

КОМПЛИКАЦИЈЕ И СЕКВЕЛЕ БАКТЕРИЈСКОГ МЕНИНГИТИСА У ДЕЧЈЕМ УЗРАСТУ

Одаловић Д.¹, Чукаловић М.¹, Перић М.¹, Одаловић А.²

¹Дечја клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за микробиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

COMPLICATIONS AND SEQUELAE OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN

Одаловић Д.¹, Чукаловић М.¹, Перић М.¹, Одаловић А.²

¹Pediatric clinic, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute of Microbiology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Bacterial meningitis is an infectious disease, with potentially fatal outcome, where the main event reflects inflammation of soft meninges and associated phenomena on the other structures of the central nervous system. Despite the use of powerful antibiotics and other drugs and therapeutical measurements, the number of diseased, as well as the mortality from this serious disease, are not changed for years. The most common pathogens of bacterial meningitis in children age are *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis*. Other significant causes are *Streptococcus B*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, *Pseudomonas* and other Gram-negative bacteria. Our research included 120 children sufferin from bacterial meningitis. Out of the total number of treated children, the highest incidence was in age of infants (51,6%), and regarding to the gender structure, male were somewhat more frequent (54,6%). The most significant unfavorable factors for occurrence of sequalea were: younger age, the type of bacteria, bacterial concentration in cerebrospinal fluid, the time required for liquor sterilization, hypoglycorrhachia, focal neurological sings and convulsions. Complications could relate to the central nervous system or some other organic systems. Convulsions are the early complications of bacterial meningitis. Hearing impairment is often present with severe forms of bacterial meningitis with convulsions, prolonged febrile state and presence of hypoglycorrhachia. Epilepsy is rare, late sequelae, while hydrocephalus is more likely to occur in neonatal meningitis. Heavy neurological damage occurs in 5% of the children.

Keywords: bacterial; meningitis; complications; children

САЖЕТАК

Бактеријски менингитис је инфективна болест, са потенцијално смртним исходом, где су главне манифестације одраз упале меких мозданица и пратећих појава на другим структурама нервног система. Упркос примени моћних антибиотика и других лекова и терапијских мера, број оболелих, као и смртност од овог тешког обољења, већ годинама се не мења. Најчешћи узрочници бактеријског менингитиса у дечјем узрасту су *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. Остали значајни узрочници су *Streptococcus gr. B*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Pseudomonas* и друге грам-негативне бактерије. Наша су истраживања обухватила 120-оро деце оболела од бактеријског менингитиса. Од укупног броја лечене деце, највећа учесталост је била у узрасту одојчета (51,6%), а у односу на полну структуру нешто је учесталији мушки пол (54,2%). Најзначајнији неповољни фактори за појаву секвела су: млађи узраст деце, врста бактерије, концентрација бактерија у ликвору, време потребно за стерилизацију ликвора, хипогликорахија, фокални неуролошки знаци и конвулзије. Компликације се могу односити на нервни систем или неке друге органске системе. Конвулзије представљају рану компликацију бактеријског менингитиса. Оштећење слуха се чешће јавља код тешких облика бактеријског менингитиса, са конвулзијама, продуженом фебрилношћу и присуства хипогликорахије. Епилепсија је ретка касна секвела, док хидроцефалус се чешће јавља код неонаталног менингитиса. Тешка неуролошка оштећења се јављају код 5% деце.

Кључне речи: бактеријски; менингитис; компликације; деца

УВОД

Бактеријски менингитис је тешко инфективно обољење, изазвано различитим бактеријама, у току кога долази до стварања гнојног ексудата у субарахноидном простору. Клинички се испољава појавом менингеалних симптома и знакова.

Бактеријски менингитис је најчешћа болест детета, тако да приближно 70% оболелих припада узрасту до пет година. Упркос постојању ефективне антимикробне терапије, бактеријски менингитис, у узрасту новорођенчета и одојчета, је фулминантне еволуције те је

за повољан исход неопходна брза дијагноза и одговарајућа терапија.

Бројни истраживачи испитивали су патофизиолошке механизме који се догађају у менингитису, као и механизме одбране домаћина који су важни за почињање, ток и исход менингитиса(1). Специфичне патофизиолошке промене које доводе до оштећења мозга су резултат ослобађања бактеријских токсина и запаљенског одговора организма. Индуктор запаљенске реакције код грам позитивних бактерија су пептидогликани, а код грам негативних- ендотоксини(2). Реакција почиње ослобађањем цитокина из макрофага, моноцита и осталих ћелија (ендотелијалне, астроцити, микроглија). Примарни медијатори су тумор некрза фактор (ТНФ) и интерлеукин 1 (ИЛ-1). Остали важни цитокини су плазма-активирајући фактор (ПАФ), макрофагни инфламаторни протеини (МИП-1 и 2) и простагландини. Сложеним механизмима долази до оштећења хематоенцефалне баријере, вазоконстрикције, вазодилатације, поремећаја циркулације ликвора, а последице су možдани едем, кортикална некроза, интракранијална хипертензија и хидроцефалус. Смањенjem инфламаторног одговора (примена дексаметазона), одстрањенjem и неутрализацијом ендотоксина, ТНФ, ИЛ-1 или ПАФ, специфичним антителима, смањује се тежина испољавања менингитиса и неуролошких секвела (3).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу врсте и учесталост компликација и секвела код деце оболеле од бактеријског менингитиса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Ретроспективном анализом обухваћено је 120-оро деце у узрасту од једног месеца до треће године живота. Дијагноза бактеријског менингитиса постављана испитивања, а била је потврђена цитолошким, биохемијским и бактериолошким прегледом ликвора. Истовремено је урађена и анализа исхода код деце оболеле од бактеријског менингитиса.

РЕЗУЛТАТИ

У испитиваној групи пацијената било је 120-оро деце оболеле од бактеријског менингитиса, и сви анализирани болесници били су репрезентативни представници ове болести.

Анализа оболелих по узрасту показала је да се болест најчешће јавља у узрасту одојчета (51,6%), по-

Табела 1. - Учесталост оболелих према узрасту и полу.

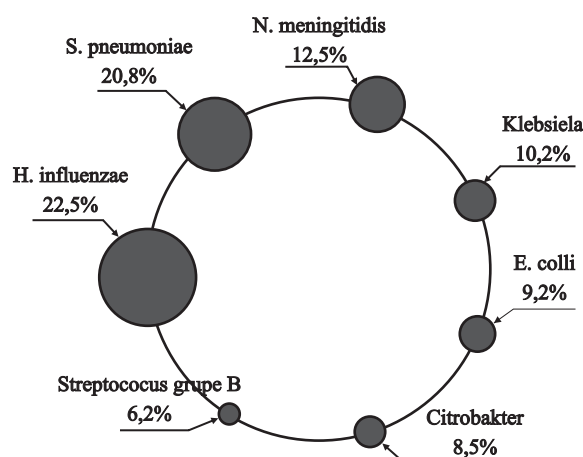
Узрастна групе	Мушки пол	Женски пол	Укупно
1-28 дана	14	12	26 (21,6%)
29 дана - 12 мес.	15	13	28 (23,3%)
13-24 мес.	18	16	34 (28,5%)
25-36 мес.	18	14	32 (26,6%)
Укупно	65	55	120 (100,0%)

том у узрасту малог детета (26,6%), док је најмањи број оболелих у узрасту новорођенчета (21,6%). У односу на полну структуру оболеле деце мушки пол нешто чешће оболева (54,2%).

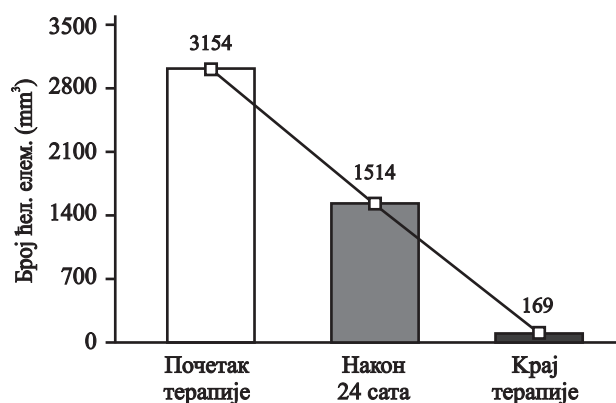
Добијени резултати потврђују чињеницу, да, што је дете млађе то је и осетљивије, па зато оболевају чешће новорођенчад и одојчад млађа од три месеца живота код којих је и клинички ток болести јако тежак. Наши резултати били су слични резултатима других аутора који су се бавили овим проблемом.

Етиологија бактеријског менингитиса

Етиолошки агенси који доводе до бактеријског менингитиса разликују се у одређеним географским подручјима, но упркос тим разликама, три најчешћа узрочника бактеријског менингитиса у дечјем узрасту су: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*.



Слика 1. - Етиологија бактеријских менингитиса.

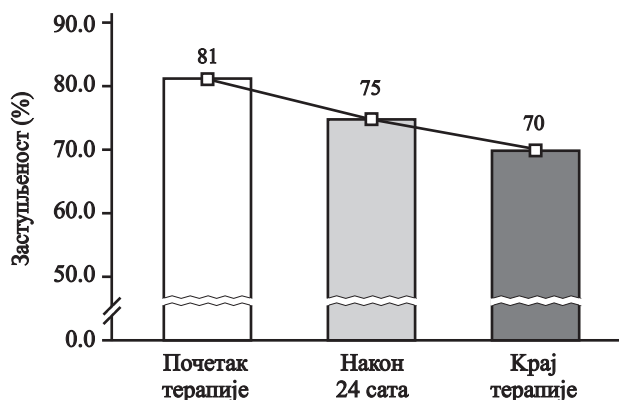


Графикон 1. - Број ћелијских елемената у mm³ ЦСТ.

Најчешће изоловани узрочници бактеријског менингитиса у нашој испитиваној групи болесника били су: у 22,5% *H. influenzae*, *S. pneumoniae* изолован код 20,8% оболелих, *N. meningitidis* у 12,5%, грам негативне ентералне бактерије изоловане су у 34,2% испитаника.

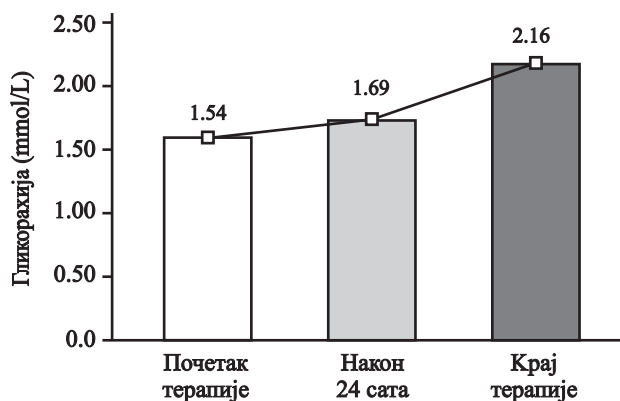
Најзначајнији налаз у цереброспиналној течности болесника на почетку болести је полиморфонуклеарна леукоцитоза.

Највећи број наших болесника имао је повећан број ћелијских елемената на почетку болести са преминацијом полиморфонуклеара (3154 ћел. елем.) који је уследио због нарушавања интегритета хематоенцефалне баријере. Већ после 24 часа од почетка антибиотске терапије долази до значајног пада броја ћелијских елемената у цереброспиналној течности, као и проценат полиморфонуклеара.



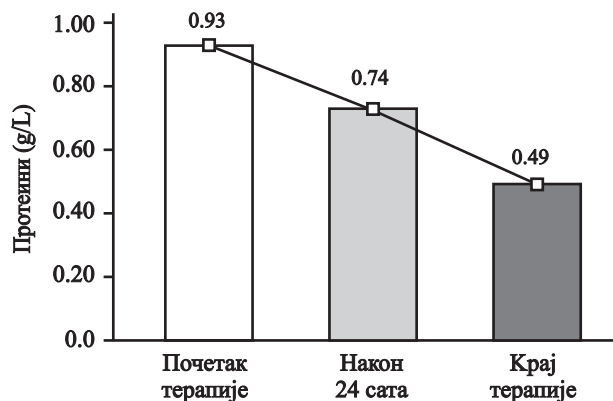
Графикон 2. - Заступљеност полиморфонуклеарних леукоцита у ЦСТ (%).

Најзначајнији налаз у цереброспиналној течности болесника је, углавном, полиморфонуклеарна леукоцитоза на почетку болести (81%). Након увођења антибиотске терапије запажа се значајни пад процента полиморфонуклеара у цереброспиналној течности, са тенденцијом пада која је значајна.



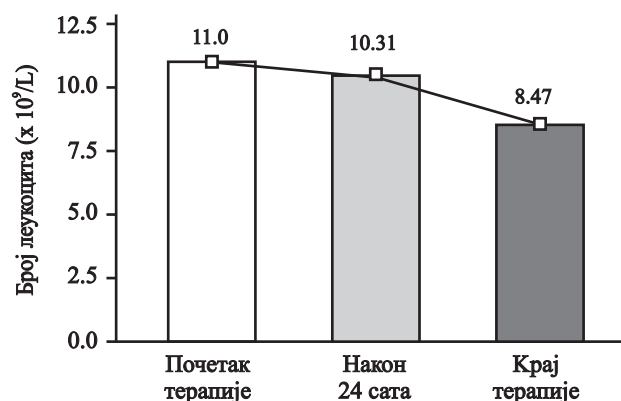
Графикон 3. - Вредности гликорахије (mmol/L)

Код свих наших болесника гликорахија је била снижена, тако да су просечне вредности при постављању дијагнозе биле у просеку 1,54 mmol/L. Након укључивања терапије постојала је тенденција пораста вредности гликорахије, али то не представља статистички значајан пораст просечних вредности ($p > 0,05$).

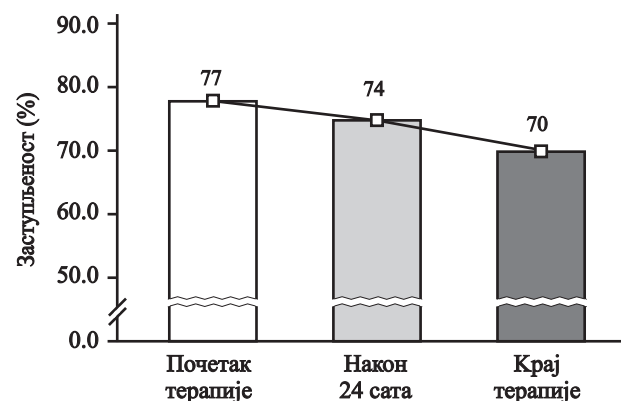


Графикон 4. - Вредности протеина у ЦСТ (g/L).

Вредности протеинорахије код наших болесника биле су повишене на пријему (0,93 g/l). Анализа протеинорахије показује високо статистички значајан пад на почетку и на крају болести ($p < 0,01$).



Графикон 5. - Број леукоцита у крви ($\times 10^9/L$).

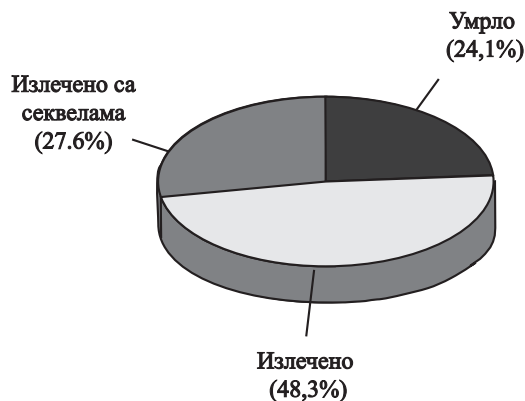


Графикон 6. - Заступљеност полиморфонуклеарних леукоцита у крви (%).

Анализиран је број леукоцита и проценат полиморфонуклеара у периферној крви. На почетку болести постојала је леукоцитоза са изразитим скретањем

у лево (11x10/l) са 77% полиморфонуклеара. Овакви резултати су очекивани и типични за посматране болести, а нашли и високо статистички значајне корелације између броја ћелијских елемената и процента полиморфонуклеара у цереброспиналној течности са бројем леукоцита и процентом полиморфонуклеара у периферној крви.

Исход болести је био повољан у 48,3% , умрло 24,1%, излечено са секвелама 27,6%.



Графикон 7. - Исход болести болесника са бактеријским менингитисом.

Мишљења смо да на исход бактеријског менингитиса у деце, поред бактеријског узрочника, његове вируленције, времена када се примени адекватна терапија, утиче и имунолошки статус детета. Прогнозу знатно погоршавају и претходна обољења или урођене малформације, нарочито централног нервног система.

Компликације и секвеле испитиване деце

Конвулзије као једна од раних компликација бактеријског менингитиса, код наших болесника су се јавиле у 38%. Манифестовале су се у току прва два дана болести а најкасније до краја прве недеље болести, као генерализоване или фокалне.

Хидроцефалус смо дијагностиковали у 9,1% оболелих, много чешће у неонаталном узрасту.

Епилептични напади су се јавили у 31% испитаника, углавном у оквиру већ постојећих неуролошких оштећења. У оквиру неуролошких секвела, којих је било 21%, најчешће су регистроване хеми парезе, моноплегије, церебрална парализа, парализе кранијалних нерава (најчешће III и VI), успорен ментални развој.

ДИСКУСИЈА

Бактеријски менингитис је значајан медицински проблем, јер упркос примени моћних антибиотских и других лекова и терапијских мера, број оболелих, као и смртност се већ годинама битно не мењају. Због тога је проучавање патогенезе бактеријског менингитиса последњих година било једно од најдинамичнијих подручја истраживања (4). Микроорганизми, или њихове компоненте, доводе до настанка инфламаторног одговора у субарахноидном простору. Комбинован са другим патолошким променама као што су промена динамике

ЦСТ, промена у метаболизму и цереброваскуларној ауторегулацији доводе до настанка тешког можданог едема, повећања интракранијалног притиска и редукције церебралног крвног протока. Као последица интеракције свих ових фактора, настаје структурално оштећење неурона праћено фокалним или дифузним можданим оштећењем (5).

Симптоми и знаци бактеријског менингитиса зависе од узраста детета, дужине трајања болести, присутне септикемије, као и инфламаторног одговора на специфични агенс. Уколико је дете млађе симптоми су неспецифичнији (температура, повраћање, поспаност) (6). Код одојчади је менингеални синдром често одсутан, а код већине оболелих велика фонтанела је напета. Почетак болести је обично постепен, са симптомима инфекције горњих респираторних путева, уз губитак апетита, муку и повраћање (7). Акутни бактеријски менингитис може да има фулминантни ток, са симптомима сепсе и шока. У фулминантним формама болести поремећај свести редовно настаје и уско је повезан са повишеним интракранијалним притиском. Рани поремећај свести и брз настанак поремећаја свести обично има лош прогностички значај, јер има већу смртност и чешће секвеле (8).

Фокални неуролошки налаз присутан при пријему болесника, указује на лош исход и корелира са трајним неуролошким секвелама и менталном ретардацијом.

У току бактеријског менингитиса могу настати различите компликације које могу отежати и продужити болест или оставити секвеле (9). Чешће настају ако се лечење не започне од самог почетка болести и ако није правилно спроведено, али могу настати и у адекватно леченог болесника. Оне су данас ређе него раније, али је веома важно на време их препознати и лечити (10).

Компликације се могу односити на нервни систем или на друге органске системе.

Конвулзије представљају рану компликацију акутног бактеријског менингитиса. Оне могу бити фокалне или генерализоване, а манифестују се у току прва два дана, а најкасније до краја прве недеље болести. Настају као последица захватања мозга запаљенским процесима, али и фебрилности, метаболичких поремећаја и других фактора (11).

Васкулитис је део патолошког комплекса бактеријског менингитиса. Због тромбоза вена, малих и већих артерија, настају кортикалне и субкортикалне некрозе. Васкулитис има највећу улогу у стварању субдуралне ефузије (12).

Субдуралне ефузије се најчешће јављају код хемофилусног менингитиса, са локализацијом изнад фронтотемпоралних региона. Велике ефузије су ретке, када је потребна евакуација. Већина ефузија има спонтану ресорпцију (13, 12).

Поремећаји неуролошких функција који настају у току бактеријског менингитиса највећим делом су проузроковани повећаним интракранијалним притиском. Настаје због поремећаја апсорпције ликвора (акутни хидроцефалус) или можданог едема (14). Интракранијални притисак је један од најважнијих фактора који доводе до настанка тешког можданог едема.

нијална хипертензија доводи до смањења мождане перфузије и можданог крвног протока. Симптоми који прате ову компликацију су поремећај свести, главобоља, повраћање, напета фонтанела - код одојчади (15). Застојна папила се ретко јавља.

У току бактеријског менингитиса могу настати локализована запаљенска обољења као што су церебритис и апсцес. Апсцес мозга се обично јавља на некротичном можданом ткиву, односно инфарктној регији. Суспектан је уколико се клинички знаци погоршавају упркос терапији, односно уколико се развијају знаци повећаног интракранијалног притиска као и фокални церебрални знаци. Апсцеси и хеморагични инфаркти у дечјем узрасту ређе се јављају (16).

Неадекватна секреција антидиуретског хормона се испољава хипонатремијском хиперхидрацијом и појавом едема.

Системске компликације су хематогене дисеминације бактерија (артритис, перикардитис, ендокардитис), ДИК, шок, анемија и тромбоцитопенија.

Секвеле: Општећење слуха се јавља код инфекције *S. пнеумоније* (30-40%), *X. инфлуенце* (10-20%) и *H. менингитидис* (5%). Општећење се јавља рано и опоравак је слаб. Општећење слуха се чешће јавља код тежих облика бактеријског менингитиса, са конвулзијама, продуженом фебрилношћу и присуства хипогликорахије. Учесталост се смањује уколико се примени дексаметазон пре или са првом дозом антибиотика. Процена слуха је неопходна пре отпуста деце (17).

Епилепсија је ретка касна секвела, чешће се јавља уколико постоји неуролошко општећење.

Поремећај циркулације цереброспиналне течности настаје због присуства гнојног ексудата у субарахноидном простору и може довести до настанка хидроцефалуса. Клинички се манифестује знацима повишеног интракранијалног притиска и повећањем обима главе. Хидроцефалус се чешће јавља код неонаталног менингитиса. Тешка неуролошка општећења се јављају код 5% деце у виду хеми/ квадриплегија, хиперактивност, ментална заосталост, слепило (18).

ЗАКЉУЧАК

Стопа преживљавања код бактеријског менингитиса је повећана применом адекватне антибиотске и супуративне терапије. Најзначајнији неповољни фактори за појаву секвела су: млађи узраст деце, врста бактерије, концентрација бактерија у ликвору, концентрација цитокина у крви и ликвору, време потребно за стерилизацију ликвора и хипогликорахија, фокални неуролошки знаци и конвулзије. Неуролошке секвеле имају 33% деце при отпуста из болнице, али се због опоравка деце број смањује на 11% после праћења од пет година. Зато је неопходно дуже праћење, рехабилитација и пружање психолошке подршке родитељима.

Смртност код бактеријског менингитиса у дечјем узрасту је 3-10%. Стопа морталитета: *S. пнеумоније* 7-10%; *H. менингитидис* 5%, али је проценат већи код фулминантне менингококне септикемије; *X. инфлуенце* 3%, а у сиромашним и у земљама у развоју до 20%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, et al.: Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors, *Ann Epidemiol*, 2004. Jan; 14(1): 44-8.
2. Scheld WM., Koedel U., Nathan B., et al: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury. *Infect Dis* 2002.; 186 (Suppl 2): S225-S233.
3. Johnson WB, Adedovin OT, Abdulkarim AA, Olanrewaju WI: Bacterial pathogens and outcome determinants of childhood pyogenic meningitis in LLorin, Nigeria. *J Med Med Sci*, 2001. Dec: 30(4): pp. 295-303.
4. Nigrovic LE., Kuppermann N., Macias CG. et al: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *Jama* 2007.; 297: pp. 52-60.
5. Ghais A., Armano R., Menten R., Mathot M., Zech F., Nassogne MC.: Meningitis with subdural empyem, *Eur J Pediatr*. 2009. Mar 6.
6. Sunakawa K., Ubukata K., Chiba N., Hasegawa K., Nonoyama M., Iwata S., Akita H., Sato Y.: Childhood bacterial meningitis; *Kansenshogaku Zasshi*. 2008. May; 82(3): 187-97.
7. Kaster-Rasmussen R., Korshin A., Meyer CN.: Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis; *J. Infect*. 2008. Dec; 57(6): pp. 449-54.
8. Kutz JW., Simon LM., Chennupati Sk, et al: Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otoralynol Head Neck Surg* 2006.; 132: pp. 941-945.
9. Odalović D., Mitić N.: Clinical-Morphological aspect of the bacterial meningitis in children. 8th International Congress on Infectious Diseases, Boston, Massachusetts, USA May 1998.: 184.
10. Odalović D. i sar.: Etiološki spektar bakterijskih meningitisa u odojčadi. *Dani mikrobiologa Jugoslavije*, Igalo, Herceg Novi, 29-30. Jun 1998.
11. Swartz MN: Bacterial meningitis-A view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004.; 351: str. 1826-1828.
12. Marjanović B., I sar.: Subduralna efuzija-česta komplikacija bakterijskog meningitisa u dece. *Srpski arhiv*, sv. 2-3, str. 151-163, 1975.
13. Mongelluzzo J., Mohamad Z., Ten Have TR., Shah SS.: Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis; *Jama* 2008. May 7; 299(17): pp. 2048-55.
14. Blazer S., Berant M., Alon U.: Bacterial meningitis: Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1983.; 80: pp. 386-387.
15. Kilpi T., Anttila M., Kallio MJ, et al: Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993.; 12: pp. 184-188.
16. McIntyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R et al: A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005.; 90: pp. 391-396.
17. Radetsky M.: Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: An analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992.; 11: pp. 694-698.
18. Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., et al: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004.; 351: pp. 1849-1859.