ЕТИОЛОГИЧЕН СПЕКТЪР НА ИНФЕКЦИИТЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ХОСПИТАЛИЗИРАНИ В УМБАЛ „СВЕТА МАРИНА” – ВАРНА

Теменуга Стоева¹, Милена Божкова¹, Добромира Димитрова¹,
Гергана Кулумджиева¹, Виктория Снегарова¹, Румяна Марковска²

¹Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет - Варна

²Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет - София

ETIOLOGICAL SPECTRUM OF ENTERIC INFECTIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE UNIVERSITY HOSPITAL “SAINT MARINA” – VARNA

Temenuga Stoeva¹, Milena Bozhkova¹, Dobromira Dimitrova¹,
Gergana Kuyumdzhieva¹, Viktoria Snegarova¹, Romyana Markovska²

¹Department of Microbiology and Virology, Medical University - Varna

²Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia

РЕЗЮМЕ

Цел: да се проучи етиологичният спектър и антибиотичната резистентност на най-честите причинители на инфекции на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) в пациенти, хоспитализирани в инфекциозните и неинфекциозни клиники на МБАЛ „Света Марина” - Варна в периода юли 2016 - февруари 2017г.

Материали и методи: изследвани са общо 2165 фекални проби за най-честите бактериални и вирусни инфекциозни агенти: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*, *V. cholerae* (брой изследвани проби, *n*=2047), *E. coli* (*n*=1311), *Campylobacter* spp. (*n*=50), *C. difficile* (*n*=428), *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus* и *Astrovirus* (*n*=560), чрез културелни методи за бактериалните причинители и имунохроматографски за вирусните, *C. difficile* и *Campylobacter* spp.

Резултати: положителните фекални проби от общия брой изследвани материали са 19.9% (*n*=430). Вирусна етиология на инфекцията бе доказана в 66.7% от всички положителни материали (*Rotavirus*, 50%; *Norovirus*, 7.4%; *Adenovirus*, 7%; *Astrovirus*, 2.3%); дялът на изолатите *Salmonella* spp., *Shigella* spp., ентеропатогенни *E. coli* и *Campylobacter* spp. от положителните фекални проби бе съответно 10.9%, 1.4%, 1.6% и 1.6%. От изследваните общо 428 материала за *C. difficile*

ABSTRACT

Aim: to study the etiological spectrum and antimicrobial resistance of most frequently isolated infectious agents of enteric infections in patients, hospitalized in the infectious and non-infectious wards of University Hospital “Saint Marina” – Varna for the period July 2016 - February 2017.

Material and methods: a total of 2165 fecal samples were tested for the most important bacterial and viral agents: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*, *V. cholerae* (tested samples, *n*=2047), *E. coli* (*n*=1311), *Campylobacter* spp. (*n*=50), *C. difficile* (*n*=428), *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus* and *Astrovirus* (*n*=560).

Results: The positive fecal samples were 19.9% (*n*=430). Viral etiology was identified in 66.7% of all positive samples: *Rotavirus*, 50%; *Norovirus*, 7.4%; *Adenovirus*, 7%; *Astrovirus*, 2.3%; *Salmonella* spp., *Shigella* spp., EPEC and *Campylobacter* spp. were detected in 10.9%, 1.4%, 1.6% and 1.6% respectively. In the group of 428 samples tested for *C. difficile*, toxigenic strains were identified in 17.8% (16.6% (*n*=64) from the samples, collected from the non-infectious wards (*n*=385) and respectively - 27.9% (*n*=12) from these, obtained from patients, hospitalized in the Infectious wards of the Hospital (*n*=43). Co-infections were found in 14 patients in the age of 0 – 5 years: *Adenovirus* + *Astrovirus* + *Rotavirus* + *Norovirus*; *Astro-*

токсигенни щамове бяха идентифицирани в 17.8%, като съответно 16.6% (n=64) от фекалните проби от неинфекциозни клиники (n=385) бяха положителни и 27.9% (n=12) от тези, получени от пациенти, хоспитализирани в Инфекциозните клиники на МБАЛ „Света Марина“ (n=43). При 14 от пациентите във възрастта до 5 г. бяха доказани случаи на коинфекции (Adenovirus + Astrovirus + Rotavirus + Norovirus; Astrovirus + C. difficile + S. enteritidis; Rotavirus + Adenovirus + S. enteritidis и др.). Сред изолатите *Salmonella* spp. най-честият серотип бе *S. enteritidis* (n=29), следван от *S. typhimurium* (n=14). Резистентността на изолатите *Salmonella* spp. към антибиотици е съответно: pefloxacin - 4%; trimethoprim/sulfamethoxazole - 8.5%; ampicillin - 40%.

Заклучение: с най-голямо етиологично значение за инфекциите на ГИТ са вирусните агенти, с водещото значение на Rotavirus за възрастта до 5 г., следвани от *C. difficile* и *Salmonella* spp. Хинолоните и trimethoprim/sulfamethoxazole са със съхранена активност срещу *Salmonella* spp.

Ключови думи: инфекции на ГИТ, етиологичен спектър

УВОД

В световен мащаб годишно се регистрират около 1.7 билиона случая на диарийни инфекции. Диарийните заболявания са втората по честота причина за смърт при деца на възраст под 5 години (22). Инфекциите на гастроинтестиналния тракт варират в клиничното си проявление от лека, средно тежка до много тежка диария. Могат да протекат освен с диария и с повръщане, отпадналост и висока температура. Докато в развиващия се свят диарийните заболявания са главна причина за заболяемост и смъртност, особено в малки деца, в развитите държави те остават много често заболяване, но обикновено са средно тежки и самоограничаващи се, с изключение на инфекциите в много малки деца, възрастни хора и имунокомпрометирани пациенти. Сред най-значимите патогени, асоциирани с инфекции на гастроинтестиналния тракт, са *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Vibrio cholerae*, Rotavirus, Norovirus, Astrovirus, Adenovirus и др.

Актуалността на проблема, свързан с инфекциите на чревния тракт, налага извършване

virus + *C. difficile* + *S. enteritidis*; Rotavirus + Adenovirus + *S. enteritidis*, etc. Among *Salmonella* spp. isolates, *S. enteritidis* (n=29) and *S. typhimurium* (n=14) were the most common serotypes. The resistance rates of *Salmonella* spp. isolates to antimicrobial agents is as follows: pefloxacin - 4%; trimethoprim/sulfamethoxazole - 8.5%; ampicillin - 40%.

Conclusion: The viral pathogens were the most commonly identified etiological agents, with the leading role of Rotavirus in the age of 0 – 5 years, followed by *C. difficile* and *Salmonella* spp. Quinolones and trimethoprim/sulfamethoxazole are with preserved activity against *Salmonella* spp.

Keywords: enteric infections, etiological spectrum

на проучвания и на локално ниво. Целта на настоящата работа е да се представи етиологичният спектър и антибиотичната резистентност на най-честите причинители на инфекции на гастроинтестиналния тракт в пациенти, хоспитализирани в инфекциозните и неинфекциозни клиники на МБАЛ „Света Марина“ - Варна в периода юли 2016 - февруари 2017 г.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвани бяха общо 2165 фекални проби за най-честите бактериални и вирусни инфекциозни агенти: по отношение на *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* броят изследвани проби беше n=2047; *E. coli*, n=1311; *Campylobacter* spp., n=50; *Clostridium difficile*, n=428; Rotavirus, Norovirus, Adenovirus и Astrovirus, n=560, получени от деца до 5-годишна възраст. Видовата идентификация беше извършена чрез мануални биохимични тестове, полуавтоматизирани (Crystal, BD), автоматизирани системи (Phoenix, BD) и имунохроматографски метод за *C. difficile*, *Campylobacter* spp., Rotavirus, Norovirus GI и GII, Astrovirus и Adenovirus (CerTest Biotec S.L.). За серотипизирането на изолатите *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. беше използ-

вана реакция аглутинация. Чувствителността към набор от антимикробни лекарствени средства беше определена чрез дисково-дифузионния метод на Бауер-Кърби, а резултатите бяха интерпретирани според EUCAST 2016.

РЕЗУЛТАТИ

Делът на положителните за инфекциозни агенти фекални проби от общия брой изследвани материали беше 19.9% (n=430).

Вирусна етиология на инфекцията се доказва в 66.7% (n=287) от всички 430 положителни материала. Разпределението на материалите според вида на доказвания вирусен антиген е представено на Фигура 1.

Фигура 1. Брой и % на положителните фекални проби (от общия брой положителни материали) според вида на доказвания вирусен антиген

Делът на изолатите *Salmonella* spp., *Shigella* spp., ентеропатогенни *E. coli*, *Campylobacter* spp. и *Clostridium difficile* от положителните фекални проби бе съответно 10.9%, 1.4%, 1.6%, 1.6% и 17.7% (фигура 2).

Фигура 2. Брой и % на положителните фекални проби (от общия брой положителни материали) според вида на доказвания бактериален патоген.

От изследваните общо 428 материала за *C. difficile* токсигенни щамове бяха идентифицирани в 17.8%, като разпределението по клиники беше съответно - 16.6% (n=64) от фекалните проби от неинфекциозни клиники (n=385) бяха положителни, както и 27.9% (n=12) от тези, получени от пациенти, хоспитализирани в Инфекциозните клиники на МБАЛ „Света Марина“ (n=43).

От изследваните общо 50 фекални проби за *Campylobacter* spp. 14% (n=7) бяха положителни.

Най-честият серотип сред всички 47 изолата *Salmonella* spp. бе *S. enteritidis*, следван от *S. typhimurium*. Разпределението на изолатите *Salmonella* spp. според серотипа е показано на Фигура 3.

Фигура 3. Серотипове *Salmonella* spp. (в брой), изолирани в периода юли 2016 - февруари 2017 г.

Изолатите от род *Shigella* spp. (общо 6) бяха идентифицирани като *S. flexneri* (n=4) и *S. sonnei* (n=2).

През проучвания период бяха доказани и 7 изолата ентеропатогенни *E. coli*, като разпределението по серогрупи е показано на Фигура 4.

Не бяха идентифицирани изолати *Y. enterocolitica* и *V. cholerae*.

Фигура 4. Разпределение на изолатите *E. coli* (в брой) според серогрупата

Резистентността на изолатите *Salmonella* spp. (n=47) към основните антимикробни лекарствени средства, препоръчвани за терапия, е както следва: pefloxacin - 4%; trimethoprim/sulfamethoxazole - 8.5% и ampicillin - 40%. Не бяха доказани щамове, резистентни към цефалоспоринови от трета генерация (ceftriaxone, ceftazidime).

Чувствителността към антимикробни лекарствени средства (хинолони, сулфонамиди, ampicillin) в групата на изолатите от род *Shigella* (n=6) е напълно съхранена.

При 14 пациенти във възрастта до 5 г. бяха доказани случаи на различни коинфекции:

- Rotavirus + Adenovirus (брой, n=2)
- Rotavirus + Norovirus (n=2)
- Rotavirus + Astrovirus (n=1)
- Rotavirus + Astrovirus + Adenovirus + Norovirus (n=2)
- Rotavirus + Adenovirus + *Salmonella enteritidis* (n=1)
- Rotavirus + *Salmonella typhimurium* (n=2)

- Astrovirus + Adenovirus (n=1)
- Astrovirus + *Clostridium difficile* (n=1)
- Astrovirus + *Clostridium difficile* + *Salmonella enteritidis* (n=2)

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване сред бактериалните чревни агенти, причинители на инфекции на гастроинтестиналния тракт, с най-голямо значение се доказват *Salmonella* spp. (10.9%), *C. difficile* (17.7%) и *Campylobacter* spp. (1.6%). В много развити страни салмонелозата е сред най-честите заболявания, асоциирани с контаминирана храна. Тя е втората най-често съобщавана зоонозна инфекция в Европейски съюз, като по-честа е само кампилобактериозата (4). Установява се тенденция за статистически значимо намаляване на случаите на това заболяване в периода 2008-2015 г. Двата най-често изолирани серотипа в Европа са *Salmonella* Enteritidis и *Salmonella* Typhimurium, представени в 45.7% и 15.8%, представляващи заедно 70% от всички съобщени случаи на салмонелоза в Европа. В унисон с тези данни нашите резултати също разкриват водещата роля на *S. enteritidis* в етиологичната структура на салмонелозите за проучвания период, следвана от *S. typhimurium*. Като единични изолати се доказват представители на *Salmonella* група C. Обект на надзор в Европейския съюз е и резистентността на изолатите *Salmonella* spp. По данни на ECDC за 2015 г. (участващи 24 държави) резистентността е висока към сулфонамиди (32.1%), тетрациклини (28.1%), ampicillin (27.8%) и относително ниска към ciprofloxacin (13.3%) и cefotaxime (0.9%). Отбелязва се увеличаване на резистентността към ciprofloxacin през 2015 г. в сравнение с 2014 г., когато тя е била 8.8%. Според същото проучване делът на ESBL продуцентите сред изолатите *Salmonella* е около 0.5% (5). В контраст с тези данни нашите резултати показват значително по-ниски нива на резистентност към ciprofloxacin – 4%, и сулфонамиди – 8.5%, но доста по-висока резистентност към ampicillin – 40%. Активността на цефалоспоринови от трета генерация (ceftazidime, ceftriaxone) е напълно съхранена.

Campylobacter spp. са отдавна известни като причинители на диарийни заболявания сред животните, но са и една от най-честите причини за диария при хората. Подобно на *Salmonella* spp. съществува голям животински резервоар на *Campylobacter* spp. (говеда, овце, свине, домашни птици и др.). Инфекцията се развива след консумация на контаминирани храни (особено птиче

месо), мляко или вода. През 2015 г. *Campylobacter* spp. продължава да бъде най-често съобщаваният причинител на инфекции на гастроинтестиналния тракт в хора в Европейския съюз, с рязко увеличаване на случаите през лятото и ранната есен (4,7,20). Седемнадесет участващи в мониторинга държави съобщават за тенденция за значимо увеличаване на процента изолируемост за осемгодишен период (2008-2015). През 2015 г. най-високи нива на инфекцията съобщават Германия, Обединеното кралство, Испания и Чехия, като общо случаите от тези 4 държави съставляват 71% от всички съобщени и потвърдени случаи. Растежът на *Campylobacter* spp. върху изкуствени хранителни среди често е по-бавен в сравнение с този на ентеробактериите. Алтернатива на класическия културен метод е използването на бързите имунохроматографски тестове, които се отличават с висока чувствителност и специфичност. Такъв тест беше въведен в нашата лаборатория в началото на проследявания период. От изследваните общо 50 фекални проби за *Campylobacter* spp. делът на положителните е относително висок – 14%, което е индикация, че *Campylobacter* spp. не е сред редките причинители на инфекции на гастроинтестиналния тракт. Като се вземат под внимание локалните и европейски резултати за честотата на кампилобактериозата, е необходимо микробиологичното изследване за *Campylobacter* spp. да се провежда рутинно при всяко проучване на диарийно заболяване.

В настоящото изследване беше доказан относително нисък процент на положителни за бактериална дизентерия фекални проби (n = 6), от които 4 изолата *S. flexneri* и 2 – *S. sonnei*. В проучените общо шест изолата *Shigella* spp. не беше доказана резистентност към нито един от изпитваните антибиотици.

Важен микроорганизъм, причиняващ асоциирана с антибиотичното лечение диария, е *C. difficile*. Антимикробните лекарствени средства инхибират нормалната чревна флора и позволяват *C. difficile* да се намножи там. Той често се открива в червата на малки деца и възрастни хора, но също така може да се придобие от други пациенти в болнични условия. Инфекциите, които *C. difficile* причинява, могат да варират от безсимптомна колонизация до тежка хеморагична диария, псевдомембранозен колит, токсичен мегаколон, перфорация на дебело черво и смърт (8). Този микроорганизъм е най-често идентифицираната причина за нозокомиална диария, асоциира се с епидемии от диарийни заболявания

в болниците. Центърът по контрол на заболяванията (CDC) съобщава, че на *C. difficile* се дължат около 14 000 смъртни случая в САЩ на година и над 1 билион долара за допълнителни медицински разходи (8). Мащабно проучване в САЩ установява, че *C. difficile* инфекции (CDI) съставляват 18.1% от вътреболничните инфекции, изпреварващи дори тези, причинени от *Staphylococcus aureus* (14). В допълнение, съвременни епидемиологични данни предполагат, че *C. difficile* става важен патоген и в обществото, с множество съобщения, идентифициращи значителен дял от симптоми на CDI, развиващи се извън болнични условия (15). Проучване от 2012 г. на Khanna и колектив установява, че 41% от *C. difficile* заболяванията са придобити в обществото (9). Рисковите фактори са хоспитализация или продължителен болничен престой. CDC докладва, че 94% от случаите на CDI са асоциирани с излагане на „медицинско обслужване“ (15). Антибиотичната терапия с clindamycin, цефалоспорини е установен главен рисков фактор за развитие на CDI. Въпреки че за антибиотиките е доказано, че се асоциират с придобити в обществото CDI, има съобщения за значителен дял на пациенти, страдащи от CDI, които не са имали антибиотична експозиция (2, 9, 16). По-активното търсене в последните години на *C. difficile* като етиологичен агент на диарийни заболявания доведе до постепенно увеличаване дела на положителните материали за този микроорганизъм в нашата болница: от 9.5% през 2013 г. до 14.3% през 2014 г., 24.5% и 20% през 2015 и 2016 г. съответно („Информационен болничен бюлетин“). За проследявания период от време доказахме значителен процент на положителни фекални проби за токсигенни щамове *C. difficile* – 16.6% и 27.9% в групата материали, получени от пациенти от неинфекциозни и инфекциозни клиники респективно. Най-голям е броят на изследваните пациенти от неинфекциозни клиники (Гастроентерологична клиника, Детска клиника по гастроентерология, Клиника по хематология, Детска онкохематологична клиника) (непоказани данни). Инфекцията с *C. difficile* изисква лечение с орален metronidazole като първи избор или vancomycin при хипервирулентните *C. difficile* или fidaxomicin при изолатите, причиняващи повтарящи се инфекции. Хипервирулентните *C. difficile* причиняват тежък псевдомембранозен ентероколит, като могат да се изолират в хода на употребата на хинолони.

Небактериалните инфекции на гастроинтестиналния тракт обикновено се причиняват

от вируси. Инфекциите са разпространени във всички части на света, особено при малки деца.

Ротавирусите са най-важната причина за гастроентерити в малки деца. В Африка, Азия и Латинска Америка годишно се регистрират от 3-5 млн. диарийни епизода в деца под 5 год. (21). Развитите страни имат по-висока заболяемост, но по-ниска смъртност. До 50% от случаите на остри гастроентерити при деца се причиняват от ротавируси. До 3-годишна възраст 90% от децата имат антитела срещу един или повече типове ротавируси. Симптоматичните инфекции са най-чести във възрастта от 6 месеца до 2 години, а трансмисията е по фекално-орален път. Нозокомиалните инфекции са чести. Особено тежки инфекции се развиват в силно недохранени деца. Инфекцията е предотвратима чрез ваксинации в периода на ранното детство, като осигурява до 3 години протекция. Това е периодът, в който малките деца са най-уязвими на обезводняване (3,21). В Европейския съюз смъртността от ротавирусни инфекции е много ниска (<0.2/100 000 деца, по-малки от 5 години) (1, 3, 12). След въвеждане на ваксината срещу ротавирусна инфекция се установява сигнификантна редукция в броя на заболяелите. Инфекцията се характеризира със сезонни пикове между декември и май. Случаите на ротавирусни инфекции в България се причиняват от няколко генотипа от серогрупа A Rotavirus – G1P (8), G2P (4), G4P (8), G9P (8), което отговаря на общата тенденция за Европа (1, 3, 12). В унисон с тези данни, през изследвания период от време, 50% от положителните фекални проби (от общия брой изследвани материали) са положителни за Rotavirus. Въведена още през 2006 г. в нашата лаборатория, микробиологичната диагностика на ротавирусни инфекции дава възможност точно да се разшифрова диарийният синдром особено в малката възраст, да се прецизира лечението и да се намали неоправданият антибиотичен прием.

Други вируси, причиняващи диарийни заболявания, са Norovirus, Astrovirus и Adenovirus. Втори по честота след ротавирусните инфекции в нашето проучване със 7.4% положителни материали са норовирусните диарийни заболявания. Норовирусните инфекции са чести при по-големи деца и възрастни хора. Те са високо инфекциозни и се разпространяват бързо. Имат ниска инфекциозна доза, относително стабилни са в околната среда и се характеризират с множествен механизъм на предаване – алиментарен, контактен и др. (11). Norovirus геногрупи GI, GII и GIV най-често са въвличани като причинители на ин-

фекции сред човешката популация (6). Норовирусните епидемии са чести, особено в болници, училища, детски градини и социални домове. Подобно на нашите резултати обширен обзор на Patel оценява Norovirus като втората най-честа причина за тежки гастроентерити в детската възраст след Rotavirus (17). Проучване върху нозокомиални епидемии (като е използвана информация от интернационалната база данни до 2005г.) установява, че 34 от 1561 епидемии се дължат на Norovirus и 15 от тях са свързани със затваряне на отделението, което прави Norovirus патогена, асоцииран с най-висок дял на затваряне на болнични структури сред всички публикувани бактериални и вирусни нозокомиални епидемии (10). Съобщава се и за относително високо превалиране на Norovirus инфекцията сред асимптоматични пациенти – около 12% (18). Ролята обаче на асимптомната инфекция в епидемиологията на спорадичните гастроентерити и епидемии е недостатъчно добре изяснена.

Аденовирусите, специално типове 40 и 41, също се асоциират с гастроентерити. Те са честа причина за диария в малки деца и в регионите с умерен климат. На тях могат да се дължат до 5-15% от случаите на вирусни гастроентерити в малки деца. В нашето проучване аденовирусите са трети по честота в етиологичния спектър на вирусните чревни инфекции.

От четирите вирусни агента, които рутинно са изследвани в нашето проучване, най-нисък е дялът на положителните фекални проби за астровируси (n=10). Повечето астровирусни инфекции се развиват през детството и са средно тежки. Вирусът се разпространява по фекално-орален път чрез контаминирана храна или вода, чрез директен контакт от човек на човек или чрез контаминирани повърхности. Астровирусите са признати за патогени при деца, възрастни, институционализирани и имunosупресирани пациенти.

Интересен момент в настоящата работа е установяването на 14 пациенти с множествени инфекции. Агентът, който най-често беше доказван като участник в коинфекции, е Rotavirus, следван от Astrovirus. В 5 случая се идентифицираха повече от 2 патогена (бактерии + вируси, n=3; вируси + вируси, n=2), като в 5 от случаите смесената инфекция беше с участието на *Salmonella* spp. Други автори също съобщават за полимикробни инфекции на гастроинтестиналния тракт. Roman и колектив в проучване върху 820 фекални проби, получени от деца с гастроентерити, установява инфекция в относително

висок процент (5%, n=39), като най-честата смесена инфекция е Rotavirus - Astrovirus (n=13) и Rotavirus - Adenovirus (n=10). Детекцията на повече от 2 патогена не е била честа (n=4; Rotavirus + Adenovirus + Astrovirus; Rotavirus + Astrovirus + *Campylobacter*; Astrovirus + *Campylobacter* + *Yersinia*) (19). Подобно на нашите резултати в това проучване група A Rotavirus е била най-честият агент, вземащ участие в смесени инфекции, факт, който потвърждава важността на Rotavirus като главен патоген за диарийните инфекции в детска възраст.

В свое проучване L. Li и колектив също показват, че множествените патогени могат да са чести сред деца с диария и могат да причинят тежки инфекции, в сравнение с инфекцията, асоциирана само с един микроорганизъм (13). Този автор установява, че adenovirus и astrovirus са важни причинители на гастроентерити в малки деца с дял от 10.9% и 3.0% съответно, както и че коинфекцията "Rotavirus + Norovirus GII" е честа – резултати, близки до получените от нас.

Коинфекциите поставят въпроса дали самостоятелен патоген е отговорен за инфекцията и дали няколко патогена "действат" синергично. Допълнителни проучвания са нужни за по-доброто разбиране на този тип инфекции.

В заключение, с най-голямо етиологично значение за инфекциите на гастроинтестиналния тракт в проучвания период от време са вирусните агенти, с водещото значение на Rotavirus за възрастта до 5 години, следвани от *C. difficile* и *Salmonella* spp. Флуорхинолоните и trimethoprim/sulfamethoxazole са със съхранена активност срещу *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. Rotavirus, следван от Astrovirus и *Salmonella* spp., са инфекциозните агенти, най-често участващи в коинфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berner R, Schumacher RF, Forster J. Survey on rotavirus infections in a German pediatric hospital. *Euro J Clin Micro Infect Dis*. 1997;16 (6):479-81.
2. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1359–67.
3. ECDC. Draft Expert Opinion on rotavirus vaccination in infancy. 2016.
4. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. The European

- Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA Journal 2016; 14 (12): 4634, 231 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4634
5. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2017. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. EFSA Journal 2017;15 (2):4694, 212 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4694
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevention of norovirus infection in schools and childcare facilities. Stockholm: ECDC; 2013.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – food- and waterborne diseases and zoonoses. Stockholm: ECDC; 2014. Available <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/food-waterborne-diseases-annual-epidemiological-report-2014.pdf>.
8. Evans CT, Safdar E. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2015; 60 (Suppl 2): S66-71.
9. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, Sauver JL, et al. The epidemiology of community- acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. Am J Gastroenterology 2012; 107:89–95.
10. Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H, Vonberg RP, et al. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. J Hosp Infect. 2007; 65(4): 348 - 53.
11. Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition, 2010 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
12. Jit M, Pebody RG, Chen AC, Andrews N, Edmunds WJ. Estimating the number of deaths with rotavirus as a cause in England and Wales. Hum Vaccin. 2007; 3(1):23-6.
13. Li, LL, Liu N, Humphries EM, Yu JM, Li S, Lindsay BR, et al. Etiology of diarrheal disease and evaluation of viral–bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case–control study. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 381.e9–381.e16.
14. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Bamberg W, Zintars G, Dumyati G, et al. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014; 370:1198–208.
15. McDonald LC, Sievert DM, Gould C. Vital signs: preventing Clostridium difficile infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 157–61.
16. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, et al. A case-control study of community associated Clostridium difficile infection: no role for proton pump inhibitors. Am J Med. 2011; 124:276.e1–7.
17. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar UD. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. Emerg Infect Dis. 2008;14 (8):1224–31.
18. Phillips G, Tam CC, Rodrigues LC, Lopman B, Phillips G, Tam CC, et al. Prevalence and characteristics of asymptomatic norovirus infection in the community in England. Epidemiol Infect. 2010; 138 (10):1454–8.
19. Roman R, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo M, Nebreda M, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. J Med Microbiol. 2003; 52: 435 - 40.
20. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/campylobacteriosis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx>
21. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/rotavirus/Pages/Factsheet.aspx>
22. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Т. Стоева, д.м.

Катедра по микробиология и вирусология

Медицински университет - Варна

Варна 9002

ул. „Марин Дринов“ 55

тел.: 0887 614 008

e-mail: temenuga.stoeva@abv.bg