

*Maciej Michał Kowalik, Tomasz Smiatacz, Maria Hlebowicz, Robert Pajuro,
Nina Dziarmaga-Piasecka¹, Marta Gesing, Barbara Richter-Kowalik¹,
Barbara Zaborska¹, Hanna Trocha*

WYSTĘPOWANIE WYKRZEPIANIA ŚRÓDNACZYNIOWEGO W ROPNYM ZAPALENIU OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I WPLYW NA ŚMIERTELNOŚĆ U 118 PACJENTÓW

Klinika Chorób Zakaźnych, Instytut Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna w Gdańsku
Kierownik Kliniki: Hanna Trocha

¹Oddział Neuroinfekcji, Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku
Ordynator: Barbara Zaborska

Znajomość epidemiologii zespołu wykrzepiania śródnaczyiniowego, jego stopnia nasilenia i wpływu na śmiertelność są konieczne do oceny roli, jaką odgrywa ten zespół w patogenezie ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Prezentujemy analizę wyników liczby płytek, wskaźnika protrombiny, fibrynogenu, produktów degradacji fibryny i antytrombiny III u 118 pacjentów. Świadczą one o istotnej zależności między nasileniem zespołu wykrzepiania a śmiertelnością w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – śmiertelność, zespół wykrzepiania śródnaczyiniowego – epidemiologia, płytki krwi; wskaźnik protrombiny, produkty degradacji fibryny

Key words: purulent meningitis – mortality, disseminated intravascular coagulation – epidemiology, platelets, prothrombin ratio, fibrin degrading products

WSTĘP

Poszukiwanie metod poprawy rokowania w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (rzom) obejmuje m. in. coraz dokładniejsze poznanie różnych elementów patomechanizmu uszkodzenia mózgu, do którego dochodzi często w przebiegu tej choroby. Rozsiane wykrzepianie śródnaczyiniowe (DIC; *disseminated intravascular coagulation*) wydaje się stanowić istotny element tej patogenezy (M. Kowalik: „*Rola wykrzepiania śródnaczyiniowego w patomechanizmie uszkodzenia mózgu i wpływ na przebieg kliniczny w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych*”). Reakcja zapalna wywołana zakażeniem bakteryjnym prowadzi do zaburzeń autoregulacji mózgowego przepływu krwi oraz

niedotlenienia mózgu. DIC stanowi jeden z istotnych elementów tej reakcji zapalnej, jednak częstość występowania, stopień nasilenia i jego rzeczywisty wpływ na rokowanie w rzom był dotąd tylko sporadycznie przedmiotem badań. Występująca tu aktywacja kaskady krzepnięcia krwi przejawia się w badaniach laboratoryjnych szybkim spadkiem liczby płytek (PLT), fibrynogenu oraz białek kompleksu protrombiny, wzrostem produktów reakcji fibrynolizy (FDP – *fibrin degrading products*, tj. d-dimery) oraz spadkiem poziomu osoczowych inhibitorów reakcji krzepnięcia (tj. antytrombiny III, białek C i S) (1,2). Dlatego podjęto niniejsze badanie, którego celem było określenie: 1) częstości występowania ostrej małopłytkowości, 2) dynamiki zmian liczby płytek krwi i wybranych osoczowych parametrów hemostazy, 3) zależności między występowaniem zaburzeń krzepnięcia we wczesnym okresie rzom a śmiertelnością.

MATERIAŁ I METODY

Spośród 155 pacjentów leczonych z powodu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w Klinice Chorób Zakaźnych AMG (KChZ AMG) i Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym (WSZ) w Gdańsku, w latach 1993-2001, analizie poddano 118, 79 (67%) mężczyzn w wieku od 18 do 77 lat (średnia – 44) i 39 (33%) kobiet w wieku od 18 do 84 lat (średnia 50). Z analizy wyłączono 37 (24%) osób z innymi przyczynami rzom lub zespołu DIC i mało-/nadpłytkowości (zakażenie HIV – 2, rzom leczone ponad 5 dni przed przyjęciem do WSZ – 2, guz rdzenia kręgowego i zespół Froine'a – 2, rzom wtórne do procesu zapalnego w kościach czaszki – 1; choroby autoimmunologiczne, nowotwory krwi i inne, marskość wątroby, asplenia – 30). Dane z okresu 01.01.1993-31.12.1998r zebrano retrospektywnie, a z okresu 01.01.1998-31.12.2001 r. – prospektywnie, stosując standaryzowany formularz. W badaniu retrospektywnym zgromadzono dane o 78 pacjentach (66%), w badaniu prospektywnym o 40 (34%). Grupy te nie różniły się istotnie pod względem wybranych parametrów stanu klinicznego (GCS, APACHE III). Rejestrowano wszystkie oznaczenia liczby płytek oraz czasu protrombinowego, fibrynogenu, d-dimerów, antytrombiny III w okresie od pierwszych objawów choroby do 7 doby leczenia. *Ostrą małopłytkowość* (OMP) zdefiniowano jako: liczbę płytek krwi $\leq 150.000/\mu\text{L}$ lub spadek liczby płytek $\geq 100.000/\mu\text{L}/24$ godz. Liczbę $150.000/\mu\text{L}$ przyjęto arbitralnie po stwierdzeniu, że badana populacja pacjentów z rzom różni się rozkładem liczby PLT od wartości referencyjnych dla populacji zdrowej, a OR zgonu w grupie z liczbą PLT między 100 a $150 \text{ K}/\mu\text{L}$ jest ponad 4-krotnie wyższe od grupy z PLT między 200 a $300 \text{ K}/\mu\text{L}$.

Rozpoznanie ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ustalano na podstawie: 1) objawów klinicznych, 2) cech ropnego pmr w badaniu ogólnym, 3) wyników badań biochemicznych pmr i krwi oraz 4) badań mikrobiologicznych pmr. Z objawów klinicznych analizowano: a) objawy zespołu oponowego (ból głowy, nudności i/lub wymioty, dodatkowo objawy oponowe – sztywność karku, obj. Kerniga), b) zaburzenia świadomości, c) cechy infekcji poprzedzające lub towarzyszące wystąpieniu zespołu oponowego (gorączka). Uwzględniono następujące cechy ropnego pmr: pleocytoza > 1000 komórek/ μL i w rozmazie osadu pmr $\geq 80\%$ komórek wielojądrzastych. Z kryteriów biochemicznych brano pod uwagę: a) poziom glukozy w pmr $\leq 18 \text{ mg/dl}$ lub $\leq 20\%$ poziomu w surowicy, b) poziom białka $\geq 100 \text{ mg } \%$, c) w rozmazie krwi obwodowej leukocytoza $\geq 12.000 /\mu\text{L}$ lub $\leq 4.000 /\mu\text{L}$ lub w rozmazie krwi obwodowej $\geq 10 \%$ form pałeczkowatych lub młod-

szych form granulocytów obojętnochłonnych. Kryteria oceny mikrobiologicznej pmr obejmowały: a) dodatni wynik badania bezpośredniego (bakterioskopowego) pmr, b) dodatni wynik posiewu pmr, c) dodatni wynik testów lateksowych na obecność rozpuszczalnych antygenów wybranych bakterii w pmr: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis* ACYW-135, *Neisseria meningitidis B*/*Escherichia coli K*, *Streptococcus sp. gr. B*. Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych bez potwierdzonej obecności bakterii w pmr stwierdzono u 20 pacjentów, ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z potwierdzoną obecnością bakterii w pmr u 68 pacjentów, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (z potwierdzoną obecnością bakterii w pmr, ze zmianami zapalnymi w pmr, ale bez cech ropnego pmr) – u 31 pacjentów.

Etiologię zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ustalano w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych pmr i/lub krwi: badanie mikroskopowe preparatu bezpośredniego pmr, hodowlę bakteryjną pmr na podłożach wzbogaconych i namnażających, wyniki testów lateksowych na antygeny rozpuszczalne bakterii z pmr, wyniki testów lateksowych na antygeny rozpuszczalne bakterii z krwi. Obecność bakterii w pmr potwierdzono u 98/118 (83%) pacjentów, stosując następujące metody: sam posiew pmr – 29, posiew pmr + badanie bakterioskopowe pmr – 15, posiew pmr + antygeny rozpuszczalne w pmr – 16, posiew pmr + badanie mikroskopowe + antygeny rozpuszczalne – 15, samo badanie bakterioskopowe – 3, same antygeny rozpuszczalne – 16, badanie bakterioskopowe + antygeny rozpuszczalne – 4. U 20/118 (17%) pacjentów nie udało się potwierdzić obecności bakterii w pmr, pomimo spełnienia przyjętych kryteriów diagnostycznych rzom. Etiologię rzom ustalono w 101 przypadkach (86%) w oparciu o badania mikrobiologiczne pmr i/lub krwi. W 3 przypadkach ustalono etiologię w oparciu o badania bakteriologiczne krwi (posiew lub antygeny bakteryjne), w pozostałych 98 podstawą rozpoznania etiologicznego było badanie mikrobiologiczne pmr. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym był *Streptococcus pneumoniae* – 46 (39%), a następnie *Neisseria meningitidis* – 25 (21%), paciorkowce różnych grup serologicznych – 12 (10%), gronkowce – 7 (6%; w tym *Staphylococcus aureus* – 6 / 7), *Listeria monocytogenes* – 5 (4%), *Haemophilus influenzae* – 3, *Escherichia coli* – 3. U 17/118 (14%) badanych nie ustalono czynnika etiologicznego.

Stwierdzono następujące czynniki ryzyka sprzyjające wystąpieniu rzom: poprzedzające infekcje uszu, nosa i gardła – 43 (36%, w tym ostre lub przewlekłe zapalenie ucha środkowego – 19, ostra infekcja górnych dróg oddechowych – 22, ekstrakcja zęba – 1 i płynotok uszny – 1), alkohol – 30 (25%), uraz głowy – 17 (14%), stwierdzona szczelina złamania w kościach podstawy czaszki – 12 (10%), płynotok nosowy – 7 (6%), przebyte rzom – 8 (7%).

Płytki krwi oznaczano z próbki krwi pobieranej z żyły pacjenta do 2 ml próbki z EDTA. W ZDL WSZ, w analizowanym okresie czasu (od 01.01.1993 r. do 31.12.2001 r.), płytki krwi oznaczano metodą konduktometryczną, używając analizatorów hematologicznych: 1) SERONO-BAKER 9000 (Serono Diagnostics, Deventer, Holandia), 2) AVL 816 (AVL, USA) oraz 3) Sysmex K-4500 (SYSMEX, Japonia). Badania układu krzepnięcia wykonywano w Pracowni Koagulologii ZDL WSZ z próbki 3 ml krwi pobieranej na cytrynian. Czas protrombiny, czas kaolinowo-kefalinowy oraz fibrynogen oznaczano na koagulometrze COAG-A-MATE XM (ORGANON TEKNIKA N.V., Turnhout, Belgia). Czas protrombinowy oznaczano metodą Quicka, stosując odczynniki SIMPLASTIN EXCEL S (ORGANON TEKNIKA (OT) Corp., Durham, NC, USA). Z uzyskanych wartości oblicza-

no wskaźnik protrombiny oraz INR. Czas kaolinowo-kefalinowy oznaczano odczynnikami PLATELIN LS (OT, USA). Fibrynogen oznaczano metodą Clausa używając odczynników FIBRIQUICK (OT, USA). D-dimery oznaczano metodą ELFA (*enzyme linked fluorescent assay*) używając odczynników VIDAS®D-Dimer oraz VIDAS®D-Dimer New na analizatorze immunologicznym mini VIDAS (bio-Merieux, Firenze, Włochy). Aktywność antytrombiny III oznaczano ilościowo metodą kolorymetryczną z odczynnikami ANTITHROMBIN III (Boehringer Mannheim Systems, Niemcy) na analizatorze biochemicznym COBAS MIRA (Hoffmann – La Roche, Firenze, Szwajcaria).

Różnice między grupami o nie różniącej się istotnie wariancji oceniano testem parametrycznym dla średnich ANOVA (Analysis of Variances). Przy różniącej się wariancji użyto test χ^2 wg Mann-Whitney/Wilcoxon dla dwóch grup (test Kruskal-Wallisa). Różnice w częstości dla danych kategorycznych w dwóch grupach oceniano testem χ^2 na tabeli 2x2 obliczając iloraz szans (OR, odds ratio), lub testem χ^2 z rozszerzeniem Mantel'a, gdy grup było więcej niż dwie. Za istotne statystycznie uznawano wyniki, które przy 95% przedziale ufności wykazywały $p \leq 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem oprogramowania EPI-INFO 2002™, MICROSOFT-EXCELL 2000.

Na realizację pracy uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Projekt sfinansowano ze środków przyznanych w ramach pracy W-169/AMG.

WYNIKI

Najniższą liczbę PLT w pierwszym tygodniu leczenia rzom stwierdzano kolejno w 1. dobie u 87 pacjentów (74%), w 2. dobie u 14 (12%), w 3. dobie u 4 (3%), w 4. dobie u 5 (4%), w 5. dobie u 2 (2%), w 6. i 7. dobie odpowiednio u kolejnych 3 (2,5%). Najczęściej, bo u 89 % badanych chorych najniższą liczbę PLT stwierdzano w pierwszych 3 dobach.

Ostrą małopłytkowość (OMP) w pierwszych 7 dniach leczenia rzom obserwowano u 66/118 (56 %) pacjentów. U 61/66 (92 %) obserwowano ją w 1. dobie, a u 64/66 (97%) w ciągu pierwszych 3. dni. W 59/66 (89%) przypadków rozpoznanie OMP postawiono w oparciu o stwierdzenie liczby $PLT \leq 150.000/\mu L$, w 2 przypadkach (3%) w oparciu o spadek liczby $PLT \geq 100.000/\mu L$ /dobę, a w 5 przypadkach (8%) w oparciu o spełnienie obu kryteriów. Stratyfikując pacjentów według najniższej wartości PLT w pierwszych 3. dobach stwierdzono wyraźną, odwrotnie proporcjonalną zależność między liczbą PLT a śmiertelnością w zakresie do $300.000/\mu L$ ($\chi^2=7,007$; $p=0,008$). (tabela I) W grupie 6., z wyjściowo bardzo wysoka liczbą PLT, stwierdzano duże lub bardzo duże dobowe spadki liczby PLT a śmiertelność wynosiła 25 % i była porównywalna z grupą 2.

Spadek liczby PLT obliczano jako różnicę z dwóch oznaczeń liczby PLT różniących się czasem pobrania nie większym niż 24 godziny. Jeżeli w ciągu 24 godzin wykonano więcej niż dwa oznaczenia, różnicę obliczano między najwyższą i najniższą liczbą PLT. Zebrane dane pozwoliły na ustalenie dobowych spadków liczby PLT łącznie u 81/118 (69%) pacjentów. Największy spadek stwierdzano w pierwszych trzech dobach leczenia u 71/81 (88%). U 15/118 (12,7%) nie obserwowano spadku liczby PLT, a u 22/118 (18,7%) brak danych uniemożliwił ocenę. Stwierdzenie systematycznego spadku liczby PLT w kolejnych dobach w 1. tygodniu leczenia wiązało się ze zgonem lub trwałymi, poważnymi po-

Tabela I. Śmiertelność w zależności od najniższej liczby PLT w pierwszych 3. dniach leczenia u 118 pacjentów z rzom

Table I. Mortality in relation to lowest PLT-count on first 3. days of treatment in 118 patients with PM

Grupa	1.	2.	3.	4.	5.	6.
PLT [tyś/ μ L]	< 50	50 – 99	100 – 149	150 – 199	200 – 299	\geq 300
Liczba (%) pacjentów	9 (8%)	18 (15%)	35 (30%)	22 (19%)	26 (22%)	8 (7%)
Liczba zgonów	3	4	5	1	1	2
Śmiertelność [%] ¹⁾	33,3	22,2	14,3	4,5	3,8	25,0
OR	12,5	7,14	4,17	1,19	1,0	-

OR – odds ratio; iloraz szans w stosunku do grupy 5

¹⁾ test χ^2 dla trendu tylko dla grup 1 – 5: $\chi^2=7,007$, $p=0,00812$

wikłaniami neurologicznymi. W porównaniu do spadku liczby PLT wyrażonego w wartościach bezwzględnych większy wpływ na śmiertelność miała wartość procentowa spadku PLT. Stwierdzono proporcjonalną zależność między dobowym spadkiem PLT w pierwszych trzech dobach, a śmiertelnością ($\chi^2=8,89$; $p=0,02$) (Tabela II).

Tabela II. Śmiertelność w zależności od procentowego spadku liczby PLT w pierwszym tygodniu leczenia u 81 pacjentów z rzom.

Table II. Mortality in relation to PLT-decrease during first week of treatment in 81 patients with PM.

Grupa	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Spadek PLT/dobę	\geq 75%	50-74%	25-49%	15-24%	5-14%	< 5%
Liczba (%) pacjentów	2 (2%)	6 (7%)	16 (20%)	20 (25%)	27 (33%)	10 (12%)
Liczba zgonów	1	2	5	3	2	0
Śmiertelność [%] ¹⁾	50,0	33,3	31,3	15,0	7,4	0,0
OR	9,0	4,5	4,1	1,6	0,72	1,0

OR – odds ratio; iloraz szans

¹⁾ – test χ^2 dla trendu w grupach: $\chi^2=8,89$; $p=0,015$

Dla oceny zmian zachodzących w „ramieniu osoczym” układu krzepnięcia w pierwszym tygodniu leczenia rzom oznaczano: wskaźnik protrombinowy, fibrynogen, d-dimery, antytrombinę III. Przynajmniej jeden z podanych powyżej parametrów układu krzepnięcia w pierwszym tygodniu leczenia był oznaczony u 93/118 (79%) pacjentów. Badanie zawierające wyniki oznaczenia wszystkich wymienionych parametrów wykonano u 28/118 (24%) pacjentów.

Wskaźnik protrombinowy i INR w pierwszym tygodniu leczenia oznaczono u 89/118 pacjentów. Zmiany poziomu wskaźnika protrombiny i INR w kolejnych dobach wykazywały nieistotne wahania. Średnia dla pacjentów z dobrym wynikiem leczenia była wyższa od średniej w grupie z niepomyślnym wynikiem ($p=0,008$) (tab. III). Fibrynogen w pierwszym tygodniu choroby oznaczono u 60/118 (51%) chorych. Obserwowano nieznaczny

Tabela III. Wybrane parametry układu krzepnięcia w pierwszych 3. dobach leczenia w zależności od wyników leczenia u 118 pacjentów z rzom

Table III. Selected coagulation parameters on first 3. days of treatment in relation to outcome in 118 patients with PM

Parametry hemostazy	Wyniki leczenia		p
	wyleczeni (102)	zmarli (16)	
Min. liczba PLT [$10^3/\mu\text{L}$] średnia; \pm SD	(102) 173; \pm 94	(16) 130; \pm 101	ANOVA p=0,0937
Ostra małopłytkowość [%]	(50/102) 49,0	(12/16) 75,0	$\chi^2=3,74$; p=0,0530
% dobowy spadek PLT średnia; \pm SD	(58) 8,9; \pm 54,2	(14) 32,2; \pm 27,3	K-W p=0,0328
Wsk. protrombiny [%] średnia; \pm SD	(76) 89,0; \pm 13,4	(12) 74,4; \pm 20,5	ANOVA p=0,0082
INR średnia; \pm SD	(62) 1,17; \pm 0,26	(11) 1,68; \pm 0,98	K-W p=0,0061

- () – w nawiasach podano liczebność grup,
 K-W – test Kruskal-Wallisa,
 ANOVA – test Analysis of Variances,
 SD – standard deviation, odchylenie standardowe

wzrost wartości w drugiej dobie, a następnie trend spadkowy ze średniej 669 mg/dL w 2. dobie do 445 mg/dL w dobie 6. (K-W p=0,02).

Poziom d-dimerów w pierwszym tygodniu choroby oznaczono u 38/118 (32%). W pierwszych trzech dniach leczenia oznaczenia wykonano u 36 pacjentów. W pierwszych trzech dobach wartości d-dimerów były podwyższone u ok. 72%. U 7 pacjentów (19%) wartości mieściły się w zakresie 500-1000 ng/mL, u 10 (28%) w zakresie 1000-2000 ng/mL, u 6 (17%) w zakresie 2000-5000 ng/mL i u 3 (8%) wynosiły ponad 5000 mg/mL.

Antytrombinę III (AT III) w pierwszym tygodniu choroby oznaczono u 30/118 (25%). Poziom antytrombiny III w pierwszych dwóch/trzech dobach leczenia ulegał obniżeniu, a następnie wzrastał.

Stwierdzono zależność między niższymi wartościami wskaźnika protrombiny a niższymi wartościami liczby PLT. W grupach pacjentów z obniżoną liczbą PLT (1., 2. i 6. wg tab. I) obserwowano niższe wartości wskaźnika. Poziom fibrynogenu był nieznacznie niższy w grupie z najniższymi wartościami PLT. Najwyższe wartości d-dimerów obserwowano w grupie z najniższymi PLT. Niski poziom antytrombiny III korelował z niskimi poziomami PLT. Podobne analizy przeprowadzono w odniesieniu do grup pacjentów utworzonych według największego, procentowego spadku PLT w pierwszych 3. dobach. Wysoki dobowy procentowy spadek PLT korelował z niskimi wartościami wskaźnika protrombiny. W grupach z wysokim procentowym spadkiem PLT obserwowano także niższe wartości fibrynogenu. Nie stwierdzono wyraźnych zależności dla d-dimerów i antytrombiny III, co wynika prawdopodobnie z niewielkiej liczebności grup i bardzo wysokiego poziomów d-dimerów u pacjentów w grupach 4. i 6. (wg tab. II).

Zmarło 16/18 (14%) pacjentów. Dwóch pacjentów zmarło w 1. tygodniu leczenia, czterech po miesiącu. 22/118 (19%) pacjentów zakończyło leczenie w KChZ AMG / WSZ z trwałymi, poważnymi następstwami neurologicznymi. Były to najczęściej przetrwały stan ołpeiny, neurologiczne objawy ogniskowe, utrata słuchu oraz inne. W sumie poważne następstwa rzom, w tym zgon, wystąpiły u 32% pacjentów. Wiek pacjentów, którzy zmarli był nieco wyższy od tych którzy przeżyli. (52 vs 45 lat). W tabeli III przedstawiono główne zaburzenia parametrów układu krzepnięcia z pierwszych 3. dni leczenia w grupach wyleczonych i zmarłych. Parametrem różniącym istotnie grupy już w pierwszej dobie była częstość OMP – u wyleczonych 48%, u zmarłych 75% ($p=0,04$). Liczba PLT w 1. dobie, choć niższa u zmarłych, nie była istotnym czynnikiem ryzyka zgonu ($p=0,25$). Pacjenci, którzy zmarli różnili się istotnie od tych, którzy przeżyli procentowym, dobowym spadkiem liczby PLT, wskaźnikiem protrombiny, INR w pierwszych 3. dobach leczenia (Tab. III). Poziomy fibrynogenu, d-dimerów i antytrombiny III nie różniły się znamienne w obu grupach, co wynikało z dużej wariancji i niewielkiej liczebności próby.

DYSKUSJA

Celem pracy była ocena wpływu DIC wywołanego zakażeniem bakteryjnym na przebieg i rokowanie w rzom. W związku z tym z grupy badanej wykluczono 37 pacjentów, u których stwierdzono choroby indukujące zespół DIC lub wpływające na poziomy poszczególne czynniki krzepnięcia (np. marskość wątroby, hypersplenizm czy asplenia). U tych chorych obserwowano wyższą śmiertelność.

Stratyfikacja zespołu DIC jest trudna i wymaga kompleksowej diagnostyki laboratoryjnej zarówno hemostazy osoczowej, jak i płytkowej. W całej grupie 118 pacjentów komplet analizowanych danych uzyskano u 24% badanych chorych. Przyjęta przez nas podstawa stratyfikacji pacjentów na grupy w oparciu o liczbę PLT była podyktowana dostępnością metody oraz jej niskimi kosztami. Największe odchylenia wybranych osoczowych parametrów układu krzepnięcia obserwowano w grupach pacjentów z niską lub podwyższoną liczbą PLT. Najsilniej była wyrażona odwrotnie proporcjonalna zależność między liczbą PLT i poziomem d-dimerów. Wysoki procentowy dobowy spadek PLT, stwierdzany najczęściej w pierwszych 3. dobach, korelował z niższymi wartościami wskaźnika protrombiny i fibrynogenu. Obserwacje te potwierdzają, że pomimo złożoności diagnostyki DIC, dla wstępnej oceny ryzyka wystarczające może być oznaczenie liczby PLT i poziomu d-dimerów, ewentualnie wsk. protrombiny.

Do obniżenia liczby PLT w przebiegu rzom dochodzi często – najniższą liczbę PLT stwierdzano w 89% przypadków w pierwszych 3. dobach pierwszego tygodnia leczenia. Do spadku liczby PLT dochodzi w skutek ich aktywnego zużycia w procesie wykrzepiania śródnaczyniowego. Tempo spadku liczby PLT jest jednym z wykładników nasilenia zespołu DIC. Odpowiednia terapia przyczynowa powoduje szybkie zahamowanie spadku liczby PLT i począwszy od 2-3 doby rosnąca liczba PLT stanowi jeden ze wskaźników skuteczności leczenia i koreluje z poprawą stanu klinicznego.

Zespół DIC stanowi dobrze znany czynnik ryzyka w posocznicy (2,3). W publikacjach poświęconych rzom jest wymieniany jako element patogenezy (4,5). W ostatnich latach na zespół DIC jako czynnik ryzyka śmiertelności w rzom zwracali uwagę *Auburtin* i *Pfister*. Pierwszy stwierdził na materiale 80 pacjentów z rzom wywołanym przez *Streptococcus*

pneumoniae, że liczba PLT < 100.000/ μ L zwiększała istotnie ryzyko zgonu (OR = 32,7) (1). Pfister w analizie 86 pacjentów z rzom stwierdzał wystąpienie DIC u 8% pacjentów, jednak nie podaje zastosowanych kryteriów diagnostycznych DIC (6). Odsetek pacjentów z DIC w tej pracy odpowiada częstości występowania bardzo nasilonego DIC w niniejszej analizie (PLT < 50.000/ μ L, d-dimery > 5000 ng/ μ L), jednak podwyższone ryzyko zgonu w analizowanym materiale obserwowano również w grupach z wykładnikami mniej nasilonego DIC. Ryzyko zgonu korelowało ściśle ze stopniem nasilenia DIC mierzonego liczbą PLT lub spadkiem liczby PLT na dobę.

W zespole Waterhouse-Friderichsena, przebiegającym z *purpura fulminans* w zakażeniach meningokokowych, jednym z ważniejszych laboratoryjnych kryteriów diagnostycznych jest OMP (7). Wyniki analiz przedstawionego materiału, w którym najczęstszym czynnikiem etiologicznym rzom był *Streptococcus pneumoniae* (39%), oraz cytowane wyżej prace pokazują, że DIC występuje w przebiegu rzom wywołanego także tymi bakteriami oraz innymi gatunkami. Według naszej wiedzy, niniejsza publikacja jest pierwszą, która przedstawia wyniki leczenia w rzom w zależności od stopnia zaburzeń krzepnięcia i liczby PLT, potwierdzając jego znaczenie jako istotnego czynnika ryzyka zgonu.

W dobie rozwiniętych metod leczenia ostrych zaburzeń krzepnięcia, zastosowanie leków przeciwkrzepliwych w rzom mogłoby przynieść poprawę rokowania w tej ciężkiej chorobie.

WNIOSKI

1. W badanej grupie pacjentów z ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wykazano częste występowanie wykładników laboratoryjnych DIC, takich jak *ostra małopłytkowość* (56%) i wzrost poziomu produktów degradacji fibryny (72% pacjentów).

2. Ryzyko zgonu w analizowanej grupie chorych było silnie skorelowane ze stopniem nasilenia DIC w pierwszych 3. dobach leczenia.

3. Zespół wykrzepiania śródnaczyniowego stanowi istotny element patogenyzy ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, dlatego powinien być brany pod uwagę w ocenie rokowania i postępowaniu klinicznym w tej chorobie.

Podziękowania

Serdeczne podziękowania autorzy kierują do byłego ordynatora Oddziału Neuroinfekcji Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Gdańsku, pani dr med. Marii Dubickiej oraz pracowników Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego (obecnie Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy) w Gdańsku: dr med. Ireny Ruteckiej-Bonin, mgr Anny Romianowskiej, mgr Ewy Michalskiej, mgr Barbary Kasperowicz i mgr Elżbiety Prościewicz za życzliwą pomoc przy realizacji pracy.

*MM Kowalik, T Smiatacz, M Hlebowicz, R Pajuro, N Dziarmaga-Piasecka, M Gesing,
B Richter-Kowalik, B Zaborska, H Trocha*

OCCURRENCE OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN PURULENT
MENINGITIS AND INFLUENCE ON MORTALITY IN 118 PATIENTS

SUMMARY

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an important, but not satisfactory explained risk factor of death in purulent meningitis (PM). OBJECTIVE: Evaluation of: 1) acute thrombocytopenia (ATP) in patients with PM, 2) dynamics in changes of peripheral blood platelet (PLT) count and serum coagulation factors, 3) correlation between acute DIC and mortality in PM. METHODS: Analysis of ATP (platelets ≤ 150 K/ μ L and/or decrease in PLT ≥ 100 K/ μ L/24 hours) and prothrombin ratio, fibrinogen, d-dimmer and antithrombin III in survivors and nonsurvivors in 118 adult patients with PM. 37 further patients have been disclosed because of non-bacterial PM or chronic conditions predisposing to ATP or DIC. MAIN OBSERVATIONS: DIC defined as ATP occurred in 56 %, defined as elevated d-dimmer level in 72%. 16 (14%) patients died. RESULTS: Mortality correlated significantly with the lowest PLT count on first 3. days ($p=0,049$) and with PLT decline ($p=0,015$). Differences in survivors/nonsurvivors were observed in: ATP on 1. day 48% vs. 75% ($p<0,05$), daily PLT decline 9%/day vs. 32%/day ($p<0,05$), prothrombin ratio 89% vs. 74% ($p<0,05$) and INR 1,2 vs. 1,7 ($p<0,005$). CONCLUSION: DIC is an important risk factor in PM. Aggravated DIC do correlate significantly with higher risk of death.

PIŚMIENICTWO

1. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, i in. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:713-717.
2. Handin R. Disorders of Coagulation and Thrombosis. W Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. McGraw-Hill Co. Inc. 1998;736-743.
3. van Gorp E, Suharti C, ten Cate H, i in. Review: Infectious Diseases and Coagulation Disorders. *J Infect Dis* 1999;180:176-186.
4. Tunkel A, Scheld M. Acute Meningitis. W Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Wyd. 4; Churchill Livingstone; 1995;831-865.
5. Tunkel A, Wispelway B, Scheld M. Bacterial Meningitis: Recent Advances in Pathophysiology and Treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610-623.
6. Pfister H, Feiden W, Einhaeupl K. Spectrum of Complications During Bacterial Meningitis in Adults. Results of a Prospective Clinical Study. *Arch Neurol* 1993;50:575-581.
7. Van Deuren M, Neeleman C, Van't hek L, Van der Meer J. A normal platelet count at admission in acute meningococcal disease does not exclude a fulminant course. *Int Care Med* 1998;24:157-161.

Otrzymano: 3.11.2005 r.

Adres autora:

Dr n. med. Maciej Michał Kowalik,
Klinika Chorób Zakaźnych, Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
e-mail: mkowalik@amg.gda.pl