

*Lucjan Kępa, Wojciech Stolarz, Brygida Adamek*

## ROPNE ZAPALENIA OPON I MÓZGU LECZONE W I KLINICE CHOROÓB ZAKAŻNYCH ŚLĄSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W BYTOMIU W LATACH 1994-1995: OBSERWACJE WŁASNE

I Klinika Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu  
p.o. Kierownik Kliniki: dr n. med. *M. Karasińska*

*Przedstawiono analizę kliniczno-epidemiologiczną oraz powikłania i następstwa 43 przypadków ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu leczonych w I Klinice Chorób Zakaźnych w Bytomiu w latach 1994-1995.*

Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozostają nadal istotnym problemem współczesnej medycyny. Zapalenia opon i mózgu, szczególnie bakteryjne, są chorobami często bezpośrednio zagrażającymi życiu i wiążą się z licznymi powikłaniami i następstwami pochorobowymi. Wczesna diagnostyka i leczenie przyczynowe ma w tych przypadkach kluczowe znaczenie dla dalszych losów pacjenta. Jednak nawet spełnienie warunków szybkiej diagnostyki i natychmiastowego leczenia często nie pozwala na uniknięcie niekorzystnego przebiegu choroby i powstania trwałych pochorobowych następstw neurologicznych (2, 3, 5, 6, 15, 16, 17).

Celem pracy jest przedstawienie analizy kliniczno-epidemiologicznej, przebiegu, powikłań i następstw przypadków ropnych, bakteryjnych zapaleń ośrodkowego układu nerwowego leczonych w I Klinice Chorób Zakaźnych Śl. Ak. Med. w Bytomiu w latach 1994-1995.

### MATERIAŁ WŁASNY

W latach 1994-1995 w I Klinice Chorób Zakaźnych w Bytomiu hospitalizowano 267 chorych z rozpoznaniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym 43 pacjentów (16,1%) z ropnymi zapaleniami opon i mózgu. W grupie tej było 30 mężczyzn (69,8%) i 13 kobiet (30,2%). Najmłodszy chory miał 4 lata, najstarszy - 67, a średnia wieku wynosiła 41,5 lat.

## WYNIKI

Czynnik etiologiczny choroby ustalono w 15 przypadkach (34,9%); był nim: *Streptococcus pneumoniae* (9 przyp.), *Neisseria meningitidis* (4 przyp.), *Staphylococcus aureus* (2 przyp.). U 9 chorych czynnik sprawczy neuroinfekcji ustalono jedynie na podstawie oceny preparatu bezpośredniego płynu mózgowo-rdzeniowego (p.m.r.), posiewy płynu były jałowe. Tylko u 6 pacjentów uzyskano również dodatnie posiewy płynu, co pozwoliło na wykonanie antybiogramu. U 28 chorych (65,1%) nie udało się określić czynnika etiologicznego choroby. W 1994 r. etiologia ropnych zapaleń opon i mózgu została ustalona w 58,6% przypadków, natomiast w 1995 r. zaledwie u 19,2% chorych.

Do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego u 5 chorych (11,6%) doszło w przebiegu posocznicy bakteryjnej. U 5 pacjentów (11,6%) stwierdzono przebyte w przeszłości urazu głowy. W 4 przypadkach (9,3%) zapalenie opon i mózgu miało charakter usznopochodny. Wśród chorób towarzyszących bakteryjnemu zapaleniu OUN stwierdzano: przewlekłe schorzenia układu oddechowego (11 przyp.), stany chorobowe przewodu pokarmowego, przede wszystkim chorobę wrzodową (4 przyp.), przewlekłe schorzenia układu krążenia (2 przyp.) i cukrzycę (2 przyp.).

Przebieg choroby był bardzo ciężki i ciężki u 28 pacjentów (65,1%), a u pozostałych chorych – średnio-ciężki lub lekki. W 9 przypadkach (20,9%) w przebiegu choroby występowały objawy zagrażającej ostrej niewydolności oddechowej, co było wskazaniem do wykonania intubacji i/lub tracheotomii. U tych pacjentów stosowano następnie tlenoterapię bierną i/lub krótkotrwałą wentylację mechaniczną (oddech zastępczy lub wspomagany) przy pomocy respiratora. W 8 przypadkach stwierdzano objawy zagrażającego wstrząsu septycznego.

Bezpośrednio po postawieniu rozpoznania ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego rozpoczynano antybiotykoterapię i leczenie objawowe. W 38 przypadkach (88,4%) stosowano penicylinę krystaliczną i ampicylinę, u pozostałych 5 chorych od początku terapii podawano cefalosporyny III-generacji. Leczenie penicyliną i ampicyliną okazało się skuteczne w 30 przypadkach (69,8%), co przejawiało się poprawą stanu ogólnego i ustępowaniem zmian zapalnych w p.m.r. U 8 chorych (18,6%) brak poprawy klinicznej i utrzymujące się zmiany zapalne w płynie powodowały konieczność zmiany antybiotykoterapii; w takich przypadkach stosowano karbenicylinę i biodacynę lub cefalosporyny III-generacji. W 6 przypadkach możliwe było prowadzenie celowanej antybiotykoterapii przy pomocy antybiogramu; stanowiło to zaledwie około 14% ogółu chorych. U wszystkich pacjentów prowadzono jednocześnie pełne leczenie objawowe w oparciu o aktualny stan kliniczny, wykonywano zabiegi pielęgnacyjne i rehabilitacyjne.

W 7 przypadkach (16,3%) w leczeniu, obok antybiotyków i środków objawowych, stosowano kortykosteroidy (dexaven). Zasadniczymi wskazaniami do kortykoterapii były: wyraźne objawy zapalenia mózgu oraz objawy zagrażającego wstrząsu septycznego. Podawanie dexawenu rozpoczynano w 1. lub w 2. dobie hospitalizacji. W grupie chorych otrzymujących kortykosteroidy stwierdzono: 2 zgony, 1 powikłanie w postaci ropnia mózgu; 4 osoby zostały wyleczone.

Średni czas hospitalizacji pacjentów wynosił 30,8 dni; najkrótszy – 1, a najdłuższy – 118 dni.

Całkowite wyleczenie uzyskano u 30 chorych (69,8%). Zmarło 8 pacjentów (18,6%). Obserwowano występowanie powikłań w przebiegu choroby, były to: ropień mózgu i ropniak wewnątrzczaszkowy (1 przyp. zakończony zgonem) i przetrwały udar niedokrwieny mózgu (1 przyp.). Wśród trwałych następstw po przebytym ropnym zapaleniu opon i mózgu stwierdzano: głuchotę lub znacznego stopnia upośledzenie słuchu (2 przyp.), niedowład połowiczny jednostronny (2 przyp.) oraz zespół deliryczny somatogeny (1 przyp.). Ogółem trwale następstwa pochorobowe wystąpiły u 5 chorych (11,6%).

## OMÓWIENIE

Bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego stanowią nadal poważne zagrożenie życia i wiążą się z ryzykiem trwałych neurologicznych następstw pochorobowych. W ostatnich latach obserwuje się tendencję do wzrostu liczby ropnych zakażeń OUN o ciężkim i nietypowym przebiegu. Pomimo nowoczesnej antybiotykoterapii i postępów intensywnej opieki medycznej przebieg i następstwa ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu mogą być trudne do przewidzenia (3, 5, 8, 15, 16, 17).

Czynniki etiologiczne bakteryjnych zapaleń opon i mózgu zmieniają się w zależności od wieku chorego. U starszych dzieci i dorosłych najczęstszymi przyczynami ropnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego są: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* typ b. W krajach, w których wykonywane są szczepienia ochronne przeciwko *H. influenzae*, częstość zakażeń OUN wywoływanych przez te bakterie zmniejszyła się radykalnie. Wobec trudności izolacji *H. influenzae* z p.m.r. wielu autorów uważa za niemożliwe ustalenie rzeczywistej częstości zapaleń opon i mózgu o tej etiologii w niektórych krajach. W ostatnich latach podkreślany jest fakt częstego rozpoznawania ropnego zapalenia opon i mózgu bez określania czynników etiologicznych; ma to wynikać z rozpoczynania leczenia przeciwbakteryjnego w warunkach ambulatoryjnych, przed wykonaniem badania płynu mózgowo-rdzeniowego (4, 8, 9, 14, 21).

Wśród chorych leczonych w naszej Klinice w 1994 r. etiologia ropnych zapaleń opon i mózgu została ustalona w ponad 58% przypadków, natomiast w 1995 r. – zaledwie w około 19%. Z płynu mózgowo-rdzeniowego izolowano najczęściej *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, w pojedynczych przypadkach *Staphylococcus aureus*. Należy podkreślić, że posiewy p.m.r. były pozytywne w 6 przypadkach. Stwierdziliśmy jednocześnie, że w 1995 r. większa liczba chorych była leczona antybiotykami przed przyjęciem do Kliniki i ustaleniem ostatecznego rozpoznania, a wielu chorych zostało przeniesionych z innych ośrodków, w których nie wykonywano badań bakteriologicznych p.m.r. przed rozpoczęciem antybiotykoterapii.

Jako kryteria ciężkości przebiegu ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu wyróżnia się: obecność zaburzeń świadomości, znaczne odchylenia od wartości prawidłowych parametrów p.m.r. (pleocytoza wielojądrzasta, białko, kwas mlekowy, glukoza), utrzymywanie się zmian zapalnych w p.m.r. powyżej 30 dni, obecność objawów posocznicy bakteryjnej i zajęcia innych narządów równocześnie z OUN oraz zagrażającą niewydolność oddechową i/lub krążeniową (8, 15, 17, 18, 21).

W oparciu o podobne kryteria przeważająca większość naszych chorych została zaliczona do grupy charakteryzującej się ciężkim stanem klinicznym i bardzo ciężkim lub ciężkim przebiegiem choroby (z występowaniem objawów bezpośredniego zagrożenia życia). Około 21% pacjentów wymagało intubacji i/lub tracheotomii oraz stosowania wentylacji mechanicznej. Na przebieg kliniczny zapalenia opon i mózgu wpływały także schorzenia towarzyszące, które występowały u 19 chorych (44,2%).

Leczenie bakteryjnych zapaleń opon i mózgu obejmuje antybiotykoterapię, leczenie objawowe wynikające ze stanu klinicznego chorego, zabiegi pielęgnacyjne oraz wczesne postępowanie rehabilitacyjne. Ostatnio coraz częściej pojawiają się doniesienia o występowaniu w USA i w krajach Europy Zachodniej szczepów pneumokokowych opornych na penicyliny. Wobec tego zjawiska niektórzy autorzy zalecają stosowanie cefalosporyn III-generacji jako antybiotyków tzw. pierwszego rzutu w leczeniu bakteryjnych zakażeń OUN o początkowo nieustalonej etiologii (1, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 20, 22).

W naszym materiale klinicznym leczenie ropnych zapaleń opon i mózgu rozpoczynano podawaniem penicyliny krystalicznej i ampicyliny, jedynie w najcięższych przypadkach od początku hospitalizacji stosowano cefalosporyny III-generacji. W razie braku efektów terapeutycznych po 2–3 dniach stosowania penicyliny i ampicyliny lub po określeniu antybiogramu, zastępowano te antybiotyki innymi o szerszym spektrum działania lub rozpoczynano antybiotykoterapię celowaną. Przyjęta przez nas strategia leczenia przeciwbakteryjnego wynika z wieloletnich doświadczeń wskazujących na wrażliwość typowych czynników etiologicznych ropnych zapaleń opon i mózgu na penicyliny. Wśród naszych chorych nie stwierdziliśmy żadnego przypadku oporności izolowanych pneumokoków na penicyliny. Pewne znaczenie w doborze antybiotyków stosowanych w empirycznym leczeniu bakteryjnych zakażeń OUN mają także względy ekonomiczne.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się problemowi tzw. leczenia wspomagającego antybiotykoterapię w ropnych, bakteryjnych zapaleniach ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie takie ma oddziaływać na poszczególne etapy patofizjologii bakteryjnego zakażenia opon i mózgu. Jego zadaniem jest modulowanie, zmniejszanie odpowiedzi zapalnej organizmu gospodarza-chorego wywołanej pojawieniem się bakterii w przestrzeniach oponowych (przestrzeni podpajęczynówkowej). Wykazano bowiem, że nadmiernie nasilona odpowiedź zapalna w obrębie OUN może zapoczątkować szereg zmian patofizjologicznych przebiegających w sposób kaskadowy i prowadzących do uszkodzeń tkanki nerwowej, często nieodwracalnych. Do środków mogących mieć znaczenie jako leki wspomagające w leczeniu neuroinfekcji o etiologii bakteryjnej zalicza się: kortykosteroidy, niesterydowe leki przeciwzapalne, pentoksyfilinę, przeciwciała monoklonalne antyleukocytarne receptora CD18, związki będące swoistymi antagonistami cytokin i inne. Najwięcej uwagi poświęcono kortykosteroidom. Stwierdzono, że deksametazon (DXM, dexaven) zmniejsza śmiertelność i częstość trwałych neurologicznych następstw pochorobowych (m.in. uszkodzenie słuchu) u dzieci z zapaleniami opon i mózgu o etiologii *H. influenzae* typ b i *Str. pneumoniae*. Warunkiem skuteczności kortykoterapii jako terapii wspomagającej jest zastosowanie pierwszej dawki dexavenu przed pierwszą dawką antybiotyku; zalecana dawka dexavenu wynosi 0,15 mg/kg wagi ciała dożylnie co 6 h przez 4 dni. Jednakże wyniki badań skuteczności kortykosteroidów jako leczenia wspomagającego w bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu u dorosłych nie są tak jednoznaczne. Większość autorów uważa, że decyzja o zastosowaniu

kortykosteroidów w ropnym, bakteryjnym zapaleniu opon i mózgu powinna być uzależniona od konkretnego przypadku chorobowego. Inne wyżej wymienione środki, mogące być potencjalnie użyteczne w leczeniu wspomagającym bakteryjne zakażenia OUN, są przedmiotem wielu badań laboratoryjnych i trudno w chwili obecnej ocenić ich przydatność w klinice (5, 6, 7, 11).

W naszym materiale klinicznym kortykosteroidy stosowano ogółem w 7 przypadkach (ok. 16% chorych) bakteryjnych zapaleń opon i mózgu. Wśród tych chorych stwierdzono 2 zgony, 1 powikłanie (ropień mózgu), a 4 przypadki zakończyły się wyleczeniem. Stosowanie dexavenu u tych pacjentów nie spełniało kryterium wymaganego dla leczenia wspomagającego bakteryjnych zakażeń OUN, a liczba chorych była niewielka, dlatego też trudno ocenić efekty tego postępowania jako terapii pomocniczej we współczesnym jej rozumieniu.

Powikłania i następstwa bakteryjnych zapaleń ośrodkowego układu nerwowego dzieli się na:

- ostre - obrzęk mózgu, nadciśnienie śródczaszkowe (prowadzące do wgłobienia, redukcji ciśnienia perfuzji mózgowej i urazu niedokrwiennego), drgawki miejscowe i uogólnione, zespół nieodpowiedniego wydzielania hormonu antydiuretycznego, zapalenie wysięłki komór;
- pośrednie - wysięk podtwardówkowy, ropień pod- lub nadtwardówkowy, ropień mózgu, wodogłowie;
- długotrwałe - porażenie nerwów czaszkowych (n. VIII - głuchota, n. II, n. III, rzadziej nn. VII, IV, VI), zaburzenia funkcji poznawczych, trudności behawioralne, ataksja, porażenia i niedowłady, padaczka i inne stany drgawkowe, afazja sensoryczno-motoryczna (7, 12, 15, 16).

Wśród naszych chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu śmiertelność wyniosła ponad 18%, natomiast trwale następstwa pochorobowe stwierdzono u ponad 11% pacjentów. W przebiegu choroby obserwowano także powikłania w postaci powstania ropnia mózgu i ropniaka wewnątrzczaszkowego oraz przetrwałego udaru niedokrwiennego mózgu.

Pomimo stosowania nowoczesnych metod leczenia śmiertelność oraz częstość powikłań i następstw pochorobowych bakteryjnych zakażeń OUN od dłuższego czasu utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie. Według niektórych autorów poprawę rokowania, zmniejszenie śmiertelności i częstości trwałych następstw pochorobowych w bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu należy wiązać z rozwojem i zastosowaniem nowych metod tzw. leczenia wspomagającego klasyczną terapię tych chorób (5, 7, 11, 13, 15, 17, 19).

## WNIOSKI

1. Bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu stanowią nadal bezpośrednie zagrożenie życia i wiążą się z występowaniem trwałych neurologicznych następstw pochorobowych.

2. Rosnąca liczba przypadków bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego z negatywnymi wynikami badań bakteriologicznych uniemożliwia prowadzenie celowanej antybiotykoterapii.

3. Wyniki badań doświadczalnych i niektórych prób klinicznych sugerują, że poprawę efektów leczenia bakteryjnych zapaleń opon i mózgu w przyszłości może spowodować wdrożenie terapii wspomagającej klasyczne leczenie tych chorób.

L. Kępa, W. Stolarz, B. Adamek

PURULENT MENINGOENCEPHALITIS IN PATIENTS  
OF THE I CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES OF THE SILESIAN MEDICAL ACADEMY  
IN THE YEARS 1994-1995

SUMMARY

Among 267 patients with central nervous system infections, 43 patients (16,1%) suffered from purulent bacterial meningitis. An etiological agent was established in 15 cases (34,9%): *Str. pneumoniae* – 9 cases, *N. meningitidis* – 4 cases and *Staph. aureus* – 2 cases. Most patients had severe course of the disease; lethality was 18,6%, the recovery with subsequent sequelae was noted in 11,6% cases, and 69,8% cases fully recovered. In two patients brain abscess and intracranial empyema, and persistent cerebral ischaemia were found, one of these patients died. Frequent use of antibiotics before hospitalization reduces the possibility of establishing the etiological agent. Bacterial infections of the central nervous system are still danger diseases producing high lethality and subsequent neurological sequelae.

PIŚMIENNICTWO

1. Cabellos C., Viladrich P.F., Verdager R., Pallores R. i wsp.: Clin. Infect. Dis., 1995, 20, 1164.
- 2. Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., Miller S.I. i wsp.: N. Engl. J. Med., 1993, 328, 21.
- 3. Henry K., Crossley K.: Postgrad. Med., 1986, 80, 3, 59. – 4. Kielar D.: Mat. Nauk. XI Zjazdu P.T.E. i L.Ch.Z., Puławy 1988, 670. – 5. Lambert H.P.: J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1994, 57, 405.
- 6. Lipton J.D., Schafermeyer R.W.: Ann. Emerg. Med., 1993, 22, 1602. – 7. Lipton J.D., Schafermeyer R.W.: Ann. Emerg. Med., 1993, 22, 1616. – 8. Olejnik Z., Janeczko J., Strzelecki R., Przyjalkowski W. i wsp.: Przeg. Epid., 1991, 45, 4, 377. – 9. Olejnik Z., Lipowski D., Przyjalkowski W., Strzelecki R. i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1994, 49, 20–22, 459. – 10. Olejnik Z., Lipowski D., Przyjalkowski W., Strzelecki R. i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1994, 49, 20–22, 468.
11. Pecco P., Pavesio D., Peisino M.G.: Panminerva Med., 1991, 33, 185. – 12. Pfister H.W., Feiden W., Einhäupl K.M.: Arch. Neurol., 1993, 50, 575. – 13. Rotter K.: Mat. Nauk. XII Zjazdu P.T.E. i L. Ch. Z., Warszawa 1991, 160. – 14. Rudkowski Z., Szenborn L., Szychowska Z.: Ped. Pol., 1994, 69, 1, 7. – 15. Sagar S.M., McGuire D.: Infectious Diseases, w: Manual of Neurology, Diagnosis and Therapy, (red.: M.A. Samuels), Little Brown and Company, Boston, Toronto, London 1992, 127. – 16. Schlossberg D. (red.): Infections of the Nervous System, Springer Verlag, New York 1990. – 17. Shelton M.M., Marks W.A.: Neurol. Clin., 1990, 8, 3, 605. – 18. Szenborn L., Rudkowski Z.: Mat. Nauk. XIII Zjazdu P.T.E. i L.Ch.Z., Poznań 1994, 516. – 19. Tuomanen E.: Curr. Opin. Infect. Dis., 1990, 3, 596. – 20. Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L., Tebas P. i wsp.: Pediatr. Infect. Dis. J., 1994, 13, 281.
21. Wrodycki W., Kuydowicz J., Krakowiak M., Michowicz A.: Pol. Tyg. Lek., 1994, 49, 20–22, 462. – 22. Wrodycki W., Kuydowicz J., Krakowiak M., Michowicz M. i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1994, 49, 20–22, 472.