

# Микробиологична диагноза на остри и хронични бронхопулмонални инфекции в детско-юношеска възраст

Доц. Таня Стратева<sup>1</sup>, д-р Гергана Петрова<sup>2</sup>, проф. Пенка Переновска<sup>2</sup>, проф. Петко Минчев<sup>3</sup>, д-р Цветана Джурова<sup>4</sup>, проф. Иван Митов<sup>1</sup>, доц. Райна Гергова<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет, София

<sup>2</sup>Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

<sup>3</sup>Клиника по детска пулмология, УСБАЛББ „Света София“, София

<sup>4</sup>Детско отделение, МБАЛ, Пирдоп

<sup>5</sup>МДЛ „Медирс“, София

## Резюме

**Цел:** Да се проучи етиологията на някои остри и хронични бронхопулмонални инфекции (БПИ) в детско-юношеска възраст и да се анализира антимикробната чувствителност на етиологичните причинители.

**Пациенти и методи:** За периода 1998–2012 г. микроскопски и културелно бяха изследвани храчки от 564 пациенти (458 с придобита в обществото пневмония (ПОП) и 108 с муковисцидоза (МВ)), на възраст от 1 до 18 години. Антибиотичната чувствителност беше определяна чрез дифузионния дисков метод.

**Резултати:** ПОП се свързваха предимно с един етиологичен причинител – *Streptococcus pneumoniae* (45%), *Staphylococcus aureus* (17%), *Haemophilus influenzae* (17%), *Moraxella catarrhalis* (8%), *Streptococcus pyogenes* (1%), и едва 12% от тях – с микробна асоциация. В етиологичната структура на МВ-БПИ водещо участие имаха следните микроорганизми: *Pseudomonas aeruginosa* (57.4%), *S. aureus* (35.2%), група *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (11.1%), *H. influenzae* (9.3%), *Burkholderia cepacia complex* (5.5%), *S. pneumoniae* (5.5%) и др. Най-разпространената резистентност на *S. aureus*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, изолирани при ПОП, беше тази към  $\beta$ -лактамни антибиотици посредством продукцията на  $\beta$ -лактамази. Докато при *H. influenzae* този механизъм се установи едва при 20% от щамовете през 1998 г. и при около 60% от изолатите през 2012 г., то през 2012 г. всички изолати *M. catarrhalis* и над 85% от *S. aureus* продуцираха  $\beta$ -лактамази. Водещият причинител на хронични МВ-БПИ – *P. aeruginosa*, беше със сравнително ниска антимикробна резистентност – *ceferime* (6.5%), *imipenem* (9.7%), *meropenem* (6.5%), *amikacin* (12.9%), *gentamicin* (16.1%), *tobramycin* (9.7%) и *ciprofloxacin* (9.7%).

**Заклучение:** Настоящото проучване потвърждава световните тенденции в етиологията на ПОП и хроничните МВ-БПИ в детско-юношеска възраст. Микробиологичната диагностика на инфекциите на долните дихателни пътища гарантира адекватна антибиотична терапия, чрез която се избягват усложнения и преминаване на острите в хронично-рецидивиращи инфекции.

**Ключови думи:** придобита в обществото пневмония, хронични бронхопулмонални инфекции, муковисцидоза, етиология, антимикробна чувствителност

## Microbiological Diagnosis Of Acute And Chronic Bronchopulmonary Infections Among Children And Adolescents

Tanya Strateva<sup>1</sup>, Gergana Petrova<sup>2</sup>, Penka Perenovska<sup>2</sup>, Petko Minchev<sup>3</sup>, Tzvetana Djurova<sup>4</sup>, Ivan Mitov, Rayna Gergova<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

<sup>2</sup>Pediatric Clinic, Alexandrovska University Hospital, Medical University of Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Pediatric Pulmonology, University Hospital „Sveta Sofia“

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Multiprofile Hospital for Active Treatment, Pirdop

<sup>5</sup>MDL Medirs, Sofia.

### Abstract

**Objective:** To explore the etiology of some acute and chronic bronchopulmonary infections (BPI) among children and adolescents and to analyze the antimicrobial susceptibility of causative agents.

**Patients and methods:** During the period 1998–2012 sputum smear microscopy and culture were accomplished among 564 patients (458 suffering from community-acquired pneumonia (CAP) and 108 with cystic fibrosis (CF)), aged 1–18 years. Antimicrobial susceptibility testing was performed by the Disk diffusion method.

**Results:** Mostly CAP were associated with one causative agent – *Streptococcus pneumoniae* (45%), *Staphylococcus aureus* (17%), *Haemophilus influenzae* (17%), *Moraxella catarrhalis* (8%), *Streptococcus pyogenes* (1%), and only about 12% of them – with microbial associations. The predominant etiological pathogens of CF-BPI were: *Pseudomonas aeruginosa* (57.4%), *S. aureus* (35.2%), group *Klebsiella–Enterobacter–Serratia* (11.1%), *H. influenzae* (9.3%), *Burkholderia cepacia* complex (5.5%), *S. pneumoniae* (5.5%) etc. The most widespread antimicrobial resistance in *S. aureus*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* strains, isolated in the cases of CAP, is that to  $\beta$ -lactams by  $\beta$ -lactamase production. This resistance mechanism is established in 20% of the *H. influenzae* isolated in 1998 and among 60% of those isolates in 2012, whereas in 2012 all *M. catarrhalis* and more than 85% of *S. aureus* strains produced  $\beta$ -lactamases. The leading causative agent of CF-BPI, *P. aeruginosa*, characterized by relatively low resistance rates to antimicrobial drugs – cefepime (6.5%), imipenem (9.7%), meropenem (6.5%), amikacin (12.9%), gentamicin (16.1%), tobramycin (9.7%) and ciprofloxacin (9.7%).

**Conclusion:** The current study confirms the global trends in the etiology of both CAP and chronic CF-BPI in children and adolescents. The microbiological diagnosis of lower respiratory tract infections ensures an adequate antimicrobial therapy that avoids complications and transition from acute to chronic recurrent infection.

**Key words:** community-acquired pneumonia, chronic bronchopulmonary infections, cystic fibrosis, etiology, antimicrobial susceptibility

### Въведение

Респираторните инфекции са най-честата причина за заболяемост и смъртност при децата. Ежегодно от пневмония умират 2.2 милиона деца под 5-годишна възраст<sup>20</sup>.

Инфекциите на долните дихателни пътища (ДДП) в детско-юношеска възраст включват: бронхити, бронхолити, придобити в обществото пневмонии (ПОП), както и поредките хронични бронхопулмонални инфекции (БПИ) при пациенти с генетичното заболяване муковисцидоза (МВ).

Терминът „ПОП“ се отнася за предвари- телно здрави пациенти с остро възпаление на белодробния паренхим, придобили инфекцията извън болница<sup>16</sup>. ПОП е често и потенциално сериозно заболяване с честота 34 до 40 случая на 1000 деца в Европа и Северна Америка<sup>14</sup>.

Хроничните БПИ при МВ (МВ-БПИ) обуславят прогресивното влошаване на белодроб-

ната функция и остават една от основните причини за летален изход при тези болни<sup>18</sup>.

Етиологията на ПОП зависи от възрастта на децата, придружаващите заболявания и рисковите фактори. Водещи етиологични причинители са: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, вируси (*Adenovirus*, *Influenza virus*, *Parainfluenza viruses*, *Respiratory syncytial virus*) и др.<sup>2</sup>

Спектърът от микроорганизми, причиняващи МВ-БПИ, е разнообразен. Най-често респираторният тракт е колонизиран или инфектиран със *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* при пациентите в ранна детска възраст и с *Pseudomonas aeruginosa* след 16–18 годишна възраст<sup>4</sup>. Други типични патогени са: *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Ralstonia pickettii*, *Pandorea apista* и др., които представляват сериозно терапевтично предизвикателство поради своя

та вродена резистентност към много от съвременните антимикробни лекарствени средства (АМЛС) за лечение на МВ-БПИ<sup>9</sup>.

Целта на настоящото проучване беше да се проучи етиологията на някои остри и хронични БПИ в детско-юношеска възраст и да се анализира антимикробната чувствителност на етиологичните причинители.

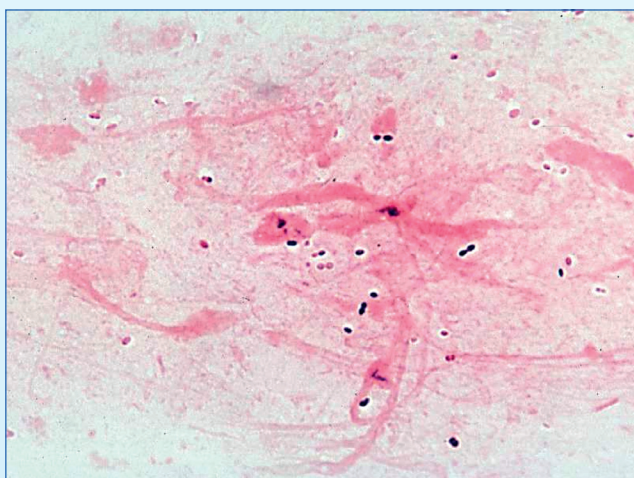
## Пациенти и методи

### Изследвани пациенти

За периода 1998–2012 г. бяха изследвани общо 564 деца и юноши на възраст от 1 до 18 години, от които 458 с клинични и рентгенологични данни за пневмония и 102 с генетично потвърдена диагноза МВ. Разпределението по възраст на пациентите с МВ беше следното: 5–9 години (n=38), 10–16 години (n=54) и над 16 години (n=16).

### Клиничен материал за микробиологично изследване

След издухване на носа, изплакване на устата и преглъщане на вода, пациентът спонтанно отделяше храчка в стерилен контейнер. При някои деца, след функционално изследване на дишането (спирометрия), беше използван стандартен метод за индукция на храчка. За целта инхалаторно беше прилаган изотоничен разтвор на натриев хлорид, при премедикация с 2.5–5 mg салбутамол за избягване на възможността от бронхоспазм в процеса на индуциране на храчка при рискови пациенти<sup>19</sup>.



Фиг. 1. *Streptococcus pneumoniae* в храчка – Грам-положителни диплококи

### Микроскопско изследване на храчки

Първоначално храчките бяха изследвани чрез директна микроскопия с оцветяване по Грам (фиг. 1).

### Културелно изследване на храчки

В зависимост от консистенцията някои храчки (жилавите) бяха поставяни първоначално в термостат на 37°C за 30 min с добавен стерилен панкреатин за втечняване. След вортексиране за 15 s храчките бяха посявани на следните хранителни среди: кръвен агар, шоколадов агар, агар на МакКонки, селективна среда за изолиране на *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp.<sup>1</sup> и селективна среда за изолиране на дрожди (Сабуру). Направените посявки бяха култивирани в продължение на 24–48 часа на 37 °C.

### Количествен метод за оценка на клиничната значимост на изолатите

Храчките от по-големите деца бяха изследвани количествено с цел да се повиши достоверността на резултата<sup>1</sup>. При нелекувани пациенти при микробно число (М.ч.) над критичното за инфекциозния процес ( $\geq 100\,000$  CFU/ml) изолираните бактерии бяха счтани за етиологични агенти, докато при ниско М.ч. ( $\leq 10\,000$  CFU/ml) резултатът от културелното изследване се приемаше като „колонизация на ДДП с потенциално патогенни бактерии в малко количество“.

### Биохимична идентификация на етиологичните причинители на остри и хронични БПИ

За идентификация бяха използвани основно продуктите и системите Crystal BD BBL и Remel Thermo Fisher Scientific.

### Определяне на чувствителността към АМЛС

Чувствителността към АМЛС беше определена чрез дифузионния дисков метод в съответствие с препоръките на Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>6</sup>.

### Статистическа обработка

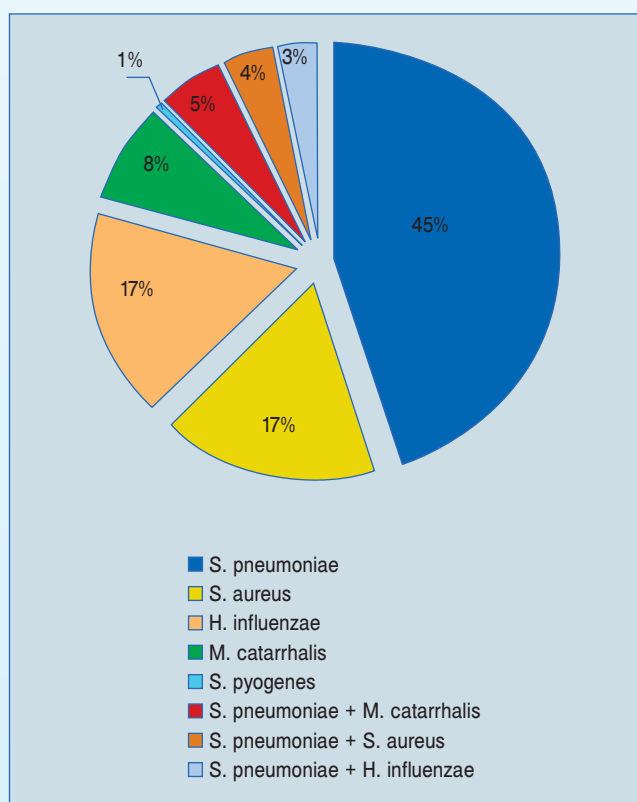
Получените резултати за честотата на БПИ (обща и по възраст) бяха сравнени и ана-

лизирани чрез t-тест на Стюбънт. За статистически значими бяха приемани стойности на P под 0.05.

## Резултати и обсъждане

### Етиология на бактериалните ПОП за периода 1998–2012 г.

Етиологичната структура на бактериалните ПОП е представена на фиг. 2. Като най-чест етиологичен агент беше определен *S. pneumoniae* (в 45% от случаите – като самостоятелен причинител, а в 12% – в коинфекция с други представители на условно-патогенната флора – *M. catarrhalis*, *S. aureus* и *H. influenzae*). По литературни данни *S. pneumoniae* след неонаталния период е един от основните бактериални причинители на ПОП. *H. influenzae* тип b, *M. catarrhalis* и *S. aureus* са по-чести причинители при децата над 5-годишна възраст. *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* често са свързани с ПОП в предучилищна възраст и са водещи етиологични причинители при по-големите деца<sup>16</sup>.



Фиг. 2. Етиологична структура на ПОП\*

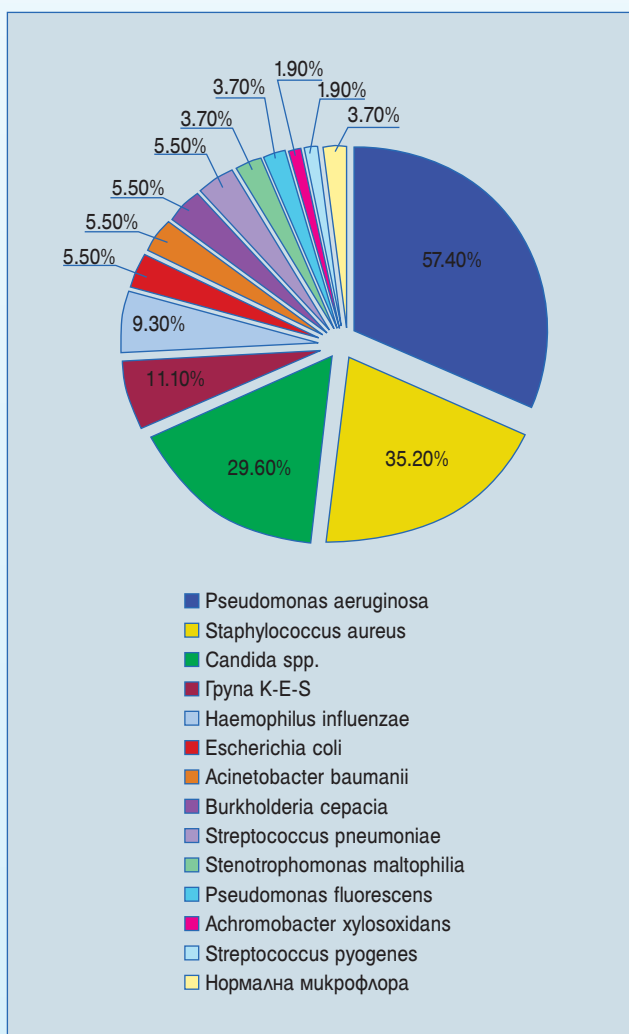
\*Забележка: Поради липса на клинични (фарингеална кашлица, свиркане, повлияване от макролиди), физикални (хиперсонорен перкуторен тон с разнокалибрани влажни и сухи свиркащи хрипове) и рентгенологични находки за атипична пневмония, не са провеждани изследвания за *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*.

### Етиология на МВ-БПИ за периода 2005–2012 г.

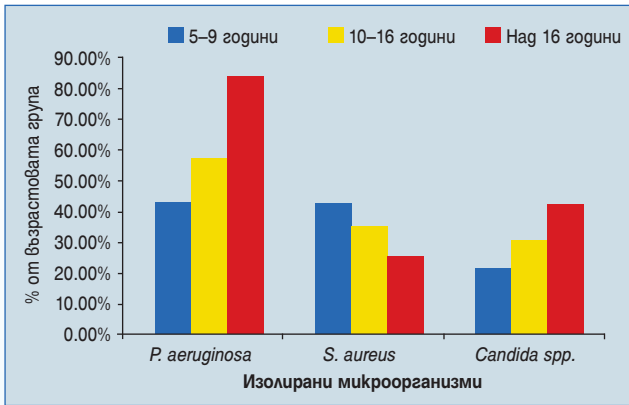
#### Обща етиологична структура на МВ-БПИ

Общата етиологична структура на установените БПИ при изследваните 108 пациенти с МВ е представена на фиг. 3. При 4 пациенти (3.7%) не бяха доказани етиологични причинители на инфекции на ДДП. Както е видно от фигурата, водещите етиологични причинители бяха: *P. aeruginosa* и *S. aureus*, следвани от *Candida* spp., група *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *H. influenzae* и др.

Честотата на инфекциите, причинени от *P. aeruginosa* (57.4%), беше много близка до докладваната от Фондация „Муковисцидоза“ в САЩ през 2009–2010 г. (51.7%), за разлика от установената честота на разпространение на *S. aureus* (35.2%) спрямо честотата в САЩ – 51.3% (2009 г.) и 67.0% (2010 г.)<sup>7, 8</sup>.



Фиг. 3. Обща етиологична структура на МВ-БПИ  
\**Klebsiella-Enterobacter-Serratia*



Фиг. 4. Възрастова етиологична структура на МВ-БПИ

Коинфекция с два или три микроорганизма беше установена при 44 пациенти (40.7%). Най-често бяха доказвани *P. aeruginosa* + *Candida spp.*, *S. aureus* + *Candida spp.*, *S. aureus* + *H. influenzae* и *S. aureus* + *P. aeruginosa*.

При изследването на 20.3% от пациентите бяха изолирани Грам-отрицателни неферментиращи глюкозата бактерии, различни от *P. aeruginosa*, в това число: *Acinetobacter baumannii*, *B. ceracia* complex, *S. maltophilia*, *Pseudomonas fluorescens*, *A. xylosoxidans*. Установената честота на *B. ceracia* complex (5.5%) беше малко по-висока от тази в САЩ за 2009–2010 г. (съотв. 2.7% и 2.5%), докато на *S. maltophilia* (3.3%) – по-ниска (съотв. 12.7% и 13.8%)<sup>7, 8</sup>.

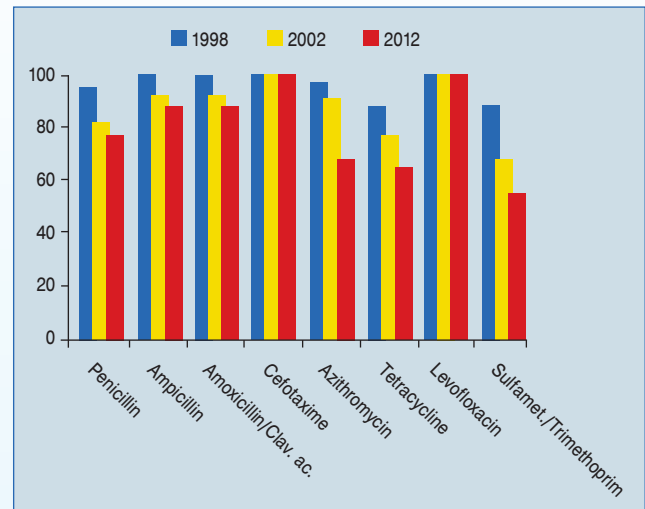
#### Възрастова етиологична структура на МВ-БПИ

Беше отчетено сигнификантно възрастово нарастване на относителния дял колонизирани с *P. aeruginosa* – от 42.1% преди 10-годишна възраст до 83.3% при пациентите над 16 години ( $p < 0.01$ ) – фиг. 4. При *S. aureus* бяха установени 42.1% колонизация до 10 години и 25% след 16 години. Нарастването на процента на изолиране на *Candida spp.* с възрастта логично се свързва с по-продължителната употреба на АМАС за лечение на БПИ при по-големите пациенти.

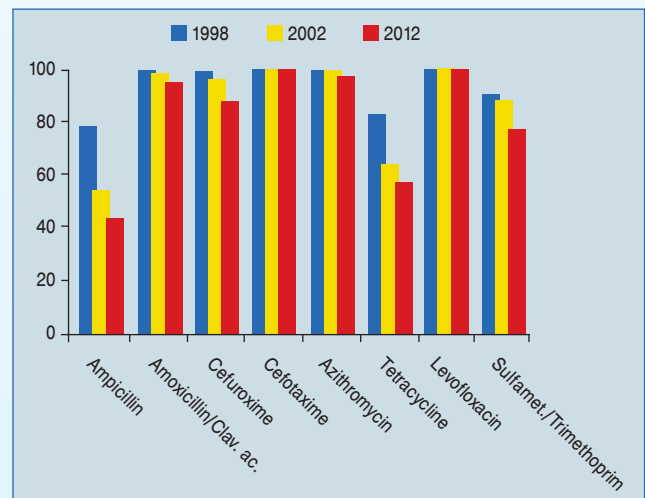
За сравнение, в САЩ честотата на колонизация с *P. aeruginosa* рязко нараства след 6-ата година – около 25% при 6-годишните, 65% при 18-годишните и близо 80% при достигане на 25-годишна възраст. Колонизацията на респираторния тракт със *S. aureus* (средно около 70% между 6- и 17-годишна възраст) се покачва стръмно до 10-ата година, бележи лек спад при пациентите между 11 и 17 години и значително намаляване на процента след 17 години<sup>8</sup>.

#### Антимикробна чувствителност (АЧ) на водещите етиологични причинители на ПОП

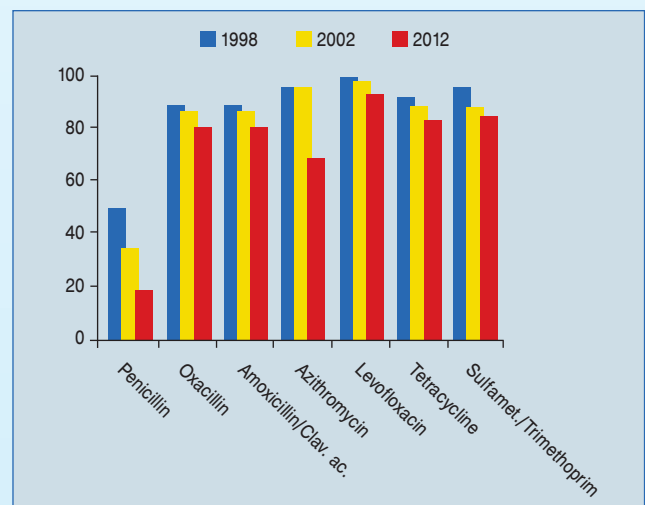
АЧ на четирите най-чести етиологични агенти на ПОП в настоящото проучване е представена на фиг. 5–8.



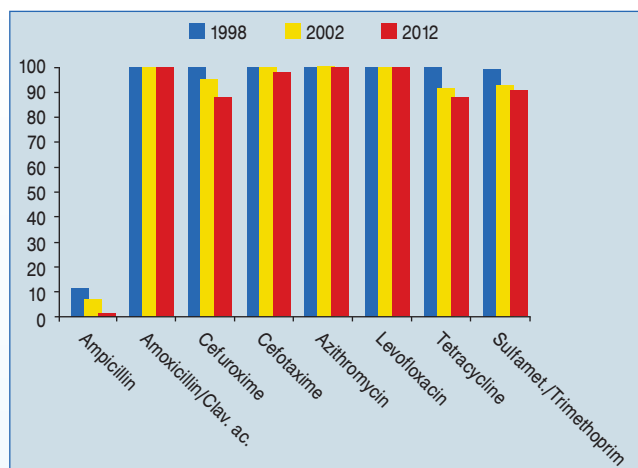
Фиг. 5. АЧ (в % чувствителни щамове) на *S. pneumoniae*



Фиг. 6. АЧ (в % чувствителни щамове) на *H. influenzae*



Фиг. 7. АЧ (в % чувствителни щамове) на *S. aureus*



Фиг. 8. АЧ (в % чувствителни щамове) на *M. catarrhalis*

Най-разпространената резистентност на *S. aureus*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, изолирани при ПОП е тази към  $\beta$ -лактамни антибиотици посредством продукцията на  $\beta$ -лактамази, които инактивират пеницилина, аминопеницилините, а при моракселите – и първа генерация цефалоспорини. Докато при *H. influenzae* този механизъм беше установен едва при 20% от щамове през 1998 г. и при около 60% от изолатите през 2012 г., то през 2012 г. всички изолати *M. catarrhalis* и над 85% от *S. aureus* продуцираха  $\beta$ -лактамази. Засега  $\beta$ -лактамазите на *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. aureus* се потискат от известните инхибитори на тези ензими (сулбактам и клавуланова киселина), но има данни, че спектърът им се разширява и вече се съобщава за резистентни щамове мораксели и хемофили към цефалоспорини от втора (над 12% в България) и трета генерации<sup>3, 10</sup>.

Най-динамично развиващата се резистентност е тази към макролиди при *S. pneumoniae* и *S. aureus*, която е кръстосана с други антимиотични групи, най-често с линкозамиди. При тези видове резистентността в началото на проучвания период (1998 г.) е била под 10%. След навлизането на новите макролидни препарати, изключително подходящи за терапия на респираторните инфекции в детска възраст, и тяхната масова употреба, вече близо 30% от изолатите са нечувствителни към макролиди, най-често поради преобладаване на индуцибилния 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 страни<sup>12</sup>.

## Антимиотична чувствителност (АЧ) на водещите етиологични причинители на МВ-БПИ

На табл. 1 и 2 са изложени данните за АЧ на водещите етиологични причинители на БПИ при изследваните пациенти с МВ – съответно *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

АЧ на проучените респираторни изолати *P. aeruginosa* беше по-висока от тази на МВ-изолати от Западна Европа и САЩ в последните десет години<sup>5, 15, 17</sup>. В Испания<sup>15</sup>, Англия<sup>17</sup> и Дания<sup>13</sup> бяха открити colistin-резистентни изолати *P. aeruginosa*.

Антибиотик	Процент (брой) чувствителни щамове
Carbencillin	87.1 (54)
Azlocillin	90.3 (56)
Piperacillin	90.3 (56)
Piperacillin+tazobactam	100 (62)
Ceftazidime	96.8 (60)
Cefepime	93.5 (58)
Cefpirome	93.5 (58)
Aztreonam	87.1 (54)
Imipenem	90.3 (56)
Meropenem	93.5 (58)
Amikacin	83.9 (52)
Gentamicin	80.6 (50)
Tobramycin	87.1 (54)
Netilmicin	77.4 (48)
Ciprofloxacin	83.9 (52)
Colistin	100 (62)

Табл. 1. Антимиотична чувствителност на *P. aeruginosa* (n=62), изолирани от пациенти с муковисцидоза

Антибиотик	Процент (брой) чувствителни щамове
Penicillin*	10.5 (4)
Amoxicillin+clavulanic acid	84.2 (32)
Oxacillin**	84.2 (32)
Erythromycin	73.7 (28)
Clindamycin	78.9 (30)
Gentamicin	100 (38)
Ciprofloxacin	89.5 (34)
Tetracycline	100 (38)
Rifampicin	94.7 (36)
Sulfamethoxazole+trimethoprim	94.7 (36)
Chloramphenicol	100 (38)
Linezolid	100 (38)
Vancomycin	100 (38)

Табл. 2. Антимиотична чувствителност на *S. aureus* (n=38), изолирани от пациенти с муковисцидоза

\* Резистентните на penicillin *S. aureus* са резистентни и на ampicillin (amoxicillin)

\*\* Резистентните на oxacillin са резистентни на всички  $\beta$ -лактами

По-високата АЧ на изследваните в настоящото проучване щамове *P. aeruginosa* се свързва с преобладаването на пациенти в добро до умерено-тежко клинично състояние (с интермитентна или хронична колонизация/инфекция, без склонност към чести екзацербации), които не се нуждаят от продължително антибиотично лечение, както и с някои особености на антибиотичната политика в България: емпирично лечение предимно с перорални антибиотици; трудно осигуряване на инхалаторен tobramycin до средата на 2008 г. (преди включването му в Позитивния лекарствен списък); ограничено приложение на colistin и др.

В настоящото проучване бяха открити шест methicillin-резистентни щамове *S. aureus* (MRSA), които съставляваха 15.8% от общия брой изолирани *S. aureus*. Сравнена с обобщени данни за разпространението на MRSA сред пациенти с МВ в САЩ и Европа през 2007–2008 г., установената в това проучване честота е близка до докладваната в Белгия, по-висока от тази в Австралия, Канада и Англия, където варира от 2.5% до 3.5%, и по-ниска спрямо САЩ, Ирландия и Франция (между 8.5% и 23.7%)<sup>11</sup>.

Изолирането на *V. septicus* complex (5.5%) и *S. malthophilia* (3.7%) корелираше с трудно терапевтично повлияване на инфекцията поради вродената антибиотична резистентност на причинителите съответно към аминогликозиди и colistin, и аминогликозиди и β-лактами.

## Заклучение

Настоящото проучване потвърждава световните тенденции в етиологията на ПОП и хроничните МВ-БПИ в детско-юношеска възраст, касаещи честотата на разпространение на водещите причинители и динамичната промяна на микробната флора при пациенти с МВ с нарастване на възрастта (рязко повишаване на колонизацията с *P. aeruginosa* и съответно намаляване на колонизацията със *S. aureus* след 16-годишна възраст).

Установената необичайно висока антими-кробна чувствителност на водещия етиологичен причинител на МВ-БПИ – *P. aeruginosa*, за разлика от данните за Западна Европа и САЩ, корелира с изследването предимно на пациенти в стабилно клинично състояние,

както и с някои особености на антибиотичната политика в България, отнасящи се главно до приложението на инхалаторните tobramycin и colistin при пациентите с МВ.

Качеството на живот и преживяемостта на пациентите с МВ се повишават след успешна ерадикация на първоначалната и следващите инфекции с *P. aeruginosa* в ранните години.

Микробиологичната диагностика на инфекциите на ДДП гарантира адекватна антибиотична терапия, чрез която се избягват усложнения и преминаване на острите в хронично-рецидивиращи инфекции.

## Литература

1. Гергова Р., И. Митов, П. Минчев. Критерии за изолация и оценяване на клиничното значение на *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* в материали от респираторен тракт. – *Съвременна медицина*, 2003, 5:3–10.
2. Райчева Л. Придобита в обществото пневмония при деца. – *Наука Пулмология*, 2008, III (2):54–57.
3. Сечанова Л., Р. Гергова, И. Митов. Антибиотична чувствителност на респираторни изолати *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. – *Съвременна медицина*, 2004, 6:3–10.
4. Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Loudon L, Ramsey BW, Clausen CR. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. – *Clin Infect Dis*, 1998, 27:158–163.
5. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Larone D, Krzewinski J, Liu Z, Marshall SA, Jones RN. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. – *J Clin Microbiol*, 2000, 38:1818–1822.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S20. 2010; CLSI, Wayne P. A.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry; 2010: Annual Data Report 2009.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry; 2011: Annual Data Report 2010.
9. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. – *Br Med Bul*, 2009; 89:93–110.
10. Gergova R, Markovska R, Mitov I. Antimicrobial resistance and production of beta-lactamases in Bulgarian clinical isolates *Moraxella catarrhalis*. – *Ann Microbiol*, 2009, 59:169–172.
11. Goss CH & Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. – *J Cyst Fibros*, 2011, 10:298–306.
12. Jacobs MR & Johnson CE. Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. – *Paediatr Infect Dis J*, 2003, 22:131–138.
13. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T, Hoiby N. Spread of colistin-resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. – *J Cyst Fibros*, 2008, 7:391–397.
14. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. – *N Engl J Med*, 2002, 346:430–437.

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