

PROBLEMA CREȘTERII REZISTENȚEI TULPINILOR DE STAPHYLOCOCCUS LA PREPARATELE ANTIBACTERIENE

Diana BUGA,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

Rezumat

Apariția tulpinilor de *Staphylococcus* rezistente la meticilină (MRS) reprezintă un fenomen actual în medicină. Infecțiile septico-purulente cauzate de tulpinile de MRS, caracterizate prin rezistență înaltă la mai multe clase de antibiotice, au un impact negativ semnificativ asupra sănătății publice. Scopul studiului realizat a fost determinarea gradului de răspândire a tulpinilor de MRS în instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova și a rezistenței acestora la preparatele antibacteriene. Au fost analizate antibiogramele tulpinilor de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente din două instituții medico-sanitare (IMS) multiprofil, maternități și mediul rural. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de *Staphylococcus* a fost determinată prin metoda clasică și prin sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux). Rezultatele studiului au demonstrat că rezistența tulpinilor de *Staphylococcus* față de antibiotice a variat atât în funcție de grupa de antibiotice, de tipul antibioticului, cât și în funcție de mediul spitalicesc. S-a constatat că ponderea tulpinilor de MRS în rândul tulpinilor de *Staphylococcus* în Republica Moldova constituie în medie 35,97%. Cea mai mare răspândire a tulpinilor de MRS se înregistrează în maternități – 61,81%, urmate de instituțiile medico-sanitare multiprofil – 36,32%, puțin mai joasă fiind răspândirea în IMS din mediul rural – 22,36%. Tulpinile de MRS izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente s-au dovedit a fi polirezistente, iar rezistența în dinamica multianuală este în creștere. Așadar, nivelul de răspândire a tulpinilor de MRS în Republica Moldova este înalt și reprezintă o problemă medico-socială majoră.

Cuvinte-cheie: rezistență la antibiotice, *Staphylococcus* meticilino-rezistent

Summary

The problem of increasing resistance of *Staphylococcus* strains to antimicrobial agents

The emergence of strains methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) is a current phenomenon in medicine. Septic-purulent infections caused by strains of MRS characterized by high resistance to multiple classes of antibiotics cause a significant negative impact on public health. Objective of the study was to determine the spread of MRS in medical institutions in Moldova and their resistance to antimicrobial agents. Were analyzed antibiograms of *Staphylococcus* strains isolated from patients with septic-purulent infections from two multi-profile medical institutions, maternity and rural hospitals. The sensitivity / resistance of *Staphylococcus* strains was determined by the classical method and by the automated VITEK 2 Compact system (bioMérieux). Results of this study showed that antibiotic resistance of *Staphylococcus* strains varied both

depending on the antibiotic group, the type of antibiotic and the hospital environment from which they were isolated. It was found that the share of MRS in the Republic of Moldova on average is 35,97%. The highest spread of MRS is recorded in maternity – 61,81%, followed by multi-profile medical institutions – 36,32%, slightly lower in rural hospitals – 22,36%. The isolated MRS strains proved to be multidrug-resistant strains, the polyresistance in the multiannual dynamics being increasing. The level of spread of MRS strains in the Republic of Moldova is high and presents a major medical and social problem.

Keywords: antibiotic resistance, methicilin-resistant *Staphylococcus*

Резюме

Проблема роста антибиотикорезистентности микроорганизмов рода *Staphylococcus*

Появление штаммов метициллин-резистентных стафилококков (МРС) является актуальной проблемой в медицине. Гнойно-септические инфекции, вызванные штаммами МРС, характеризующимися высокой устойчивостью к нескольким классам антибиотиков, оказывают значительное негативное влияние на здоровье населения. Целью данного исследования было определение степени распространения штаммов МРС в медицинских учреждениях Республики Молдова и их устойчивости к антибактериальным препаратам. В работу были включены результаты исследования стафилококковых культур, выделенных от больных с гнойно-септическими инфекциями в двух крупных многопрофильных медицинских стационарах, родовспомогательных и сельских медицинских учреждениях. Выделение штаммов стафилококков и определение их чувствительности к антибиотикам проводилось как с использованием классического метода, так и с помощью автоматизированной системы VITEK 2 Compact (bioMérieux). Устойчивость к антибиотикам штаммов *Staphylococcus* варьировала в зависимости от группы антибиотиков, типа антибиотика и больничной среды. Установлено, что доля штаммов МРС среди штаммов *Staphylococcus* в Республике Молдова в среднем составляет 35,97%. Наибольшее распространение штаммов МРС зарегистрировано в родовспомогательных стационарах – 61,81%, за ними следуют многопрофильные медицинские учреждения – 36,32%, немного ниже в сельских медицинских учреждениях – 22,36%. Выделенные штаммы МРС оказались полирезистентными к антибиотикам, которые в динамике увеличиваются. Уровень распространения штаммов МРС в Республике Молдова

высок и представляет собой серьезную проблему для здравоохранения.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, метициллин-резистентные стафилококки

Introducere

Rezistența microbiană la antibiotice constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, fiind cauzată, în mare măsură, de utilizarea inadecvată și necontrolată a preparatelor antimicrobiene, inclusiv supraprescrierea, administrarea dozelor suboptimale, durata insuficientă a tratamentului, precum și diagnosticarea greșită, care duce la alegerea necorespunzătoare a preparatului antimicrobian [1, 21].

Înainte de apariția antibioticelor, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* erau considerate o condamnare la moarte. La numai un an de la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică, în 1941 a fost raportată identificarea izolatelor de *Staphylococcus aureus* rezistente la acest medicament miraculos. Pentru a controla infecțiile cauzate de *S. aureus* care produc beta-lactamaze, în anii 1960 au fost introduse peniciline semisintetice, iar la scurt timp, în 1961, în Marea Britanie sunt raportate primele tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la meticilină (MRSA) [2, 3, 4].

Deoarece ultimele decenii au fost marcate de o creștere progresivă, rapidă a numărului de tulpini bacteriene rezistente implicate în patologia umană și de o rată redusă de introducere în terapie a unor antibiotice noi, în 2017, OMS stabilește cele mai importante categorii de germeni multirezistenți, pentru care se impune introducerea noilor posibilități terapeutice, cu trei niveluri de prioritate – *critic, înalt și mediu*, tulpinile de MRSA aparținând nivelului înalt [22].

Glicopeptidele au fost considerate mult timp cele mai bune medicamente pentru tratamentul infecției cu MRSA. În anii 1980, din cauza apariției pe scară largă a MRSA, terapia empirică pentru infecțiile stafilococice, în special a sepsisului nosocomial, a dus la utilizarea frecventă a antibioticelor din clasa glicopeptidelor, îndeosebi a vancomicinei, la începutul anilor 1990 demonstrându-se o creștere evidentă a consumului de vancomicină. În consecință, a fost stabilită o presiune selectivă care a condus la apariția tulpinilor de *Staphylococcus aureus* și a altor specii de stafilococi cu o rezistență intermediară la vancomicină (VISA) sau, mai rău, rezistență deplină la acest antibiotic (VRSA) [5, 6, 7]. Prima tulpină de *S. aureus* cu susceptibilitate redusă la vancomicină (VISA) și teicoplanină a fost raportată în Japonia, în 1997 [8], iar primul izolat clinic de *S. aureus* rezistent

la vancomicină (VRSA) a fost raportat în Statele Unite, în 2002 [9].

Mai nou, pentru tratarea infecțiilor cu MRSA au fost autorizate două noi antibiotice: linezolidul și daptomicina. Ambele s-au dovedit a fi foarte active împotriva tulpinilor MRSA și, din moment ce structura chimică și mecanismul lor de acțiune au fost noi, nu a fost anticipată apariția rezistenței naturale sau a rezistenței încrucișate. Cu toate acestea, s-au găsit mecanisme de rezistență care apar în mod natural la ambele antibiotice [10–14].

Opțiunile pentru tratarea infecțiilor cu *Staphylococcus metilino-rezistent* (MRS) sunt puține și, pe măsură ce apar tulpini noi, opțiunile sunt din ce în ce mai limitate. Monitorizarea variațiilor de sensibilitate a stafilococului la antibiotice este o preocupare permanentă pe glob, de maximă importanță pentru clinicieni, care au nevoie de o documentare cât mai actuală, pe diferite ecosisteme bacteriologice, a profilului de sensibilitate în continuă schimbare a stafilococului, pentru diminuarea riscului unor terapii de primă intenție inadecvate, cu consecința unor evoluții defavorabile și a unor costuri de spitalizare ridicate [15].

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și a consumului preparatelor antimicrobiene, iar studiile privind incidența prin infecții nosocomiale cauzate de *Staphylococcus metilino-rezistent* sunt fragmentare și se referă doar la ponderea MRSA în structura etiologică [16, 17].

Scopul studiului realizat a fost determinarea gradului de răspândire a tulpinilor de MRS în instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova și a rezistenței acestora la preparatele antibacteriene.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus, am efectuat un studiu epidemiologic observațional, descriptiv, transversal. În studiu au fost incluse rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente (ISP) nosocomiale din două instituții medico-sanitare multiprofil – Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga* (SCR) și Institutul de Medicină Urgentă (IMU) pe o perioadă de patru ani (2014–2017); ale pacienților din mediul rural (pe modelul a trei raioane – Criuleni, Ialoveni, Strășeni) și din maternități (maternitatea din cadrul Spitalul Clinic Municipal nr. 1) pe perioada anului 2017. În total, în studiu au fost incluse 10.055 de tulpini de *Staphylococcus*.

Pentru izolarea tulpinilor de *Staphylococcus* și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice, a fost folosită metoda clasică, metoda difuzimetrică

cu discuri, precum și sistemul automatizat VITEK 2 Compact (Compania bioMérieux). Interpretarea rezultatelor s-a făcut standardizat, respectând ghidurile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) și EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Rezultate obținute

Rezistența tulpinilor de *Staphylococcus* față de preparatele antibacteriene a variat atât în funcție de grupa de antibiotice, de tipul antibioticului, cât și în funcție de profilul staționarului din care a fost izolat. Cea mai mare răspândire a stafilococului metilino-rezistent s-a constatat în maternități, unde din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate 61,81% s-au dovedit a fi MRS, urmate de instituțiile medico-sanitare multiprofil, cu o pondere a tulpinilor de MRS de 36,32%, puțin mai joasă fiind în mediul rural – 22,36% (figura 1).

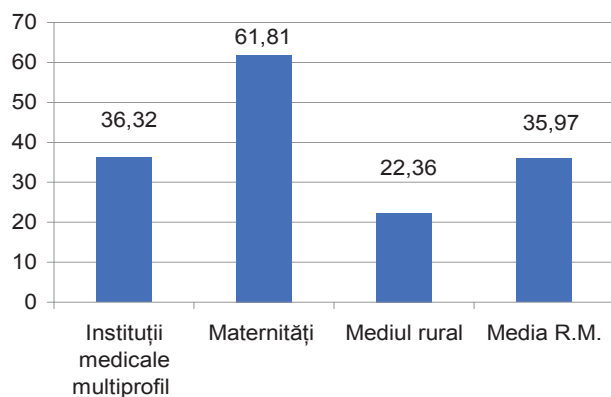


Figura 1. Ponderea tulpinilor de MRS din numărul total de tulpini de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu ISP în Republica Moldova

Deși rezistența tulpinilor de MRS în cadrul maternității se dovedește a fi destul de înaltă, spectrul de antibiotice față de care este testată sensibilitatea/rezistența tulpinilor este destul de îngust. Testarea sensibilității tulpinilor de MRS la β -lactamine a evidențiat o rezistență crescută față de aceste antibiotice (aproximativ 100%) și o rezistență variată față de antibioticele non- β -lactamice. Tulpinile decelate au manifestat rezistență înaltă față de macrolide, acestea fiind rezistente în 91,18% (0,88-0,93) cazuri și sensibile în doar 8,81%. În cazul fenicolilor, tulpinile de MRS s-au dovedit a fi rezistente în 72,72% (0,39-0,93) cazuri, iar față de lincosamide – în 64,77% (0,57-0,71). Nivelul de rezistență la aminoglicozide a fost de 41,11% (0,34-0,48), iar la fluorochinolone – de 31,09% (0,24-0,38) (figura 2).

În cadrul instituțiilor medico-sanitare multiprofil (SCR și IMU), rezistența tulpinilor de MRS la preparatele antibacteriene de asemenea s-a dovedit a fi înaltă, în ambele instituții constatându-se un grad

înalt de rezistență la betalactamaze de circa 100%. Rezistența tulpinilor de MRS față de antibioticele non- β -lactamice în aceste instituții a variat. În SCR, tulpinile de MRS au fost rezistente la macrolide în 71,95% cazuri, inclusiv la azitromicină – în 77,17%, eritromicină – 71,35%, claritromicină – 70,27%. În IMU, rezistența tulpinilor de MRS la această grupă de antibiotice a constituit 63,42%, inclusiv față de eritromicină – 67,37%, azitromicină – 60,37%, claritromicină – 60,05%.

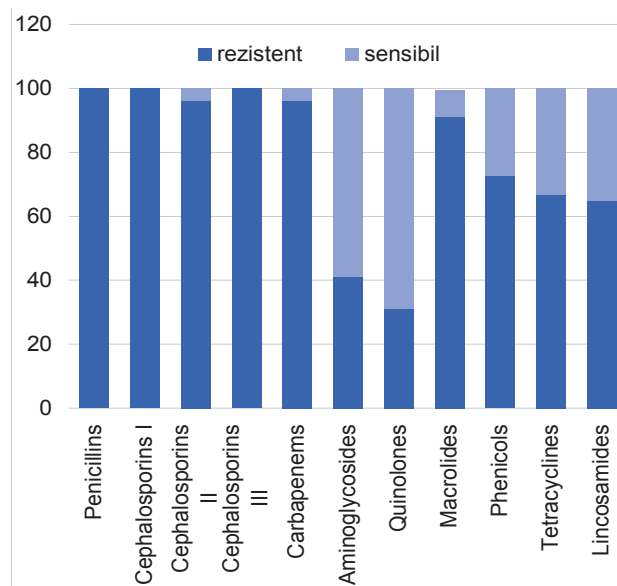


Figura 2. Sensibilitatea/rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din maternitate

Tulpinile de MRS manifestă o rezistență sporită față de antibioticele din grupa tetraciclinelor – 72,71% în SCR și 73,89% în IMU; față de fluoro-chinolone – 46,73% în SCR (gatifloxacină – 67,98%, levofloxacină – 52,08%, ciprofloxacină – 40,54%, ofloxacină – 40,28%, moxifloxacină – 32,49%) și 53,56% în IMU (ciprofloxacină – 62,35%, moxifloxacină – 55,25%, levofloxacină – 47,91%, ofloxacină – 46,14%).

Rezistența la aminoglicozide a constituit 34,06% în SCR, inclusiv la gentamicină – 45,33%, tobramicină – 38,28%, netilmicină – 26,66%, ampicilină – 22,57%, iar în IMU – 38,15%, inclusiv la gentamicină – 39,35%, tobramicină – 33,33%, netilmicină – 20,25%, ampicilină – 4,00%.

Deși într-un număr foarte mic, în cadrul ambelor instituții, tulpinile de MRS au fost testate la sensibilitate/rezistență față de grupa de antibiotice glicopeptide, manifestând o rezistență de 10,47% în cadrul SCR și de 12,93% în IMU (figura 3). Cea mai mare parte de tulpini de MRS testate la acest grup de antimicrobiene au fost tulpini izolate din hemoculturi care au manifestat o rezistență crescută, totodată, față de toate grupele de antibiotice.

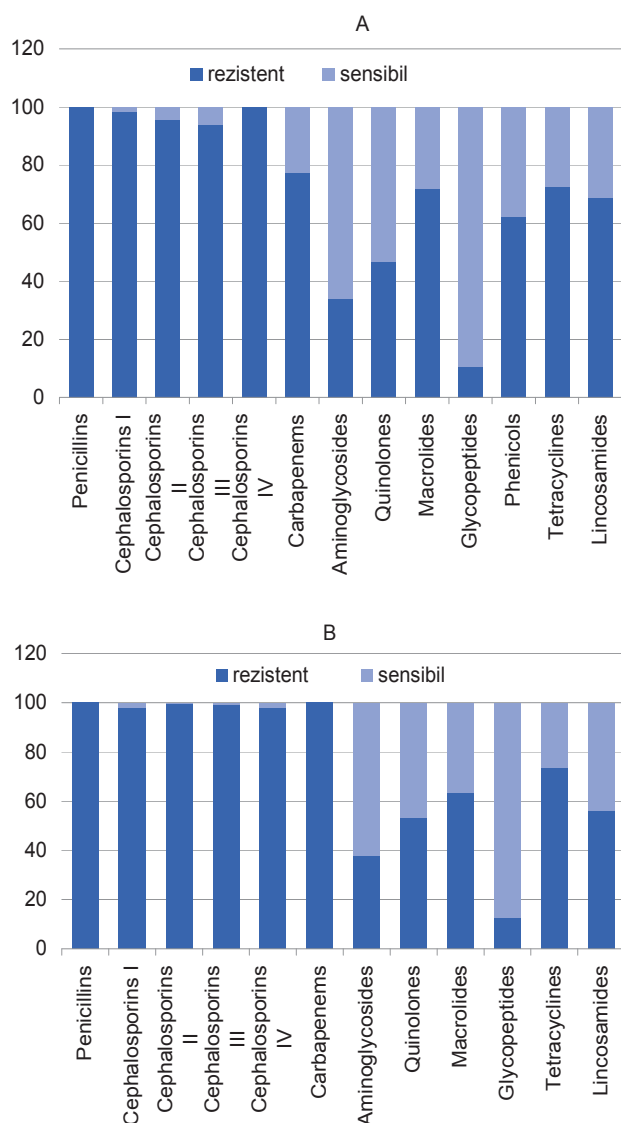


Figura 3. Sensibilitatea/rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din cadrul SCR (A) și IMU (B)

Tulpinile de MRS izolate s-au dovedit a fi tulpini multirezistente. Polirezistența acestora în ambele instituții medico-sanitare multiprofil în dinamica multianuală este în creștere. Dacă în 2014 tulpinile de MRS izolate în cadrul SCR au manifestat polirezistență în 68,25% cazuri, atunci în 2017 aceasta a atins valori de 91,13% ($t=6,11$, $p<0,001$). În IMU, polirezistența tulpinilor respective a crescut de la 86,35% în anul 2014 până la 88,91% în 2017 ($t=1,21$, $p>0,05$), (figura 4).

Rezistența tulpinilor de MRS a variat în funcție de grupa și de tipul antibioticului, față de β -lactamaze, și în staționarele din mediul rural. Ca și în celelalte instituții medico-sanitare cercetate, tulpinile de MRS au manifestat rezistență crescută – circa 100%. S-a înregistrat o rezistență înaltă la macrolide – 73,07%, tetracicline – 61,28%, fluoroquinolone – 39,04%, aminoglicozide – 37,88%, lincosamide – 28,78% (figura 5).

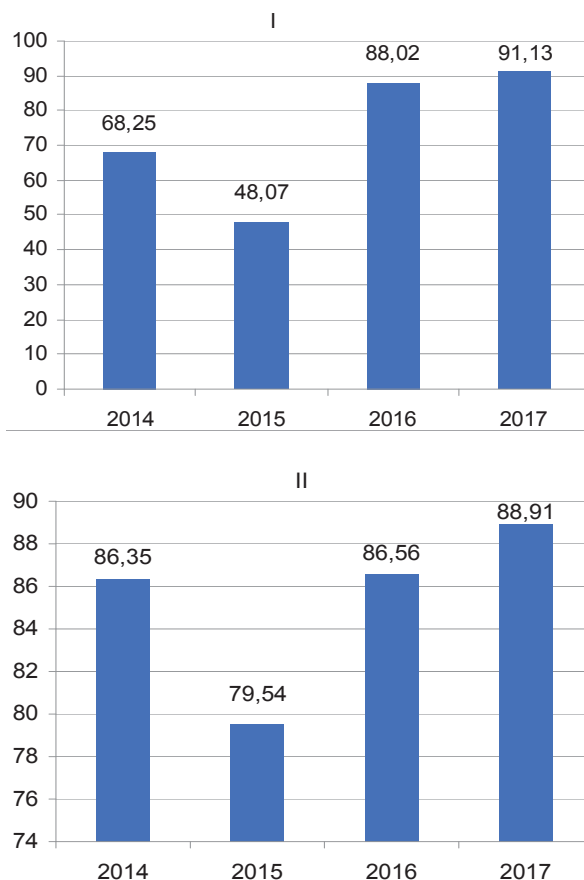


Figura 4. Polirezistența tulpinilor de MRS în dinamica multianuală: SCR (I), IMU (II)

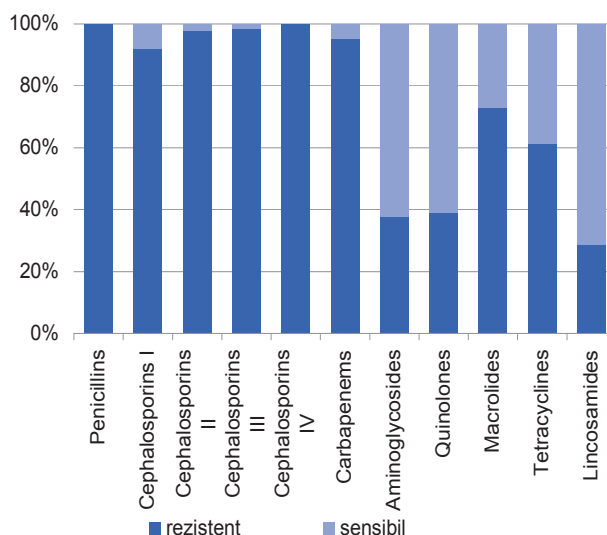


Figura 5. Sensibilitatea/rezistența la antibiotice a tulpinilor de MRS izolate de la pacienții cu ISP din mediul rural

Discuții

Situarea stafilococilor pe primele locuri în etiologia infecțiilor bacteriene, creșterea anuală a numărului de tulpini de stafilococi metilino-rezistenți și apariția unor tulpini rezistente la antibioticele

antistafilococice de rezervă – toate acestea încă dădă patologia dată în rândul bolilor infecțioase emergente [18].

În Republica Moldova, nivelul rezistenței bacteriene la antibiotice, îndeosebi a tulpinilor de stafilococ rezistent la metilicină, ca și în majoritatea țărilor europene, are o tendință de creștere, devenind un motiv serios de îngrijorare. Principalii factori care au condiționat această situație sunt rata ridicată a consumului de antibiotice, utilizarea largă a antibioticelor cu spectru larg din ultimele generații, deficiențele existente în infrastructura spitalelor și în activitatea personalului medical, lipsa unei baze de date consistente privind nivelul de antibio rezistență, colaborarea inadecvată la nivelul unităților spitalicești, dintre clinicieni, epidemiologi și microbiologi [16, 17, 19, 20].

Opțiunile pentru tratarea infecției cu MRS sunt puține și, pe măsură ce apar tulpini noi, opțiunile sunt din ce în ce mai limitate. Sunt necesare date epidemiologice de ultimă oră cu privire la incidența locală a agenților patogeni și a tulpinilor rezistente pentru a ghida alegerea terapiei inițiale cu antibiotice, pentru un diagnostic microbiologic precis și teste de susceptibilitate care facilitează selectarea antibioterapiei definitive adecvate.

Managementul de succes pe termen lung al infecțiilor cu MRS necesită o abordare extrem de coordonată, care include supravegherea constantă a dezvoltării rezistenței la antibiotice a tulpinilor de MRS, precum și elaborarea noilor terapii și linii directe clare de tratament.

Concluzii

Gradul de răspândire a tulpinilor de *Staphylococcus* rezistent la metilicină în Republica Moldova este înalt și variază în funcție de tipul instituției: în maternități – 61,81%, în instituții medico-sanitare multiprofil – 36,32%, în instituții medico-sanitare din mediul rural – 22,36%. Polirezistența tulpinilor de *Staphylococcus* metilicin-rezistent este înaltă, fiind în creștere în dinamica multianuală.

Optimizarea consumului de antibiotice cu consultarea antibiogramelor reprezintă factorul-cheie atât în succesul tratamentului pacienților cu *Staphylococcus* metilicin-rezistent, cât și în reducerea nivelului antibio rezistenței microbiene. Rezultatele studiului efectuat denotă necesitatea implementării unor măsuri specifice pentru controlul răspândirii tulpinilor de *Staphylococcus* cu rezistență crescută la preparatele antibacteriene.

Bibliografie

1. Albertini M.T., Benoit C., Berardi L., et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. In: *The Journal of Hospital Infection*. 2002, vol. 52(2), pp. 107-113.
2. Jevons M.P. "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. In: *British Medical Journal*. 1961, vol. 1(5219), pp. 124-125.
3. Eady E.A., Cove J.H. Staphylococcal resistance revisited: Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – An emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. In: *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2003, vol. 16(2), pp. 103-124.
4. Sabath L.D., Finland M. Inactivation of methicillin, oxacillin and ancillin by *Staphylococcus aureus*. In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1962, vol. 111, pp. 547-550.
5. Holmes N.E., Tong S.Y., Davis J.S., et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015, vol. 36(1), pp. 17-30.
6. Amberpet R., Sistla S., Sugumar M., et al. Detection of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a preliminary report from south India. In: *The Indian journal of medical research*. 2019, vol. 150(2), pp. 194-198.
7. Tenover F.C., Biddle J.W., Lancaster M.V. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. In: *Emerging infectious diseases*. 2001, vol. 7(2), pp. 327-332.
8. Hiramatsu K., Hanaki H., Ino T., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997, vol. 40(1), pp. 135-136.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2002, vol. 51(26), pp. 565-567.
10. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., et al. Sampling the antibiotic resistome. In: *Science*. 2006, vol. 311(5759), pp. 374-377.
11. Long K.S., Poehlsgaard J., Kehrenberg C., et al. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, vol. 50(7), pp. 2500-2505.
12. Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G., et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. In: *Lancet*. 2001, vol. 358(9277), pp. 207-208.
13. Vikram H.R., Havill N.L., Koeth L.M., et al. Clinical progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis associated with reduced susceptibility to daptomycin. In: *Journal of clinical microbiology*. 2005, vol. 43(10), pp. 5384-5387.
14. Marty F.M., Yeh W.W., Wennersten C.B., et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. In: *Journal of clinical microbiology*. 2006, vol. 44(2), pp. 595-597.

15. Kim S.H., Park W.B., Lee C.S., et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. In: *Clin. Microbiol. Infect.* 2006, vol. 12(1), pp. 13-21.
16. Balan G., Burduniuc O., Sinițina I. ș.a. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistente în Republica Moldova. In: *Buletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* 2017, vol. 1(53), pp. 22-23. ISSN 1857-0011.
17. Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemic situation at day, solutions. In: *AKADEMOS.* 2017, nr. 4 (47), pp. 72-76. ISSN 1857-0461.
18. Almaș A., Flonta M., Petrașcu M., ș.a. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. In: *Clujul Medical.* 2011, vol. 84 (2), pp. 173-177. ISSN: 1222-2119.
19. Prisacari V., Berdeu I., Spătaru D. ș.a. Rezultatele studiului de evaluare a antibioticorezistenței microbiene în condițiile Republicii Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale,* 2016, nr. 2(51), pp. 53-68. ISSN 1857-0011.
20. Prisacari V. Rezistența la antibiotice. In: *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale.* Ed. II, Chișinău, 2009, pp. 182-194.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017.* Stockholm: ECDC, 2018. ISBN: 978-92-9498-282-7.
22. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics.* WHO (2017). [citat 23 mai 2020]. Disponibil pe: WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

Diana Buga,
 doctorandă, cercetător științific,
 Laboratorul Infecții intraspitalicești,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel. 068553507,
 e-mail: diana.buga@mail.ru