

Микробиологична характеристика на инфекциите на горните дихателни пътища в детско-юношеска възраст и връзката им с бронхопулмоналните усложнения за периода 1998–2012 г.

Доц. Райна Гергова^{1, 2}, г-р Стефан Гергов³, г-р Милка Дикова⁴, проф. Петко Минчев⁵, гл. ас. Гергана Петрова⁶, проф. Пенка Переновска⁶, проф. Иван Митов¹, доц. Таня Стратева¹

¹Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет, София

²Медико-диагностична лаборатория „Медирс“

³Национален онкологичен медицински център

⁴Детска клиника, Университетска болница по ортопедия и травматология

⁵Клиника по детска пулмология, УСБАЛББ „Света София“

⁶Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Резюме

Цел: Инфекциите на горните дихателни пътища (ИГДП) в детско-юношеска възраст са най-честата причина за заболяемост и приложение на антимикробна терапия. Целта на проучването е да се анализира етиологията на заболяемостта от бактериални ИГДП при деца и юноши, честотата на асоциацията им с бронхопулмонални усложнения, както и развиващата се резистентност към антимикробни средства при най-значимите етиологични агенти за 15-годишен период.

Методу: Изследвани са 4170 пациенти на възраст 1–16 години, които са с амбулаторно лечение или са били хоспитализирани с ИГДП в периода 1998–2012 г. Пробите са подлагани на количествено и качествено микробиологично изследване за откриване на етиологичните бактериални агенти. Чувствителността към антимикробни средства е определяна и интерпретирана по дифузионно-диск метод и с минимални инхибиращи концентрации (MIC), съгласно критериите на CLSI.

Резултату: Като най-чести причинители на ИГДП, налагащи антибиотично лечение в най-уязвимата възрастова група под шест години, са доказани следните микробни видове с известни различия през годините: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. Много често е установена полимикробна етиология. Динамично през анализирания период е наблюдавано драматично увеличаване на устойчивостта или т.нар. индиректна вирулентност при етиологичните агенти – през последната година се установява бета-лактамаза при всички изолати *M. catarrhalis* и подобна честота при *S. aureus*, макролидната резистентност е вече над 30% при Грамположителните коки *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. aureus*.

Заключение: Това проучване показва, че най-засегнати от ИГДП и с по-чести усложнения са децата в предучилищна възраст. През последните години, във връзка с въвеждането на имунизация в България срещу пневмококи и хемофили, както и със стремително развиващата се резистентност към най-популярните антибиотици, са наблюдавани известни промени в етиологичната структура на ИГДП. Периодичното анализиране на динамиката в етиологията и резистентността на респираторните причинители е наложително с цел подпомагане на важния избор на емпирична антимикуробна терапия в лекарската практика.

Ключови гуми: Инфекции на горните дихателни пътища, етиология, чувствителност към антимикуробни средства, антимикуробна терапия

Microbiological Characterization Of The Upper Respiratory Tract Infections In Children And Adolescents And Their Association With Bronchopulmonary Complications During The Period 1998–2012

Rayna Gergova^{1,2}, Stefan Gergov³, Milka Dikova⁴, Petko Minchev⁵, Gergana Petrova⁶, Penka Perenovska⁶, Ivan Mitov¹, Tatyana Strateva¹

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

²Diagnostic Medical Laboratory "Medirs"

³National Oncologic Medical Center

⁴Pediatric Clinic, University Hospital of Orthopedics and Traumatology

⁵Pediatric Pulmonology, University Hospital "Sveta Sofia"

⁶Pediatric Clinic, University Hospital "Alexandrovska", Medical University of Sofia

Abstract

Objective: The upper respiratory tract infections (URTIs) among children and adolescents are the most common reason for the morbidity and application of antimicrobial therapy. The aim of our study covers detection and discussion of the results regarding the etiological structure of these infections and the frequency of bronchopulmonary complications, as well as the growing resistance to antibiotics in the most significant pathogens for the 15-years period.

Patients and methods: We studied 4170 children aged 1-16 years, received an ambulatory treatment or hospitalized for community acquired URTIs during the period of 1998-2012. The samples were explored by quantitative and qualitative microbiological assays for detection of the etiological bacterial agents. The antimicrobial resistance was determined by the Disk diffusion method and minimal inhibitory concentrations (MICs) according to the CLSI criteria.

Results: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* were the most common bacterial pathogens, with a minor differences in the frequency in this period. Polymicrobial etiology is often detected. In recent years a dramatic increase of resistance was observed, as follows: a beta-lactamase production in all clinical *M. catarrhalis* isolates, a similar frequency of beta-lactamase-producing *S. aureus* isolates, the macrolide resistance more than 30% among Gram-positive cocci (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *S. aureus*).

Conclusions: This study suggests that the preschool children are the most affected by URTIs as well as suffering from bronchopulmonary complications. At the last years, there were some changes in the etiological structure of URTIs, after starting of usage of vaccines against *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, as well as the fast resistance development to the most popular antibiotics. The dynamics of the etiology and the resistance among the respiratory pathogens should be analyzed regularly to facilitate the important choice of empirical antimicrobial therapy in medical practice.

Key words: upper respiratory tract infections, etiology, antimicrobial susceptibility, antimicrobial therapy

Въведение

Респираторните инфекции в детско-юношеска възраст са най-честата причина за заболяемост и приложение на антимикуробна терапия в цял свят^{6, 26, 39}. Започват обикновено като вирусна инфекция, но за разлика от възрастните индивиди, при които тези инфекции се самоограничават и рядко възникват усложнения при пациенти без предва-

рителни белогробни увреждания, в детска възраст често респираторните инфекции се протраhirат и бързо започват бронхопулмонални възпалителни усложнения^{1, 5}. Скоро след вирусната се суперпонира бактериална инфекция с по-вирулентни представители на колонизиращата назофаринкса условно-патогенна микрофлора. Понякога още в началото етиологичните агенти са типични патогенни бактерии, предимно пиогенни стрепто-

коки, причинители на скарлатина, по-рядко – причинители на туберкулоза, коклюш, дифтерия или дргуи^{6, 9, 10, 13, 19, 25}. Трудните за диагностика интрацелуларни бактерии, като хламидии, микоплазми, легионели, засега все още рядко се търсят и съобщават, затова участието им в етиологията на респираторните инфекции вероятно се пропуска и/или само се подозира. С по-широкото внедряване на генетичните и серологичните методи се очертават нови и по-големи възможности за правилна микробиологична диагностика за тези етиологични агенти, която трябва да се използва за по-активно проучване на тяхното участие и значимост^{6, 9, 11, 30}.

Инфекциите на горните дихателни пътища (ИГДП) в детска възраст имат определена характеристика – често са със смесена микробна етиология, а при протрахиране на процеса и включване на бактериалната флора възпалението бързо десцендира в бронхите и алвеолите, в резултат на което се развива клиничната картина на различни, често комбинирани усложнения с инфекции на долните дихателни пътища (ИДДП)^{1, 5, 10, 15, 30}.

Въвеждането на имунизация в България, както и в други европейски страни, срещу *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae type b* вече показва своята ефективност за потискане на най-силно вирулентните капсулни серотипове от тези видове, но в същото време освобождава ниша за по-често развитие на дргуи, доскоро по-слабо представени бактериални видове, което вече дава отражение върху известната от предишни години етиологична структура на ИГДП^{2, 19, 27, 33, 34, 39}. Бързо развиващата се резистентност през последните години при бактериалните причинители към най-често използваните антимикуробни средства също води до известни промени в етиологичната структура на респираторните инфекции, както и до препоръките за избор на инициална терапия^{13, 17, 20, 30, 40}.

Цел на настоящото проучване е да се анализира етиологията на бактериалните ИГДП в детско-юношеска възраст и асоциацията им с бронхопулмоналните усложнения, както и динамично развиващата се резистентност към антимикуробни средства при най-значимите етиологични агенти през периода 1998–2012 г. с помощта на микробиологични изследвания на български деца.

Пациенти и методи

Изследвани пациенти

В проучването са включени 4170 изследвани пациенти на възраст 1–16 години с диагноза: риносинуит, ринофарингит, тонзилфарингит, аденоидит и др., без предходно антибиотично лечение в последните седем дни, подлежащи на амбулаторно лечение или хоспитализация по повод на това заболяване.

Клиничен материал и методи на изследване

През анализирания период от посочените по-горе пациенти с придобита в обществото ИГДП са изследвани микробиологично следните секрети: назофарингеален (n=2708), назален (n=1415) или пунктат от синус (n=47), преди започване на антимикуробна терапия. За целта пробите, взети от специалист и изпратени в лабораторията с транспортни среди, са изследвани микробиологично с помощта на съвременни диагностични подходи и методи. За изолиране и откриване на вискателните етиологични бактериални агенти са използвани разработени и внедрени от наш колектив селективна среда за мораксели и хемофили, схема за идентификация на *Moraxella catarrhalis*, както и количествен метод за правилна оценка на клиничната значимост на изолатите^{2, 3}. За идентификация на изолираните клинични щамове са използвани основно продуктите и системите на 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 липополизахариден антиген на конкретния серотип на причинителя, посредством различни серологични реакции^{4, 17}.

Антимикуробната чувствителност е определяна по дифузионно-дискъв метод на Бауер-Кърби, а при необходимост в конкретни случаи, както и на представителна изважка щамове, с минимални потискащи концентрации (МПК), анализирани съгласно критериите на CLSI¹⁴. Продукцията на бета-лактамаза при мораксели, хемофили и стафилококи е установявана с Cefinase disc BD BBL. Въз основа на резултатите от *in vitro* тестовете за антибиотичната чувствителност са давани препоръки за лечение и са направени изводи за правилна емпирична терапия^{7, 17}.

Резултати и обсъждане

Етиология на бактериалните ИГДП при деца за периода 1998–2012 г.

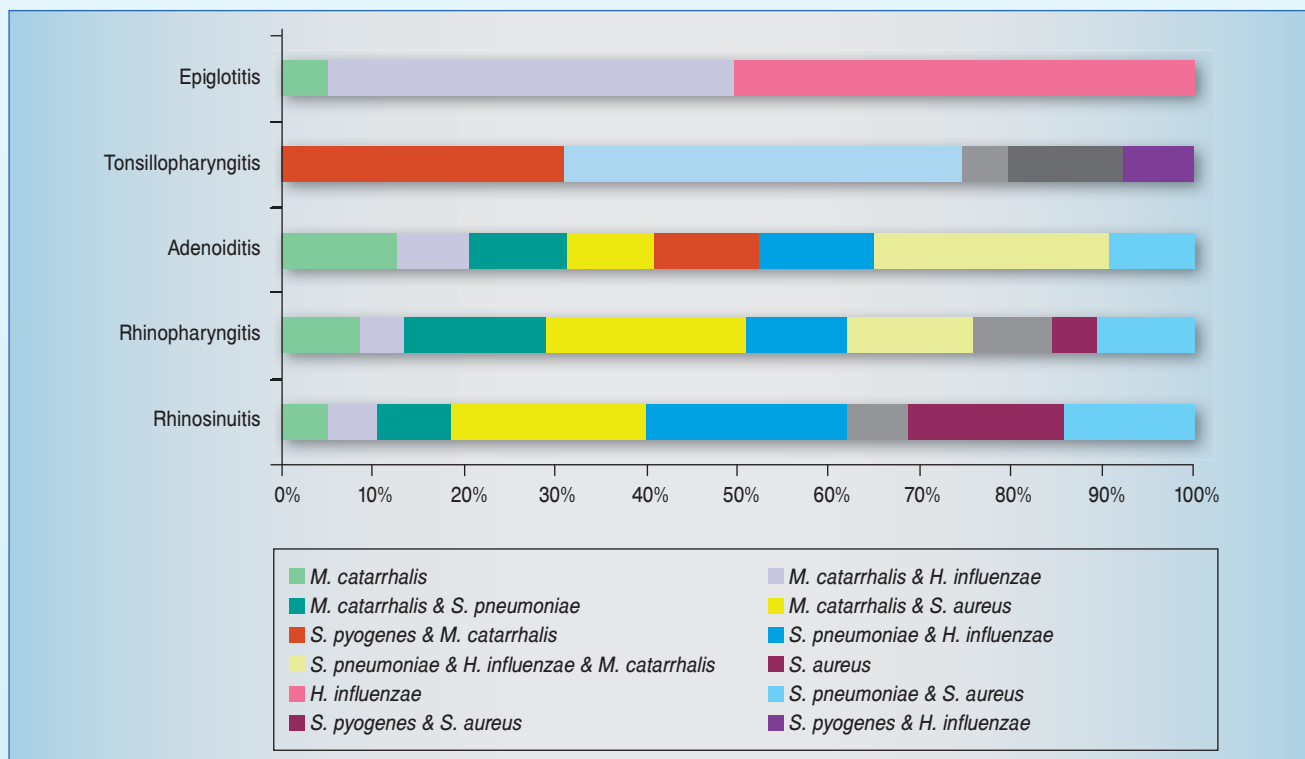
При 77% от случаите има поставена етиологична бактериологична диагноза. Причинители, изолирани в микробно число над критичното за инфекциозния процес, а именно $\geq 100\ 000$ CFU/ml, са считани за етиологични агенти. В 11% изолатът е бил с несигурна етиологична стойност, поради установяването му в малко количество, и е съобщаван за „колонизация на мукозата с потенциално патогенни бактерии в ниско микробно число“, което не изключва напълно участие в инфекцията като ко-причинител или възпалението да е все още в начална фаза на бактериалната инфекция, а вирусната генеза да е отговорна за клиничните симптоми. При останалите 12% без доказан бактериален причинител се подозират вируси, като в част от случаите е доказан серологично в 60% от изследвани 350 деца за периода причинителят на инфекциозна мононуклеоза – Epstein-Barr Virus (EBV).

Бактериалният спектър на причинителите на ИГДП при деца с различни клинични диагнози е представен на фиг. 1.

От резултатите прави впечатление, че за разлика от инфекциозните процеси на ня-

кои групи системи, при респираторните инфекции, особено при риносинуити, ринофарингити и аденоидити най-често (в 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^{2, 3, 12, 22, 26}.

Най-чести бактериални причинители при риносинуити са *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, следвани от *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в единични случаи участват ентеробактерии и други Грам-отрицателни бактерии, като изолатите в над половината от случаите са в различни техни комбинации (фиг. 1). За тази етиологична структура обяснението се позовава на най-честата традиционна колонизация на назалната лигавица с Грам-положителни коки^{10, 23, 26}, като през последните две години значително по-рядко се изолират пневмококи, изместени от мораксели в назалния секрет^{2, 35}. Най-голямо разнообразие се наблюдава при ринофарингитите и аденоидитите, където в около 30% се изолират тройни полимикробни асоциации от причинителите на респираторни инфекции, а именно – най-често *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Само при тонзилофарингитите се доказва обичайно моноинфекция с убедителната етиологична роля на *Streptococcus pyogenes*, в около половината случаи самостоятелно и в другите случаи в



Фиг. 1. Клинично значими изолати от деца с инфекции на ГДП

комбинация, на първо място, с *M. catarrhalis* и на второ със *S. aureus*. За честото съвместно изолване на пиогенните стрептококи и моракселите вече има обяснение, понеже се доказва синергизъм при тяхното развитие в клетъчни култури, т.е. моракселата потенцира адхезията на пиогенните стрептококи към епитела на назофаринкса²⁴.

Известна е и етиологичната роля на вирусната инфекция за острите епиглотити, както и ролята на *H. Influenzae*. При децата с бактериална етиология на епиглотитите в 49% от случаите самостоятелно са изолирани хемофили, а в 13% – респ. мораксели, и в над 35% – в комбинация заедно, което доказва водещото етиологично значение на *H. influenzae*, последвано от това на *M. catarrhalis*. Малко известен факт е, че най-честата микробна комбинация от причинители е именно асоциирането на тези два микробни вида както за тази диагноза, така и на други ИГДП в детска възраст, съобщено за първи път в наши по-стари проучвания и потвърдено от други автори през последните години^{2, 3, 19, 37}.

След въвеждането на ваксини в редовния имунизационен календар на България срещу най-вирулентните серотипове на най-честите причинители *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в началото на 2010 г., през последните три години, както се очакваше, започва процес на изместването им от други, по-малко вирулентни техни серотипове или от други микробни видове, които са установявани по-рядко преди 2010 г.^{2, 33, 34}

От нашите наблюдения и резултати прави впечатление, че изолирането на пиогенните стрептококи през последните няколко години рязко се увеличава, като се установяват не само в назофаринкса, но и в екологични ниши като синуси или средно ухо, което се появява като усложнение на първоначалната локализация и се дължи, от една страна, на освободена ниша за лесна колонизация, но до голяма степен и на новопоявилата се резистентност към макролиди и линкозамиди. Селективният натиск от честата и невинаги аргументирана употреба на макролидите в детска възраст води до бързо разпространение на щамове стрептококи с намалена или липсваща чувствителност към тези препарати, което може да бъде причина и за сериозни последици от инфекции с тях^{21, 31, 39, 41}.

Данните от изследванията показват, че

другите изолати, които зачестяват през последните две години, са *M. catarrhalis* и *S. aureus*. Докато стафилококите се изолират по-често в ниско или гранично микробно число като колонизатори или участват в ко-инфекция, то участието на *M. catarrhalis* в етиологичната структура на бактериалните респираторни инфекции в детска възраст става все по-често и самостоятелно.

Засега срещу *S. aureus* и *M. catarrhalis* не се прилагат ваксини и по всяка вероятност тяхната роля ще се увеличава, защото се освобождава ниша за развитието им. Освен това се съобщават сигурни данни за *M. catarrhalis*, че се появяват нови по-вирулентни щамове през последните години, включително и в България, свързани с по-тежко протичане на инфекциите с тях и, не на последно място, тяхната задължителна продукция на бета-лактамази, т.е. резистентността към неустойчиви на тях бета-лактамни антибиотици през 2012 г. беше отчетена вече в 99.9% от новоизолираните клинично значими за ИГДП мораксели в България^{19, 35, 36, 37, 38}.

Често адхезията към лигавицата и патогенното действие на един микробен вид се усилва от участието на другия вид, особено при образуване на бактериален биофилм, в който се усилва и метаболизмът на бактериите, което допълнително затруднява борбата на гостоприемника с тези станали вече 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 тежки инфекции на централната нервна система^{12, 15, 23, 25, 40}.

Възрастова етиологична структура на ИГДП и техните усложнения

В табл. 1 е демонстрирано разпределението по възраст на пациентите с техните първоначални диагнози за ИГДП, а в табл. 2 – и установените усложнения след ИГДП.

Резултатите в табл. 1 показват, че най-засегната от ИГДП е възрастта от една до шест години, с изключително близка честота в първите две групи, като най-често установяваните диагнози са ринофарингит, тонзилофа-

| Диагноза | Деца на 1–3 години Брой (%) | Деца на 4–6 години Брой (%) | Деца на 7–10 години Брой (%) | Деца на 11–13 години Брой (%) | Деца на 14–16 години Брой (%) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Ринофарингит | 978 (23.45) | 825 (19.78) | 136 (3.26) | 25 (0.60) | – |
| Риносинусит | – | – | 56 (1.34) | 47 (1.13) | 34 (0.82) |
| Тонзилофарингит | 380 (9.11) | 434 (10.40) | 328 (7.87) | 205 (4.92) | 221 (5.30) |
| Аденоидит | 103 (2.47) | 135 (3.24) | 13 (0.32) | – | – |
| Епиглотит | 94 (2.25) | 85 (1.97) | 45 (1.08) | 16 (0.38) | 10 (0.24) |
| Общо | 1555 (37.29) | 1479 (35.47) | 578 (13.86) | 293 (7.03) | 265 (6.35) |

Табл. 1. Разпределение по възраст и диагнози на 4170 пациенти с ИГДП

| Диагноза | Брой деца на 1–3 години | Брой деца на 4–6 години | Брой деца на 7–10 години | Брой деца на 11–13 години | Брой деца на 14–16 години |
|---------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Трахеобронхит | 236 | 159 | 78 | 44 | 18 |
| Бронхиолит | 18 | 6 | – | – | – |
| Пневмония | 48 | 27 | – | 1 | – |
| Общо | 302 | 189 | 78 | 45 | 18 |

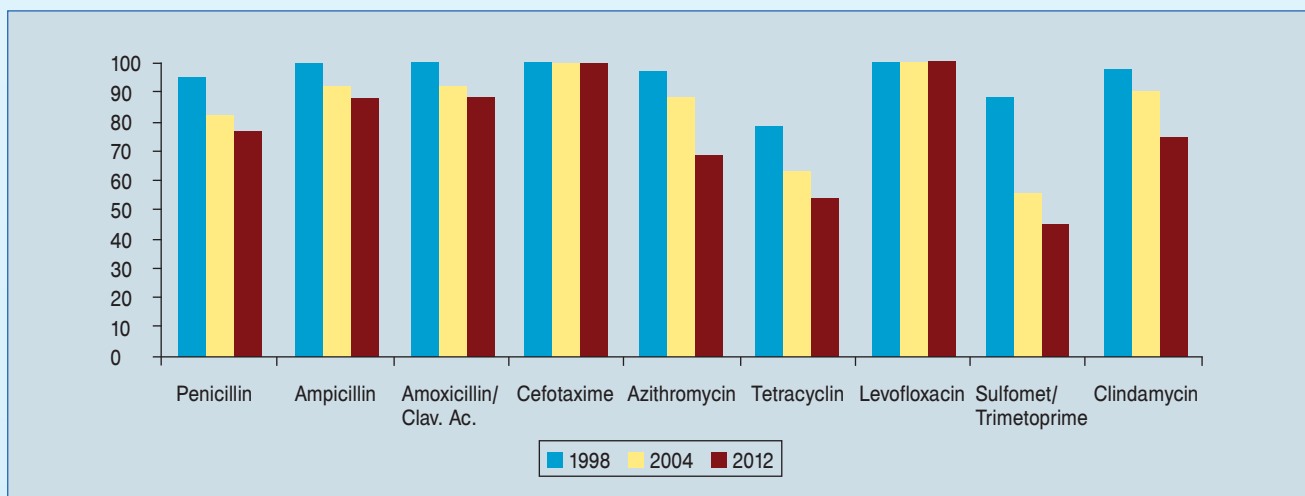
Табл. 2. Разпределение по възраст и диагнози на пациентите с бронхопулмонални усложнения след ИГДП

рингит и аденоидит. Най-често ринофарингитите и тонзилофарингитите се срещат във възрастта, когато се посещава детска ясла или градина, но докато първата диагноза е характерна предимно за най-ранната възраст, то втората е значително равномерно разпределена и в другите възрастови групи. От табл. 2 става ясно, че и бронхопулмоналните усложнения са предимно в предучилищна възраст, като в групата на 1–3-годишните честотата и тежестта са по-изразени. Тези данни са близки и се потвърждават и от други автори, а имат и лесно обяснение в недостатъчната ефективност на локалната защита в мукозата на ГДП^{1, 5, 6}. След шестата година заболяванията постепенно намаляват поради усъвършенстването на имунната система и нейните прояви, както и поради създаването на придобит имунитет след първоначалната среща с някои от респираторните причинители.

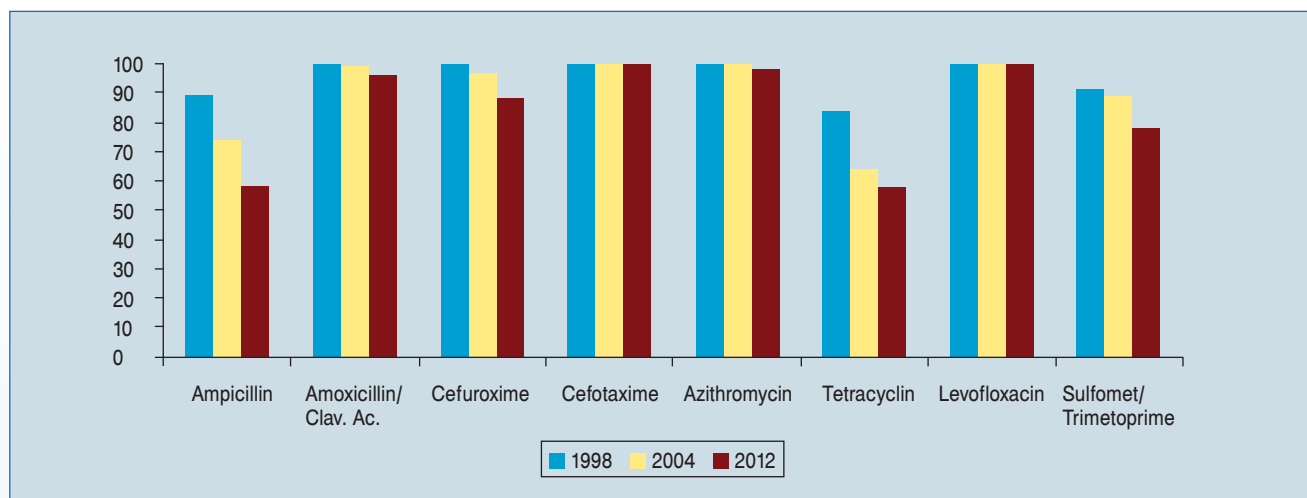
Чувствителност към антимикробни средства на най-важните етиологични агенти при деца с ИГДП

Динамиката в увеличаващата се резистентност през годините е отчетливо демонстрирана на фиг. 2 и 5. 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).

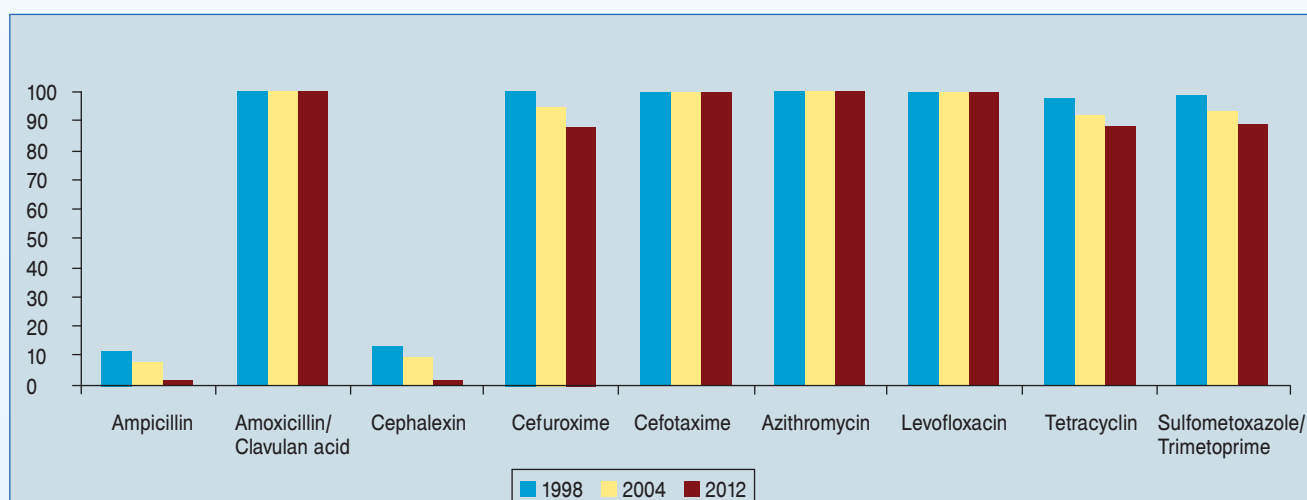
През 2012 г. 99.9% от всички амбулаторни изолати *M. catarrhalis* и близо 90% от *S. aureus* продуцират ензими бета-лактамази, което ги прави резистентни към аминопеницилини без инхибитор, а моракселите – и към всички цефалоспоринови от първа генерация (фиг. 4. и б). Засага бета-лактамазите на *M. catarrhalis*, *H.*



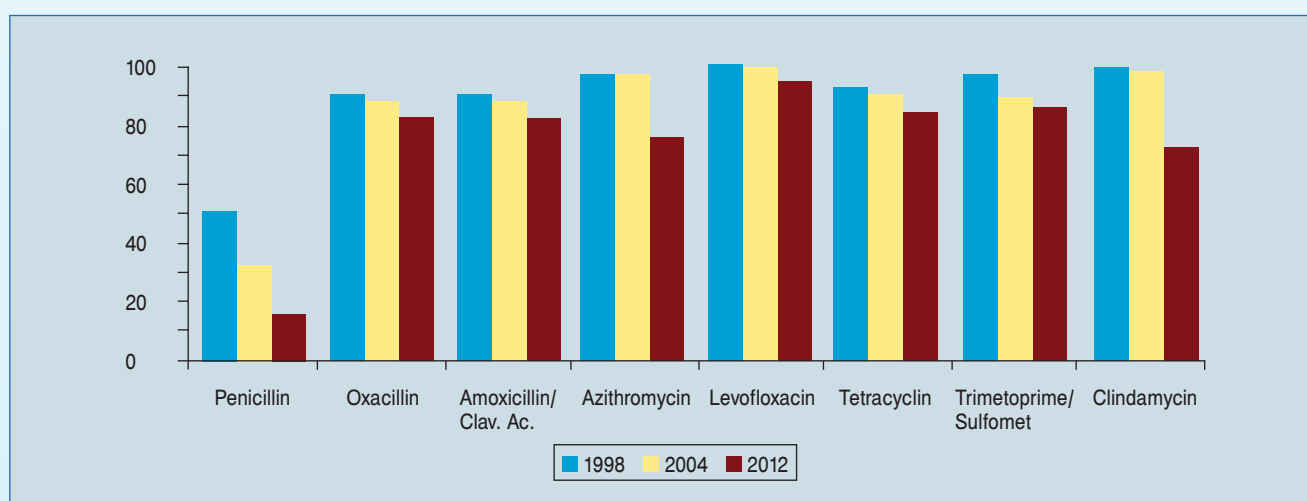
Фиг. 2. Антибиотична чувствителност на *S. pneumoniae*, изразена в %



Фиг. 3. Антибиотична чувствителност на *H. influenzae*, изразена в %



Фиг. 4. Антибиотична чувствителност на *M. catarrhals*, изразена в %

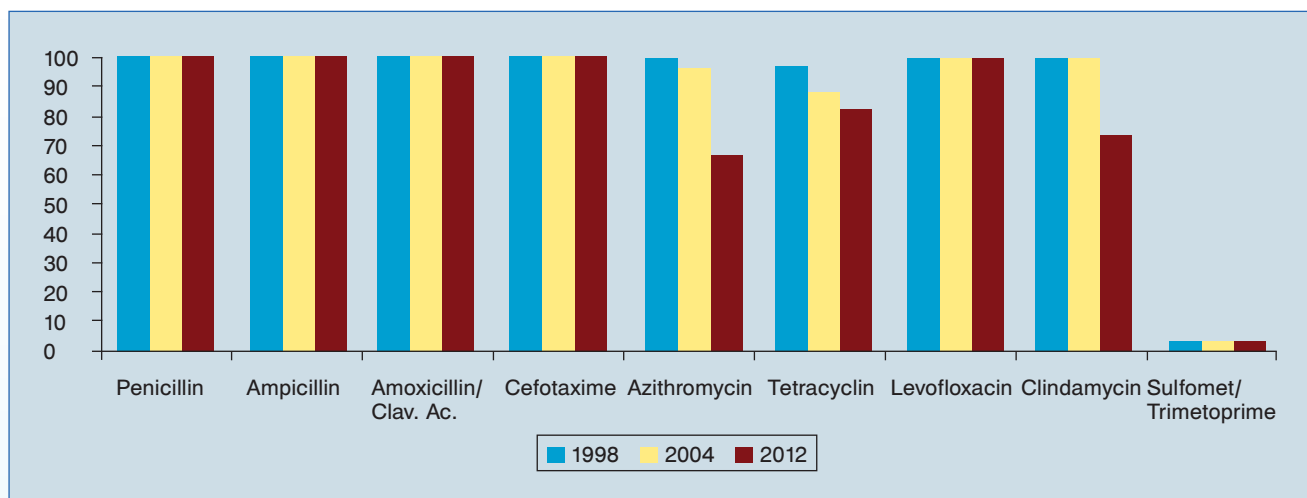


Фиг. 5. Антибиотична чувствителност на *S. aureus*, изразена в %

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^{7, 8, 17, 20, 24, 42}.

Високата честота на продукцията на екстрацелуларни бета-лактамази от *M. catarrhals*

и *S. aureus* се счита за индиректен фактор на вирулентност^{12, 15, 19, 28}. Независимо дали някой от тези видове е самостоятелен етиологичен агент, или се изолира заедно с други чувствителни бактерии като ко-инфекция най-често със стрептококи, вследствие на тези извън-



Фиг. 6. Антибиотична чувствителност на *S. pyogenes*

клетъчно действащи ензими се инактивират пеницилиновият или цефалоспориновият антибактериален препарат в хода на лечението. Това пречи на ерадикацията на основните причинители, чувствителни към бета-лактамния антибиотик, и става причина за усложнения или развитие на хронично-рецидивираща респираторна инфекция^{12, 19, 29}.

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 при над 20% от българските изолати *S. pneumoniae* към пеницилини и аминопеницилини с и без инхибитор (фиг. 2), а така също и метицилиновата (оксацилиновата) резистентност, която се задържа през разглеждания период в около 20% от извънболничните изолати *S. aureus*, но се отразява силно негативно на ефекта от всички пеницилини и цефалоспорици^{13, 31}.

Най-бързо и драматично развиващата се резистентност чрез промяна в мишената на действие през последните десет години е тази при Грам-положителните коки към макролидните и линкозамидните антибиотици. Първите съобщения за резистентни пиогенни стрептококи се появяват още през 90-те години на XX в., но в България резултатът от бързия хоризонтален трансфер и селективането на макролид-резистентни пиогенни стрептококи се проявява едва през последните години (по данни от настоящото проучване) и показва, че при наличие на причинители с намалена чувствителност употребата на макролиди за лечение на ангина не води до ера-

дикация на *S. pyogenes*^{16, 33, 41}. В началото на разглеждания период (до 2003 г.) не сме изолирали резистентни *S. pyogenes* (фиг. 6.) Първите щамове с намалена чувствителност към макролиди са установени през 2004 г. (3.5%). Има само едно съобщение за първите резистентни щамове в България през периода 1995–2001 г., според което тогава резистентността достига 2.1%¹⁶. При анализиране на резултатите от настоящото проучване става ясно, че през 2012 г. 33% от щамовете *S. pyogenes*, причинители на тонзилофарингит и скарлатина, са вече резистентни към новите макролиди. Голяма част от тях (над 2/3 от нечувствителните към макролиди) са с намалена чувствителност и към линкозамиди, това е около 25% от изолатите *S. pyogenes*. Още по-висока макролидна-линкозамидна резистентност (над 35%) е отчетена през 2012 г. при *S. pneumoniae* и *S. aureus*, което е представено на фиг. 2 и 5. При тези видове резистентността през 1998 г. е била под 10%. След навлизането на новите макролидни препарати, 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 индуцибилния механизъм на резистентност, и към линкозамиди. През последните години се съобщават подобни тревожни данни и за много други европейски и извъневропейски страни по света^{8, 13, 20, 33}. 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 ле-

чение на респираторните инфекции в детска възраст и вече се съобщава за случаи за неуспехи в лечението на сериозни инфекции, причинени от полирезистентни щамове^{20, 33, 39}.

Заклучение

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

Най-често ИГДП и техните бронхопулмонални усложнения бяха наблюдавани при деца в предучилищна възраст.

След анализиране на промените в антибиотичната чувствителност през периода 1998–2012 г. бяха отчетени следните важни особености:

Най-разпространената резистентност в България е тази към бета-лактами средства, посредством продукцията на бета-лактамази, доказани фенотипно и с генетични методи при стафилококи, мораксели и хемофили. Засега тази резистентност се преодолява с аминопеницилин+инхибитор на бета-лактамазата, но не се знае докога.

Продукцията на силни екстрацелуларни бета-лактамази, предимно от *M. catarrhalis* и *S. aureus*, се явява 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, обикновено стрептококи. Този ефект води до протрахиране, усложняване и хронифициране на заболяването.

Най-динамично развиващата се през последните години резистентност е тази към макролиди при стафилококи и стрептококи, при която се наблюдава кръстосано намалена чувствителност и към други групи антимикробни средства, най-често – линкозамиди. За разглеждания период тя се е увеличила с около 30%, като преди десет години в България *S. pyogenes* са били абсолютно чувствителни към тези групи антибиотици.

Комбинацията на различни механизми на резистентност при полирезистентни щамове зачестява през последните години и е изключително опасна. Това налага терапията да започва само след задължително

и прецизно извършено микробиологично изследване с последваща антибиограма на причинителите, за да се избегнат усложнения, разпространение на възпалителния процес или преминаване на инфекцията в хронично-рецидивираща форма.

Употребата на макролидните антибиотици трябва да става аргументирано, според резултатите от микробиологичното изследване, и да се рестриктира тяхната емпирична употреба само при наличие на пеницилинова алергия.

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 мецицинската практика.

Литература

1. Върбанова, С., Д. Попова. Остри възпаления на горните дихателни пътища и техните усложнения. – *Medinfo*, 2012, № 12(11), 1–3.
2. Герзова, Р., П. Минчев, М. Дикова, С. Герзов, Б. Меламед, И. Митов. Ролята на *Moraxella catarrhalis* в етиологията на респираторните инфекции в България. – *Български мецицински журнал*, 2011, № 3, 53–58.
3. Герзова, Р., И. Митов, П. Минчев. Критерии за изолране и оценяване на клиничното значение на *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* в материали от респираторен тракт. – *Съвременна мецицина*, 2003, № 5, 3–10.
4. Герзова, Р., Я. Янков, Я. Харалампиева, П. Минчев, Д. Османлиев, С. Герзов, М. Дикова, И. Митов. Проучване върху разпространението на различните серотипове *M. catarrhalis* при български пациенти. – *Български мецицински журнал*, 2007, № 2, 30–35.
5. Златев, А. Възпалителните процеси на горните дихателни пътища и значението им за развитието на белодробните болести. – *Наука пулмология*, 2012, № 7(4), 3–4.
6. Переновска, П. Остри респираторни инфекции в детската възраст. Диагноза, лечение, възможни усложнения. – *MEDINFO*, 2012, № 12(3), 1–4.
7. Сечанова, Л., Р. Герзова, И. Митов. Антибиотична чувствителност на респираторни изолати *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. – *Съвременна мецицина*, 2004, № 6, 3–10.
8. Alexandrova A, Setchanova L, Sredkova M, Naydoushka I, Markova B, Proevska U, Bojkova K, Mitov I. MLSB Genotype is predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* for the period 2006-2008. – *Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 2009, book 1.
9. Block S, J. Hedrick M, Hammerschlag R, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. – *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14:471–477.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.