669.

110.GUERRANT, R.L., VAN GILDER, T., STEINER, T.S. ș. a. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. În: *Clin Infect Dis.* 2001, no 32(3), pp. 331-351. doi:10.1086/318514. ISSN: 1058-4838.

111.**GUȚU, N.,** POSTOLACHI, O., ZARICIUC, E. Enterobacteria from the genera *Salmonella* and *Shigella* with an etiological role in acute diarrheal diseases. În: *Acta et Commentationes, Exact and Natural Sciences*, 2023, no 1(15), pp. 51–58. ISSN: 2537-6284. DOI: 10.36120/2587-3644.v15i1.51-58.

112.**GUȚU, N.** Conditionally pathogenic agents of the family enterobacteriaceae causing acute diarrhea diseases. În: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between*

universities, academia and business community, National Conference with international participation, Chișinău, RMoldova, 29 - 30 september 2022 Ed. 2, Republica Moldova: Moldova State University, 2022, p. 96. ISBN 978-9975-159-80-7.

113.**GUȚU, N.** Dynamics of the spread of causal agents of enterocolitis in the Public Health Medical Institution AMT Buiucani, Chisinau. În: *Natural sciences in the dialogue of generations*. The VIII Edition of the National Conference with International Participation September 18-19, 2025, Abstract Book, Chisinau, Republic of Moldova, 2025, p.176. ISBN 978-9975-62-898-3.

114.**GUȚU, N.** Diversity and dynamics of the spread of microorganisms from the Enterobacteriaceae family with an etilogical role in acute diarrhea diseases. În: *Oltenia - studii și comunicări. Științele naturii*, 2025, Tom. 41, no 2, pp. 129-132. ISSN 1454-6914.

115.**GUȚU, N.** Pathogenic agents of acute diarrhea disease from the enterobacteriacaea family and their antibiotic resistance. În: *Microbial Biotechnology*, Ed. 5, 12-13 octombrie 2022, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Artpoligraf, 2022, Ediția 5, p. 89. ISBN 978-9975-3555-6-8. https://doi.org/10.52757/imb22.61.

116.**GUȚU, N.** Dynamics of the spread of microorganisms from the family Enterobaceriaceae with etiological role in acute diarrhea diseases. În: *Natural sciences in the dialogue of generations*, Ed. 7, 12-13 septembrie 2024, Chișinău. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic al Universităţii de Stat din Moldova, 2024, Ediția 7, p. 151. ISBN 978-9975-62-756-6.

117.**GUȚU N.** Etiology structure of pathogenic microorganisms in acute diarrhea diseases. In: Conferința națională cu participare internațională *„Abordarea O Singură Sănătate pentru Securitatea Sănătății Globale”*, Ediția a III-a 20-21 noiembrie 2025, Chișinău, Republica Moldova, 2025, p. 10. ISBN 978-5-85748-245-2.

118.**GUȚU, N**. *Salmonella* and *Shigella* pathogenic enterobacteria causing acute diarrhea disease. În: *Natural sciences in the dialogue of generations*, VI-th National Conference with international participation, 14-15 septembrie 2023, Chișinău. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic al Universităţii de Stat din Moldova, 2023, p. 96. ISBN 978-9975-3430-9-1.

119.GUZMAN-OTAZO, J., GONZALES-SILES, L., POMA, V., BENGTSSON-PALME, J. ș. a. Diarrheal bacterial pathogens and multiresistant enterobacteria in the Choqueyapu River in La Paz, Bolivia. În: *PLoS ONE*, 2019, no 14(1), e0210735. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210735

120.HALL, B., BARLOW, M. Evolution of the serine beta-lactamases: past, present and future. În: *Drug Resist Updat*, 2004, no 7(2), pp. 111-123. DOI: 10.1016/j.drup.2004.02.003. ISSN: 1368-7646.

121.HAMILTON, A.L., KAMM, M.A., NG, S.C., MORRISON, M. Proteus spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. În: *Clin Microbiol Rev*., 2018, no 31(3), e00085-17. doi: 10.1128/CMR.00085-17.

122.HAUSER, G. *Über Fäulnisbakterien*. Vogel, Leipzig, 1885.

123.HAWKEY, P. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. În: *BMJ*, 1998, no 317, pp. 657-660.

124.HE, Y., JIA, Q., CAI, K., XU, S., LI, H., XIE, Q. ș. a. The global, regional, and national burden of invasive non-typhoidal Salmonella (iNTS): an analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. În: *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2025, no 19(4), e0012960. DOI:10.1371/journal. pntd.0012960.1935-2727 (online).

125.HEYMANN, D. L. (Ed.). *Control of Communicable Diseases Manual* (20th ed.). Washington, DC: American Public Health Association Press, 2015, pp. 190-198. ISBN-10: 0875530184 ISBN-13: 978-0875530185.

126.HIRAKATA, Y., YAMAGUCHI, K., NISHINO, K. ș. a. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998–2002). În: *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2005, vol. 52(4), pp. 323-329. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.002. ISSN: 0732-8893.

127.HIROI, M., YAMAZAKI, F., HARADA, T., TAKAHASHI, N., IIDA, N., NODA, Y. ș. a. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K.pneumoniae* in food-producing animals. În: *J Vet Med Sci*, 2012, vol.74(2), pp.189-195. eISSN (online): 1347-7439. doi:10.1292/jvms.11-0372.

128.HORMAECHE, E., EDWARDS, P.R. A proposed genus Enterobacter. În: *International Bulletin of Bacteriological Nomenclature*, 1960, no 10(2), pp. 71-74. doi:10.1099/0096266X-10-2-71.

129.HUMPHRIES, R.M., LINSCOTT, A.J. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. În: *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, no 28(1), pp. 3-31. EISSN: 1098-6618, DOI: 10.1128/CMR.00073-14.

130.HYLE, E.P., LIPWORTH, A.D., ZAOUTIS, T.E., NACHAMKIN, I., BILKER, W.B., LAUTENBACH, E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species. În: *Clinical Infectious Diseases*, 2005, vol. 40(9), pp. 1317-1324. DOI: 10.1086/429248. ISSN: 1058-4838.

131.JANDA JM, ABBOTT SL. Evolving concepts regarding the genus Aeromonas: an expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered questions. Clin Infect Dis. 1998;27(2):332–344. Doi:10.1086/514652. ISSN (online): 1537-6591.

132.JANDA, J.M., ABBOTT, S.L. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. În: *Clin Microbiol Rev.*, 2010, no 23(1), pp. 35-73. ISSN: 1098-6618, DOI: 10.1128/CMR.00028-09.

133.JANDA, J.M., ABBOTT, S.L. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. În: *Clin Microbiol Rev*., 2006, no 19(1), pp. 12-18. ISSN (online): 1098-6618, DOI: 10.1128/CMR.19.1.12-18.2006.

134.JANDA, J. M., ABBOTT, S. L. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: Pluses, perils, and pitfalls. În: *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, no 45(9), pp. 2761-2764. ISSN (online): 1098-660Xhttps://doi.org/10.1128/JCM.01228-07.

135.JAWETZ, MELNICK & ADELBERG'S. *Medical Microbiology*. 28th ed. New York: McGraw-Hill, 2019, pp. 150-312. ISBN 978-1260012026.

136.JAYRAMAN, R. Antibiotic resistance: An overview of mechanisms and a paradigm shift. În: *Curr. Sci*., 2009, vol.96, pp. 1475-1484. ISSN: 0011-3891.

137.KANTELE, A., LAAVERI, T., MERO, S., VILKMAN, K., PAKKANEN, S.H. ș. a. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. În: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 67(9), pp. 2090-2100. DOI: 10.1093/jac/dks181. ISSN 0305-7453.

138.KASSEM, A.L., SALAM, M.A.D., KOUR, A.A., MASSOUD, B.Z. Loperamide in acute childhood diarrhoea: a double blind controlled trial. În: *J Dia Dig Res* 1983, no 1, pp. 10-16. ISSN: 0257-6041.

139.KATZUNG, B.G., VANDERAH, T.W. *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2021, pp. 770-860. ISBN: 978-1260452310.

140.KAUFFMANN, F. *Hygiene*, Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1934, pp. 338-355.

141.KEUSCH, G.T., FONTAINE, O., BHARGAVA, A. ș. a. Diarrheal diseases. În: *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006, pp. 371-388. ISBN: 978-0-8213-6179-5.

142.KLUYVER, A.J., VAN NIEL, C.B. *Prospects for classification of bacteria*. Zentralblatt für Bakteriologie, 1936.

143.KOCH, R. *Die Ätiologie der Cholera*, Berliner Klinische Wochenschrift, 1884, pp. 221-230.

144.KOTLOFF, K.L., NATARO, J.P., BLACKWELDER, W.C. ș. a. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. În: *The Lancet*, 2013, no 382(9888), pp. 209-222. ISSN: 0140-6736. doi:10.1016/S0140-6736(13)60844-2.

145.KOTLOFF, K.L., RIDDLE, M.S., PLATTS-MILLS, J.A., PAVLINAC, P., ZAIDI, A.K.M. *Shigellosis*. În: *The Lancet*, 2018, no 391(10122), pp. 801-812. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33296-8. EISSN: 1474-547X.

146.KOTLOFF, K.L. The burden and etiology of diarrheal illness in developing countries. În: *Pediatr Clin North Am.*, 2017, no 64(4), pp. 799-814. doi:10.1016/j.pcl.2017.03.006. ISSN: 0031-3955.

147.KRAUSE, K.M., SERIO, A.W., KANE, T.R., CONNOLLY, L.E. Aminoglycosides: An overview. În: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, no 6(6), a027029. eISSN: 2157-1422doi:10.1101/cshperspect.a027029.

148.KREMENTSOV, N. L. The Cure: A Story of Cancer and Politics from the Annals of the Cold War Chicago, IL: University of Chicago Press, 2002, pp. 89-95. ISBN-10: 0-226-45284-0 ISBN-13: 978-0-226-45284-5**.**

149.LAXMINARAYAN, R., DUSE, A., WATTAL, C., ZAIDI, A. K. M., WERTHEIM, H. F. L. ș. a. Antibiotic resistance – the need for global solutions. În: *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, no 13(12), pp. 1057-1098. ISSN (online): 1474-4457, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9

150.LE, T., WANG, L., ZENG, C., FU, L., LIU, Z., HU, J. ș. a. Clinical and microbiological characteristics of nosocomial, healthcare-associated, and community-acquired Klebsiella pneumoniae infections in Guangzhou, China. În: *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2021, 10(1), p. 41. DOI: 10.1186/s13756-021-00910-1.ISSN: 2047-2994.

151.LEVY, S. The impact of antibiotic use on resistancedevelopment and persistence. În: *Drug Resist. Update*, 2000, pp. 303-311. doi:10.1054/drup.2000.0167. ISSN: 1368-7646.

152.LIVERMORE, D. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. În: *Clin Infect Dis*., 2003, no 36 (Suppl 1), pp. S11-S23. doi:10.1086/344654. ISSN: 1537-6591 (online).

153.LLOR, C., BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. În: *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2014, no 5(6), pp. 229-241. DOI: 10.1177/2042098614554919. ISSN: 2042-0994 (online).

154.LU, B., ZHOU, H., XIN, Z., QU, M., HUANG, Y., WANG, Q. Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from stool specimens of outpatients in sentinel hospitals Beijing, China, 2010-2015. În: *Gut Pathog*, 2017, no 9, p. 39. doi: 10.1186/s13099-017-0188-7. eISSN (online): 2044-6055.

155.MAJEED, S., DE SILVA, L A D S., KUMARAGE, P.M., HEO, G.J. Occurrence of potential virulence determinants in Aeromonas spp. isolated from different aquatic environments. În: *J Appl Microbiol*., 2023, no 134(3), lxad031. doi:10.1093/jambio/lxad031. ISSN: 1364-5072.

156.MALYSH, N., CHEMYCH, M., DOAN, S., RODYNA, R. Epidemiological characteristics of acute intestinal infection outbreaks in Ukraine (2014-2017). În: *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2019, no 18(1), pp. 172-176. doi:10.3329/bjms.v18i1.39552. eISSN: 2076-0299.

157.MALYSH, N., CHEMYCH, M., ZADOROZHNA, V., PODAVALENKO, A., BIRUKOVA, S. Diarrhea infections in North-Eastern Ukraine: evolution of epidemic process. În: *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2019, vol. 19, nr. 3, pp. 430-436**,** eISSN 2076-0299, DOI:https://doi.org/ 10.3329/bjms.v18i1.39552.

158.MEDEIROS, A.A. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. În: *Clin Infect Dis*., 1997, no 24(Suppl 1), pp. S19-S45. doi:10.1093/clinids/24.Supplement_1.S19. ISSN:1537-6591 (online).

159.MENGISTU, G., DEJENU, G., TESEMA, C., AREGA, B., AWOKE, T., ALEMU, K., MOGES, F. Epidemiology of streptomycin resistant Salmonella from humans and animals in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. În: *PLoS One*, 2020, no 15(12), e0244057. doi: 10.1371/journal. pone.0244057. eISSN (online): 1932-6203

160.METCHNIKOFF, I. *Immunity in Infectious Diseases*. Paris, 1901, pp. 45-52.

161.MILLS, A. Health care systems in low- and middle-income countries. În: *N Engl J Med.*, 2014, no 370(6), pp. 552-557. doi: 10.1056/NEJMra1110897. eISSN (online): 1533-4406.

162.MØLLER, V. Distribution of amino acid decarboxylases in Enterobacteriaceae. În: *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 1954, no 35(2), pp. 259-277. doi:10.1111/j.1699-0463.1954.tb00869.x. ISSN: 1600-0463 (online).

163.MONAGHAN, R., BARRETT, J. Antibacterial drug discovery - Then, now and the genomics Future. În: *Biochemical Pharmacology*, 2006, no 71, pp. 901-909. doi:10.1016/j.bcp. 2005.11.023. ISSN: 1873-2968 (online).

164.MORADALI, M.F., GHODS, S., REHM, B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. În: *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, no 7, p. 39. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00039. eISSN (online): 2235-2988.

165.MURRAY, P.R., ROSENTHAL, K.S., PFALLER, M.A. *Medical Microbiology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020, pp. 278-302. ISBN 978-0323673228.

166.NGUENDO YONGSI, H.B., DOVIE, D.B.K. Diarrheal Diseases in the History of Public Health. În: *Archives of Medical Research*, 2007, Volume 38, Issue 2, pp. 159-163, ISSN 0188-4409, https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.11.001.

167.NEGRUT, N., KHAN, S.A., BUNGAU, S., ZAHA, D.C., CORB A.R., BRATU, O., DIACONU, C.C., IONITA-RADU, F. Diagnostic challenges in gastrointestinal infections. În:

Romanian Journal of Military Medicine, 2020, Vol. CXXIII, no 2, pp. 83-90. DOI: 10.55453/rjmm.2020.123.2.1).

168.O'HARA, C.M., BRENNER, F.W., MILLER, J.M. Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella. În: *Clin Microbiol Rev*., 2000, no 13(4), pp. 534-546. DOI: 10.1128/CMR.13.4.534-546.2000. eISSN (online): 1098-6618.

169.PASTERAN, F., MENDEZ, J.L., GUERRIERO, L., RAPOPORT, M., CORSO, A. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. În: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, no 50(9), 32223224. doi:10.1128/AAC.00333-06. ISSN: 1098-6596 (online).

170.PATERSON, D.L., BONOMO, R.A. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. În: *Clin Microbiol Rev*., 2005, no 18(4), pp. 657-686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005. eISSN: 1098-6618.

171.PELEG, A.Y., SEIFERT, H., PATERSON, D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. În: *Clin Microbiol Rev*., 2008, no 21(3), pp. 538-582. DOI: 10.1128/CMR.00058-07. eISSN: 1098-6618.

172.PEREZ, F., ENDIMIANI, A., HUJER, K.M., BONOMO, R.A. The continuing challenge of ESBLs. În: *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, no 7(5), pp. 459-469. doi:10.1016/j.coph. 2007.08.003. eISSN: 1471-4973.

173.PIDDOCK, L.J.V. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward? În: *Lancet Infect Dis*., 2012, no 12(3), pp. 249-253. doi:10.1016/S1473-3099(11)70316-4. ISSN: e1474-4457.

174.PODSCHUN, R., ULLMANN, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. În: *Clin Microbiol Rev*., 1998, no 11(4), pp. 589-603. DOI: 10.1128/CMR.11.4.589. eISSN: 1098-6618.

175.POPA, G.L., PAPA, M.I. *Salmonella* spp. infection - a continuous threat worldwide. În: *Germs*, 2021, no 11(1), pp. 88-96. doi: 10.18683/germs.2021.1244. ISSN: 2248-2997.

176.POPA, M.I., PIȚIGOI, D., CIUFECU, C., POPA, L. Acute infectious diarrheal disease in Romania (1993-1998). În: *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 1998, no 43(4), pp. 241-245. ISSN: 1220-3696.

177.POPESCU, G.A., ȘERBAN, R., IOSIF, I., CODIȚĂ, I., DOROBĂȚ, O. ș.a. Antimicrobial resistance of germs isolated from invasive infections – Romania 2012. În: *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13(Suppl 1), O16. doi:10.1186/1471-2334-13-S1-O16. ISSN 1471-2334.

178.POPESCU, G.A., ȘERBAN, R.I., PISTOL, A., COJOCARU, R., ȘTEFĂNESCU, V. ș.a. Antimicrobial resistance of bacterial pathogens in Romania. În: *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13(Suppl 1), O16. doi:10.1186/1471-2334-13-S1-O16. ISSN 1471-2334.

179.POPESCU, G.A., ȘERBAN, R., PISTOL, A., NICULCEA, A., PREDA, A. ș. a. Clinical and microbiological characterization of Clostridium difficile infection in Romania (2013–2014): a hospital-based study. În: *BMC Infectious Diseases*, 2014, 14(Suppl 7), O24. doi:10.1186/1471-2334-14-S7-O24. ISSN 1471-2334.

180.QU, M., LV, B., ZHANG, X., YAN, H., HUANG, Y., QIAN, H. ș. a. Prevalence and antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from childhood diarrhea in Beijing, China (2010–2014). În: *Gut Pathogens*, 2016, no 8(31), pp. 1-9. DOI: 10.1186/s13099-016-0116-2. ISSN: 1757-4749.

181.RIDDLE, M.S., DUPONT, H.L., CONNOR, B.A. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections. În: *Am J Gastroenterol*, 2016, no 111(5), pp. 602-622. doi:10.1038/ajg.2016.126, ISSN: 0002-9270.

182.SALMANOV, A.G., KOLESNIK, A.V., ANDRIUSCHENKO, D.V. Epidemiology of intra-abdominal infections in Ukraine: results of a multicenter study (2014–2015). În: *Wiadomości Lekarskie*, 2019, vol. 72, nr. 4, pp. 513-518, ISSN 0043-5147. https://doi.org/10.36740/wlek201904101.

183.SANDERS, W.E. Jr, SANDERS, C.C. Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. În: *Clin Microbiol Rev*., 1997, no 10(2), pp. 220-241. doi: 10.1128/CMR.10.2.220. eISSN: 1098-6618.

184.SANDHU, R., WILSON, A., MILLER, J.M. Clinical significance and antimicrobial resistance of Enterobacter species. În: *J Clin Microbiol*., 2001, no 39(4), pp. 1510-1515. DOI: 10.1128/JCM.39.4.1510-1515.2001. eISSN: 1098-660X.

185.SAUVAGES, F.B. (DE). Nosologie me´thodique dans laquelle les maladies sont range´es et classe´es selon le syste`me de Sydenham et l'ordre des botanistes. Paris:Brunet 1775. [Available at: Faculte´ de Me´decine de Paris VI - Bibliothe`que Interuniversitaire de Me´decine de Paris].

186.SCALLAN, E., HOEKSTRA, R.M., ANGULO, F.J, TAUXE, R.V., WIDDOWSON, M.A. ș. a. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. În: *Emerg Infect Dis*., 2011, no 17(1), pp. 7-15. DOI: 10.3201/eid1701.P11101 eISSN: 1080-6059.

187.SCHWABER, M. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. În: *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, no 50(4), pp. 1257-1262. doi:10.1128/AAC.50.4.1257-1262.2006. eISSN: 1098-6596.

188.SHAH, D.H., PAUL, N.C., SISCHO, W.C., CRESPO, R., GUARD, J. Population dynamics and antimicrobial resistance of the most prevalent poultry-associated Salmonella serotypes. În: *Poult Sci*., 2017, no 96(3), pp. 687-702. doi: 10.3382/ps/pew342. eISSN: 1525-3171

189.SHANE, A.L., MODY, R.K., CRUMP, J.A., TARR, P.I., STEINER, T.S., KOTLOFF, K. ș. a. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. În: *Clinical Infectious Diseases.*, 2017, no 65(12), e45-e80. DOI: 10.1093/cid/cix669. ISSN: 1058-4838.

190.SHIGA, K. On the cause of dysentery in Japan. Preliminary report. În: *The Journal of Experimental Medicine*, 1898, no 3(4), pp. 629-641. doi:10.1084/jem.3.4.629. eISSN: 1540-9538.

191.SHINOHARA, N.K.S., BARROS, V.B., JIMENEZ, S.M.C., MACHADO, E.C.L. ș. a. *Salmonella* spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos [Salmonella spp., important pathogenic agent transmitted through foodstuffs]. În: *Cien Saude Colet*., 2008, no 13(5), pp. 1675-1683. doi: 10.1590/s1413-81232008000500031.

192.SÎRBU, A., SPĂTARU, D. Epidemiology and public health challenges of echinococcosis in the Republic of Moldova. În: *Acta Marisiensis Seria Medica*, 2025, no 71(2), pp. 121-125. doi:10.2478/amma-2025-0016.eISSN: 2668-7763.

193.SMITH, T. *A study of hog cholera*. Bureau of Animal Industry, USA, 1885.

194.SNEADER, W. Drug Discovery: A History. Chichester: John Wiley & Sons., 2005, pp. 230-235. ISBN: 978-0-471-89980-8. DOI: 10.1002/0471899801.

195.SNOW, J. On the Mode of Communication of Cholera. 1855, 2nd ed., p. 78-89. London: John Churchill.

196.STACKEBRANDT, E., GOEBEL, B. M. Taxonomic note: A place for DNA–DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. În: *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1994, no 44(4), pp. 846-849. https://doi.org/10.1099/00207713-44-4-846. ISSN: 0020-7713.

197.STUART, C. A., VAN STRATUM, E., RUSTIGIAN, R. Further studies on urease production by Proteus and related organisms. În: *Journal of Bacteriology*, 1943, no 45(1), pp. 101-119. https://doi.org/10.1128/jb.45.1.101-119.1943. ISSN: 1098-5530.

198.SUTCLIFFE, J., TAIT-KAMRADT, A., WONDRACK, L. Antibiotic resistance mechanisms of bacterial pathogens. In: Davies JE, Atlas RM, editors. *Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press, 1999, pp. 759-775. ISBN: 1-55581-128-0.

199.TAKKAR, V.P., KUMAR, R., KHURANA, S., TAKKAR, R. Comparison of ciprofloxacin versus cephelexin and gentamicin in the treatment of multi-drug resistant typhoid fever. În: *Indian Pediatr*., 1994, no 1(2), pp. 200-201.

200.TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. In: *The American Journal of Medicine*, 2006, no 119(6 Suppl 1), pp. S3–S10. https://doi.org/10.1016/j. amjmed.2006.03.011. ISSN: 1555-7162 (online).

201.THRELFALL, E.J., FISHER, I.S.T., BERGHOLD, C., GERNER-SMIDT, P., TSCHÄPE, H., CORMICAN, M. ș. a. Antimicrobial drug resistance in isolated of Salmonella enterica from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. În. *Euro Surveill*, 2003, no 8(2), pp. 41-45. doi: 10.2807/esm.08.02.00400-en. ISSN (online): 1560-7917.

202.THY, M., TIMSIT, J.F., DE MONTMOLLIN, E. Aminoglycosides for the Treatment of Severe Infection Due to Resistant Gram-Negative Pathogens. În: *Antibiotics (Basel)*, 2023, no 12(5), p. 860. doi:10.3390/antibiotics12050860. ISSN 2079-6382.

203.TODAR, K. Bacterial Resistance to Antibiotics. Todar's Online Textbook of Bacteriology. 2008 (vizitat 20. 11. 2025).

204.TRALLES, A. (de) [525e605], De arte medicalibri XII. Baˆle Traduit de l'italien aux e´ditions Johannes Gu¨nther Andernach; [Available at Faculty of Medicine-Geneva University]. 1566. p. 826.

205.TROEGER, C., BLACKER, B.F., KHALIL, I.A., RAO, P.C., CAO, S., ZIMSEN, S.R. ș. a. Estimates of the global, regional, and national morbidity and aetiologies of diarrhoeal diseases. În: *Lancet Infect Dis.*, 2018, no 18(11), pp. 1211-1228. doi:10.1016/S1473-3099(18)30362-1. ISSN (online): 1474-4457

206.TROEGER, C., FOROUZANFAR, M.H., RAO, P.C., KHALIL, I.A., BROWN, A., REINER, R.C. Jr. ș.a. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrheal diseases: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. În: *Lancet Infectious Diseases*, 2017, no 17(9), pp. 909-948. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1. ISSN (online): 1474-4457.

207.U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Antibacterial Prescribing Information Documents*. Silver Spring: FDA; 2023–2024. Disponibil pe: FDA Antibacterial Drug Information

208.UNICEF. *The State of the World's Children 2019: Children, Food and Nutrition – Growing Well in a Changing World.* New York: United Nations Children's Fund, 2019, p. 8. ISBN: 978-92-806-5003-7.

209.VAN DUIN, D., PATERSON, D.L. Multidrug-resistant bacteria in the community: trends and lessons learned. În: *Infect Dis Clin North Am.*, 2016, no 30, pp. 377-390. DOI: 10.1016/j.idc.2016.02.004. ISSN (online): 1557-9824.

210.VANDAMME, P., POT, B., GILLIS, M., DE VOS, P., KERSTERS, K., SWINGS, J. Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics. În: *Microbiological Reviews*, 1996, no 60(2), pp. 407-438. https://doi.org/10.1128/mr.60.2.407-438.199. eISSN: 1098-5557.

211.VON SEIDLEIN, L., KIM, D.R., ALI, M., LEE, H., WANG, X. ș. a. A multicentre study of Shigella diarrhoea in six Asian countries: disease burden, clinical manifestations, and microbiology. În: *PLoS Med.*, 2006, no 3(9), e353. doi: 10.1371/journal.pmed.0030353. eISSN: 1549-1676

212.WATANABE, T., FUKASAWA, T. Episome-mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae* i.:transfer of resistance factors by conjugation. În: *J Bacteriol*, 1961, no 81(5), pp. 669-678. doi:10.1128/jb.81.5.669-678.1961. eISSN: 1098-5530.

213.WATANABE, T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. În: *Bacteriol. Rev*., 1963, no 27, pp. 87-115. doi:10.1128/br.27.1.87-115.1963.

214.WERKMAN, C.H., GILLEN, G.F. Bacteria producing trimethylene glycol. În: *Journal of Bacteriology*, 1932. eISSN: 1098-5530.

215.WERTH, B.J., TESINI, B.L. Trimethoprim and sulfamethoxazole. În: *MSD Manual Professional Edition*. Kenilworth (NJ): Merck & Co., Inc.; revised May 2024. Available from: https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/trimethoprim-and-sulfamethoxazole (Accesat: 20 ianuarie 2026).

216.World Health Organization (WHO). *Guidelines for the Treatment of Diarrhoea and Acute Gastroenteritis*. Geneva: WHO, 2017, pp. 13-15. ISBN: 978-9241548373.

217.World Health Organization. *Diarrhoeal disease* Geneva: World Health Organization, 2017, pp. 14-22. ISBN: 978-92-4-156543-4 WHO Document Number: WHO/ADR/2017.2 Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease.

218.World Health Organization. ATC/DDD Index 2023. Clasificare J01 (antibiotice sistemice).

219.World Health Organization. Antimicrobial resistance: Fact sheet. Geneva: WHO; 2023. Disponibil la: WHO AMR Fact Sheet

220.World Health Organization. Global leaders set first targets to control antimicrobial resistance crisis. 2024. Disponibil la: WHO Europe News Release on AMR Targets

221.World Health Organization. Antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2024. Disponibil la: WHO Antimicrobial Resistance Factsheet

Surse în limba rusă

222.ЗВЕРЕВ, В.В., БЕЛОЗЕРОВ, Е.С. Медицинская микробиология. Москва: Медицина, 1986, с. 210-240.

223.ПОКРОВСКИЙ, В.И.Эпидемиология и инфекционные болезни.Москва: Медицина, 1983, с. 120-150.

224.СИДОРЕНКО, С. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции. În: Инфекции и антимикробная терапия, 2002, Т. 4, № 6, с. 1 -12.

225.СТРАЧУНСКИЙ, L.С. Бета-лактамазы расширенного спектра быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. În: *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005, Т. 7, № 1, с. 92-96. ISSN (online): 2686-9586.

226.ЧЕРКАССКИЙ, Б.Л. Кишечные инфекции. Москва: Медицина, 1978, с. 50-90.

ANEXE

Anexa 1. Permisul de utilizare a datelor fără caracter personal

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII al REPUBLICII MOLDOVA
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ
AL CONSILIULUI MUNICIPAL CHIȘINĂU
I.M.S.P. ASOCIAȚIA MEDICALĂ TERITORIALĂ BUIUCANI
MD2051, mun. Chișinău, str. I.L.Caragiale 2, tel. 022/59-35-65, fax 022/74-19-16 e-mail:amtbuiucani@ms.md

Nr. 67-p 19.05.2022

Universitatea de Stat din Moldova

Prin prezenta administrația IMSP AMT Buiucani exprimă acordul pentru utilizarea datelor depersonalizate din laboratorul bacteriologic în realizarea proiectului doctoral al medicului laborant bacteriolog, ***dnei Guțu Nadejda***, tema de cercetare ***"Agenții patogeni ai bolilor diareice acute - particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în municipiul Chișinău"***.

Director IMSP AMT Buiucani **Liliana IAȘAN**

Anexa 2. Date privind testarea sensibilității microorganismelor la antimicrobiene

Salmonella spp. 31 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1			8	11
I						
R	4	1	2	1	3	

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1	2		11	11
I						
R	4	1		1		

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	2	2	1	11	11
I	2					
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	11
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1		
I						
R					11	11

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1		
I						
R					11	11

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	2	1	10	10
I						1
R	1				1	

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	2	1	10	10
I						1
R	1				1	

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	4	2	2	1	11	10
I						
R						1

Shigella spp. 3 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I						
R	2	1				

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1				
I						
R	2					

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	2	1				
I						
R						

Klebsiella spp. 457 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	1					
I						
R	47	45	68	73	60	163

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	42	39	55	68	45	85
I						
R	6	6	13	5	15	78

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	44	41	54	71	55	141
I			6			
R	4	4	8	2	5	22

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	40	35	53	68	46	134
I	1				5	3
R	7	10	15	5	9	26

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	40	35	52	67	52	137
I	2	1	1	2	1	4
R	6	9	15	4	7	22

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	44	38	57	69	54	142
I	2	3	5	3	1	6
R	2	4	6	1	5	15

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	45	44	64	72	60	159
I						
R	3	1	4	1		4

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	48	45	66	73	60	155
I						
R			2			8

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	47	43	63	72	59	154
I	1	2	4	1	1	1
R			1			8

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	48	44	66	73	60	157
I						2
R		1	2			4

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	46	43	61	68	59	150
I						
R	2	2	7	5	1	13

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	38	36	52	63	53	140
I	4	4	5	1	2	4
R	6	5	11	9	5	19

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	38	38	55	64	54	140
I	1	1	1		5	1
R	9	6	12	9	1	22

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	39	39	55	63	53	148
I						
R	9	6	13	10	7	15

Enterobacter spp. 163 de tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		3	4	1		
I						
R	17	15	26	27	32	38

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	6	2		
I						
R	17	14	24	26	32	38

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	17	28	27	32	38
I						
R		1	2	1		

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	14	23	27	29	33
I						4
R		4	7	1	3	1

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	14	24	27	29	38
I			2		3	
R		4	4	1		

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	14	24	27	29	38
I		2	3			
R		2	3	1	3	

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	16	26	28	32	38
I						
R		2	4			

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	18	30	28	32	38
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	18	30	27	32	38
I				1		
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	16	17	29	28	32	38
I	1					
R		1	1			

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	16	28	27	32	38
I						
R		2	2	1		

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	13	15	26	27	32	35
I	2					
R	2	3	4	1		3

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	13	15	26	27	32	35
I						
R	4	3	4	1		3

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	14	15	27	27	32	35
I						
R	3	3	3	1		3

Proteus spp. 97 de tulpini

Ampicillină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	6	5	9	2	12	22
I						
R	11	1	3	5	10	11

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	15	5	11	6	18	23
I						
R	2	1	1	1	4	10

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	5	11	7	21	25
I						
R		1	1		1	8

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	14	5	11	6	17	24
I						1
R	3	1	1	1	5	8

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	14	5	11	4	18	25
I	2		1		3	
R	1	1		3	1	8

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	14	5	11	4	18	25
I	1		1	2	4	2
R	2	1		1		6

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	6	12	5	21	26
I						
R				2	1	7

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2			21	27
I	16	3	12	6		6
R	1	1		1	1	

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	17	6	12	6	21	32
I				1	1	1
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	16	6	12	7	21	29
I						
R	1				1	4

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	13	5	12	5	21	28
I						
R	4	1		2	1	5

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	12	5	10	3	22	27
I	1		1			4
R	4	1	1	4		2

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	12	5	10	3	18	27
I	1		1		4	4
R	4	1	1	4		2

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	5	10	4	21	24
I						
R	7	1	2	3	1	9

Citrobacter spp. 168 de tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1		2		
I						
R	7	3	19	35	35	66

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	1	1	5		3
I						
R	4	3	18	32	35	63

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	34	65
I						
R					1	1

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	36	18	40
I					14	
R				1	3	26

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	3	19	36	34	57
I				1	1	6
R		1				3

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	35	63
I						3
R						

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	35	66
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	35	66
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	36	35	66
I				1		
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	35	64
I						1
R						1

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	37	35	65
I						
R						1

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	3	17	35	34	59
I					1	4
R		1	2	2		3

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	3	17	35	33	56
I					2	7
R		1	2	2		3

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	4	19	36	34	62
I						
R				1	1	4

Escherichia coli cu proprietăți hemolizante, 162 de tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	8	8	13	20	13	41
I						
R	2	5	10	9	7	26

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	12	20	28	17	55
I						
R		1	3	1	3	12

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	29	20	61
I						
R						6

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	9	12	22	26	20	58
I						3
R	1	1	1	3		6

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	9	13	22	27	20	61
I	1			2		3
R			1			3

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	9	12	22	27	20	64
I	1			2		
R		1	1			3

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	29	20	67
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	29	20	67
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	28	20	67
I			1			
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	29	20	64
I						
R						3

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	10	13	23	29	20	64
I						
R						3

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	8	13	22	25	20	58
I						
R	2		1	4		9

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	8	13	22	25	20	55
I						3
R	2		1	4		9

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	9	13	18	24	20	58
I						
R	1		5	5		9

Morganella spp., 23 de tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	1					
I						
R	2	2	6	3		9

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	1					
I						
R	2	2	6	3		9

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5	3		9
I						
R			1			

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5	3		8
I						
R			1			1

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5	3		9
I						
R			1			

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5	3		9
I						
R			1			

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5	3		9
I						
R			1			

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2	5	3		9
I	3					
R			1			

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	5			9
I				3		
R			1			

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	6	3		9
I						
R						

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	6	3		9
I						
R						

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	4	3		8
I						
R			2			1

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	4	3		8
I						1
R			2			

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	3	2	4	3		9
I						
R			2			

Serratia spp., 18 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1	2		5	
I						
R		3	1	4	1	1

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2	3		6	
I						
R		2		4		1

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	1
I						
R						

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	
I						
R						1

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	6	1
I				1		
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	6	1
I				1		
R						

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	1
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	1
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	1
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	6	1
I						
R				1		

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	4	6	1
I						
R						

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	6	1
I						
R				1		

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	6	1
I						
R				1		

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	3	4	1
I						
R				1	2	

Providencia spp., 5 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					2	
I						
R				1		2

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					2	2
I						
R				1		

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Ciprofloxacin

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S				1	2	2
I						
R						

Hafnia spp., 5 tulpini

Ampicilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I						
R					5	

Amoxacilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I					1	
R					4	

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Cefotaximă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					4	
I						
R					1	

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					4	
I					1	
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					4	
I						
R					1	

Ertapenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Gentamicin

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Levofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Trimetoprim/sulfametoxazole

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					5	
I						
R						

Psendomonas aeruginosa,
Ticarcilină, 69 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	6	1	6	9		16
R	1	6	9	14		1

Ticarcilină/acid clavulanic, 52 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	6	6	12	16		
R	1	1	3	7		

Piperacilină/tazobactam, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	7	5	13	21	15	16
R		2	2	2	2	1

Piperacilină, 52 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	5	5	13	20		
R	2	2	2	3		

Ceftazidimă, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	7	7	14	21	13	13
R			1	2	2	4

Cefepimă, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	7	6	15	22	13	13
R		1		1	2	4

Aztreonam, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	5	7	13	21	13	13
R	2		2	2	2	4

Imipenem, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		4	3	1		
I	7	3	12	21	15	17
R				1		

Meropenem, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	7	14	22	15	17
I			1	1		
R						

Amikacină, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	7	15	23	15	17
I						
R						

Gentamicină, 52 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	7	15	23		
I						
R						

Tobromicină, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S	7	7	15	23	15	16
I						
R						1

Ciprofloxacină, 84 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I	6	7	15	23	15	12
R	1					5

Imipenem/relebactam, 32 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					15	17
I						
R						

Ceftazidimă/avibactam, 32 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					13	13
I						
R					2	4

Ceftolozone/tazobactam, 32 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S					13	12
I						
R					2	5

Aeromonas spp.

Ticarcilină, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1				1
R				1		

Ticarcilină/acid clavulanic, 2 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1				
R				1		

Piperacilină/tazobactam, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1		1		1
R						

Piperacilină, 2 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1		1		
R						

Ceftazidimă, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						1
I		1		1		
R						

Cefepimă, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1		1		1
R						

Aztreonam, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		1		1		1
R						

Imipenem, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1				
I				1		1
R						

Meropenem, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1		1		1
I						
R						

Amikacină, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1		1		1
I						
R						

Gentamicină, 2 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1		1		
I						
R						

Tobromicină, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		1		1		1
I						
R						

Ciprofloxacină, 3 tulpini

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						1
I		1		1		
R						

Imipenem/relebactam, 1 tulpină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						1
I						
R						

Ceftazidimă/avibactam, 1 tulpină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						1
I						
R						

Ceftolozone/tazobactam, 1 tulpină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						1
I						
R						

Acinetobacter spp., 2 tulpini

Ticarcilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Ticarcilină/acid clavulanic

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Piperacilină/tazobactam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Piperacilină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Ceftazidimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Cefepimă

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Aztreonam

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Imipenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Meropenem

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2				
I						
R						

Amikacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2				
I						
R						

Gentamicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2				
I						
R						

Tobromicină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S		2				
I						
R						

Ciprofloxacină

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
S						
I		2				
R						

Anexa 3. Acte de implementare

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

MD-2009, Chișinău
str. A. Mateevici, 60
tel: (+373-22) 24-48-21
www.usm.md, email: rector@usm.md

MINISTRY OF EDUCATION AND RESEARCH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

MD-2009, Chisinau
A. Mateevici str. 60
tel: (+373-22) 24-48-21
www.usm.md, email: rector@usm.md

Nr. 567 **din** 09.02 **2026**

Ref.: act de implementare

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul se confirmă că rezultatele științifice obținute și recomandările formulate în cadrul tezei de doctor în științe biologice a doamnei Nadejda Guțu, cu titlul **„Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în municipiul Chișinău**", au fost implementate în procesul didactic teoretic și experimental, fiind utilizate la elaborarea tezelor de licență și masterat la specialitățile Biologie, Biologie moleculară, Științe biologie aplicate în cadrul Facultății de Biologie și Geoștiințe a Universității de Stat din Moldova.

Decanul facultății
Vitalie SOCHIRCĂ, dr., conf. _____

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA
I.P. UNIVERSITATEA PEDAGOGICĂ DE STAT „ION CREANGĂ" DIN CHIȘINĂU
FACULTATEA BIOLOGIE ȘI CHIMIE

MD-2009, Chișinău, str. Drumul Viilor, 26a, Tel.: (+373) 280536, e-mail: bio_chimie@upsc.md

Nr. 527 din 17.02.2026

Act de implementare

Prin prezentul, se confirmă că rezultatele științifice obținute și recomandările elaborate în cadrul tezei de doctor în științe biologice a Dnei **Nadejda GUȚU** intitulată „**Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în mun. Chișinău**", au fost implementate în procesul didactic teoretic și experimental la specialitățile *Biologie, Ecologie și protecția mediului, Biologie și Chimie, Chimie și Biologie, Biologie aplicată*, la realizarea tezelor de licență și masterat în cadrul catedrei Biologie Animală a Facultății Biologie și Chimie a Universității Pedagogice de Stat „Ion Creangă" din Chișinău.

Decanul facultății Biologie și Chimie,
Dr., conf. univ. Nicolai ALUCHI

FACULTATEA BIOLOGIE ȘI CHIMIE

INVITRO
REȚEA DE SĂNĂTATE
info line: 022 903 999 / 078 903 999 | info@invitro.md | www.invitro.md
Republica Moldova, mun. Chișinău, sec. Centru, str. N. Testemițeanu, 19/1, MD-2025

Nr. E23-02.2026 din 17.02.2026

Act de implementare

Prin prezentul, se confirmă că rezultatele științifice obținute și recomandările elaborate în cadrul tezei de doctor în științe biologice a dnei Nadejda Guțu intitulată **„Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii in mun. Chișinău”**, au fost utilizate în calitate de suport metodologic în procesul de identificare și confirmare a agenților patogeni, implicați în bolile diareice acute în cadrul Laboratorului microbiologic Invitro Diagnostics SRL.

Director executiv
Invitro Diagnostics SRL Marin Bălănuță

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII REPUBLICII MOLDOVA
DIRECŢIA GENERALĂ ASISTENŢĂ MEDICALĂ ŞI SOCIALĂ
A CONSILIULUI MUNICIPAL CHIŞINĂU
I.M.S.P. ASOCIAŢIA MEDICALĂ TERITORIALĂ BUIUCANI
MD2051, mun. Chişinău, str. I.L. Caragiale 2, tel. 022 59-35-65, 022 74-19-16, e-mail:am.tbuiucani@ms.md

Nr. 156 20.03.2026

Act de implementare

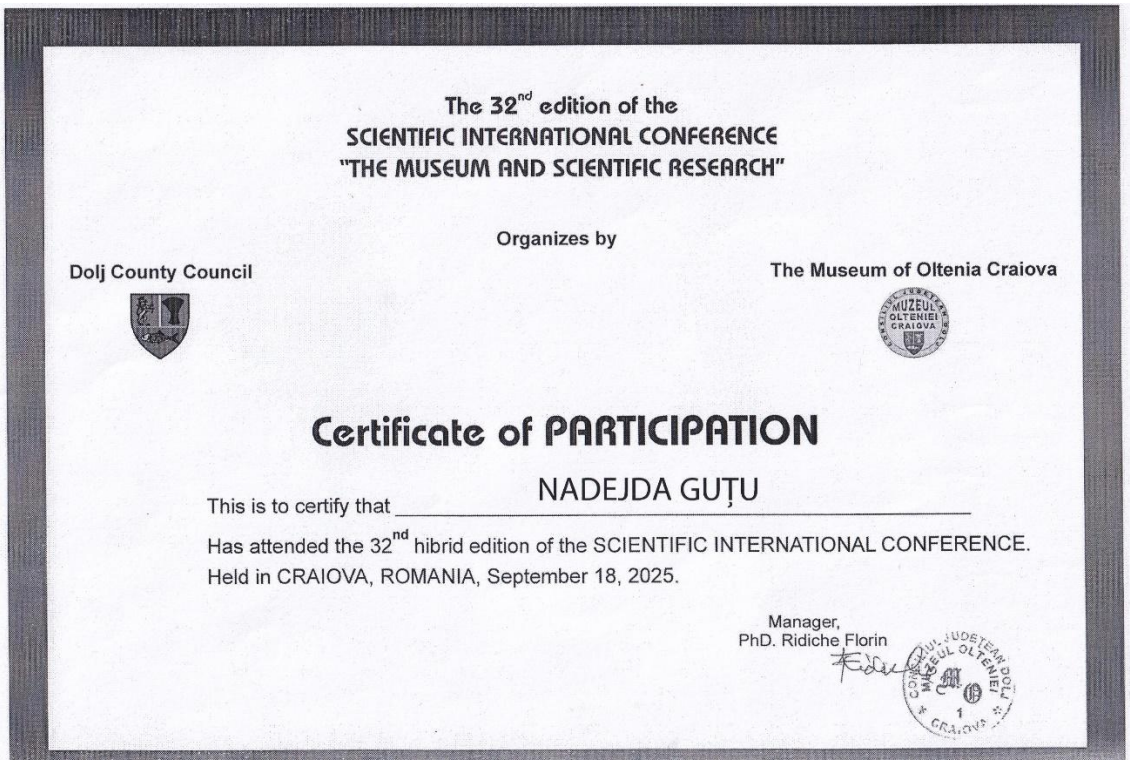
Prin prezentul se confirmă că analizele microbiologice efectuate în cadrul Laboratorului microbiologic al Instituției Medico-Sanitare Publice Asociația Medicală Teritorială Buiucani, au constituit material de bază pentru elaborarea tezei de doctor în științe biologice a doamnei Nadejda Guțu, cu titlul **„Agenții patogeni ai bolilor diareice acute – particularități morfo-culturale, metode de identificare, antibioticorezistența și dinamica răspândirii în municipiul Chișinău"**. Rezultatele obținute în cadrul cercetării sunt validate inclusiv prin intermediul Sistemului Național de Supraveghere Epidemiologică a rezistenței la antimicrobiene, din care face parte laboratorul instituției, asigurând astfel relevanța și credibilitatea datelor.

Director **Liliana IAŞAN**

Ex: Lina BARANOV
Tel: 022-74-45-42

Atenție! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrate în conformitate cu prevederile Legii nr. 133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal. Acest document este destinat numai pentru uzul organelor abilitate de lege și nu poate fi dat publicității. Prelucrarea ulterioară a acestor date poate fi efectuată numai în condițiile Legii nr. 133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal. Operațiunile efectuate fără drept în legătură cu acest document sunt pedepsite conform legislației Republicii Moldova.

Anexa 4. Diplome de participare la manifestări științifice



The 32nd edition of the
SCIENTIFIC INTERNATIONAL CONFERENCE
"THE MUSEUM AND SCIENTIFIC RESEARCH"

Organizes by

Dolj County Council

The Museum of Oltenia Craiova

Certificate of PARTICIPATION

This is to certify that NADEJDA GUȚU

Has attended the 32nd hibrid edition of the SCIENTIFIC INTERNATIONAL CONFERENCE.
Held in CRAIOVA, ROMANIA, September 18, 2025.

Manager,
PhD. Ridiche Florin



SCIENTIFIC ASSOCIATION OF GENETICISTS AND BREEDERS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

NATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCES

CERTIFICATE

this certifies that

Nadejda GUȚU

attended the

National Conference with international participation

„NATURAL SCIENCES IN THE DIALOGUE OF GENERATIONS"

Vice-rector for scientific activity
Dr. hab. Georgeta STEPANOV

Chair of the Organizing Committee,
Academician Maria DUCA

September 18-19, 2025, Chisinau, Republic of Moldova

CERTIFICAT

Gutu Nadejda

a participat cu succes la

Conferința națională cu participare internațională

„Abordarea o singură sănătate pentru securitatea sănătății globale"

Ediția a III-a

20-21 noiembrie 2025

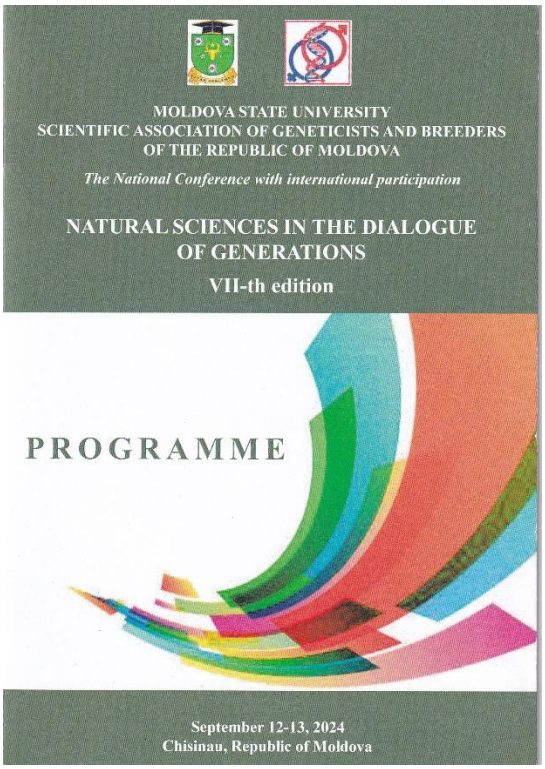
Numărul de credite: 16 EMC

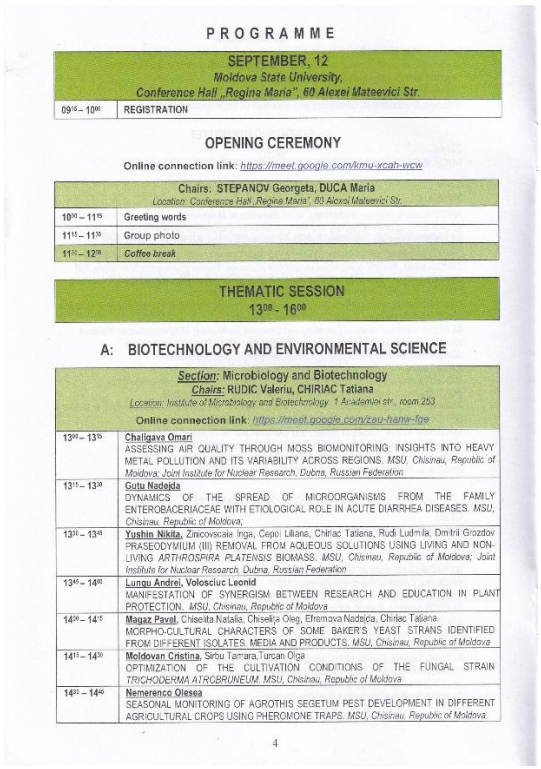
Olga Cernețchi
Prim-prorector, Profesor,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu"

Nicolae Jelamschi
Director,
Agenția Națională
pentru Sănătate Publică

Olga Burduniuc
Președintă,
Asociația de Biosiguranță și
Biosecuritate din Republica Moldova

Seria MMP, Codul XXV, Nr. 2135





PROGRAMME

SEPTEMBER, 12
Moldova State University,
Conference Hall „Regina Maria", 60 Alexei Mateevici Str.

09[15] – 10[00]	REGISTRATION

OPENING CEREMONY

Online connection link: https://meet.google.com/kmu-xcah-wcw

Chairs: STEPANOV Georgeta, DUCA Maria
Location: Conference Hall „Regina Maria", 60 Alexei Mateevici Str.

10[00] – 11[15]	Greeting words
11[15] – 11[30]	Group photo
11[30] – 12[00]	*Coffee break*

THEMATIC SESSION
13[00] - 16[00]

A: BIOTECHNOLOGY AND ENVIRONMENTAL SCIENCE

Section: Microbiology and Biotechnology
Chairs: RUDIC Valeriu, CHIRIAC Tatiana
Location: Institute of Microbiology and Biotechnology, 1 Academiei str., room 253
Online connection link: https://meet.google.com/zeu-hanx-fge

13[00] – 13[15]	**Chaligava Omari** ASSESSING AIR QUALITY THROUGH MOSS BIOMONITORING: INSIGHTS INTO HEAVY METAL POLLUTION AND ITS VARIABILITY ACROSS REGIONS. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova; Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation*
13[15] – 13[30]	**Gutu Nadejda** DYNAMICS OF THE SPREAD OF MICROORGANISMS FROM THE FAMILY ENTEROBACERIACEAE WITH ETIOLOGICAL ROLE IN ACUTE DIARRHEA DISEASES. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova;*
13[30] – 13[45]	**Yushin Nikita**, Zinicovscaia Inga, Cepoi Liliana, Chiriac Tatiana, Rudi Ludmila, Dmitrii Grozdov PRASEODYMIUM (III) REMOVAL FROM AQUEOUS SOLUTIONS USING LIVING AND NON-LIVING *ARTHROSPIRA PLATENSIS* BIOMASS. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova; Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation*
13[45] – 14[00]	**Lungu Andrei, Volosciuc Leonid** MANIFESTATION OF SYNERGISM BETWEEN RESEARCH AND EDUCATION IN PLANT PROTECTION. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova*
14[00] – 14[15]	**Magaz Pavel**, Chiselita Natalia, Chiselita Oleg, Efremova Nadejda, Chiriac Tatiana MORPHO-CULTURAL CHARACTERS OF SOME BAKER'S YEAST STRAINS IDENTIFIED FROM DIFFERENT ISOLATES MEDIA AND PRODUCTS. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova*
14[15] – 14[30]	**Moldovan Cristina**, Sirbu Tamara,Turcan Olga OPTIMIZATION OF THE CULTIVATION CONDITIONS OF THE FUNGAL STRAIN *TRICHODERMA ATROBRUNEUM*. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova*
14[30] – 14[45]	**Nemerenco Olesea** SEASONAL MONITORING OF AGROTHIS SEGETUM PEST DEVELOPMENT IN DIFFERENT AGRICULTURAL CROPS USING PHEROMONE TRAPS. *MSU, Chisinau, Republic of Moldova*

4

The National Conference with international participation

„NATURAL SCIENCES IN THE DIALOGUE OF GENERATIONS"

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

SCIENTIFIC ASSOCIATION OF GENETICISTS AND BREEDERS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

presented to

Guțu Nadejda

for an oral presentation during this conference.

Academician Maria DUCA — **Chair of the Organizing Committee**

September 14-15, 2023, Chisinau, Republic of Moldova

UNIVERSITATEA PEDAGOGICĂ DE STAT ION CREANGĂ DIN CHIȘINĂU

CERTIFICAT

Nadejda Guțu

a participat la ediția a X-a
a Conferinţei ştiinţifico-practice internaționale
INSTRUIRE PRIN CERCETARE PENTRU O SOCIETATE PROSPERĂ,
desfășurată în perioada
18-19 martie 2023.

Rector
dr., conf. univ.,
Alexandra BARBĂNEAGRĂ

Nr. **23031735**
Ordin Nr. 11-c.n. din 24.03.2023

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU"

ANSP AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

CERTIFICAT

Nadejda GUȚU

a participat cu succes la

Conferința națională cu participare internațională

„Abordarea *O Singură Sănătate* – realizări și provocări"

Ediția a II-a

23-24 noiembrie 2023

Numărul de credite: 15 EMC

Emil Ceban
Rector, Profesor,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*"

Nicolae Jelamschi
Director, Agenția Națională
pentru Sănătate Publică

Olga Burduniuc
Președintă, Asociația de
Biosiguranță și Biosecuritate

Seria MMPE, Codul XXIII, Nr. 282

BEST AWARD

DIPLOMĂ

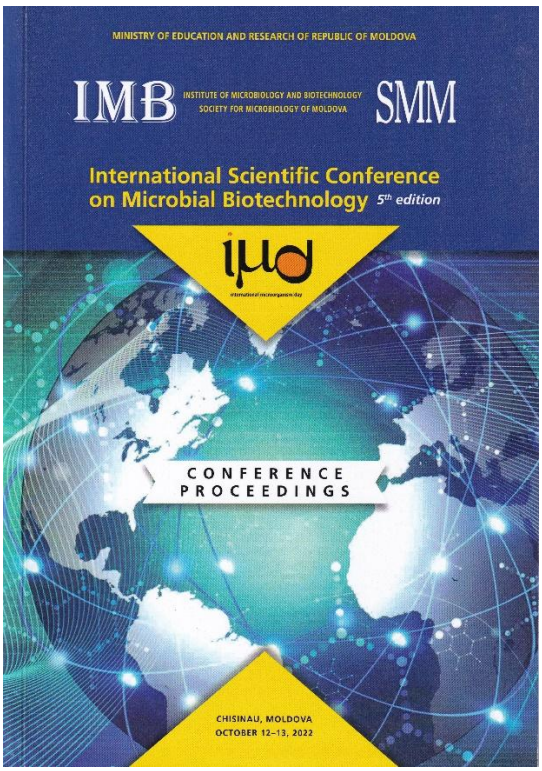
GRADUL III

CU MÂNDRIE SE ACORDĂ

Nadejda GUȚU

în semn de recunoștință pentru participarea cu succes
la Concursul posterelor
la Conferința națională cu participare internațională
„Abordarea O singură sănătate - realizări și provocări"

23-24 NOIEMBRIE 2023
CHIȘINĂU, REPUBLICA MOLDOVA



Second day THURSDAY, October 13, 2022		Venue: Hall 253, Institute of Microbiology and Biotechnology 1, Academiei str., Chisinau
08:30 – 09:00	GREEN BIOTECHNOLOGY (AGRICULTURAL AND ENVIRONMENTAL BIOTECHNOLOGY)	
08:30 – 08:45	Enache Madalin	CHARACTERIZATION OF RAW MATERIALS FROM SEVERAL SOURCES FOR OBTAINING BIODEGRADABLE PACKAGING
08:45 – 09:00	Costin Batrinescu-Moteau	ENDOLITHIC MICROORGANISMS FROM VOLCANIC TUFF
09:00 – 10:00	BLUE BIOTECHNOLOGY (AQUACULTURE, COSTAL AND MARINE BIOTECH)	
09:00 – 09:15	Sirbu Tamara	ENZYMATIC CAPACITY OF FRESHWATER MICROORGANISMS
09:15 – 09:30	Moldovan Cristina	STUDY OF THE ENZYMATIC PROPERTIES OF FUNGI IN THE "LA IZVOR" AQUATIC ECOSYSTEM
09:30 – 09:45	Birsa Maxim	PRESENCE OF ACTINOBACTERIA IN THE AQUATIC ECOSYSTEM OF THE "LA IZVOR" LAKE IN THE CHISINAU
09:45 – 10:00	Trofim Alina	USE OF THE EXTRACTS OF CYANOBACTERIA CALOTHRIX MARCHICA, NOSTOC HALOPHYLUM AND SPIRULINA PLATENSIS FOR THERAPEUTIC PURPOSES
10:00 – 11:15	YELLOW BIOTECHNOLOGY (FOOD BIOTECHNOLOGY, NUTRITION SCIENCE)	
10:00 – 10:15	Stici Valentina	USING THE PEARSON CORRELATION BETWEEN PH, TDS AND ORP PARAMETERS WITH MALONDIALDEHYDE AS THE BIOCHEMICAL INDICATOR OF THE PORK QUALITY.
10:15 – 10:30	Efremova Nadejda	APPLICATION PROSPECT OF AMINOPROTEIC EXTRACTS FROM YEASTS OF WINE SEDIMENTS
10:30 – 10:45	Chiselita Oleg	ANTOCYANIC EXTRACTS FROM YEASTS WINE WASTE
10:45 – 11:00	Besliu Alina	CHARACTERIZATION OF MANNOPROTEINS EXTRACTS OBTAINED FROM WINE INDUSTRY WASTE
11:00 – 11:15	Boistean Alina	ISOLATION, CHARACTERIZATION AND APPLICATION OF ACETIC ACID BACTERIA FROM LOCAL WINE PRODUCTS
11:15 – 11:30	COFFEE BREAK	
11:30 – 11:45	RED BIOTECHNOLOGY (REALTH, MEDICAL, DIAGNOSTICS)	
11:30 – 11:45	Rakhmanov Bakhtiyor	BIOTECHNOLOGIES IN ARTEMISININ PRODUCTION
11:45 – 12:15	GOLD BIOTECHNOLOGY (BIOINFORMATICS, NANOBIOTECHNOLOGY)	
11:45 – 12:00	Valuta Ana	THE ACTION OF GOLD AND SILVER NANOPARTICLES ON PHYCOBILIPROTEIN SYNTHESIS IN RED MICROALGA PORPHYRIDIUM CRUENTUM
12:00 – 12:15	Condruc Viorica	THE INFLUENCE OF SOME METAL NANOOXIDES ON THE EXOCELLULAR AMYLASE ACTIVITY OF ASPERGILLUS NIGER CNMN FD 06 MYCELIAL FUNGAL STRAIN
12:15 – 13:30	POSTER SESSION	
12:15 – 12:20	Artiomov Laurenția	ACTINOBACTERIA MICROBIAL COMMUNITY STRUCTURE IN THE AGROECOSYSTEMS SOIL
12:20 – 12:25	Balacci Sergiu	MODIFICAREA SACULUI VITELIN LA LARVELE DE CRAP ÎN FUNCȚIE DE VARIETATEA TEMPERATURILOR DE MEDIU
12:25 – 12:30	Chiriac Tatiana	SPIRULINA BIOMASS, CONTAINING SILVER NANOPARTICLES - RAW AND SAFE MATERIAL FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIPURPOSE REMEDIES
12:30 – 12:35	Gutu Nadejda	PATHOGENIC AGENTS OF ACUTE DIARRHEA DISEASE FROM THE ENTEROBACTERIACAEA FAMILY AND THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE
12:35 – 12:40	Indoitu Diana	PROMISING MICROORGANISMS FOR TREATMENT OF POULTRY PROCESSING WASTEWATER
12:40 – 12:45	Israyelyan Arevik	ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYSACCHARIDES PRODUCED BY LACTIC ACID BACTERIA AGAINST PNEUMONIA PATHOGENS
12:45 – 12:50	Lungu Andrei	SOME FEATURES OF CULTIVATION OF THE ACTINOBACTERIUM *SACCHAROPOLYSPORA SPINOSA*
12:50 – 12:55	Malic Alina	EFFICACY AND SAFETY OF THE VIDEO-OBSERVED TREATMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
12:55 – 13:00	Moroz Irina	SELENIUM-ENRICHED FODDER YEAST: PRODUCTION AND APPLICATION IN STOCK BREEDING
13:00 – 13:05	Pantea Valeriana	THE IMPACT OF THE COORDINATIVE COMPOUNDS, THIOSEMICARBAZIDE DERIVATES ON THE OXIDATIVE STRESS INDICES IN EX VIVO EXPERIMENTS
13:05 – 13:10	Sargsyan Anyuta	ROLE OF LACTIC ACID BACTERIA IN ANIMAL FEEDSTUFF
13:10 – 13:15	Zosim Liliana	ANTIOXIDANT CAPACITY OF THE EXTRACTS OF SPIRULINA BIOMASS CONTAINING PHYCOCYANIN
13:15 – 13:30	POSTER SESSION DISCUSSIONS	

The National Conference with international participation

„LIFE SCIENCES IN THE DIALOGUE OF GENERATIONS: CONNECTIONS BETWEEN UNIVERSITIES, ACADEMIA AND BUSINESS COMMUNITY"

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

presented to

Guțu Nadejda

for an oral presentation during this conference.

SCIENTIFIC ASSOCIATION OF GENETICISTS AND BREEDERS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

Academician Maria DUCA — **Chair of the Organizing Committee**

September 29-30, 2022, Chisinau, Republic of Moldova

DECLARAŢIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat, sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

GUȚU Nadejda

Data: 25 august 2026 Semnătura 



Curriculum vitae Europass	
Nume/ Prenume	Gutu Nadejda
Adresa	Chișinău, Republica Moldova
Număr de telefon	+373 69 147703
E-mail	nadejdagutu3@gmail.com
Naționalitate	RM
Data nașterii	23/07/1970
Genul	feminin
Experiență profesională	
Date	2002-prezent Policlinica nr. 5 din mun.Chișinău/IMSP AMT-Buiucani (Laborator microbiologie)
Ocupația sau funcția deținută	Biolog, microbiolog
Date	2019-prezent Invitro-Diagnostics (Laborator microbiologie)
Ocupația sau funcția deținută	Șef de laborator
Educație și formare	2020-prezent Scoala Doctorala Stiinte Biologice,Geonomice,Chimice si Tehnologice/Științe ale Naturii, Specialitatea 163.04.Microbiologie. 2012-2014 Master Biologie aplicata. Microbiologie, Universitate de Stat din Tiraspol (cu sediul la Chișinău) 1997-2001 Studii Universitate de Stat din Tiraspol (cu sediul la Chișinău), Facultatea Biologie si Chimie 1990-1992 Colegiul Orasenesc de Medicina
Experiență profesionala	2002-prezent Microbiolog categoria superioara
Cursuri, trening-uri și specializări efectuate	02.02-20.02.2026 Metode noi în microbiologia medicală 15.05-02.06.2023 Bacteriologie medicala 13.08.2021 Standartizarea metodologiei de diagnostic microbiologic al infectiilor tractului respirator si urinar in contextul reducerii rezistentei la antimicrobiene 16.04-17.04.2020 Training – utilizarea metodei automatizate Vitec 2 Compact 15.01-02.02.2018 Microbiologia infectiilor intestinale 16.05-03.06.2016 Microbiologia clinica 11.03-29.03.2013 Microbiologia infectiilor intestinale 07.09-07.12.2009, specializare – Microbiologia pentru competenta in activitate 10.03-10.04.2008 Microbiologia infectiilor intestinale 14.10-14.12.2002 Microbiologia generala 08.10.2001-08.04.2002, specializare – Diagnosticul de laborator clinic
Participări	28.03.22 Atelier de instruire „Controlul Calității de rutina al testării sensibilității la antimicrobiene si a mecanismelor de rezistenta” 15-17.03.22 Aplicarea cerințelor standardului SM SR EN ISO 15189:2014 „Laboratoarele medicale. Cerințe pentru calitate si competenta „Formarea auditorilor interni in conformitate cu SM SR EN ISO 19011:2018”Ghid pentru auditare sistemelor de management”. 05-07.04.22 Cerințele standardului SM EN ISO 22367:2020 Laboratoarele medicale. Aplicarea managementului riscului la laboratoarele medicale. Validarea/verificarea metodelor si estimarea incertitudinii de măsurare, asigurarea rezultatelor pentru analize medicale. Septembrie 2021, Conferința științifica internațională „Partenerii Dumneavoastră pentru un viitor mai sănătos”. 21-23.09.2021 Strengthening epidemiological surveillance capacity to address COVID – 19 and other epidemics. 13.08.2021 Atelier de instruire „Standartizarea metodologiei de diagnostic

microbiologic al infectiilor tractului respirator si urinar in contextul reducerii rezistentei la antimicrobiene”

05.06.2019 Participare la a 3-a conferinta a asociatiei de medicina de laborator in România

Afilieri *Membru al Societăţii Microbiologilor din Republica Moldova,*
Membru al Asociației Biosiguranța și Biosecuritate din Republica Moldova

Lista lucrărilor publicae

1. Guțu N. Diversity and dynamics of the spread of microorganisms from the Enterobacteriaceae family with an etilogical role in acute diarrhea diseases. *Muzeul Olteniei Craiova*. *Oltenia. Studii şi comunicări. Ştiinţele Naturii*, 2025, Tom. 41, No. 2, p. 129-132. ISSN 2068-0139.
2. Guțu N. Etiology structure of pathogenic microorganisms in acute diarrhea diseases. In: Conferința națională cu participare internațională *„Abordarea O Singură Sănătate pentru Securitatea Sănătății Globale”*, Ediția a III-a 20-21 noiembrie 2025, Chișinău, RMoldova, 2025, p. 10. ISBN 978-5-85748-245-2.
3. Guțu N. Dynamics of the spread of microorganisms from the family enterobaceriaceae with etiological role in acute diarrhea diseases. In: *„Natural sciences in the dialogue of generations”*, *The National Conference with International Participation*, edition VII, September 12-13, 2024, Chişinău. Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2024, Ed. 7, p. 151. ISBN 978-9975-62-756-6.
4. Guţu N. Dynamics of the spread of causal agents of enterocolitis in the Public Health Medical Institution AMT Buiucani, Chisinau. In: *Natural sciences in the dialogue of generations*. The VIII Edition of the National Conference with International Participation September 18-19, 2025, Abstract Book, Chisinau, Republic of Moldova, 2025, p.176. ISBN 978-9975-62-898-3.
5. Guțu N. Diversity and dynamics of the spread of microorganisms from the Enterobacteriaceae family with an etilogical role in acute diarrhea diseases. The Museum of Oltenia Craiova Natural Sciences Department, The Scientific International Conference. The Museum and Scientific Research, The 32nd Edition, Book of Abstracts VII September 18th, 2025 Craiova, Romania, 2025, p. 113. ISSN 2668-5469.
6. Guţu N., Rudic V. Rezistenţa la antibiotice a tulpinilor de Enterobacteriaceae condiționat patogene care provoacă boli diareice acute. In: *Revista de Ştiinţă, Inovare, Cultură şi Artă „Akademos”*, 2023, nr. 4(71), pp. 60-64. ISSN 1857-0461.
7. Guțu N., Postolachi O., Zariciuc E. Enterobacteria from the genera *Salmonella* and *Shigella* with an etiological role in acute diarrheal diseases. In: *Acta et Commentationes, Exact and Natural Sciences*, 2023, Vol. 1 (15), p. 49-56. DOI: 10.36120/2587-3644.v15i1.49-56. ISSN: 2537-6284.
8. Guțu N. Structura etiologică a bacteriilor din familia Enterobacteriaceae care provoacă boli diareice acute. În: *„Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”*. Conferința științifico-practică internațională, Ediția a-X-a,18-19 martie 2023, Volumul I „Realizări contemporane în științe ale naturii”, Chișinău: S. n., 2023 (CEP UPSC), p. 290-295. DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023.
9. Guțu N. *Salmonella* and *Shigella* pathogenic enterobacteria causing acute diarrhea disease. In:*”Natural sciences in the dialog of generations”,* VI-th National Conference with international participation, 14 – 15 September 2023, MSU, p. 96. ISBN 978-9975-3430-9-1.
10. Guțu N. Pathogenic agents of acute diarrhea disease from the enterobacteriacaea family and their antibiotic resistance. In: 5th International Conference on Microbial Biotechnology, Chișinău, Republica Moldova, October 12-13, 2022, p. 89. ISBN 978-9975-3555-6-8.
11. Guțu N. Diversitatea agenților condiționat patogeni din familia Enterobacteriaceae și antibioticorezistența. In: *„One Health approach* - achievements and challenges*”*, Conferința națională cu participare internațională, Ediția a II-a, Asociația Biosiguranța și Biosecuritate din Republica Moldova, 23-24 noiembrie 2023, Chișinău, p. 27. ISSN 2587-3458.

12. Guțu N. Conditionally pathogenic agents of the family enterobacteriaceae causing acute diarrhea diseases. In: *"Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community"*. National Conference with international participation, Chișinău, RMoldova, 29 - 30 september 2022, p. 96. ISBN 978-9975-159-80-7.
13. Guțu N. Agenții patogeni din familia Enterobacteriacea care provoacă bolile diareice acute. În: *Buletinul AȘM. Științele vieții*, 2022, nr.1 (345), p. 97-101. ISSN: 1857-064X. DOI: https://doi.org/10.52388/1857-064X.2022.1.12.
14. Guțu N. Agenții condiționat patogeni din familia Enterobacteriacea (*Klebsiella, Enterobacter*) care provoacă bolile diareice acute. În: *Buletinul AȘM. Științele vieții*, 2022, nr. 3 (347), p. 94-100. ISSN: 1857-064X. DOI: https://doi.org/10.52388/1857-064X.2022.3.11.
15. Burduniuc (Popa) O., Guțu N., Bivol M., Balan G. Consideraţii generale asupra speciilor de candida implicate în etiologia infecţior micotice. In: *Scientific Collection "InterConf"*. Vol. 53, 26-28 ianuarie 2021, Melbourne. Melbourne, Australia: CSIRO Publishing House, 2021, p. 391-402.

Abilități și competențe personale	
Limba maternă	Limba română
Altă limbă	Rusă, Franceza cu dictionar.
Abilități și competențe sociale	Comunicare deschisă cu colegii, evitarea conflictelor și soluționarea, sociabilă, responsabilă, flexibilă, rezistentă la stres, punctuală,organizatorică (experiență proprie acumulată în anii de muncă)
Abilități și competențe computer	MS Office, Word, Excel, Statistică
Permis de conducere	B

Data completării 22.02.2026 Titular, Guțu Nadejda
(*nume semnatar, semnătura titularului*)