

*Joanna Kupś, Teresa Woźniakowska-Gęsicka, Anna Sobańska*

## ZAKAŻENIA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* U DZIECI

III Klinika Pediatrii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Kierownik Kliniki: Teresa Woźniakowska-Gęsicka

*Obserwacje ostatnich lat wskazują na wzrost udziału *Haemophilus influenzae* typ B (Hib) w etiologii bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci w wieku poniżej 5 r.ż.*

*W pracy przedstawiamy dwa przypadki odmiennie przebiegającego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Haemophilus influenzae* u dzieci.*

*Słowa kluczowe: *Haemophilus influenzae*, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, dzieci*

*Key words: *Haemophilus influenzae*, bacterial meningitis, children*

### WSTĘP

*Haemophilus influenzae* jest Gram ujemną pałeczką, wchodzącą w skład fizjologicznej flory nosogardła, ale może być również czynnikiem etiologicznym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (zomr), zapalenia nagłośni, bakteriemii, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia płuc, oskrzeli, zatok czy ucha środkowego.

*Haemophilus influenzae* występuje w 2 formach – otoczkowej i bezotoczkowej. Szczepy otoczkowe oznaczono kolejno literami od a do f. Za najbardziej patogenne uważa się szczepy posiadające otoczkę b (Hib), natomiast szczepy d i e są nieinwazyjne. Otoczka umożliwia dłuższy czas przeżycia bakterii w drogach oddechowych człowieka oraz zabezpiecza ją przed fagocytozą oraz działaniem dopełniacza (1, 2).

Na powierzchni komórki bakteryjnej *Haemophilus influenzae* rozmieszczone są fimbrie, które umożliwiają przyleganie mikroorganizmu do komórek nabłonkowych jamy ustnej, oskrzeli oraz erytrocytów. Mają one zdolność aglutynacji ludzkich erytrocytów, dlatego często nazywane są fimbriami hemaglutynacyjnymi. Fimbrie mają średnicę 4,7-18 nm, długość 209-453 nm i są puste w środku. Większość szczepów izolowanych od chorych z inwazyjnymi zakażeniami, takimi jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nie wytwarza fimbrii, podczas gdy szczepy kolonizujące jamę nosowo-gardłową zwykle je posiadają. Uważa się, że bakteria w trakcie wnikania z początkowo zasiedlonych komórek do błony śluzowej dróg oddechowych gubi fimbrie. Fimbrie *Haemophilus influenzae* wykazują zróżnicowanie immunologiczne pomiędzy szczepami (2).

*Haemophilus influenzae* wytwarza liczne czynniki wirulencji, co jest przyczyną szerokiej patogenności mikroorganizmu. Główną endotoksyną *Haemophilus influenzae* odpowiedzialną za wirulencję patogenu jest lipooligosacharyd (LOS), uwalniany do środowiska w wyniku śmierci mikroorganizmu wskutek działania antybiotyku lub odpowiedzi immunologicznej zakażonego organizmu. LOS powoduje lizę urzęsionych komórek nabłonkowych układu oddechowego człowieka i jest trudno usuwany przez mechanizmy obronne gospodarza. Nawet po skutecznej terapii może się utrzymywać w uchu środkowym nawet do 3 miesięcy (2).

Wśród innych czynników wirulencji *Haemophilus influenzae* wyróżnia się: białka Hia i Hsf, adhezynę Hap, białka wysokocząsteczkowe (HMW), białka błony zewnętrznej OmpP2 i OmpP5, białka wiążące hem i żelazo, tryptofan oraz proteazę IgA1. Białka Hia i Hsf mają zdolność adhezji do różnych linii ludzkich komórek nabłonkowych i wraz z adhezyną Hap umożliwiają przyleganie i wnikanie bakterii do komórek nabłonkowych. Ponadto adhezyna Hap pośredniczy w tworzeniu mikrokolonii. Białka HMW1 i HMW2 są również czynnikami adhezyjnymi i umożliwiają kolonizację ludzkich komórek nabłonkowych. Białka błony zewnętrznej OmpP2 i OmpP5 pośredniczą w wiązaniu się bakterii do sialowanych oligosacharydów mucyny, wydzielanej przez komórki nabłonkowe górnych dróg oddechowych i tym samym inicjują proces kolonizacji (2).

*Haemophilus influenzae* do swojego wzrostu wymaga hemu i żelaza, które normalnie w organizmie gospodarza występują tylko w formie związanej z białkami. Pozyskiwanie hemu i żelaza z transferyny, hemoglobiny oraz kompleksów hemoglobina-haptoglobina, hem-hemopeksyna i hem-albumina odbywa się przy udziale białek powierzchniowych wiążących hem i żelazo wytwarzanych przez *Haemophilus influenzae*. Zdolność pozyskiwania hemu i żelaza jest ściśle związana z wirulencją bakterii, szczepy niepatogenne, takie jak *Haemophilus parainfluenzae* czy *Haemophilus paraphrophilus* nie mają takich umiejętności (2).

Proteaza IgA1 jest zewnątrzkomórkowym enzymem bakteryjnym, który „przecina” ludzką immunoglobulinę A1 w regionie zawiasowym łańcucha ciężkiego. Umożliwia to bakterii obronę przed działaniem immunoglobuliny IgA1, będącej dominującą klasą przeciwciał obecnych na błonach śluzowych człowieka. Szczepy nieinwazyjne lub o niskiej wirulencji dla człowieka nie wykazują aktywności proteazy IgA1 (2).

Obok wymienionych powyżej czynników wirulencji, dodatkowym mechanizmem umożliwiającym tym bakteriom obronę przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza, są częste mutacje punktowe w genach kodujących białka błony zewnętrznej (2).

Nosicielstwo pałeczek *Haemophilus influenzae* w jamie nosowo-gardłowej jest powszechne i wynosi od 1 do 5 % w krajach rozwiniętych do 30% w krajach rozwijających się. Częstość kolonizacji tymi szczepami w populacji jest związana z wiekiem i czynnikami środowiskowymi (1). Badania przeprowadzone w Polsce przez Szenborna i wsp. wykazały, że nosicielstwo *Haemophilus influenzae* na błonie śluzowej nosa i gardła dotyczy około 29,8% zdrowych dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat (3). Wyższy odsetek nosicielstwa Hib obserwuje się w populacji dzieci przedszkolnych i z domów dziecka (39,8% nosicieli) w porównaniu z 16% nosicielstwa w populacji dzieci pozostających pod opieką domową. Wśród szczepów kolonizujących jamę nosowo-gardłową zdrowych dzieci w 89,6% wykrywa się szczepy bezotoczkowe *Haemophilus influenzae*, a w 10,4% szczepy otoczkowe i to wyłącznie serotypy b (Hib). Wprowadzenie szczepień znacznie obniżyło stopień nosicielstwa Hib (1, 4, 5, 6).

Do zakażenia *Haemophilus influenzae* dochodzi na drodze kropelkowej, w czasie kontaktu z bezobjawowym nosicielem lub z chorą osobą. Duże znaczenie w szerzeniu się zakażenia mają czynniki socjalne, takie jak przeludnienie, liczba dzieci w pomieszczeniach, pobyt w żłobku i przedszkolu. Na zakażenie szczególnie narażone są dzieci z upośledzeniem odporności. Do tej grupy zalicza się dzieci z anatomicznym lub czynnościowym brakiem śledziony, hipogammaglobulinemią (zwłaszcza z niedoborem IgG<sub>2</sub>), w trakcie chemioterapii oraz zakażone HIV (1, 5, 7).

Szczepki otoczkowe, a wśród nich przede wszystkim przedstawiciele serologicznego typu b (Hib), mogą być u dzieci poniżej 5 roku życia czynnikiem etiologicznym ciężkich zakażeń inwazyjnych, takich jak: zomr, zapalenie płuc, zapalenie nagłośni, posocznica oraz rzadziej zapalenia szpiku kostnego, zapalenia stawów i ropowicy tkanki podskórnej. Natomiast zakażenia szczepami bezotoczkowymi (NTHi) wywołują zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie płuc, zapalenie spojówek, zespół spojówkowo-uszny oraz posocznice noworodków (1, 4).

Obserwacje ostatnich lat wskazują na wzrost udziału Hib w inwazyjnych chorobach, głównie w bakteryjnym zomr u dzieci poniżej 5 roku życia.

W pracy przedstawiamy dwa przypadki odmiennie przebiegającego zomr o etiologii *Haemophilus influenzae* hospitalizowane w III Klinice Pediatrii „Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi.

Przypadek 1: 11-miesięczne niemowlę Z.A. urodzone z CI, PI, siłami i drogami natury w 39 tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 3000 g., Apg 9, przyjęte do Instytutu z powodu gorączki do 40°C, apatii i nadmiernej senności. Do chwili przyjęcia do Instytutu dziecko rozwijało się prawidłowo, nie chorowało. Dwa dni przed przyjęciem do szpitala zagorączkowało (40°C), było płaczące, apatyczne. Matka przez dobę podawała lek przeciwgorączkowy (paracetamol), po którym temperatura obniżała się do 38°C. W 2-gim dniu choroby zgłosiła się z dzieckiem do lekarza POZ, który nie widząc przyczyny gorączki w badaniu przedmiotowym zlecił badanie ogólne moczu. W badaniu moczu stwierdzono leukocyturię (leukocyty zalegały pole widzenia) oraz bakterię (obfita flora bakteryjna) i na tej podstawie skierowano dziecko do Kliniki Nefrologii ICZMP z rozpoznaniem odmiedniczkowego zapalenia nerek. W chwili przyjęcia dziecko w stanie ogólnym średnim, apatyczne, mało żywotne, ale przytomne. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od normy stwierdzono niewielką ilość wydzieliny śluzowo-ropnej w przewodach nosowych, miernie przekrwione łuki podniebienne i migdałki podniebienne, ropienie spojówek oraz zaznaczoną sztywność karku. Ocena przedniego ciemniaczka była niemożliwa ze względu na jego zarośnięcie.

W morfologii krwi: miernie podwyższona leukocytoza (14,68 G/l), przesunięcie obrazu białokrwinkowego w lewo (pałki 24%, segmenty 55%, monocyty 4%, limfocyty 24%) oraz nieznaczna niedokrwistość (Hb 10,1 g/l, Er 4,05 T/l) z anizochromią i anizocytozą erytrocytów. W surowicy krwi stwierdzono wysokie stężenie białka C-reaktywnego (19,5 mg/dl). Nie obserwowano zaburzeń koagulologicznych, równowagi kwasowo-zasadowej, elektrolitowych, stężenia mocznika i kreatyniny, USG jamy brzusznej bez odchyłen. Pobrano mocz do badania mikrobiologicznego i do leczenia włączono Cefuroxime w dawce 70 mg/kg c.c., Nystatynę, Lacid i krople do oczu (0,3% Gentamycyna).

W drugim dniu hospitalizacji w Klinice Nefrologii stan dziecka uległ niewielkiej poprawie, ustąpiła gorączka, ale dziecko nadal było apatyczne, podsypiające, niechętnie zjadało posiłki, jeden raz zwymiotowało treścią pokarmową. Ze względu na stan ogólny dziecka

i utrzymującą się dyskretną sztywność karku wykonano nakłucie lędźwiowe. Makroskopowo płyn mózgowo-rdzeniowy barwy mlecznej, o niezupełnej przejrzystości, wypływający pod zwiększonym ciśnieniem. W badaniu mikroskopowym stwierdzono cytozę w ilości 16000 komórek/ml, podwyższone stężenie białka (175 mg/dl), obniżone stężenie glukozy (14 mg/dl), w rozmazie dominowały komórki wielojądrzaste (84%). Badanie dna oka bez cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Rozpoznano ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i celem dalszego leczenia przeniesiono dziecko do III Kliniki Pediatrii.

W chwili przyjęcia do Kliniki stan dziecka dość ciężki, zwracała uwagę bladłość powłok skórnych, dziecko nadal było apatyczne, podsypiające, z wyraźną przeczulicą, nie gorączkowało. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie wątroby (+1,5 cm poniżej prawego łuku żebrowego) i utrzymującą się sztywność karku. W leczeniu zastosowano Cefprozyl w dawce 150 mg/kg c.c. oraz Amiksin w dawce 15 mg/kg c.c. (wcześniej stosowano Cefuroxime), a ponadto leki zmniejszające ciśnienie wewnątrzczaszkowe (Dexaven oraz 20% Mannitol), przeciwdrgawkowe (Luminal) oraz Intraglobin. W kolejnych dniach leczenia stan ogólny dziecka ustabilizowany, bez gorączki, apatyczne, przy dotyku wyraźna przeczulica, łaknienie dość dobre, nie wymiotowało, nie wymagało nawadniania pozajelitowego. W badaniu neurologicznym stwierdzono nieznacznie obniżone napięcie mięśniowe bez zespołu neurologicznego. W 5 dobie hospitalizacji w hodowli płynu mózgowo-rdzeniowego zidentyfikowano pałeczki *Haemophilus influenzae* typ b. Zweryfikowano leczenie i zgodnie z antybiogramem podano Ceftriakson i Ampicillinę. Od 2 tygodnia pobytu w Klinice stan ogólny dziecka systematycznie poprawiał się, dziecko zaczęło się uśmiechać, bawić zabawkami, ustąpiła przeczulica i sztywność karku, co pozwoliło na stopniowe zmniejszanie dawek leków przeciwobrzękowych i przeciwdrgawkowych. W 10 dobie leczenia Ceftriaksonem i Ampicilliną wykonano ponowne nakłucie lędźwiowe. Uzyskany płyn mózgowo-rdzeniowy miał barwę wodojasną, zupełną przejrzystość, cytoza wynosiła 46 komórek/ml, stężenie białka i glukozy mieściło się w granicach normy, w rozmazie dominowały komórki limfocytoidalne (77%). Obserwowano również normalizację wskaźników zapalnych (białko C-reaktywne i leukocytoza). Leczenie Ampicilliną kontynuowano przez 14 dni, natomiast Ceftriaksonem 16 dni. W 21 dobie hospitalizacji dziecko zostało wypisane do domu w stanie ogólnym dobrym.

Przypadek 2. 15-miesięczna dziewczynka K.M. urodzona z CII, PII, siłami i drogami natury w 40 tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 3200 g., Apg 9, przeniesiona ze Szpitala Rejonowego w Łasku do Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki z powodu posocznicy w przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Haemophilus influenzae* typ b. Do czasu przyjęcia do szpitala rejonowego dziewczynka rozwijała się prawidłowo, 2-krotnie chorowała na infekcje górnych dróg oddechowych. Bezpośrednim powodem przyjęcia do szpitala rejonowego była wysoka gorączka (39,8°C) i wymioty. W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono stan zapalny gardła, miernie nasilone cechy odwodnienia (podsychające śluzówki jamy ustnej, dodatni objaw fałdu) oraz zaznaczoną sztywność karku. W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (8,22 mg/dl) przy prawidłowej wartości leukocytozy (6,0 G/l), obniżoną liczbę płytek krwi (90 G/l) oraz miernego stopnia kwasicy metabolicznej. Początkowo w leczeniu zastosowano Cefuroxime i kroplówki nawadniające. W kolejnych godzinach hospitalizacji obserwowano pogłębiające się zaburzenia świadomości aż do całkowitej utraty kontaktu z otoczeniem oraz prężenia. Podejrzewając neuroinfekcję

wykonano nakłucie lędźwiowe uzyskując lekko mętny, bezbarwny płyn mózgowo-rdzeniowy, w którym cytoza wynosiła 2321 komórek/ml, a stężenie białka 125 mg/dl. Przy użyciu testu Slidex Meningite Kit 5 stwierdzono obecność antygenów polisacharydowych *Haemophilus influenzae* typ b. Ze względu na pogarszający się stan ogólny dziecka w 2 dobie hospitalizacji zostało przeniesione do III Kliniki Pediatrii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. W chwili przyjęcia do Kliniki dziewczynka w stanie bardzo ciężkim, nieprzytomna, bez kontaktu z otoczeniem, okresowo płaczliwa. Badaniem przedmiotowym stwierdzono znaczny obrzęk powiek, górnej wargi oraz dłoni i stóp, u podstawy obu płuc liczne trzeszczenia, tachykardię do 160/min, wątroba była macalna około 5 cm poniżej prawego łuku żeberowego w linii środkowoobojczykowej. W badaniu neurologicznym stwierdzono zaznaczoną sztywność karku, wiotki prawostronny niedowład z dodatnim objawem Babińskiego po tej stronie, okulistycznie bez objawów wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego na dnie oczu. Badanie krwi obwodowej wykazało nieznacznie podwyższoną leukocytozę (11,74 G/l) z wybitnym odmłodzeniem obrazu krwinek białych (mielocyty 2%, metamielocyty 6%, pałeczkowate 10%), wysokie stężenie białka C-reaktywnego (23,9 mg/dl), zaburzenia jonowe (hiponatremia i hipochloremia), hipoglikemię, znacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz (AST 692 IU/l, ALT 365 IU/l), podwyższone stężenie mocznika (89 mg/dl) i nasilone zaburzenia koagulologiczne (czas kaolinowo-kefalinowy 76,87 s., wskaźnik protrombinowy 44,20%, fibrynogen 6,51 g/l, płytki 52 G/l).

Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego choroby i wykonanych badań diagnostycznych potwierdzono rozpoznanie posocznicy w przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Ponadto stwierdzono wielonarządowe zmiany zapalne pod postacią zapalenia płuc, zapalenia wątroby, ostrej biegunki oraz wtórnej niedokrwistości. Przez pierwszy tydzień hospitalizacji stan ogólny dziecka ciężki, stosowano wielokierunkowe leczenie: szerokowidmową antybiotykoterapię (początkowo Ceftraksone z Biodacyną, a po 2 dobach Cefazidime i Ampicillin według antybiogramu), leki przeciwobrzękowe (20% Mannitol, Dexaven, Furosemid), przeciwdrgawkowe (Luminal) oraz stałe dożylnie wlewy roztworów glukozy i 10% aminokwasów. W pierwszej dobie leczenia, ze względu na znaczne zaburzenia krzepnięcia krwi, 2-krotnie przetoczono osocze antyhefalinowe, a w 3 dobie z powodu gwałtownego pogarszania się parametrów obrazu czerwonych krwinek (Er 2,80 T/l, Hb 7,9 g/dl, Ht 23,2%) - koncentrat krwinek czerwonych, zgodnych grupowo. Ponadto, w leczeniu stosowano dożylnie wlewy immunoglobulin (Intraglobin). Od II tygodnia hospitalizacji stan ogólny dziewczynki stopniowo poprawiał się, ustąpiły zaburzenia świadomości, choć nadal była płaczliwa i drażliwa, zaczęła mówić pojedyncze słowa, chętnie przyjmowała doustnie płyny. Stwierdzono ustępowanie obrzęków twarzy i kończyn, nie obserwowano duszności, nad płucami słyszalny szmer pęcherzykowy zaostrozony i nieliczne furczenia, utrzymywała się natomiast hepatomegalia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczne obniżenie aktywności aminotransferaz (AST 39 IU/l, ALT 60 IU/l), normalizację parametrów koagulologicznych i obniżenie wartości wskaźników zapalnych (białko C-reaktywne < 0,6 mg/dl). Badanie neurologiczne wykazało nieco zaznaczoną sztywność karku, obniżone napięcie mięśniowe oraz osłabione odruchy głębokie. W kontrolnym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, po 2 tygodniach leczenia, stwierdzono prawidłowe wartości cytozy (3 komórki/ml) i białka (18 mg/dl). Celowaną antybiotykoterapię Cefazidimem kontynuowano przez 18 dni, a Ampicilliną przez 14 dni.

Po 3 tygodniach hospitalizacji stan ogólny dziecka oceniono jako dobry, dziewczynka w pełnym kontakcie, zainteresowana otoczeniem, samodzielnie siadała i stała w łóżeczku, z odchyłem w badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznacznie powiększoną wątrobę przy prawidłowych wartościach aminotransferaz. Kolejne badanie neurologiczne, po zakończonym leczeniu, poza nieznacznie obniżonym napięciem mięśniowym nie wykazało odchyła od normy. Natomiast w badaniu EEG stwierdzono znacznego stopnia uogólnione zmiany o charakterze rozlanym, co przemawia za zajęciem procesem zapalnym również mózgu. Rozpoczęto rehabilitację, mającą na celu stymulację rozwoju psychoruchowego. W 23 dobie hospitalizacji dziewczynka została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

## DYSKUSJA

W większości krajów Europy tylko 10% zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych (zomr) spowodowana jest przez *Haemophilus influenzae*, z czego w 90% przypadków czynnikiem etiologicznym jest *Hib*. Śmiertelność z powodu zomr wywołanych przez ten rodzaj bakterii w krajach rozwiniętych wynosi około 5%, natomiast w krajach afrykańskich od 14 do 50% (1).

Według Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN, najczęstszym czynnikiem etiologicznym bakteryjnych zomr w Polsce w latach 1997-2002 była *Neisseria meningitidis* (36%), następnie *Haemophilus influenzae* (26%) i *Streptococcus pneumoniae* (23%). Wśród pozostałych 15% zakażeń dominowały *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Streptococcus agalactiae*. Prawie 80% wszystkich szczepów *Haemophilus influenzae* wyhodowano od dzieci do 5 roku życia. Ponad 90% szczepów wytwarzało otoczki i należało do serotypu b.

Na podstawie analizy retrospektywnej przeprowadzonej przez Patrzalka i wsp. stwierdzono, że również wcześniej, w latach 1977-1985, najczęstszym czynnikiem sprawczym ropnych zomr u dzieci (w wieku 2-15 lat) była *Neisseria meningitidis* (55,7%), drugim *Streptococcus pneumoniae* (33,5%). W tym okresie czasu, tylko w 1 przypadku wyhodowano *Haemophilus influenzae*, co stanowiło 0,6% wszystkich ropnych zomr. Analiza kolejnych lat 1988-1996 wykazała, że nadal dominującym czynnikiem sprawczym ropnych zomr były dwoinki *Neisseria meningitidis* (66,5%), a na drugim miejscu pałeczka *Haemophilus influenzae* (14,2%). W badanym okresie czasu wyraźnie obniżył się udział *Streptococcus pneumoniae* w strukturze zachorowań na ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Należy zauważyć, że mimo postępu w technice laboratoryjnej, odsetek potwierdzeń bakteriologicznych znacznie się obniżył, z 71% w latach 1977-1985 do 41% w latach 1988-1996. Wiązać to należy z nagminnym stosowaniem wczesnej antybiotykoterapii przy pierwszym wzroście temperatury ciała (8, 9).

Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u niemowląt i małych dzieci najczęściej są mało charakterystyczne, dlatego rozpoznawanie tej choroby może stwarzać trudności diagnostyczne. Wśród objawów podmiotowych dominują: brak łaknienia, wymioty, apatia i drażliwość, najczęstsze objawy przedmiotowe to: wysoka gorączka, tętniące ciemie, bezdech, drgawki i osutki krwotoczne. U dzieci w wieku 6-14 lat w 98% przypadków obserwuje się klasyczne objawy zomr, takie jak sztywność karku, ból głowy i światłowstręt, rzadziej objaw Kerniga i Brudzińskiego, natomiast u dzieci do 12 miesiąca życia obserwuje się je tylko u około 28% chorych (10, 11).

W przedstawionych w pracy przypadkach wspólnymi objawami zomr była wysoka gorączka i dyskretnie zaznaczona sztywność karku. Brak typowych objawów świadczących o zajęciu procesem zapalnym ośrodkowego układu nerwowego, takich jak wymioty, zaburzenia świadomości, drżenia czy drgawki, szczególnie utrudniły postawienie rozpoznania w pierwszym opisanym przypadku. Dlatego ostateczne rozpoznanie postawiono dopiero w 3 dobie choroby. Natomiast u drugiego dziecka, początek choroby był gwałtowny, a jej objawy tak charakterystyczne, że pozwoliło to na rozpoznanie ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych już w pierwszych godzinach hospitalizacji. Dla potwierdzenia rozpoznania konieczne jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i jego posiew. Ponadto u wszystkich dzieci z podejrzeniem ropnego zomr należy pobrać krew na posiew, wymaz z gardła, koagulogram, badania serologiczne, morfologię krwi, stężenie białka C-reaktywnego, elektrolity i badanie ogólne moczu (10, 12).

Charakterystycznymi dla ropnego zomr zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym są: wysoka cytoza z przewagą komórek wielojądrzastych, podwyższone stężenie białka i obniżone stężenie glukozy. Choć przewaga neutrofilów w płynie mózgowo-rdzeniowym przemawia zwykle za zakażeniem bakteryjnym, to należy pamiętać, że w infekcjach enterowirusowych początkowo również stwierdza się głównie neutrofile, które mogą dominować nawet przez cały okres choroby (10).

Nasilenie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym nie koreluje z ciężkością przebiegu choroby i możliwością wystąpienia powikłań. W opisanym przypadku cięższy przebieg zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z objawami uogólnionego zakażenia obserwowano u dziecka, u którego zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym były zdecydowanie mniej nasilone.

Identyfikacja drobnoustroju w płynie mózgowo-rdzeniowym ma duże znaczenie w planowaniu leczenia, profilaktyce i badaniach epidemiologicznych. Hodowla pałeczek *Haemophilus influenzae* z płynu mózgowo-rdzeniowego, krwi, płynu maziowego, wysięku opłucnej i płynu z ucha środkowego wymaga podłoża z agarem czekoladowym wzbogaconego czynnikiem X (hematyna) i czynnikiem V (koenzymy I i II). Wyniki hodowli zależą od rodzaju badanego materiału; posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi są wysoce specyficzne, ale mało czułe. Natomiast hodowle z płynu wysiękowego płuc są zarówno czułe, jak i specyficzne, ale stosunkowo rzadko wykonywane, a jeśli tak, to wyłącznie u dzieci hospitalizowanych (1).

Podanie antybiotyku prowadzi do szybkiego wyjałowienia płynu mózgowo-rdzeniowego, na przykład eliminacja meningokoków następuje w ciągu 2 godzin, a pneumokoków po co najmniej 4 godzinach antybiotykoterapii. Czas trwania antybiotykoterapii zależy od wyodrębnionego drobnoustroju. W przypadku *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* zaleca się 10-14 dni leczenia, w zakażeniu *Neisseria meningitidis* wystarczy 7-dniowy cykl antybiotykoterapii, natomiast zakażenie bakteriami Gram (-) wymaga co najmniej 3 tygodni antybiotykoterapii (10).

W leczeniu większości przypadków bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci po 3 miesiącu życia należy stosować cefalosporyny o szerokim spektrum działania (Cefotaksym lub Ceftriakson), ponieważ dobrze przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego i są skuteczne wobec *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Niemowlętom do 3 miesiąca życia należy dodatkowo podać Ampicillinę, która swoim spektrum obejmuje również *Listeria monocytogenes* (10, 12, 13).

W przedstawionych w pracy przypadkach ropnego zomr w leczeniu ostatecznie zastosowano cefalosporyny o szerokim spektrum działania, u pierwszego dziecka Ceftriakson, u drugiego Cefotazidim w połączeniu z Ampicilliną, uzyskując normalizację cytozy, białka i glukozy oraz wyjałowienie płynu mózgowo-rdzeniowego. Na uwagę zasługuje fakt, że wyhodowane u naszych pacjentów szczepy *Haemophilus influenzae* wykazywały wrażliwość na Ampicillinę. Dane z piśmiennictwa wskazują na coraz częstszą oporność szczepów *Haemophilus influenzae* na ten antybiotyk (w około 12,3% przypadków) (13, 14, 15).

Większość dzieci z ropnym zomr wymaga podania płynów dożylnych, co ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu SIADH (nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego). Częstość występowania SIADH w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych waha się od 4-88%. SIADH prowadzi do hyponatemii i zatrzymywania płynów, co może zwiększać ryzyko drgawek i nasilać obrzęk mózgu (10). Objawy zespołu SIADH obserwowaliśmy u drugiego z opisanych dzieci.

Glikokortykosteroidy działają przeciwzapalnie i zmniejszają uwalnianie różnych cytokin. Niemniej jednak nadal nie ustalono jednoznacznie, czy podawanie glikokortykosteroidów w ropnym zomr zmniejsza śmiertelność i ryzyko wystąpienia odległych powikłań neurologicznych. Istnieją obawy, że stosowanie glikokortykosteroidów w ropnym zomr może zmniejszać przenikanie antybiotyku do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jednakże w zakażeniu *Haemophilus influenzae* zalecane jest podawanie dexametasonu (10).

Powikłania po zomr są dość częste, mogą dotyczyć łagodnych ubytków słuchu, ale również mogą to być ciężkie zaburzenia neurologiczne i opóźnienie rozwoju psychoruchowego (1, 9, 16, 17). W obu przedstawionych przypadkach nie obserwowaliśmy trwałych powikłań. Zmiany w zapisie EEG stwierdzone u drugiego dziecka, w dalszym okresie obserwacji, uległy normalizacji.

Chorobom inwazyjnym wywołanym przez *Haemophilus influenzae* można skutecznie zapobiegać za pomocą szczepionki. Szczepionki zostały opracowane w latach 80-tych XX wieku i szybko wprowadzone do programów szczepień niektórych krajów (18, 19, 20).

Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko Hib w krajach rozwiniętych znacznie ograniczyło zapadalność na inwazyjne zakażenia o etiologii Hib, natomiast obserwuje się wzrost zakażeń inwazyjnych wywołanych przez szczepy bezotoczkowe (NTHi) i szczepy otoczkowe typu a, e i f. W niektórych krajach (Finlandia) osiągnięto niemal eliminację zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* (5, 18). W Polsce szczepienie Hib nie jest obowiązkowe. Zalecane jest natomiast dzieciom z rodzin wielodzietnych i dzieciom z domów dziecka.

W celu zapobiegania zakażeniom u osób z najbliższego otoczenia chorego na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Haemophilus influenzae* należy podać przez 4 dni rifampicynę w dawce 20 mg/kg m.c./dobę. Wszystkim nieszczepionym dzieciom w wieku 12-48 miesięcy zaleca się podanie jednej dawki szczepionki, natomiast dzieciom w wieku 2-11 miesięcy trzech dawek szczepionki.

## PODSUMOWANIE

*Haemophilus influenzae* flory nosogardła, może być również czynnikiem etiologicznym licznych chorób inwazyjnych, takich jak: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nagłośni, bakteriemia, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, oskrzeli, zatok czy



ucha środkowego. Spośród wymienionych zakażeń największy problem epidemiologiczny stanowi zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ze względu na ciężki przebieg choroby i wysoką śmiertelność.

Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u niemowląt i małych dzieci są mało charakterystyczne, co może być powodem trudności diagnostycznych.

Podstawowe znaczenie w planowaniu leczenia i profilaktyce ma identyfikacja drobnoustroju z płynu mózgowo-rdzeniowego.

W leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Haemophilus influenzae* największą skuteczność wykazują cefalosporyny o szerokim spektrum działania, ponieważ dobrze przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego i jednocześnie są skuteczne wobec innych drobnoustrojów.

Ciężki przebieg zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wysoka śmiertelność oraz niebezpieczeństwo wystąpienia poważnych powikłań neurologicznych wskazują na konieczność wprowadzenia szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* do programu szczepień w Polsce.

*J Kupś, T Woźniakowska-Gęsicka, A Sobańska*

#### HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTIONS IN CHILDREN

#### SUMMARY

*Haemophilus influenzae* is a gram-negative bacteria. The capsular form of this bacteria, mainly type b, is responsible for severe bacterial meningitis. In the study course of *Haemophilus influenzae* meningitis in two children was presented. In one of these children the clinical course of meningitis was particularly serious. The child was uncounscious, the generalized swellings, pneumonia, increase and damage of liver, diarrhoea, heavy anaemia as well as disorders of blood coagulation were observed. In second child the beginning of disease was not characteristic, what delayed the proper diagnosis. The duration of children treatment was from 16 to 18 days. The permanent damages of central nervous system were not observed in both childre

#### PIŚMIENNICTWO

1. Gałązka A. Choroby wywołane przez pałeczki *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). I. Epidemiologia i znaczenie zdrowotne chorób Hib. *Przeegl Pediatr* 1998; 28: 93-98.
2. Zasada AA. Molekularna charakterystyka czynników wirulencji *Haemophilus influenzae*. *Post Mikrobiol* 2003; 42: 23-38.
3. Szenborn L, Banyś D, Żarczyńska H, i in. Nosicielstwo *Haemophilus influenzae* b w jamie nosowo-gardłowej u małych dzieci. *Ped Pol* 1998; 73: 859-864.
4. Augustynowicz E, Szenborn L, Banyś D, i in. Problemy diagnostyczne przy identyfikacji szczepów *Haemophilus influenzae* kolonizujących jamę nosowo-gardłową dzieci. *Med Dośw Mikrobiol* 2005; 57: 29-37.
5. Wysocki J. Szczepienie przeciwko krztuścowi i *Haemophilus influenzae* typu b. *Medycyna Praktyczna – PEDIATRIA* 2004; 31: 95-104.
6. Augustynowicz E, Nowaczek A, Szenborn L, i in. Badania transmisji szczepów *Haemophilus influenzae* typu b krążących w populacji dzieci w przedszkolach i domach dziecka. *Med Dośw Mikrobiol* 2005; 57: 39-49.

7. Zieliński A, Kwon BC, Tomaszunas-Błaszczuk J, i in. Risk of Haemophilus influenzae type b meningitis in Polish children varies directly with number of siblings: possible implications for vaccination strategies. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 917-922.
8. Patrzalek M, Natwora-Gołabek B. Czynniki etiologiczne ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. Dwadzieścia lat obserwacji własnych. *Przeł Epidemiol* 1997; 51: 303-307.
9. Sidor K, Horwath A, Mikołajczyk W. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u dzieci w latach 1988-1997 w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 3 Akademii Medycznej w Warszawie. Analiza kliniczno-epidemiologiczna – część II. *Ped Pol* 2000; 75: 389-395.
10. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-620.
11. Szumińska-Napiątek E, Małecka I, Wysocki J. Ciężki przebieg zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanego pałeczką Haemophilus influenzae u dzieci. *Ped Pol* 2002; 77: 701-705.
12. Alistair GS. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków w nowym tysiącleciu. *Pediatrics po Dyplomie* 2004; 8: 75-83.
13. Ticca F, Catania S, Ranno O, i in. Haemophilus influenzae type b in meningitis: antibiotic resistance in pediatric patients. *Infec Med* 1997; 5: 96-99.
14. Chylak J, Cybulski Z, Tulecka T. Pałeczki z rodzaju Haemophilus u dzieci z nawracającymi zapaleniami górnych dróg oddechowych. *Przeł Epidemiol* 1995; 69: 23-28.
15. Senczuk K, Łopaciuk U, Dzierżanowska-Fangrat K, i in. Analiza wrażliwości Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis wyodrębnionych z materiałów klinicznych od dzieci z zakażeniami dróg oddechowych leczonych w IP-CZD w latach 1999-2002. *Ped Pol* 2003; 78: 173-181.
16. Konior R, Kruk W, Lelek B. Zmiany w etiologii i przebiegu noworodkowego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo – rdzeniowych w Polsce południowo – wschodniej w latach 1978 – 2001. *Ped Pol* 2004; 8: 604-609.
17. Loba-Jakubowska E, Frasunkiewicz J, Chlebna-Sokół D. Etiologia i przebieg kliniczny zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. *Przeł Epidemiol* 2003; 57: 613-618.
18. Gałązka A. Choroby wywołane przez pałeczki Haemophilus influenzae typu b (Hib). II. Zapobieganie chorobom Hib za pomocą polisacharydowej szczepionki skonjugowanej z nośnikiem białkowym. *Przeł Pedemiol* 1998; 28: 176-180.
19. Mrozińska M. Szczepionki monowalentne i skojarzone przeciwko Haemophilus influenzae typu b. *Klinika Pediatryczna* 2002; 10: 581 – 582.
20. Duszczyk EM. Program szczepień ochronnych – szczepienia obowiązkowe i zalecane w 2004 roku. *Klinika Pediatryczna* 2004; 12: 473-478.

Otrzymano: 3.07.2006 r.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Joanna Kupś  
Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”  
III Klinika Pediatrii  
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289  
tel. (42) 271 21 12  
e-mail: IIIKlinikaPed@pharmanet.com.pl