

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**МИКРОБЕН СПЕКТЪР НА ЕТИОЛОГИЯТА НА ПРИДОБИТИТЕ В ОБЩЕСТВОТО
РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ И РЕЗИСТЕНТНОСТ
КЪМ АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА**

R. Гергова^{1,2}, П. Минчев³, М. Дикова⁴, С. Гергов⁵, Ц. Джурова^{6,7}, Т. Илиева^{1,2} и И. Митов¹

¹Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София,

²Медико-диагностична лаборатория „Медирс“

³Клиника по детска пулмология, УМБАЛ „Св. София,,

⁴Детска клиника, Университетска болница по ортопедия и травматология

⁵Национален онкологичен медицински център

⁶Детско отделение, МБАЛ – Пирдоп

⁷Индивидуална лекарска практика

**BACTERIAL SPECTRUM OF ETIOLOGY OF THE COMMUNITY-ACQUIRED
RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDHOOD AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

R. Gergova^{1,2}, P. Minchev³, M. Dikova⁴, S. Gergov⁵, C. Jurova^{6,7}, T. Ilieva^{1,2} and I. Mitov¹

¹Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia,

²Diagnostic Medical Laboratory “Medirs”

³Clinic of Pediatric Pulmonology, University Hospital “Sv. Sofia”

⁴Pediatric Clinic, University Hospital of Orthopedy and Traumatology

⁵National Oncologic Medical Center

⁶Pediatric Department, Hospital of Pirdop

⁷Individual Medical Practice

Резюме: Придобитите в обществото респираторни инфекции при децата са най-честата причина за заболяемост и антимикробна терапия в тази възраст. Нашето проучване обхваща 15-годишен период, през който разглеждаме етиологичната структура на тези инфекции и развиващата се резистентност към антимикробни средства при най-честите респираторни причинители. Изследвани са 4528 деца на възраст 1-15 години, които са преминали през амбулаторно лечение или са били хоспитализирани с придобита в обществото инфекция на горните (ИГДП) или долните дихателни пътища (ИДДП) през периода 1997-2011. Пробите от децата са били подложени на количествено и качествено микробиологично изследване за откриване на етиологични бактериални агенти. Антимикробната резистентност е определяна и интерпретирана по дифузионно-диск метод и с минимални инхибиращи концентрации (MIC), съгласно критериите на CLSI. Най-често срещаните бактериални причинители при деца с ИГДП и ИДДП бяха: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. Много често бяха изолирани в полимикробни комбинации. *Streptococcus pyogenes* беше преобладаващият бактериален причинител при фарингит и тонзилит. През последните години се наблюдаваше драматично увеличаване на устойчивостта или т.нар. индиректна вирулентност при всеки от тези респираторни причинители – бета-лактамаза в близо 100% от изолати *M. catarrhalis* и *S. aureus*, макролидна устойчивост около 30% сред всички изолати *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. aureus*. Това проучване показва, че пеницилини с инхибитор на бета-лактамаза, включително амоксицилин/клавуланова киселина, ампицилин/сулбактам и някои от цефалоспориините от трето поколение, все още запазват добра активност срещу основните респираторни бактериални патогени в детска възраст като: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* и *S. aureus*. Проучването на етиологията на инфекциите на дихателните пътища и механизмите на резистентност сред най-честите причинители на респираторни инфекции може да помогне в правилния избор на емпирична антимикробна терапия.

Ключови думи: детска възраст, респираторни инфекции, етиология, антимикробни средства, резистентност

Адрес за кореспонденция: Р. Гергова, Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София

*Summary: The community-acquired respiratory infections among children are the most common reason for the morbidity and antimicrobial therapy in this age. Our research during fifteen years period considers the etiological structure of these infections and the growing resistance in the most common respiratory pathogens. We studied 4528 children aged 1-15 years who have treatment ambulatory or were hospitalized for community-acquired infections of upper (URTIs) or lower respiratory tract (LRTIs) in the period of 1997-2011. The samples from children were subjected to quantitative and qualitative microbiological examination for detection of the etiological bacterial agents. The antimicrobial resistance was determined by a diffusion disc method and minimal inhibitory concentrations (MICs) according criteria CLSI. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* were the most common bacterial pathogens in children with URTIs and LRTIs. Very often were isolated in polymicrobial combinations. *Streptococcus pyogenes* was the predominant bacterial pathogen in pharyngitis and tonsillitis. In recent years was observed the dramatic increasing resistance among each of these respiratory pathogens – beta-lactamase production in near 100% of isolates *M. catarrhalis* and *S. aureus*, macrolide resistance about 30% among all isolates *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *S. aureus*. This study suggests that penicillins with inhibitor of beta-lactamase, including amoxicillin/clavulan acid, ampicillin/sulbactam and the some of third generation cephalosporins, still retain good activity against the major respiratory bacterial pathogens in childhood as: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* and *S. aureus*. The exploration of the etiology of the respiratory infections and the mechanisms of resistance among the most common respiratory pathogens can help in the correct choice of empiric antimicrobial therapy.*

Key words: childhood, respiratory infections, etiology, antimicrobial therapy, resistance

Address for correspondence: R. Gergova, Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Респираторните инфекции са най-честата причина за заболяемост и смъртност в обществото, като най-засегната е детската възраст [4, 22, 35]. В етиологията на тези инфекции могат да участват различни микроорганизми в зависимост от засягане на горните (ГДП) или долните отдели (ДДП) на респираторния тракт, възрастта на пациента, предразполагащи фактори, мястото на придобиване на инфекцията – извънболнично (в обществото) или вътреболнично по време на лечение на основното заболяване [1, 19, 26, 31, 33].

Причиняват се обикновено от вируси и от суперпониран след тях бактериални причинители, предимно от по-вирулентните представители на условно патогенната микрофлора и значително по-рядко – директно от типични, патогенни бактерии като респираторни хламидии, микоплазми, рикетсии, легионели, както и причинителите на скарлатина, коклюш, дифтерия, туберкулоза [4, 7, 8, 11, 15, 21].

Най-чести причинители на придобитите в обществото инфекции в детска възраст са:

• **вируси:** *Respiratory syncytial virus (RSV)*, *Rhinovirus*, *Influenzae virus*, *Parainfluenzae*, *Ebstein-*

Barr virus (EBV), *Adenovirus*, *Coxsackivirus*, *Cytomegalovirus*, *Rubivirus*, *Virus morbillorum*, *Virus parotitidis*, *Varicella-zoster virus (VZV)*.

• **условно-патогенни бактерии:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

• **облигатно вътреклетъчните бактерии** – причинители на атипични пневмонии: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Инфекциите, причинени от първите два микробни вида, са по-чести, особено при деца и по-млади индивиди.

Бързоразвиващата се резистентност през последните години при бактериалните причинители към някои от най-често използваните антимикробни средства води до известна промяна в етиологичната структура на респираторните инфекции с различна локализация, както и до затруднено повлияване на хода на протичане, вследствие на невъзможност за бързо ерадиране на микроорганизмите.

Цел на проучването е да се анализира бактериалният спектър на респираторните причинители, след микробиологичните изследвания на български деца с инфекции, придобити в обществото, и динамично развиващата се резистентност към

антимикробни средства за 15-годишен период – от 1997 до 2011 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 4528 деца на възраст 1-15 години, лекувани амбулаторно или хоспитализирани с придобита в обществото инфекция на горните (ИГДП) или долните дихателни пътища (ИДДП).

Пробите са изследвани микробиологично с помощта на съвременни диагностични методи. За подобряване на условията за изолиране и откриване на вискателните етиологични бактериални агенти беше разработена и внедрена от нас схема, включваща предварителна обработка със стерилен панкреатин на вискозни секрети, предварително подробно микроскопско охарактеризиране на материали от ДДП, обща селективна среда за мораксели и хемофили, както и количествен метод за правилна оценка на клиничната значимост на изолатите [1, 2]. За идентификация на изолираните клинични щамове са използвани основно продуктите и системите Crystal BD BBL и Remel Thermo Fisher Scientific.

В част от случаите етиологичната значимост на изолатите е потвърдена и с доказан специфичен имунен отговор срещу цели бактерии, и с екстрахиран антиген на конкретния серотип на причинителя посредством различни серологични реакции като пасивна хемоллиза, хемоглутинация, имунофлуоресцентен тест, разработени в Катедрата по медицинска микробиология, МУ – София [3].

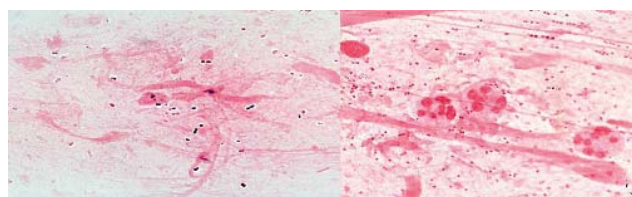
Антимикробната чувствителност е определяна по дифузионно-диск метод на Бауер-Кърби и с минимални инхибиращи концентрации (MIC), анализирани съгласно критериите на CLSI [12]. Продукцията на бета-лактамаза при мораксели, хемофили и стафилококи беше установявана с Cepinase disc BD BBL.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

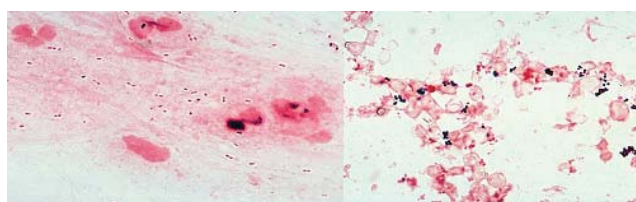
През анализирания период са изследвани микробиологично проби от болни както с респираторни инфекции на ГДП (ринофарингит, тонзилофарингит, аденоидит и др.), така и на ДДП (предимно с пневмония). При над 75% от случаите има поставена етиологична диагноза. При останалите се отчита бактериостатично действие от приложено предходно лечение или се подозират вируси, микоплазми, хламидии, в част от случаите са доказани серологично.

Храчките от по-големите деца (след втечняване със стерилен панкреатин) и секретите от ГДП са изследвани количествено с цел да се повиши

достоверността на резултата. При нелекувани пациенти тези бактерии в микробно число над критичното за инфекциозния процес $> 100\,000$ CFU/ml са считани за етиологични агенти, докато при ниско микробно число $< 10\,000$ CFU/ml са приемани за колонизация с потенциално патогенни бактерии в умерено или малко количество. Директната микроскопия с оцветяване по Грам (фиг. 1 и фиг. 2) е прилагана задължително за храчки, пунктати, лаважи и хемокултури – бърза предварителна диагноза, която при тежко болни е от изключително значение за ранното и правилно ориентиране при поставяне на етиологичната диагноза и стартиране на емпиричната терапия [1, 2].



Фиг. 1. *S. pneumoniae*, храчка (ляво); *M. catarrhalis*, храчка (дясно), оцв. Грам



Фиг. 2. *S. pneumoniae*, пунктат (ляво); *S. aureus*, пунктат (дясно) оцв. Грам

Бактериалният спектър на причинителите на ИГДП при деца с различни клинични диагнози е представен на фиг. 3.

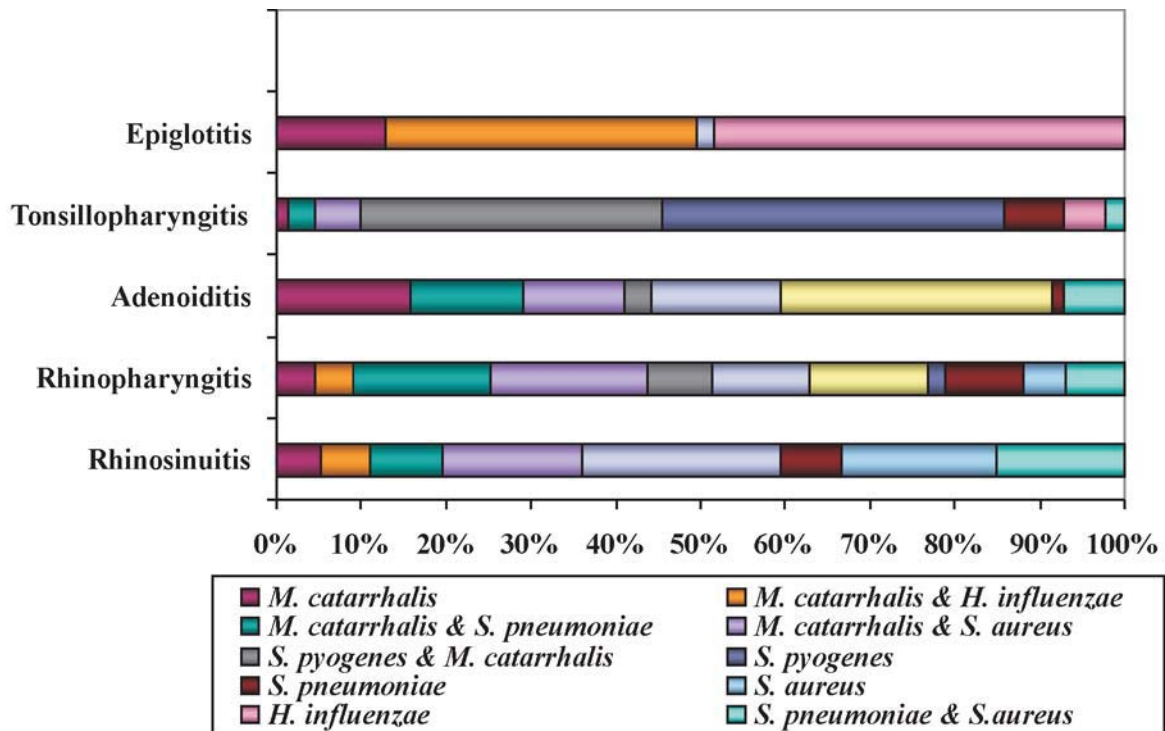
Етиологичната структура на бактериалните пневмонии в детска възраст според нашите резултати за разглеждания период е представена на фиг. 4.

От резултатите прави впечатление, че за разлика от инфекциозните процеси на други системи, при респираторните инфекции, особено при риносинусити, ринофарингити и аденоидити, най-често (при над 70% от случаите) се касае за смесена, полимикробна етиология на процеса, за което има данни както от наши по-стари проучвания, така и от други автори [1, 2, 9, 10, 19].

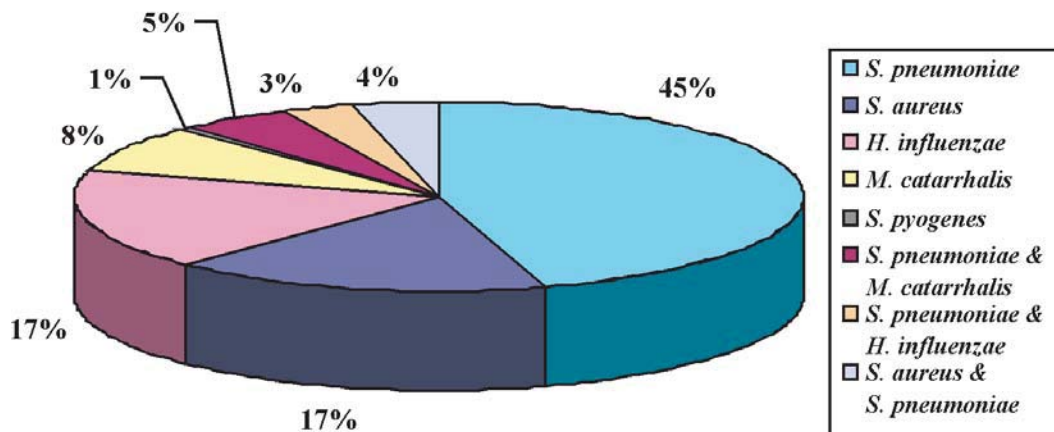
Като най-чести бактериални причинители при пациенти с диагноза rhinosinusitis са установени Грам-положителните като коагулаза-позитивни стафилококи и пневмококи и по-рядко Грам-отрицателните хемофили и мораксели, като изолатите в над половината от случаите са в различни техни комбинации (фиг. 3). За тази етиологична

структура обяснението се позовава на най-честата колонизация на назалната лигавица с тези Грам-положителни коки [8, 21, 24, 27]. Още по-голямо разнообразие се наблюдаваше при ринофарингитите и аденоидитите, където по-често (при близо 30%) се срещаша и тройни полимикробни асоциации от причинителите на респираторни инфекции, а именно най-често *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Само при тонзилофарингитите е доказана моноинфекция с убедителна етиологична роля на *S. pyogenes* при около 40% самостоятелно

и при приблизително същия процент в комбинация най-често с *M. catarrhalis*. За честото им съвместно изолиране вече има обяснение, понеже се доказва синергизъм при тяхното развитие в клетъчни култури, т.е. моракселата потенцира адхезията на пиогенните стрептококи към епитела на назофаринкса [21]. При епиглотитите самостоятелно са изолирани от пациентите в 49% хемофили, а при 13% респ. мораксели и при над 35% – в комбинация заедно, което доказва водещото етиологично значение на *H. influenzae*, последвано от това на *M. catarrhalis*.



Фиг. 3. Клинично значими изолати от деца с инфекции на ГДП



Фиг. 4. Етиологичната структура на бактериалните пневмонии

В други проучвания за тази клинична диагноза се изтъква ролята на вирус инфекция, както и етиологичната роля на *H. influenzae*. В наши по-стари проучвания, както и от други автори през последните години се отбелязва, че най-честа микробна комбинация от причинители на респираторни инфекции в детска възраст е именно асоциирането на тези два микробни вида [1, 2, 14, 33].

При болните с бактериална пневмония значително по-рядко е установявана микробна асоциация, като повече от един етиологичен агент е намерен при 12% от пациентите. При 57% от случаите като етиологичен агент е доказан *S. pneumoniae*, при 45% като самостоятелен причинител, а в останалите случаи – като етиологични агенти самостоятелно или при коинфекция с пневмококи са изолирани хемофили, мораксели или стафилококи.

Установено е, че при невъзможност на локалната имунна защита да елиминира сама причинителите и да ограничи инфекцията, често при децата тя се протрахира след включването на синергично действащата вирусна и бактериална флора, колонизираща назофаринкса, а от бактериите това най-често са именно *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* [8, 13, 19, 22, 34]. В борбата с имунната система бактериите използват различни фактори на вирулентност: най-разнообразни са тези, които медиат адхезията (първия етап от развитие на инфекцията) – пили, слайм, външномембранни протени, липополизахарид (ЛПЗ) на външната мембрана [13, 16, 20, 25, 30, 31, 33], други пречат на фагоцитозата и проникването на антибиотиците като капсулата при пневмококи и хемофили, както и капсулоподобното вещество и имат свойството да сформират биофилм с участие на всички други повърхностни структури [10, 16, 20, 28, 29, 36], продукцията на бактериоцини и ензими, инактивиращи антимикробните субстанции извънклетъчно [10, 14, 37].

При наши предходни проучвания с молекулярногенетични и имунологични методи върху факторите на вирулентността е потвърдена клиничната значимост на изолатите *M. catarrhalis* и са установени важни факти за този нов и все още недостатъчно проучен етиологичен агент [25]. Установихме наличие на много по-голям брой гени, кодиращи адхезини и други външномембранни протеини, отговорни за транспорта на хранителни вещества и усвояването на жизненоважното за преживяване в биологични течности серумно желязо, както и за резистентност към бактерицидния ефект на серумния комплемент при щамове *M. catarrhalis* от болни със сериозни, по-тежко протичащи инфекции, отколкото от щамове – колонизиращи здрави деца.

Доказани са с по-голяма честота *bro2* гени за висока резистентност при изолати *M. catarrhalis* от болни в сравнение с тези от здрави [14, 25]. Тези данни показват, че се касае за нов генотип мораксели, с по-висока вирулентност в сравнение с тези, изолирани от здрави деца. До подобни изводи при други генетични проучвания по същото време достига и холандски колектив с ръководител проф. J. Hays [14, 33, 35].

За първи път в света от наш колектив (Р. Гергова, Я. Янков, Я. Хараламбиева, И. Митов) е получено моноклонално антитяло MAб 219 и с него е доказан общ епитоп в ЛПЗ на трите серотипа *M. catarrhalis* и в представители от род *Haemophilus*. MAб 219, като типично антитяло от клас IgM, прояви силна бактерицидна активност в присъствие на комплемент както към трите серотипа *M. catarrhalis*, така и към *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* [15]. Това наше откритие на общ имуногенен епитоп в най-честите и едновременно участващи в коинфекция респираторни патогени вече се цитира в международната литература и от други автори като бъдеща възможност за създаване на потенциална ваксина срещу *M. catarrhalis* с допълнителен ефект и към *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* [30, 31].

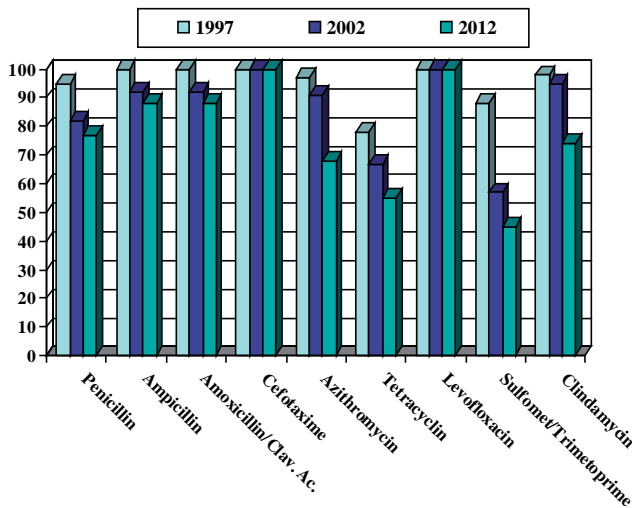
Често адхезията към лигавицата и патогенното действие на един микробен вид се усилва от участието на другия вид, особено при образуване на бактериалния биофилм, в който се променя и метаболизмът на бактериите, което допълнително затруднява борбата на гостоприемника с тези по-вирулентни бактериални видове, и тогава инфекциозният процес в мукозата на ГДП се развива и излиза извън първоначалната си локализация, понякога се усложнява с допълнителни инфекции на средното ухо или на ДДП, а може да се стигне и до бактериемия, а в някои случаи и до инфекции на централната нервна система [12, 15, 19, 21, 29, 31, 35].

Очаква се установената от нашия колектив етиологична структура на бактериалните респираторни инфекции в детска възраст да претърпи известни изменения през следващите години поради въвеждането от 2010 г. в редовния имунизационен календар на Р. България на ваксини срещу най-вирулентните серотипове на най-честите причинители *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Очаква се тези серотипове да бъдат изместени от други, по-малко вирулентни или от други микробни видове, които се установяват по-рядко. Трябва да продължи мониторирането на изолираните серотипове и на тяхната антибиотична чувствителност, особено на инвазивните изолати *S. pneumoniae*, което се извършва в Катедрата по медицинска микробиология, МУ – София, съвместно с НЦЗГБ – София [6,

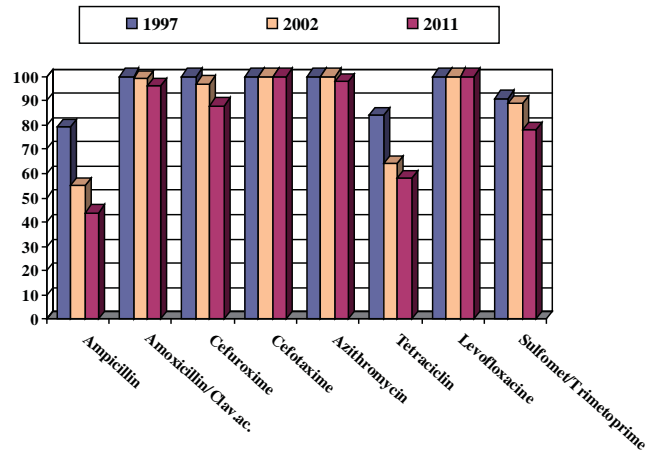
28]. Засега срещу *S. aureus* и *M. catarrhalis* няма ваксини и по всяка вероятност тяхната роля ще се увеличава, защото се освобождава ниша за развитието им и вече се съобщават сигурни данни, че през последните години за *M. catarrhalis* се появяват по-вирулентни щамове [15, 24, 29, 30, 32].

Динамично нарастващата честота на респираторните инфекции, причинени от установените

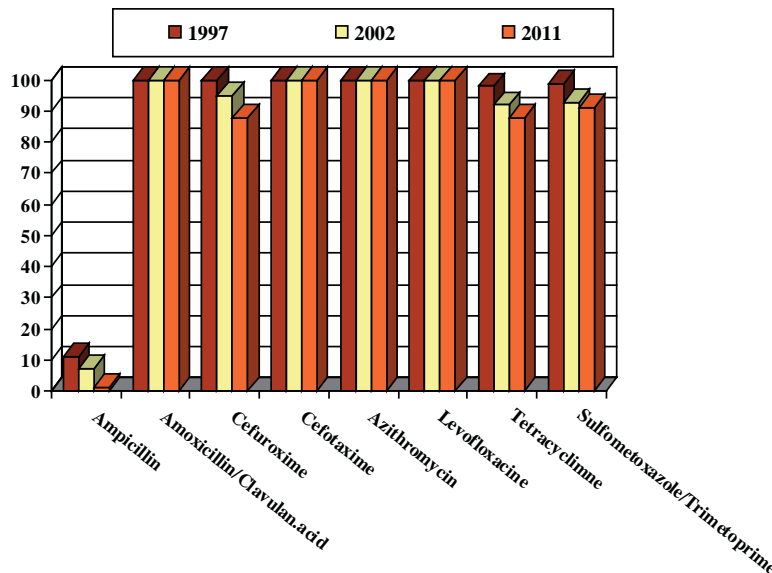
през последните 15 години микроорганизми, се дължи и на бързото селектиране на по-вирулентни и по-резистентни видове към антимикробни средства. Установената чувствителност на най-важните етиологични агенти през периода 1997-2012 г. към подходящи за терапия на респираторни инфекции антимикробни средства е представена на фиг. 5-9.



Фиг. 5. Антибиотична чувствителност на *S. pneumoniae*



Фиг. 6. Антибиотична чувствителност на *H. influenzae*



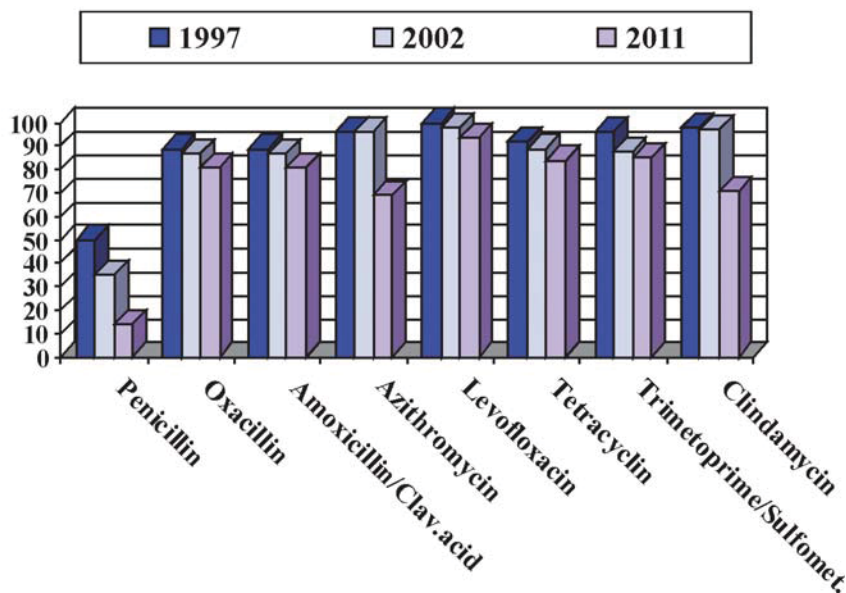
Фиг. 7. Антибиотична чувствителност на *M. catarrhalis*

Основен механизъм, причина за проблемната резистентност при стафилококи, мораксели и хемофили към бета-лактамни средства, е продукцията на ензими, разграждащи активния център на антибиотика (бета-лактамния пръстен). Докато при *H. influenzae* този механизъм беше установен

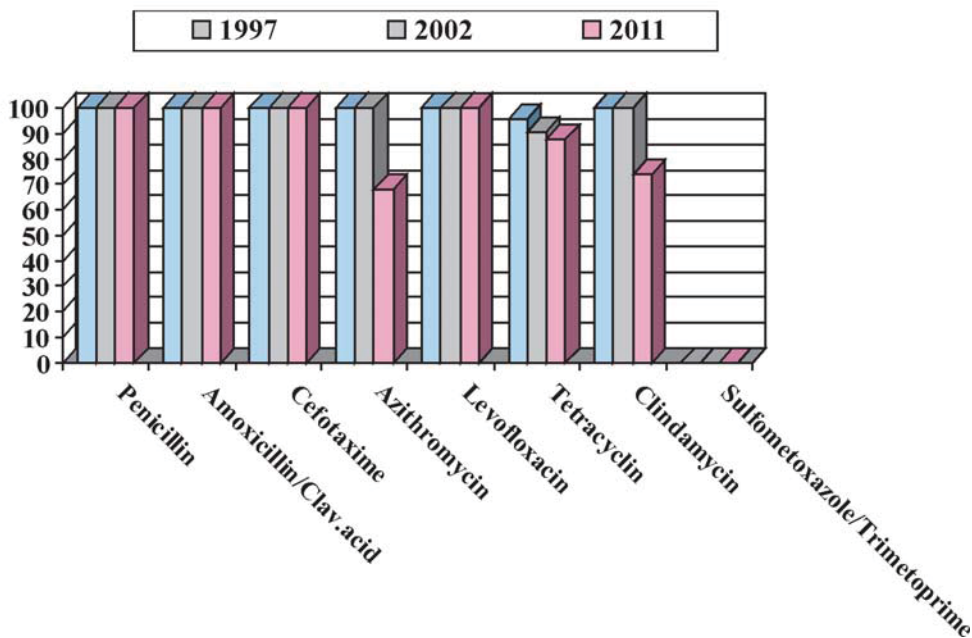
едва при 20% от клиничните щамове в началото на периода (1997 г.) и при около половината от изолатите през последните години (фиг. 6), след 2010 г. вече всички амбулаторни изолати *M. catarrhalis* и над 85% от *S. aureus* продуцират ензими бета-лактамази (фиг. 7 и 8). Тези ензими инактивират

пеницилина, аминопеницилините при изброените микробни видове, а при моракселите – и първа генерация цефалоспорици. Засега бета-лактамазите на *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. aureus* се потискат от известните инхибитори на тези ензими, като

сулбактам и клавуланова киселина, но има данни, че спектърът им се разширява, и вече се съобщава за резистентни щамове мораксели и хемофили към цефалоспорици от втора (над 12% в България) и трета генерация [5, 13, 16, 36].



Фиг. 8. Антибиотична чувствителност на *S. aureus*



Фиг. 9. Антибиотична чувствителност на *S. pyogenes*

Високата честота на продукцията на екстрацелуларни бета-лактамази от *M. catarrhalis* и *S. aureus* се счита за индиректен фактор на вирулентност. Независимо дали някой от тези видове е самостоятелен етиологичен агент, или се изолира

заедно с други чувствителни бактерии като коинфекция, вследствие на тези извънклетъчно действащи ензими се инактивира пеницилиновият или цефалоспориновият антибактериален препарат в хода на лечението. Това пречи на ерадикацията

на основните причинители, чувствителни към бета-лактамния антибиотик, предпазва ги като щит и става причина за развитие на хронично-рецидивираща респираторна инфекция, затова тези агенти се изолират най-често при инфекции с протрахирано протичане [1, 10, 21, 27].

Вторият по-рядък механизъм на резистентност към бета-лактамни антибиотици, характерен само за стафилококи и пневмококи, е промяна в пеницилин-свързващите протеини. На него се дължи намалената чувствителност вече при над 20% от българските изолати *S. pneumoniae* към пеницилини и аминопеницилини, със и без инхибитор (фиг. 5), а така също и метицилиновата (оксацилиновата) резистентност, която се задържа през разглеждания период при около 20% от извънболничните изолати *S. aureus*, но се отразява силно негативно на ефекта от всички пеницилини и цефалоспорици (фиг. 8). От особено важно значение за терапията е резистентността при всички инфекции, но най-вече при инвазивните изолати, причинители на тежки системни инфекции – пневмонии, менингити, сепсис [11, 20, 28].

Най-бързо и драматично развиващата се резистентност чрез промяна в мишената на действие през последните години е тази на Грам-положителните коки към макролидните антибиотици. Докато преди десет години не можеше и да се помисли за такава резистентност при пиогенните стрептококи, сега, при анализиране на резултатите от направеното от нас проучване, става ясно, че вече над 30% от изолираните през последните няколко години български щамове *S. pyogenes*, причинители на тонзилофарингит и скарлатина, вече са резистентни към новите макролиди и са с намалена чувствителност към линкозамиди (фиг. 9). Подобно е състоянието при *S. pneumoniae* и *S. aureus*, представено на фиг. 5 и 8. При тези видове резистентността в началото на периода през 1997 г. е била под 10%. След навлизането на новите макролидни препарати, изключително подходящи за терапия на респираторните инфекции в детска възраст, и тяхната безразборна употреба в продължение на десет години, вече над 1/3 от изолатите са нечувствителни към макролиди и най-често поради превалиране на индуцибелния механизъм на резистентност и към линкозамиди. Освен съобщения за макролидната резистентност на българските изолати, през последните години се съобщават подобни тревожни данни и за други европейски и извъневропейски страни по света [5, 6, 11, 17, 28]. Тази бързо нарастваща резистентност вече става сериозен проблем за терапията особено в комбинация с промяна в пеницилин-свързващите протеини, защото това са основните групи антибиотици за лечение на респираторните инфекции в

детска възраст, и вече се съобщава за неуспехи при лечението на сериозни инфекции по тази причина [6, 16, 26, 28, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

– Като най-чести причинители на ИГДП бяха установени микробните видове: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus*, а при тонзилофарингитите – *S. pyogenes*.

– При над 70% от децата с риносинусити, ринофарингити и аденоидити се изолира полимикробна асоциация от 2-3 бактериални вида, комбинация от изброените етиологични агенти.

– Зачестяването на инфекциите, причинени от *M. catarrhalis*, е в пряка зависимост от драстичното увеличение на продуциращите β -лактамаза щамове през последните години, както и от разработването на диагностична схема за изолиране, идентифициране и оценяване на нейната етиологична роля от наш колектив.

– Етиологията на пневмониите в детска възраст е основно пневмококова, но при над 10% е със смесена етиология, с участие и на другите представители от условно патогенната микробна флора.

След анализиране на промените в антибиотичната чувствителност през периода 1997-2011 г. бяха отчетени следните важни особености:

1. Най-разпространената резистентност в България при стафилококи, мораксели и хемофили е към бета-лактамни средства, посредством продукцията на бета-лактамази, доказани фенотипно, а при някои и с генетични методи. При *M. catarrhalis* и *S. aureus* тази резистентност се среща при близо 100% от българските изолати, а при *H. influenzae* при около половината от щамовете.

2. Продукцията на екстрацелуларни бета-лактамази от *M. catarrhalis* и *S. aureus* е сериозна пречка за пълноценното излекуване на инфекции с комбинирана етиология (които са най-чести), понеже защитават от антибиотичното действие и чувствителните към бета-лактами бактерии, участници в инфекциозния процес, най-често стрептококи, което води до протрахиране и хронифициране на заболяването.

3. Най-динамично развиващата се през последните години резистентност е към макролиди при стафилококи и стрептококи, която реагира кръстосано и с други антимикуробни групи, най-често с линкозамиди. За разглеждания период тя се е увеличила с около 30%, като преди десет години изобщо не са изолирани в България *S. pyogenes*, резистентни към тези групи антибиотици.

4. Комбинацията на различни механизми на резистентност при полирезистентни щамове зачестява

през последните години и е изключително опасна. Това налага терапията да започне след задължително и прецизно извършено микробиологично изследване с последваща антибиограма на причинителите, за да се избегнат усложнения или преминаване в хронично-рецидивираща форма на инфекцията.

5. След проведените изследвания и анализирани резултати от антимикробната чувствителност на етиологичните бактериални агенти препоръчваме следните схеми на емпирична антимикробна химиотерапия:

● **Придобити инфекции в обществото на ГДП**

– Пеницилин + инхибитор, р.о. (без инхибитор – само след антибиограма).

– Трета генерация цефалоспорин, р.о.

– Втора генерация цефалоспорин, р.о. – само след резултат от антибиограма.

– Макролиди – само след доказана чувствителност към тях с антибиограма.

● **Придобити инфекции в обществото на ДДП**

– Пеницилин + инхибитор (при изключване на атипична пневмония).

– Трета генерация цефалоспорин, i.v. (изключване на атипична пневмония).

– Макролиди, i.v. – само след резултат от антибиограма.

– Комбинация: пеницилин + макролид.

Антимикробната терапия може и е желателно да се комбинира с имуностимулатори, които ускоряват процесите на оздравяване и редуцират рецидивите.

● **Имуномодулатори, като *Respivax***, съдържащ бактериални лизати от най-честите причинители на респираторни инфекции, придобити в обществото: (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*). Подходящ за деца и възрастни, стимулатор на локалния имуноотговор.

Етиологията на респираторните инфекции и чувствителността на причинителите се променя и трябва периодично да се мониторира, за да има правилна антибиотична политика и адекватна прогноза за емпирична терапия в амбулаторната и болничната практика.

Библиография

- Гергова, Р., П. Минчев, М. Дикова, С. Гергов, Б. Меламед и И. Митов. Ролята на *Moraxella catarrhalis* в етиологията на респираторните инфекции в България. – Български медицински журнал, **3**, 2011, 53-58.
- Гергова, Р., И. Митов и П. Минчев. Критерии за изолиране и оценяване на клиничното значение на *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* в материали от респираторен тракт. – Съвр. мед., **5**, 2003, 3-10.
- Гергова, Р., Я. Янков, Я. Хараламбиева, П. Минчев, Д. Османлиев, С. Гергов, М. Дикова и И. Митов. Проучване върху разпространението на различните серотипове *M. catarrhalis* при български пациенти. – Български медицински журнал, **2**, 2007, 30-35.
- Переновска, П. Остри респираторни инфекции в детската възраст. Диагноза, лечение, възможни усложнения. – Medinfo, **3**, 2012, 1-4.
- Сечанова, Л., Р. Гергова и И. Митов. Антибиотична чувствителност на респираторни изолати *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. – Съвр. мед., **6**, 2004, 3-10.
- Alexandrova, A. et al. MLSB Genotype is predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* for the period 2006-2008. Journal of IMAB – Ann. Proceeding (Scientific Papers) 2009, № 1.
- Block, S. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. – Pediatr. Infect. Dis. J., **14**, 1995, 471-477.
- Bogaert, D. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. – Lancet, **363**, 2004, 1871-1872.
- Brouard, J. et al. Role of viral infections and *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. – Arch. Pediatr., **9**, 2002, (Suppl. 3), 365-371.
- Budhani, R. K. et J. K. Struthers. Interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*: Investigation of the Indirect Pathogenic Role of β -Lactamase-Producing *Moraxellae* by Use of a Continuous-Culture Biofilm System. – Antimicrob. Agents Chemother., **42**, 1998, 2521-2526.
- Chavez-Bueno, S. et al. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. – Antimicrob. Agents Chemother., **49**, 2005, 2283-2288.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement. Wayne, Pa M100-S20, 2010.
- Dahlblom, V. et M. Söderström. Bacterial interactions in the nasopharynx – Effects of host factors in children attending day-care centers. – J. Infect. Public Health, **5**, 2012, № 2, 133-139.
- Гергова, Р., Р. Марковска и И. Митов. Антимикробна резистентност и продукция на бета-лактамази в български клинични изолати *Moraxella catarrhalis*. – Annals of Microbiology, **59**, 2009, № 1, 169-172.
- Гергова, Р. Т. et al. Bactericidal monoclonal antibody against *Moraxella catarrhalis* lipooligosaccharide cross-reacts with *Haemophilus* spp. – Current Microbiology, **54**, 2007, № 2, 85-90.
- Hays, J. P. *Moraxella catarrhalis*: A mini review. – J. Pediatric Infectious Diseases, **4**, 2009, 211-220.
- Jacobs, M. R. et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. – Antimicrob. Agents Chemother., **43**, 1999, 1901-908.
- Jacobs, M. R. et C. E. Johnson. Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. – Paediatric Infectious Diseases J., **22**, 2003, 131-138.
- Jacoby, P. et al. Modelling the co-occurrence of *Streptococcus pneumoniae* with other bacterial and viral pathogens in the upper respiratory tract. – Vaccine, **25**, 2007, 2458-2464.
- Kadioglu, A. et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. – Nat. Rev. Microbiol., **6**, 2008, 288-301.
- Kaplan, S. L. et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. – Clin. Infect. Dis., **40**, 2005, 1785-1791.

22. Lafontaine, E. R. et al. *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells. – *Infect. Immun.*, **72**, 2004, № 11, 6689-6693.
23. McCullers, J. A. et K. C. Bartmess. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. – *J. Infect. Dis.*, **187**, 2003, 1000-1009.
24. Millar, E. V. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Navajo and White Mountain Apache children before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **28**, 2009, 711-716.
25. Mitov, I. G., R. T. Gergova et V. V. Ouzounova-Raykova. Distribution of genes encoding virulence ompB2, ompCD, ompE, beta-lactamase and serotype in pathogenic and colonizing strains *Moraxella catarrhalis*. – *Archives of Medical Research*, **41**, 2010, № 7, 530-535.
26. Muge, O. A., B. Zeynep et A. Cem. Carriage rate of *Haemophilus influenzae* among preschool children in Turkey. – *Jpn. J. Infect. Dis.*, **60**, 2007, 179-182.
27. Patel, M. et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. – *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 2006, 2481-2484.
28. Regev-Yochay, G. et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. – *JAMA*, **292**, 2004, 716-720.
29. Setchanova, L. P. et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Bulgaria before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. – *J. Chemotherapy*, **24**, 2012, № 1, 12-17.
30. Su, Y. C., B. Singh et K. Riesbeck. *Moraxella catarrhalis*: from interactions with the host immune system to vaccine development. – *Future Microbiology*, **7**, 2012, № 9, 1073-1100.
31. Tan, T. T. et K. Riesbeck. Current progress of adhesins as vaccine candidates for *Moraxella catarrhalis*. – *Expert Review of Vaccines*, **6**, 2007, 949-956.
32. Tian, G. Z. et al. Genotypic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric pneumonia patients in Chengdu city, Sichuan, China. – *J. Microbiol.*, **47**, 2009, 494-497.
33. Verhaegh, S. J. et al. Colonization of healthy children by *Moraxella catarrhalis* is characterized by genotype heterogeneity, virulence gene diversity and co-colonization with *Haemophilus influenzae*. – *Microbiology*, **157**, 2011, 169-178.
34. Verhaegh, S. J. et al. Determinants of *Moraxella catarrhalis* colonization in healthy Dutch children during the first 14 months of life. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **16**, 2010, № 7, 992-997.
35. Waterer, G. W., R. G. Wunderink et C. B. Jones. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. – *Chest*, **118**, 2002, 1839-1840.
36. Watt, J. P. et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. – *Lancet*, **374**, 2009, 903-911.
37. Zhan, G. G. et al. Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* Respiratory Tract Isolates: Results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. – *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 2003, 1875-1881.