

# IMPACTUL INFECȚIEI CU STAPHYLOCOCCUS AUREUS ASUPRA EVOLUȚIEI FIBROZEI CHISTICE LA COPIII DINTR-UN CENTRU REGIONAL DIN NORD-ESTUL ROMÂNIEI

Dana-Teodora Anton-Păduraru<sup>1</sup>, Mihaela Moscalu<sup>2</sup>, Gabriela Coman<sup>3</sup>,  
Laura Florescu<sup>4</sup>, Laura-Mihaela Trandafir<sup>5</sup>

<sup>1,5</sup>Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Departamentul Informatică Medicală și Biostatistică,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>3</sup>Laborator – Spitalul de Urgență pentru copii „Sf. Maria”, Iași

<sup>4</sup>Disciplina Puericultură, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

## REZUMAT

**Introducere.** Infecțiile bacteriene cronice și, adesea, exacerbările infecțioase acute sunt caracteristice bolii pulmonare din fibroza chistică (FC). Obiectivul studiului a fost reprezentat de identificarea copiilor cu FC, depistarea infecției cu *Staphylococcus aureus* la acești bolnavi și cuantificarea impactului infecției asupra statusului clinic.

**Material și metodă.** S-a realizat un studiu prospectiv pe o perioadă de 3 ani pe un lot de 37 de copii cu FC aflați în evidența Centrului Regional din Clinica III Pediatrie Iași, România. La acești bolnavi s-a urmărit prezența *S. aureus*, prevalența tulpinilor de *S. aureus* metilino-rezistente (SAMR), impactul infecției cronice cu SAMR asupra funcției pulmonare concomitent cu prezența unor elemente de severitate în FC.

**Rezultate.** 22 de pacienți dintre cei 37 cu FC au prezentat culturi pozitive pentru *S. aureus*; la 9 dintre aceștia s-a izolat SAMR, 5 având infecție cronică. Grupul SAMR pozitiv a prezentat valori semnificativ mai mici ale volumului de gaz expirat în prima secundă a expirului forțat (FEV1), status nutrițional mai precar, bronșiectazii severe, un număr mai mare de exacerbări pulmonare și implicit de spitalizări, insuficiență pancreatică în majoritatea cazurilor și o asociere mai mare cu genotipul F508del.

**Concluzii.** *S. aureus* rămâne un patogen important în FC. Din cauza patogenității sale crescute, *S. aureus* și în special tulpinile SAMR pot contribui la evoluție clinică nefavorabilă.

**Cuvinte cheie:** fibroză chistică, copil, *Staphylococcus aureus*

## INTRODUCERE

Fibroza chistică (FC) – cea mai frecventă boală autosomal-recesivă a populației caucaziene, este o afecțiune complexă. Adesea, tractul respirator este cel mai afectat, iar boala pulmonară este caracterizată prin infecții cronice (culturi pozitive după 6 luni de la evidențierea germenului) sau recurente, inflamație și dezvoltarea bronșiectaziilor (1).

Plămânii bolnavilor cu FC sunt sediul a numeroase infecții bacteriene, *Staphylococcus aureus* fiind una dintre primele bacterii detectate în tractul respirator al acestor copii (2). Creșterea pre-

valenței stafilococului metilino-rezistent (SAMR) în culturi în ultima decadă a fost asociată cu agravarea evoluției acestei boli. Dacă în 1996 doar aproximativ 2% dintre bolnavii incluși în registrele de pacienți ale CF Foundation aveau una sau mai multe culturi pozitive pentru MRSA, în 2005 prevalența a crescut la 17,2%, iar în 2007 la 21% (1,3). Studii recente au raportat că infecția persistentă cu SAMR afectează funcția pulmonară și supraviețuirea (4,5).

Obiectivul studiului a fost reprezentat de identificarea copiilor cu FC și infecție cu *S. aureus* și

cuantificarea impactului acestei infecții asupra statusului clinic. De asemenea, s-a urmărit prevalența SAMR la acești pacienți și impactul infecției cronice cu SAMR asupra funcției pulmonare asociată unor elemente de severitate în FC (bronșiectazii, afectare pulmonară severă, status nutrițional precar).

## MATERIAL ȘI METODĂ

### Lotul de studiu

Studiul prospectiv în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2012 a cuprins un lot de 37 de pacienți de vârstă pediatrică cu FC aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare a FC din Clinica III Pediatrie – Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Sf. Maria” Iași. La toți pacienții cu FC s-a efectuat examenul microbiologic al aspiratului hipofaringian sau sputei, urmărindu-se prezența *S. aureus*. S-au realizat trei grupuri de studiu: în funcție de rezistența la metilicilină – grupul 1: *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent (SAMR), grupul 2: *Staphylococcus aureus* metilicilino-sensibil (SAMS), iar pacienții care nu au prezentat *S. aureus* a fost considerat grup de control (grupul 3). S-a considerat infecție cronică cu SAMR prezența a minimum trei culturi pozitive pe an. De asemenea, s-a urmărit asocierea infecției cu *Pseudomonas aeruginosa* și prezența bronșiectaziilor (periodic pacienții au efectuat computer tomografie pulmonară).

### Date clinice

La cele trei grupuri de studiu s-au urmărit anual: manifestările clinice, statusul nutrițional, funcția pancreatică și pulmonară, infecțiile asociate (în special asocierea cu *Pseudomonas aeruginosa*).

Evaluarea statusului nutrițional s-a realizat prin măsurarea greutatei, taliei și a scorului Z. Am considerat necesară utilizarea scorului Z pentru greutate și talie în evaluarea statusului nutrițional deoarece vârsta pacienților nu a fost omogenă, lotul de studiu cuprinzând sugari (0-12 luni), copii mici (12-36 luni), cât și copii cu vârstă între 3-18 ani. În calculul scorului Z s-au utilizat LMS values from the 2000 CDC Growth Charts (National Center for Health Statistic/Centers for Disease Control and Prevention) (6).

Insuficiența pancreatică a fost definită prin valoarea elastazei fecale sub 200  $\mu\text{g/g}$  materii fecale.

Funcția pulmonară a fost evaluată periodic (la momentul introducerii în studiu – inițial, 6 luni, 12 luni) prin efectuarea spirometriei la copii cu vârste peste 6 ani, valoarea patologică fiind considerată volumul de gaz expirat în prima secundă a expirului

forțat forțat ( $\text{FEV}_1$ ) sub 80%. Toți pacienții au primit tratament antibiotic conform antibiogramei și tratament substitutiv cu enzime pancreatice.

Evoluția FC a fost evaluată prin statusul nutrițional, evoluția  $\text{FEV}_1$  și prezența bronșiectaziilor. La vârstă mică (0-36 luni), ca și la cei aflați în faza acută imposibilitatea efectuării computer tomografiei (CT) pulmonare nu a permis confirmarea sau infirmarea prezenței bronșiectaziilor în momentul includerii bolnavilor în studiu.

### Teste bacteriologice

Sputa sau aspiratul hipofaringian au fost examinate microscopic și prin însămânțare pe agar-sânge, agar-șocolat, mediu selectiv Chapman, Mac Conkey și pentru izolarea Burkholderiei cepacia. Coloniile de *S. aureus* au fost identificate prin testul Coagulazei (latex-aglutinare), iar metilicilino-rezistența a fost determinată prin testarea sensibilității la Cefoxitin (30  $\mu\text{g}$ ) și Oxacilină (1 $\mu\text{g}$ ) pe mediu Mueller-Hinton la 35°C.

### Analiza statistică

Pentru analiza statistică s-a aplicat SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2011). Studiul statistic a abordat două aspecte: statistica descriptivă și statistica analitică. Statistica descriptivă a prezentat clasificarea și sintetizarea datelor de observație. Aceasta a concentrat informația existentă în datele respective cu ajutorul anumitor indicatori statistici ce exprimă caracteristici și tendințe ale parametrului analizat. Variabilele au fost exprimate prin media  $\pm$  deviația standard (DS) în tabele și figuri.

Compararea datelor s-a realizat cu Independent Samples T test or T-Test for Dependent Samples (t test pairs). Diferența a fost considerată semnificativă când valoarea-p (nivel semnificativ) a fost sub 0,05 (95% – interval de confidență, 5% – probabilitatea maximă de eroare). În cadrul analizei corelației variabilelor categoriale s-a aplicat testul de corelație neparametrică Spearman Rank correlation.

Pentru a evalua efectul unor caracteristici asupra unui eveniment (variabilă ce definește evoluția pacienților) s-a aplicat multiple regression analyses. În cadrul analizei s-a estimat odd ratio ( $\exp(\beta) \rightarrow \text{OR}$  – odd ratio) și statistica Chi-pătrat (Wald) ce testează relația dintre variabila dependentă și toate covariabilele din model.

## REZULTATE

Din totalul de 37 de bolnavi diagnosticați cu FC, 59,49% (22 cazuri) au prezentat culturi pozitive cu

S. aureus, ceilalți 40,54% (15 cazuri) fără S.aureus constituind grupul de control.

SAMR a fost identificat în 9 cazuri (24,32%), iar SAMS în 13 cazuri (35,14%). Caracteristicile pacienților corespunzătoare celor trei grupuri sunt descrise în Tabelul 1.

Vârsta medie a pacienților din cele trei grupuri studiate a fost de 87,27 luni  $\pm$  59,3 DS, prezentând valori minime de 4 luni și maxime de 216 luni. Nu au fost înregistrate diferențe semnificativ statistice între valorile vârstei ( $p = 0,173512$ , 95%CI) și sexul copiilor ( $p = 0,423$ ) corespunzătoare celor trei grupuri analizate (Tabelul 1). Infecția cronică cu *S.aureus* a fost identificată la 21,62% (8 cazuri), 13,51% dintre aceștia prezentând SAMR, iar 8,11% – SAMS. Deci, prevalența infecției cronice cu MRSA la pacienții cu FC a fost de 13,51%. Scorul Z pentru greutate în momentul intrării în studiu a prezentat valori negative semnificativ mai mici în cazul copiilor cu SAMR ( $-2,34 \pm 1,31$  SD) comparativ cu SAMS ( $-0,61 \pm 2,03$  SD) ( $p = 0,35599$ ,  $p < 0,05$ , 95%CI) și grupul de control ( $0,33 \pm 2,2$  SD) ( $p = 0,021091$ ). Nu au fost observate diferențe semnificativ statistice între valorile scorului Z pentru greutate între grupul cu SAMS și grupul de control ( $p = 0,72874$ ). Valorile scorului Z pentru talie au prezentat aspecte similare scorului Z pentru greutate: în grupul SAMR valori ( $-1,82 \pm 1,08$  SD) semnificativ mai mici ( $p = 0,01293$ ) comparativ cu valorile din grupul de control ( $-0,81 \pm 1,78$  SD), dar și față de pacienții cu SAMS ( $-0,07 \pm 1,8$ SD) ( $p = 0,01563$ ).

În ceea ce privește asocierea *S. aureus* (SAMR, SAMS) cu *Pseudomonas aeruginosa* s-a constatat lipsa unei asocieri semnificative ( $\chi^2 = 3,780261$ ,  $p = 0,15106$ ). Infecțiile asociate (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Branhamella catarrhallis*, *Naiseria sicca*, *Stenotrophomonas maltophilia*) au fost prezente în

toate grupurile de studiu în proporții relativ egale (SAMR-13,51%, SAMS – 10,81%, control – 8,11%) ( $\chi^2 = 3,27$ ,  $p = 0,19492$ ). Spirometria efectuată la momentul inițierii studiului a evidențiat valori FEV<sub>1</sub> semnificativ mai mici ( $p = 0,012086$ ) în cazul pacienților cu SAMR ( $72,8 \pm 5,26$  SD) comparativ cu valorile înregistrate în grupul de control ( $84,45 \pm 8,23$  SD). În cazul prezenței SAMS valorile FEV<sub>1</sub> au fost ușor scăzute față de valorile patologice ( $78,64 \pm 6,53$  SD), dar nu au prezentat diferențe semnificativ statistice comparativ cu valorile FEV<sub>1</sub> din grupul de control ( $p = 0,08109$ ). Aspectele evolutive ale pacienților cu fibroză chistică la 12 luni și 24 luni sunt prezentate în Tabelul 2.

Valorile FEV<sub>1</sub> în grupul pacienților cu SAMR au prezentat scăderi semnificative ( $p = 0,03486$ ) față de momentul inițial ( $72,8 \pm 5,26$  SD). Valorile medii ale FEV<sub>1</sub> la 12 luni au fost de  $65,2 \pm 9,88$  SD, acestea menținându-se după 24 luni la valori scăzute ( $63 \pm 13,27$  SD) sub tratament de eradicare conform antibiogramei. În cazul pacienților cu SAMS valorile FEV<sub>1</sub> s-au menținut la același nivel, variațiile fiind ne semnificative ( $p = 0,6568$ ): inițial:  $78,64 \pm 6,53$  SD, 12 luni:  $77,73 \pm 6,37$  SD, 24 luni:  $77,54 \pm 7,89$  SD. O ameliorare semnificativă a FEV<sub>1</sub> ( $p = 0,000454$ ) s-a constatat la pacienții din grupul de control (inițial:  $84,45 \pm 8,23$  SD, 12 luni:  $89 \pm 5,81$  SD, 24 luni:  $93,39 \pm 4,17$  SD).

Starea de nutriție evaluată în funcție de valorile scorului Z pentru greutate și vârstă s-a ameliorat semnificativ în grupul SAMS ( $p = 0,003203$ ): inițial:  $-0,60 \pm 2,02$  SD, 12 luni:  $0,11 \pm 2,25$  SD, 24 luni:  $0,37 \pm 2,36$  SD și grupul control ( $p = 0,000533$ ): inițial:  $-0,32 \pm 2,2$  SD, 12 luni:  $0,14 \pm 1,62$ ,SD, 24 luni:  $0,57 \pm 1,70$  SD. În grupul SAMR valorile scorului Z pentru greutate și vârstă au crescut ne semnificativ ( $p = 0,342155$ ): inițial:  $-2,34 \pm 1,30$  SD, 12 luni:  $-1,98 \pm 1,13$  SD, 24 luni:  $-1,80 \pm 1,30$  SD.

**TABELUL 1.** Caracteristicile pacienților în momentul intrării în studiu

Caracteristici	Lotul (n = 37)	MRSA (n = 9-24,32%)	MSSA (n = 13-35,14%)	Control (n = 15-40,54%)	p-value t test-pairs
Vârsta (luni)	87,27 $\pm$ 59,3SDS	71,78 $\pm$ 65,41SD	112,08 $\pm$ 63,69 SD	75,07 $\pm$ 47,29 SD	0,17351
Sex (masculin/feminin)	24/13 (64,9%/35,1%)	6/3 (66,7%/33,3%)	10/3 (76,9%/23,1%)	8/7 (53,3%/46,7%)	0,4237
Scor Z Greutatea-pentru-vârsta	-0,9 $\pm$ 2,08SD	-2,34 $\pm$ 1,31 SD	-0,61 $\pm$ 2,03 SD	-0,33 $\pm$ 2,2SD	0,0392
Scor Z Talia-pentru-vârsta	-0,80 $\pm$ 1,74SD	-1,85 $\pm$ 1,08 SD	-0,07 $\pm$ 1,8 SD	-0,81 $\pm$ 1,78 SD	0,0178
Infecție cronică <i>S. aureus</i>	8 (21,62%)	5 (13,51%)	3 (8,11%)	-	0,00589
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (21,62%)	3 (8,11%)	4 (10,81%)	1 (2,7%)	0,15106
Infecții asociate n (%)	12 (32,43%)	5 (13,51%)	4 (10,81%)	3 (8,11%)	0,1949
FEV <sub>1</sub> (% pred)	79,93 $\pm$ 8,11 SD	72,8 $\pm$ 5,26 SD	78,64 $\pm$ 6,53 SD	84,45 $\pm$ 8,23SD	0,01619
*Media $\pm$ DS (deviația standard )					

TABELUL 2. Aspecte evolutive la pacienții cu FC pe grupe MRSA/MSSA/control

Caracteristici	Grupul	Inițial	12 luni	24 luni	p-value T test-pairs
FEV <sub>1</sub> (% pred)*	SAMR	72,8 ± 5,26 SD	65,2 ± 9,88 SD	63 ± 13,27 SD	<b>0,0348634</b>
	SAMS	78,64 ± 6,53 SD	77,73 ± 6,37 SD	77,54 ± 7,89 SD	<b>0,6568177</b>
	Control	84,45 ± 8,23 SD	89 ± 5,81 SD	93,39 ± 4,17 SD	<b>0,0004544</b>
<b>p-value (Independent Samples T test)</b>		<b>0,016194</b>	<b>0,000004</b>	<b>0,00000061</b>	
Scor Z * Greutate-pentru-vârsta	SAMR	-2,34 ± 1,30 SD	-1,98 ± 1,13 SD	-1,80 ± 1,30 SD	<b>0,342155</b>
	SAMS	-0,60 ± 2,02 SD	0,11 ± 2,25 SD	0,37 ± 2,36 SD	<b>0,003203</b>
	Control	-0,32 ± 2,2 SD	0,14 ± 1,62 SD	0,57 ± 1,70 SD	<b>0,000533</b>
<b>p-value (Independent Samples T test)</b>		<b>0,052484</b>	<b>0,014574</b>	<b>0,018117</b>	
Scor Z * Talie-pentru-vârsta	SAMR	-1,85 ± 1,08 SD	-1,46 ± 1,12 SD	-1,19 ± 1,17 SD	<b>0,06248</b>
	SAMS	-0,52 ± 1,80 SD	0,14 ± 1,67 SD	0,68 ± 1,70 SD	<b>0,00014</b>
	Control	0,07 ± 1,78 SD	0,41 ± 1,57 SD	0,72 ± 1,45 SD	<b>0,05134</b>
<b>p-value (Independent Samples T test)</b>		<b>0,058041</b>	<b>0,046988</b>	<b>0,051252</b>	
Bronșiectazii n(%)	SAMR (n = 9)		6 (16,22%)	8 (21,62%)	
	SAMS (n = 13)		5 (13,51%)	7 (18,92%)	
	Control (n = 15)		3(8,11%)	6 (16,22%)	
<b>Spearman correlation: p-value</b>			<b>0,02503</b>	<b>0,04503</b>	
Exacerbări pulmonare* lotul: 4,72 ± 2,24 DS	SAMR (n = 9)			6,33 ± 1,87 SD	
	SAMS (n = 13)			4,67 ± 2,5 SD	
	Control (n = 15)			3,8 ± 1,74 SD	
<b>p-value (Independent Samples T test)</b>				<b>0,02207</b>	
Decese (3 cazuri/8,11%)	SAMR			3 (8,11%)	
	SAMS			-	
	Control			-	
<b>Spearman correlation: p-value</b>				<b>0,01042</b>	
*Media ± DS (deviația standard )					

Valorile scorului Z pentru talie și vârstă în grupul SAMR nu s-au îmbunătățit semnificativ ( $p = 0,6248$ ). Mai mult decât atât, acestea au prezentat valori medii negative (talie mică pentru vârstă): inițial:  $-1,85 \pm 1,08$  SD, 12 luni:  $-1,46 \pm 1,12$  SD, 24 luni:  $-1,19 \pm 1,17$  SD. În schimb, o creștere semnificativă a valorilor medii s-a înregistrat în grupul SAMS ( $p = 0,00014$ ): inițial:  $-0,52 \pm 1,80$  SD, 12 luni:  $0,14 \pm 1,67$  SD, 24 luni:  $0,68 \pm 1,70$  SD, iar în grupul de control modificările valorilor medii au fost nesemnificative ( $p = 0,05134$ ): inițial:  $0,07 \pm 1,78$  SD, 12 luni:  $0,41 \pm 1,57$  SD, 24 luni:  $-0,72 \pm 1,45$  SD) (Fig. 1).

Prevalența bronșiectaziilor la 12 luni de la inițierea studiului în grupul pacienților cu SAMR a fost de 16,22% (6 cazuri), în grupul SAMS a fost de 13,51% (5 cazuri), iar în grupul de control a fost de 8,11% (3 cazuri). Aceste rezultate au demonstrat asocierea semnificativă între prezența bronșiectaziilor și SAMR ( $\chi^2 = 5,289019$ ,  $p = 0,2503$ ). După 24 luni s-a constatat creșterea prevalenței bronșiectaziilor în toate grupurile analizate (SAMR: 21,62%, SAMS: 18,92%, control: 16,22%), menținându-se diferențele semnificative intergrup ( $\chi^2 = 6,200989$ ,  $p = 0,04503$ ).

Menționăm că toți bolnavii au primit antibioticoterapie pe cale intravenoasă conform ghidurilor de tratament.

La finalul perioadei de studiu s-a evaluat numărul de exacerbări pulmonare și respectiv numărul de internări. În grupul SAMR numărul acestora (mean:  $6,33 \pm 1,87$  SD) a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul SAMS (mean:  $4,67 \pm 2,5$  SD) și, de asemenea, față de grupul de control (mean:  $3,8 \pm 1,74$  SD).

Pe parcursul celor 24 luni de urmărire s-au înregistrat 3 decese (8,11%) prin insuficiență respiratorie acută, toate aparținând grupului SAMR.

Evaluarea evoluției FC în funcție de impactul infecției cu *S. aureus* a fost realizată prin analiza multivariată utilizând un model de multiple regression analyses (stepwise regression) ce oferă un mijloc util pentru modelarea dependenței unei variabile răspuns (variabilă dependentă) față de mai multe variabile independente – explicative numite predictorii. Variabilele independente (predictorii) pot fi variabile categorice sau continue. În studiul nostru s-a considerat variabilă dependentă numărul de exacerbări, iar variabile independente: SAMR/SAMS, infecția cronică cu *S. aureus*, infecțiile asociate (Tabelul 3).



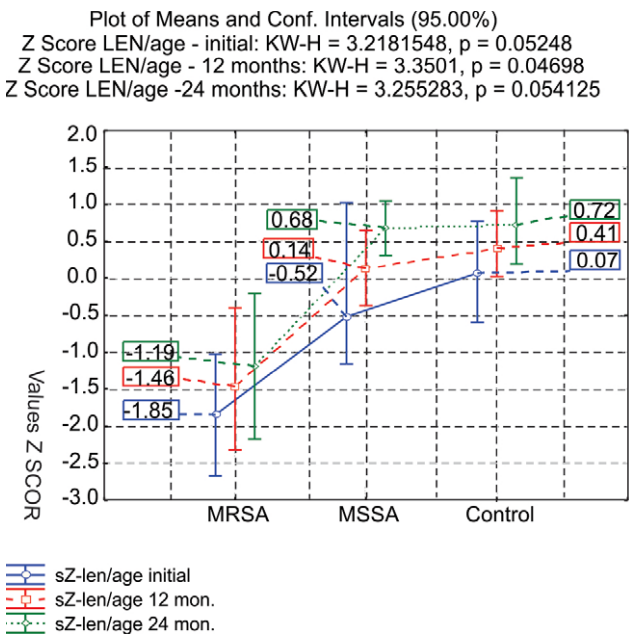
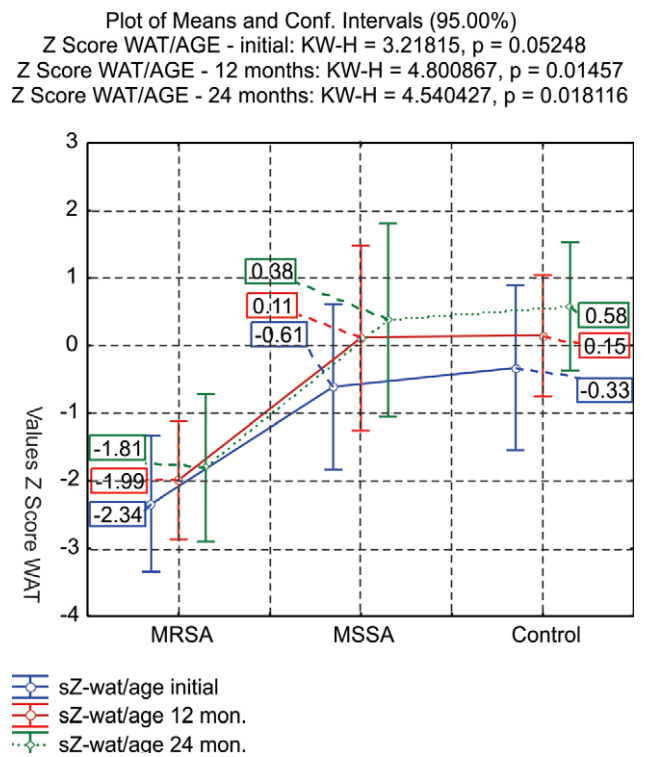
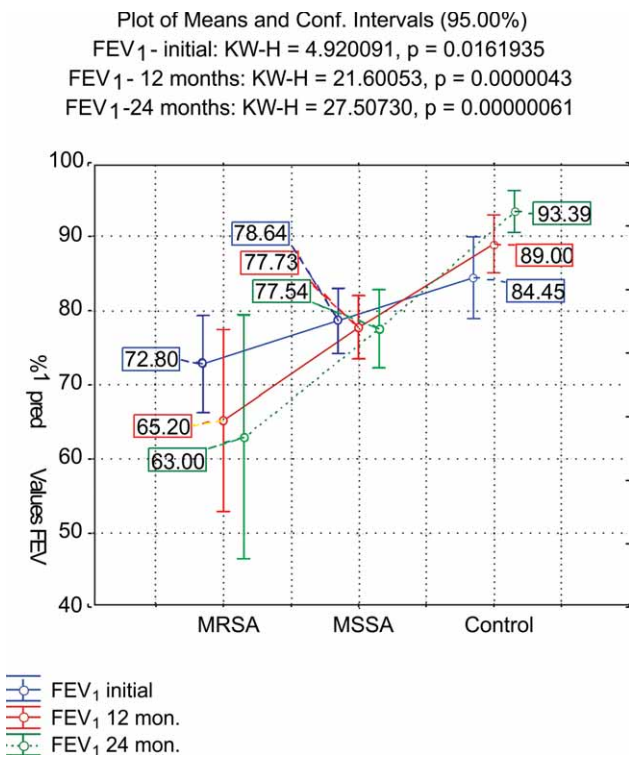


FIGURA 1. Evoluția FEV<sub>1</sub>, scorului Z greutate pentru vârstă, scorului Z înălțime pentru vârstă pe grupe SAMR/SAMS/control

Odd ratio calculat pentru numărul de exacerbări  $Exp(\beta) = 2,76$  (95%CI: 1,18÷4,34) demonstrează că, în cazul infecției cronice cu S. aureus, numărul exacerbărilor crește de 2,76 ori. Rezultatul corelației multiple a indicat absența unei corelații semnificative între SAMR și numărul mare de exacerbări (OR = -0,23,  $\beta = -0,64$ , p = 0,187) și, de asemenea, între prezența infecțiilor asociate și numărul exacerbărilor detectate (OR = -0,05,  $\beta = 0,27$ , p = 0,724).

## DISCUȚII

FC este responsabilă de obstrucția cronică a căilor respiratorii – o situație favorabilă infecțiilor pulmonare în copilărie.

Spre deosebire de bolnavii fără FC la care S. aureus este o cauză neobișnuită de infecții de tract respirator superior, la bolnavii cu FC S.aureus este cel mai frecvent patogen (8). Este întâlnit la 30% dintre sugarii cu vârsta sub 3 luni în lichidul de

**TABELUL 3.** Multiple regression analyses privind influența infecției cu *S. aureus* asupra evoluției pacienților cu FC

R <sup>2</sup> = 0,314984 p = 0,006463 (95%CI)	Beta	SE	Wald	Sig, p	OddRatio Exp(β)	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
<b>Intercept</b>	70,47875	49,31697	1,42910	0,162666			
SAMR/SAMS	-0,64251	0,47687	-1,34733	0,187336	-0,232781	-0,584706	0,119143
Infecție cronică <i>S. aureus</i>	0,370449	0,99401	3,56459	0,001105	2,767857	1,189846	4,345868
Infecții asociate	0,27631	0,77831	0,35501	0,724913	0,059039	-0,279712	0,397791

lavaj bronho-alveolar, iar în unele clinici prevalența este aproximativ 50% la copiii cu vârsta sub 10 ani (9). În studiul prezentat, *S. aureus* a fost izolat la 59,6% dintre pacienții cu FC.

Tulpinile de MRSA reprezintă provocarea cea mai amenințătoare, frecvent fiind rezistente la multe antibiotice. Bolnavii cu FC prezintă un risc particular pentru colonizarea pulmonară cu SAMR atât din cauza dificultății în eliminarea mucusului, cât și din cauza riscului infectării prin internări repetate în spital. SAMR a fost identificat prima dată în 1960 și a fost recunoscut ca patogen major în 1980 (10). Prevalența infecției cu SAMR la lotul studiat a fost 24,32%, infecția cronică fiind confirmată în 13,51% dintre cazuri.

Tulpinile meticilino-sensibile identificate la 35,14% cazuri reprezintă, de asemenea, un risc pentru pacienții cu FC datorită existenței biofilmului în plămânul infectat, unde nu pot pătrunde antibioticele.

*S. aureus* însuși nu este o cauză obișnuită de morbiditate și mortalitate semnificativă în FC, dar poate determina distrucție tisulară și predisune la infecție acută cu *Pseudomonas aeruginosa*, fapt neconfirmat în lotul studiat.

Ca factori asociați cu risc crescut de declin al funcției pulmonare măsurată prin FEV<sub>1</sub> sunt citați: insuficiența pancreatică, statusul nutrițional precar, infecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, iar ca factor adițional numărul exacerbărilor pulmonare (5).

În lotul prezentat 6 din 9 bolnavi cu SAMR au avut valori scăzute ale elastazei pancreatice concomitent cu evoluția clinică nefavorabilă.

Infecția cu SAMR la copiii cu FC are un efect negativ asupra creșterii (11,12,13). Comparativ cu bolnavii din grupul SAMS, bolnavii cu SAMR au avut o evoluție nefavorabilă atât a greutateii, cât și a taliei, la aceasta contribuind inapetența, catabolismul crescut și internările repetate (14). Nu am observat diferențe semnificative între cele două sexe comparativ cu rapoartea lui Murphy A.J. în care scăderea scorului Z pentru greutate și talie a fost întâlnită în special la băieți (15).

Studiile epidemiologice recente relevă date contradictorii privind impactul infecției cu SAMR asupra evoluției clinice a pacienților cu FC. După

unii autori, infecția cu SAMR, cât și coinfectia *S. aureus* – *Pseudomonas aeruginosa* pot fi asociate cu un declin mai rapid al funcției pulmonare (16,17,18,19,20). De asemenea, infecția cu SAMR determină scăderea funcției pulmonare comparativ cu infecția cu SAMS (21,22). Dasenbrook și col. (5) au arătat că infecția cronică cu SAMR la bolnavii cu FC cu vârsta între 8-21 ani a fost asociată cu o scădere anuală a FEV<sub>1</sub> cu 0,5%. Infecția cronică cu SAMR în FC este asociată cu bronșiectazii severe (23). În studiul prezentat prezența bronșiectaziilor a fost confirmată la 8 dintre cei 9 bolnavi cu SAMR. Prezența bronșiectaziilor este un marker de distrucție pulmonară mai severă și pot favoriza colonizarea cu bacterii rezistente (17).

Culturile de *S. aureus* izolat de la bolnavii cu infecție cronică se particularizează prin apariția de colonii mici cu aspect variat (23). Diferențele dintre variantele de colonii mici sunt date de mărimea coloniilor pe plăcile de agar, creșterea lentă, lipsa pigmentării, secreția redusă de alfa-toxină, dependența de timidină. Există dovezi că infecția concomitentă cu *Pseudomonas aeruginosa* crește formarea de variante de colonii mici (24).

Pe parcursul studiului s-a înregistrat o scădere mai mare a FEV<sub>1</sub> în grupul bolnavilor cu infecție cu SAMR, în acord cu datele din literatură conform cărora un episod infecțios cu SAMR poate determina o scădere de două ori mai mare a FEV<sub>1</sub> comparativ cu bolnavii fără SAMR (25).

Bolnavii cu SAMR au o frecvență crescută a numărului de spitalizări și necesită tratament antibiotic oral, inhalator și intravenos. În același timp, internările în spital reprezintă un factor de risc major pentru dobândirea SAMR (26).

În grupul bolnavilor cu SAMR, cea mai frecventă mutație întâlnită a fost F508del (6 cazuri). Putem să argumentăm că acest genotip se asociază cu boala pulmonară mai severă (27). Toți cei 3 bolnavi care au decedat prin suferință respiratorie au avut infecție cronică cu SAMR (nici unul nu a beneficiat de transplant pulmonar).

## CONCLUZII

Infecția cu *S. aureus* a fost prezentă la peste 50% din bolnavii cu FC cu manifestări predominant

pulmonare, reflectându-se clinic prin evoluție nefavorabilă.

Colonizarea cronică cu SAMR a fost asociată cu statusul nutrițional precar, prezența bronșiectaziilor, a insuficienței pancreatice, genotipul F508del și cu

durata de spitalizare mai mare. Datorită potențialului său patogenic crescut, tratamentul precoce și, dacă este posibilă, eradicarea infecției cu S.aureus reprezintă cele mai adecvate măsuri pentru creșterea calității vieții acestor bolnavi.