

Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego



Ministerstwo Zdrowia

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015"

Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego

Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne



Ministerstwo Zdrowia



www.antybiotyki.edu.pl



Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015".

Copyright 2011 by:

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht
Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz
Dr n. med. Alicja Kuch
Dr n. med. Witold Przyjałkowski
Dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Dr hab. n. med. Leszek Szenborn

Warszawa 2011

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

Uwaga!

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia. Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronach www.koroun.edu.pl, www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie pierwsze

Wydawca

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”.

Projekt okładki, łamanie:
Magdalena Borek

Druk: DRUKARNIA
Andrzej Ślaski
Chrzczany 36
96-500 Sochaczew
tel./fax 46 861 94 45
mail: kontakt@asprint.pl

Nakład 10 000 egz.

ISBN 978-83-932196-5-0

Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego

Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne

Rekomendacje zalecane przez: Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych

Dr hab. n. med. Andrzeja Horbana

Rekomendacje zalecane przez: Konsultanta Krajowego w dziedzinie
mikrobiologii lekarskiej

Prof. dr hab. n. med. Walerię Hryniewicz

Zespół autorów:

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht
Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej,
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr n. med. Alicja Kuch
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki
Bakteryjnych Zakażeń OUN,
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr n. med. Witold Przyjałkowski
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Wojewódzki Szpital Zakaźny, Warszawa

Dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki
Bakteryjnych Zakażeń OUN,
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr hab. n. med. Leszek Szenborn
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Warszawa, 2011

Spis treści:

1. Wprowadzenie	7
2. Charakterystyka głównych czynników etiologicznych zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)	8
2.1. <i>Neisseria meningitidis</i>	8
2.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
2.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	14
2.4. <i>Streptococcus agalactiae</i>	16
2.5. <i>Escherichia coli</i>	17
2.6. <i>Listeria monocytogenes</i>	17
3. Rozpoznawanie kliniczne bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR)	20
3.1. Etiologia BZOMR.....	20
3.2. Patogeneza BZOMR.....	21
3.3. Objawy ZOMR.....	21
4. Sepsa w wyniku zakażenia pozaszpitalnego	24
5. Ropień mózgu	25
6. Diagnostyka laboratoryjna	28
6.1. Zgłaszanie przypadku ZOMR do Inspekcji Sanitarnej	28
6.2. Materiał do badań w kierunku ZOMR i zasady jego pobierania	30
6.2.1. Zasady pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Punkcja lędźwiowa (PL).....	31
Wskazania do PL	
Przeciwwskazania do PL	
Powikłania po PL	
Analgezja, anestezja i sedacja do PL	
Wykonywanie PL	
Liczba i objętość pobieranych próbek PMR	
Transport PMR do laboratorium mikrobiologicznego	
Kontrolna punkcja lędźwiowa	
6.2.2. Zasady pobierania krwi.....	34
6.2.3. Zasady pobierania innych materiałów.....	35
Pobieranie wymazów z nosogardzieli od chorych z IChM	
Pobieranie materiału z wybroczyn na skórze	
Pobieranie materiałów <i>post mortem</i>	
Inne materiały diagnostyczne w ZOMR	
6.3. Badania analityczne materiałów klinicznych w ZOMR	36
6.3.1. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego.....	36
Ocena wyglądu PMR	
Badanie cytologiczne obejmujące określenie liczby komórek obecnych w PMR (cytoza) oraz ich identyfikację (cytogram)	

Badanie biochemiczne PMR	
Oznaczanie stężenia glukozy	
Oznaczanie stężenia białka	
Oznaczanie stężenia chlorków	
Oznaczanie stężenia mleczanu	
Połączenie wskaźników laboratoryjnych i klinicznych, jako metoda różnicowania bakteryjnego i wirusowego ZOMR	
Prawidłowy i zmieniony zapalnie PMR	
Czynniki wpływające na wyniki badania PMR	
6.3.2. Badanie ogólne krwi.....	39
Morfologia krwi	
Rozmaz krwi	
OB	
Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (CRP)	
Oznaczanie stężenia prokalcytoniny (PCT)	
6.4. Identyfikacja czynnika etiologicznego ZOMR.....	40
6.4.1. Badanie bakteriologiczne PMR.....	40
Zagęszczanie PMR	
Postępowanie z PMR	
Przygotowywanie preparatu mikroskopowego z PMR	
Barwienie metodą Grama	
Barwienie błękitem metylenowym wg Loefflera	
Bezpośrednie wykrywanie antygenów otoczkowych w PMR (i innych płynach ustrojowych)	
6.4.2. Posiew krwi	44
6.4.3. Posiew materiału pobranego z wybroczyn na skórze	45
6.4.4. Posiew wymazu z nosogardzieli od chorych z IChM.....	46
6.4.5. Posiew innych materiałów diagnostycznych w ZOMR.....	46
6.4.6. Badanie bakteriologiczne materiału pobranego <i>post mortem</i>	46
6.5. Postępowanie z drobnoustrojem tego samego gatunku izolowanym z różnych materiałów od tego samego pacjenta.....	47
6.6. Oznaczanie wrażliwości na antybiotyki.....	48
6.6.1. Oznaczanie wrażliwości na antybiotyki szczepów <i>N. meningitidis</i>	48
6.6.2. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów <i>S. pneumoniae</i>	49
6.6.3. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów <i>H. influenzae</i>	49
6.6.4. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów innych gatunków	51
6.7. Bezpośrednie wykrywanie DNA czynników etiologicznych w PMR i innych płynach ustrojowych	51
6.7.1. Zabezpieczenie materiału do reakcji PCR	51
Krew	
Surowica	
PMR	
Materiały kliniczne pobrane <i>post mortem</i>	
6.8. Metody typowania szczepów.....	52
6.8.1. Typowanie serologiczne	52
Specyficzne surowice	
Pełne typowanie serologiczne szczepów <i>N. meningitidis</i>	

Badanie pęcznienia otoczek	
Typowanie serologiczne z wykorzystaniem reakcji PCR	
Typowanie z wykorzystaniem testów lateksowych	
6.8.2. Metody genotypowe	53
Analiza polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych genomowego DNA z wykorzystaniem elektroforezy pulsacyjnej (PFGE)	
Multilocus sequence typing (MLST)	
Multilocus variable number tandem repeat analysis (VNTR)	
Sekwencjonowanie wybranych genów	
6.9. Bezpieczeństwo pracy i wyposażenie laboratorium mikrobiologicznego	55
6.10. Zasady przesyłania szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych do KOROUN	56
6.10.1. Transport szczepów do laboratorium referencyjnego.....	56
6.10.2. Przechowywanie szczepów do momentu wysłania do laboratorium referencyjnego.....	56
6.10.3. Transport materiałów klinicznych przeznaczonych do badań metodą PCR.....	56
7. Leczenie BZOMR	60
7.1. Leczenie przeciwbakteryjne ZOMR.....	60
7.2. Leczenie przeciwbakteryjne ropni mózgu	66
7.3. Leczenie wspomagające w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych	68
7.3.1. Terapia płynowa w BZOMR.....	68
7.3.2. Steroidoterapia w BZOMR	69
7.3.3. Immunoterapia w BZOMR	70
7.3.4. Ludzkie rekombinowane aktywowane białko C (rhAPC, drotrecogin alfa) w BZOMR.....	70
8. Profilaktyka bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego	71
8.1. Immunoprofilaktyka BZOMR	71
8.1.1. Immunoprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>H. influenzae</i> typu b.....	72
8.1.2. Immunoprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>S. pneumoniae</i>	73
Immunoprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>S. pneumoniae</i> u dzieci	
Immunoprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych	
8.1.3. Immunoprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>N. meningitidis</i>	75
8.2. Chemioprofilaktyka BZOMR	77
8.2.1. Chemioprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>N. meningitidis</i>	77
8.2.2. Chemioprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>H. influenzae</i>	79
8.2.3. Chemioprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez <i>S. pneumoniae</i>	79
9. Postępowanie w przypadku wystąpienia zakażenia/zakażeń meningokokowych.....	82
9.1. Definicja inwazyjnej choroby meningokokowej.....	82
9.2. Wystąpienie zakażenia meningokokowego	82
9.3. Izolacja chorego	83

1. Wprowadzenie

Ostre zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowi poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Oprócz bezpośredniego zagrożenia życia może prowadzić do trwałych następstw, wiążących się z ograniczeniem sprawności umysłowej i fizycznej. Dlatego w każdym przypadku podejrzenia zakażenia OUN konieczna jest natychmiastowa interwencja lekarza i w razie potwierdzenia wstępnego rozpoznania podjęcie szybkiego leczenia i hospitalizacja. Najczęstszą postacią zakażenia OUN jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR). Może być wywoływane przez wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty, jednak najpoważniejszym problemem epidemiologicznym i klinicznym są zakażenia bakteryjne ze względu na częstość ich występowania, ciężkość przebiegu i coraz bardziej ograniczone możliwości skutecznego leczenia z powodu narastającej oporności bakterii na antybiotyki. Z danych epidemiologicznych wynika, że ZOMR mimo rozwoju medycyny jest w dalszym ciągu jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u dzieci.

W okresie noworodkowym i wczesnym niemowlęcym w zakażeniach inwazyjnych tzn. rozwijających się w fizjologicznie jałowych miejscach organizmu, a więc także w OUN, dominują *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* i *Listeria monocytogenes*. Przebieg tych zakażeń jest ciężki, najczęściej związany z zakażeniem uogólnionym, a śmiertelność w tych przypadkach przekracza 50%. Po tym okresie dominują *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

Występowanie inwazyjnego zakażenia bakteryjnego jest na tyle częste, że lekarz pierwszego kontaktu powinien podejrzewać ten typ zakażenia u każdego pacjenta z szybko narastającą gorączką, pobudzeniem lub zaburzeniami świadomości. Rozpoznanie ZOMR u chorych w wieku powyżej 1-2 lat zwykle nie jest trudne, ponieważ choroba najczęściej przebiega gwałtownie, z wysoką gorączką, bólami głowy i charakterystycznym zespołem objawów oponowych. Objawy te mogą się szybko nasilać, prowadząc do zaburzeń świadomości, a w najcięższych przypadkach do śpiączki i zgonu. Natomiast u niemowląt rozpoznanie ZOMR może być trudne, ponieważ objawy są na ogół nietypowe (m.in. zaburzenia łaknienia i drgawki) i mogą sugerować inne schorzenia. Również początkowe rozpoznanie sepsy, niezależnie od wieku pacjenta, może być niezwykle trudne ze względu na brak charakterystycznych początkowych objawów i zachowaną świadomość pacjenta nawet w bardzo zaawansowanym stadium zakażenia.

Rzadziej mamy do czynienia z ropniem mózgu i infekcyjnym zakrzepowym zapaleniem żył łączących ognisko zakażenia w obrębie głowy z zatoką jamistą lub ropniakiem podtwardówkowym i nadtwardówkowym.

W każdym przypadku tak ciężkiego zakażenia, jakim jest ostre bakteryjne zakażenie OUN decydujące znaczenie rokownicze ma natychmiastowe wdrożenie skutecznego leczenia przeciwbakteryjnego. Z tego względu bardzo istotne jest precyzyjne rozpoznanie czynnika etiologicznego, ponieważ tylko wówczas możliwe jest prawidłowe i skuteczne leczenie przyczynowe, a także w przypadku niektórych BZOMR zapobieganie kolejnym zakażeniom w otoczeniu poprzez szczepienia lub profilaktyczne stosowanie antybiotyków (chemioprofilaktyka).

2. Charakterystyka głównych czynników etiologicznych zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

2.1. *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis, Gram-ujemna dwójka (meningokok, dwójka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) jest chorobotwórczym drobnoustrojem, wywołującym m.in. ciężkie zakażenia inwazyjne takie jak ZOMR i sepsa (posocznica), określane łącznie jako inwazyjna choroba meningokokowa (ICHM). *N. meningitidis* może również wywoływać inne krwiopochodne infekcje w fizjologicznie jałowych miejscach organizmu, takie jak ropne zapalenie stawów, zapalenie płuc, zapalenie osierdzia i wsierdzia, szpiku kostnego oraz zlokalizowane, takie jak zapalenie spojówek, ucha środkowego, gardła, zakażenia w obrębie układu moczowo-płciowego i miednicy małej. Bakteria ta wzbudza duży niepokój, ponieważ zakażenia mogą występować nie tylko w postaci zachorowań sporadycznych, endemicznych, hiperendemicznych, ale również epidemicznych i pandemicznych. Ze względu na różnice antygenowe wielocukrów otoczkowych szczepy *N. meningitidis* podzielono na 12 grup serologicznych: A, B, C, X, Y, Z, W-135, 29E, H, I, K i L, z których A, B, C, Y i W-135 odpowiadają za ponad 90% zakażeń na całym świecie. Dalszą klasyfikację meningokoków na typy i podtypy serologiczne przeprowadza się w oparciu o różnice antygenowe białek błony zewnętrznej (*ang.* outer membrane proteins – OMPs). To bardziej szczegółowe rozróżnienie może mieć istotne znaczenie w dochodzeniu epidemiologicznym.

Pod względem objawów klinicznych ZOMR wywoływane przez *N. meningitidis* zasadniczo nie różni się od innych bakteryjnych ZOMR. Częstym objawem sepsy meningokokowej, mogącym występować również w przypadku zakażeń innymi czynnikami etiologicznymi, jest wysypka krwotoczna, pojawiająca się u około 10-50% chorych. Niekiedy w postaci piorunującej choroby występują wylewy do nadnerczy (zespół Waterhouse-Friderichsena), będące niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Sepsa występująca bez jednoczesnego zajęcia OUN stanowi około 10% przypadków.

Źródło zakażenia. Wyłącznym źródłem zakażenia jest człowiek, zarówno chory jak i bezobjawowy nosiciel. Meningokoki kolonizują jamę nosowo-gardłową.

Transmisja. Meningokoki przenoszone są drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni z wydzieliną z górnych dróg oddechowych. Szerzenie się choroby meningokokowej odbywa się zazwyczaj za pośrednictwem bezobjawowych nosicieli (rzadko pomiędzy osobami, które zachorowały). Nosicielstwo może utrzymywać się przez wiele miesięcy. Nosiciele mogą stanowić 2-25% populacji, ale w środowiskach zamkniętych ich odsetek może sięgać 40-80%. O stosunkowo niewielkiej zakaźności może świadczyć fakt, że nawet podczas epidemii tylko u 1 na 1000 do 5000 osób skolonizowanych przez meningokoki rozwija zakażenie.

Okres wylegania ICHM może wynosić 2-10 dni, na ogół jednak jest to okres 3-4 dni. U niemowląt i młodszych dzieci choroba może mieć przebieg piorunujący, prowadzący w ciągu kilku godzin do zgonu. Najwięcej zachorowań wywołanych przez *N. meningitidis* obserwuje się u młodszych dzieci i młodzieży, a największy odsetek nosicieli występuje u osób w wieku od 15 do 24 roku życia (r.ż.). Epidemie dotyczą zazwyczaj środowisk zamkniętych, jak szkoły, przedszkola, domy dziecka, akademiki, koszary, więzienia, domy opieki. Śmiertelność wynosi około 10-13%, ale w przypadku wystąpienia sepsy i wstrząsu septycznego może sięgać 80%.

Epidemie wywołwane są głównie przez szczepy z grupy A i C (MenC). Szczepy grupy B (MenB) są najczęściej związane z zachorowaniami sporadycznymi, chociaż mogą również wywoływać epidemie. Największe epidemie, dotychczas wywołwane przez grupę serologiczną A mają miejsce w tzw. afrykańskim „pasie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych” (meningitis belt) rozciągającym się na południe od Sahary.

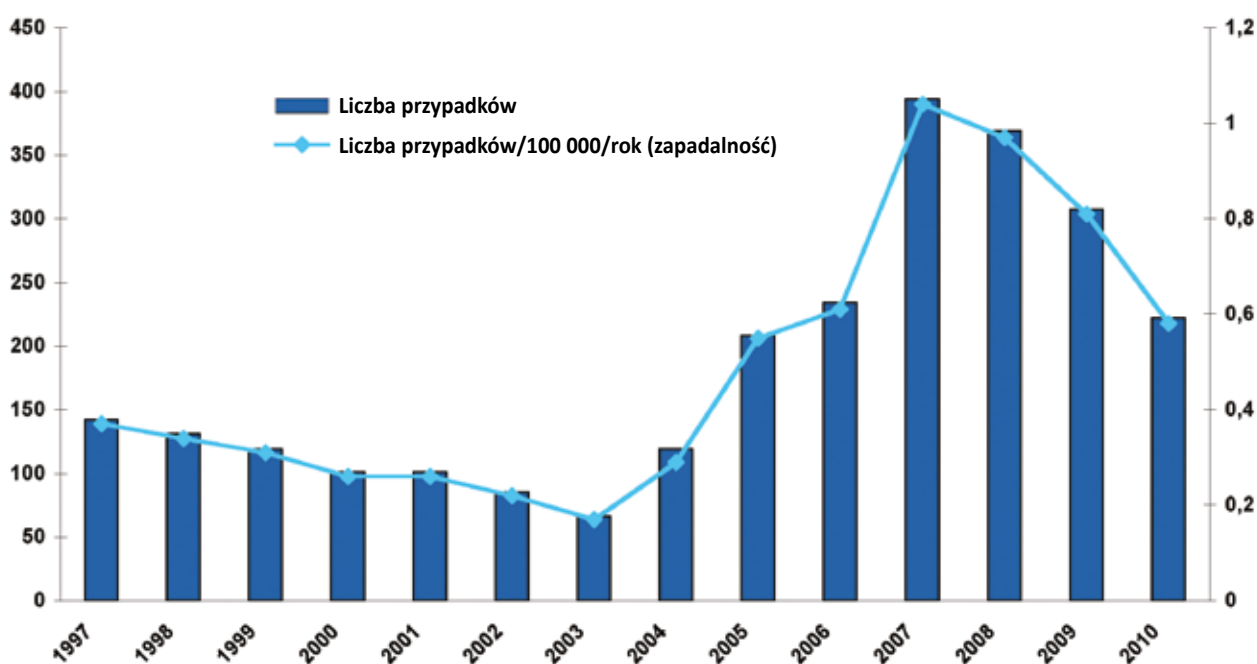
Sezonowość. Obserwuje się sezonowość zachorowań meningokokowych. Natomiast nie widać wpływu pór roku na liczbę nosicieli w populacji. W Europie północnej i w Ameryce Północnej najwięcej zachorowań ma miejsce w pierwszym kwartale roku. Liczba ich osiąga najniższe wartości późnym latem. Epidemie w „pasie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych” rozpoczynają się w porze suchej i kończą wraz z nadejściem pory deszczowej.

Zapadalność. W większości krajów uprzemysłowionych zapadalność waha się od 1-3 przypadków zakażeń meningokokowych na 100 000 mieszkańców. W Europie wynosi około 1/100 000, a w Polsce wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) wyniosła w latach 2009 i 2010, odpowiednio 0,81 i 0,58/100 000. Wprowadzenie w wielu krajach do masowego użycia koniugowanych szczepionek przeciw meningokokom serogrupy C lub A, C, Y, W-135 ograniczyło bardzo poważnie liczbę przypadków IChM, wywołanych przez izolaty należące do tych właśnie grup serologicznych.

Oporność na leki przeciwbakteryjne. Obniżona wrażliwość *N. meningitidis* na antybiotyki stosowane w terapii jest zjawiskiem rzadkim. Dotychczas u pojedynczych izolatów na świecie odnotowano obniżoną wrażliwość na penicylinę związaną ze zmianami w białkach wiążących penicylinę (ang. penicillin-binding proteins – PBPs) i powstaniem zmienionego białka – PBP2 (geny odpowiedzialne za syntezę tego białka zostały prawdopodobnie przeniesione z *Neisseria flavescens* lub innych *Neisseria sp.*). Jak dotąd nie ustalono jednoznacznego stanowiska terapeutycznego wobec zakażeń wywołanych przez takie szczepy, ale większość badaczy twierdzi, że zjawisko to nie zmienia dotychczasowego postępowania klinicznego i zakażenia wywołane przez tego typu szczepy mogą być z powodzeniem leczone dużymi dawkami penicyliny. Dlatego też penicylina powinna pozostać w Polsce lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wywołanych przez *N. meningitidis*. Innym rzadkim mechanizmem oporności na penicylinę (4 izolaty *N. meningitidis* opisane w Afryce i Hiszpanii) jest wytwarzanie β -laktamazy, prawdopodobnie w konsekwencji przekazania genów odpowiedzialnych za produkcję enzymu od szczepów *Neisseria gonorrhoeae*. Równie rzadkim mechanizmem oporności jest oporność wysokiego stopnia na rifampicynę związaną z mutacją w genie *rpoB* i w konsekwencji zmniejszonym powinowactwem β -polimerazy RNA do rifampicyny oraz oporność niskiego stopnia na rifampicynę w następstwie zmniejszenia przepuszczalności osłon zewnętrznych bakterii. Oporność na kolejny lek stosowany w terapii, chloramfenikol, występuje sporadycznie i jest związana z wytwarzaniem acetylotransferazy chloramfenikolu (CAT).

Inwazyjna choroba meningokokowa w Polsce

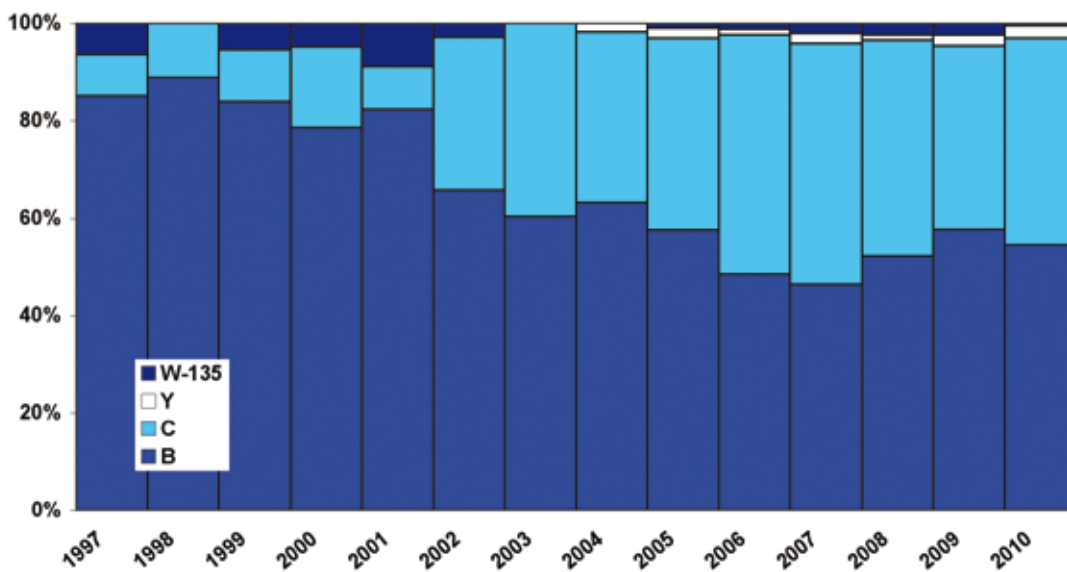
W Polsce istnieją dwa systemy rejestracji inwazyjnej choroby meningokokowej, na podstawie zgłoszeń lekarzy i na podstawie potwierdzeń laboratoryjnych. Za bierną rejestrację IChM odpowiada Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH), natomiast monitorowanie zakażeń meningokokowych potwierdzonych laboratoryjnie prowadzi Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN; <http://www.koroun.edu.pl/>) w Narodowym Instytucie Leków. Według danych NIZP-PZH zapadalność na IChM wyniosła w roku 2010 0,58/100 000. Na rycinie 1 przedstawiono liczbę przypadków i zapadalność na IChM w Polsce wg NIZP-PZH w ostatnich latach. Należy podkreślić, że do roku 2004 rejestrowano wyłącznie przypadki ZOMR.



Rycina 1. Liczba przypadków i zapadalność na IChM w Polsce w latach 1997-2010 wg danych NIZP-PZH.

Według danych KOROUN zakażenia meningokokowe w Polsce występują we wszystkich grupach wiekowych. Meningokoki serogrupy B powodują ponad 70% zakażeń o tej etiologii u dzieci poniżej 1 r.ż., natomiast meningokoki serogrupy C przeważają u osób powyżej 5 r.ż., z największym odsetkiem (około 65%) u pacjentów w wieku 15-19 lat.

Wg danych KOROUN, w Polsce w latach 1997-2001 ponad 80% przypadków IChM wywołały izolaty serogrupy B, a serogrupy C stanowiły średnio 11%. Sytuacja zmieniła się w 2002 roku, kiedy to odnotowano wzrost odsetka meningokoków serogrupy C (31,4%). Procent zakażeń wywoływanych przez te szczepy wzrastał jeszcze w kolejnych latach i dalej utrzymuje się na wysokim poziomie (ryc. 2). Powszechnie panuje przekonanie, że pojawienie się meningokoków serogrupy C na danym terenie wpływa nie tylko na zmianę dystrybucji grup serologicznych, ale także na ogólny wzrost liczby zachorowań inwazyjnych (sporadycznych i w ogniskach) i wyższą śmiertelność. Często zmiana ta jest spowodowana pojawieniem się w podatnej populacji nowego szczepu lub klonu.



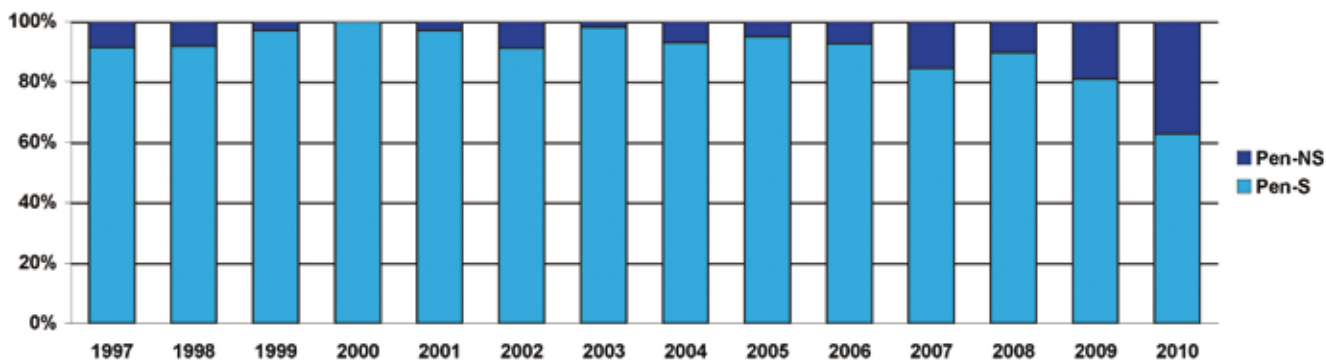
Rycina 2. Dystrybucja grup serologicznych wśród inwazyjnych izolatów *Neisseria meningitidis* w Polsce, 1997-2010.

Kolejny raz sytuacja w zakresie zakażeń meningokokowych w Polsce zmieniła się w 2006 roku. Po pierwsze: wzrosła liczba rejestrowanych przypadków IChM oraz izolatów *N. meningitidis* i materiałów, w których poszukuje się meningokokowego DNA, po drugie: poza wzrostem liczby zakażeń sporadycznych, w ciągu 12 miesięcy doszło do pojawienia się, co najmniej 4 ognisk epidemicznych IChM: w Skwierzynie (Jednostka Wojskowa), w Bytomiu, w Warszawie (Baza Lotnicza) oraz w Brzegu.

Dzięki zastosowaniu w KOROUN nowoczesnych technik typowania molekularnego, m.in. analizy MLST (multilocus sequence typing), polegającej na sekwencjonowaniu fragmentów genów podstawowego metabolizmu komórkowego, możliwa była charakterystyka szczepów odpowiedzialnych za zakażenia sporadyczne i ogniska epidemiczne w naszym kraju. Wyróżniono kilka szczególnie groźnych klonów w tym: ST-8/ClusterA4 o fenotypie C:2b:P1.5,2; ST-5133 o fenotypie C:NT:P1.3,6 należący do kompleksu klonalnego ST-103 oraz szczególnie niebezpieczny ST-11/ET-37 o fenotypie C:2a:P1.5,2. Są to wszystkie epidemiczne klony międzynarodowe.

Wszystkie wspomniane powyżej ogniska epidemiczne, jak i te występujące później w Polsce zostały wywołane przez meningokoki serogrupy C, należące do hiperepidemicznego kompleksu klonalnego ST-11. Izolaty należące do tego kompleksu były w Polsce izolowane z zakażeń również we wcześniejszych latach (1997-2005), ale niezwykle rzadko i tylko z zakażeń sporadycznych. W pełni dały o sobie znać dopiero w 2006 roku, kiedy to rozpoczęła się fala ognisk epidemicznych i wzrostu liczby przypadków sporadycznych przez nie wywoływanych. Izolaty z tego kompleksu odpowiadają za najwięcej zakażeń wywoływanych przez MenC na świecie i obarczone są dramatycznym przebiegiem oraz wysokim ryzykiem zgonu (www.mlst.net). Ich pojawienie się i rozprzestrzenienie skłoniło wiele krajów Europy do podjęcia lokalnych bądź masowych szczepień przeciw MenC.

Część polskich meningokoków wykazuje obniżoną wrażliwość na penicylinę (ryc. 3). Ponieważ w ostatnich latach ich odsetek w Polsce wzrasta, zjawisko to musi być starannie monitorowane. W roku 2008 wyhodowano, po raz pierwszy w Polsce, od pacjenta, szczep *N. meningitidis* oporny na rifampicynę, która jest jednym z leków stosowanych w eradykacji nosicielstwa nosogardłowego (chemioprophylaktyka).



Rycina 3. Odsetek izolatów *N. meningitidis* niewrażliwych na penicylinę w Polsce w latach 1997-2010 (PEN-NS -MIC penicyliny > 0,06 mg/L; PEN-S – izolaty wrażliwe na penicylinę).

Podsumowując, należy podkreślić, że w ostatnich latach w Polsce zaobserwowano zmianę sytuacji epidemiologicznej, na którą wpływ miało niewątpliwie kilka czynników, do których zaliczyć można: pojawienie i rozprzestrzenienie się meningokoków serogrupy C należących do hiperwirulentnych kompleksów klonalnych, wystąpienie ognisk epidemicznych IChM, ale również związany z nimi wzmożony nadzór epidemiologiczny, zmiana systemu rejestracji i wprowadzenie w KOROUN diagnostyki niehodowlanej, opartej na metodach biologii molekularnej. Warto podkreślić, że obecnie 35% przypadków IChM w Polsce jest potwierdzanych laboratoryjnie techniką PCR (65% jest potwierdzanych hodowlą).

2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (pneumokok, dwoinka zapalenia płuc) to Gram-dodatnia, katalazo-ujemna dwoinka, wytwarzająca otoczkę wielocukrową. Ze względu na odrębności antygenowe wyróżniono wśród pneumokoków 93 serotypy otoczkowe, ale ta liczba ciągle się powiększa. Otoczką stanowi jeden z najważniejszych czynników zjadliwości pneumokoków, a przeciwciała przeciwko wielocukrom otoczkowym są przeciwciałami ochronnymi. Udział poszczególnych serotypów w zakażeniach jest zróżnicowany między grupami wiekowymi pacjentów, jednostkami chorobowymi i kontynentami, a nawet krajami. Szczepy *S. pneumoniae* są najczęstszą przyczyną zachorowalności i umieralności w skali świata, powodując około 3,5 mln zgonów rocznie, z czego około 1 mln z powodu zapalenia płuc. Do najczęstszych chorób inwazyjnych wywoływanych przez pneumokoki należą: zapalenie płuc z bakteriecią, sepsa i ZOMR, określane mianem inwazyjnej choroby pneumokokowej, IChP. Drobnoustrój ten odpowiada również za zakażenia nieinwazyjne, z których najczęstsze to ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS), zatok, zaostrzenia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz zapalenie spojówek. W USA, przed wprowadzeniem szczepień, prawie każde dziecko do 5 r.ż. zapadało na OZUS wywołane przez pneumokoki. Natomiast w krajach rozwijających się gatunek ten jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym zapaleń płuc zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Śmiertelność w przebiegu sepsy jest podobna do opisywanej dla pneumokokowego ZOMR i wynosi średnio 17-25%. *S. pneumoniae* jako czynnik etiologiczny ZOMR dużo częściej niż inne bakterie wywołuje poważne powikłania i może odpowiadać za nawrotowe ZOMR. Najwięcej inwazyjnych zachorowań występuje w skrajnych grupach wiekowych, tj. u dzieci do 2 r.ż. oraz u osób powyżej 65 r.ż.

Źródło zakażenia. U człowieka naturalnym miejscem bytowania pneumokoków jest jama nosowo-gardłowa, a kolonizacja dotyczy około 5-10% zdrowych dorosłych i 20-60% zdrowych dzieci.

Transmisja. Pneumokoki są przenoszone drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni.

Zapadalność jest bardzo zróżnicowana w zależności od wieku i innych czynników ryzyka. W niektórych krajach przed wpro-

wadzeniem masowych szczepień przeciw pneumokokom zapadalność na IChP u dzieci <2 r.ż. wynosiła ponad 100/100 000. Wprowadzenie do powszechnego użycia skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom bardzo poważnie ograniczyło liczbę przypadków IChP.

Sezonowość. Zachorowania najczęściej występują w miesiącach zimowych i wczesną wiosną, co koreluje ze wzrostem zakażeń wirusowych dróg oddechowych.

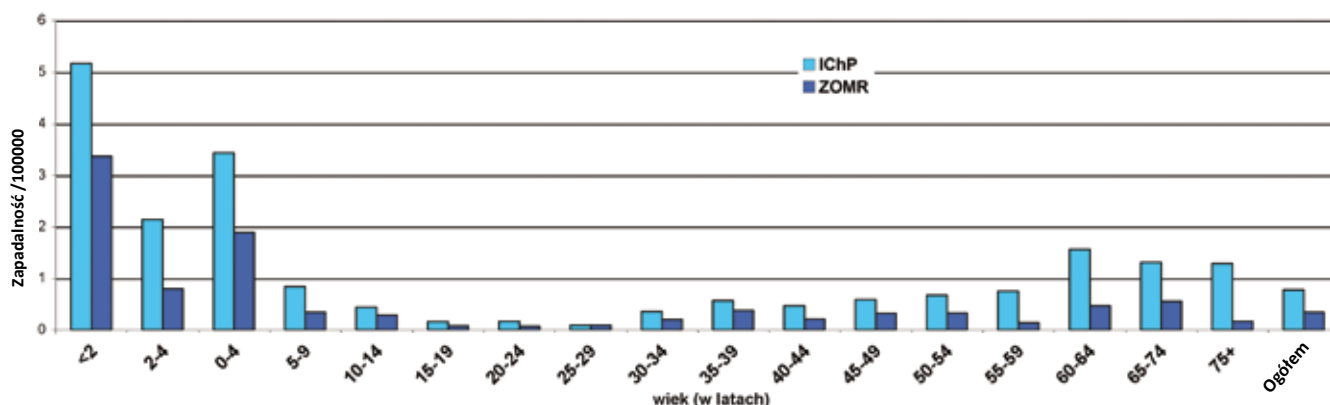
Oporność na leki przeciwbakteryjne. Poważny problem ze względu na konsekwencje kliniczne i epidemiologiczne stanowi oporność szczepów *S. pneumoniae* na penicylinę, ponieważ zazwyczaj są to szczepy wielooporne, które poza opornością na β -laktamy mogą być odporne na tetracykliny, makrolidy, linkozamidy, kotrimoksazol i chloramfenikol, co ogranicza znacznie możliwości terapeutyczne. Oporność na β -laktamy u *S. pneumoniae* jest wynikiem różnego stopnia zmian w białkach wiążących penicylinę (PBP), biorących udział w biosyntezie ściany komórkowej i jednocześnie będących celem działania tych leków. W wyniku tego procesu powstają białka o tzw. mozaikowej strukturze, kodowane przez geny wykazujące cechy genów zarówno dawcy, jak i biorcy DNA, niekiedy prezentujące wysoką homologię sekwencji z odpowiednimi genami komensalnych gatunków paciorkowców, zwłaszcza *S. oralis* czy *S. mitis*. Zmiany te, powodujące różny stopień oporności na penicylinę i cefalosporyny, mogą zachodzić w 3 z 5 wysokocząsteczkowych pneumokokowych PBP, to jest w PBP1A, 2B i 2X. Izolowano zarówno szczepy *S. pneumoniae* odporne na penicylinę i cefalosporyny III-generacji, jak i odporne na penicylinę i wrażliwe na cefalosporyny III-generacji oraz bardzo rzadko wrażliwe na penicylinę i jednocześnie odporne na cefalosporyny III-generacji. Coraz większy procent szczepów poza opornością na cefalosporyny III generacji, uznawane za leki „ostatniej szansy”, jest niewrażliwy na meropenem, dla którego istnieje niewiele badań klinicznych dokumentujących jego skuteczność w leczeniu pneumokokowego ZOMR.

Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce

W latach 2003-2004 w Polsce przeprowadzono pierwsze badanie oceniające zapadalność na IChP u dzieci. Odbyło się ono w 5 województwach i objęło swym zasięgiem 34% populacji polskich dzieci poniżej 5 r.ż. Zapadalność na IChP w grupie wiekowej poniżej 2 r.ż. wyniosła 19/100 000, a u dzieci w wieku 2-5 lat, 5,8/100 000. Ogólna zapadalność u dzieci poniżej 2 r.ż. była zbliżona do danych uzyskiwanych w innych krajach europejskich, ale była znacznie niższa niż w krajach prowadzących wzmożone monitorowanie IChP, jak np. w Belgii. Pokrycie szczepionkowe jedyną dostępną wówczas skoniugowaną 7-walentną szczepionką wyniosło 76,9% z uwzględnieniem odporności krzyżowej. Za trzy przypadki powikłane, jeden śmiertelny i wszystkie wywołane przez pneumokoki niewrażliwe na antybiotyki, odpowiadały izolaty o serotypach szczepionkowych. Niezwykle ważne wyniki tego badania wzbudzały początkowo niepokój, ponieważ w ciągu 2 lat od pacjentów w badanej grupie wiekowej wyhodowano jedynie 26 izolatów pneumokokowych; reszta przypadków została potwierdzona na podstawie objawów klinicznych wraz z wykryciem DNA pneumokokowego w materiale od chorych.

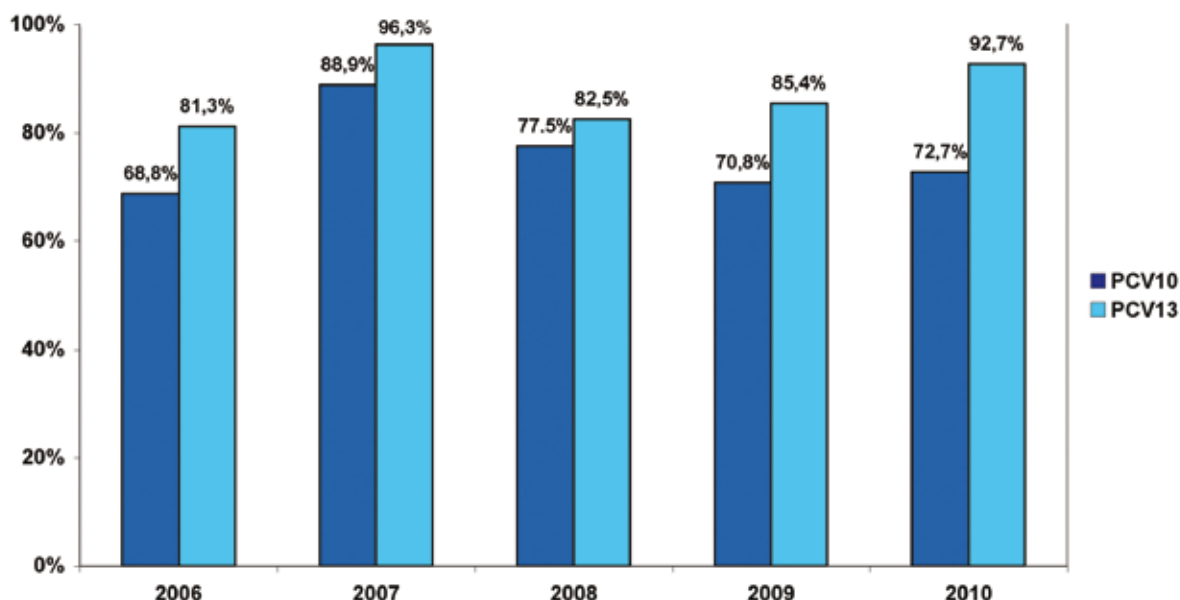
Ostatnie polskie badania nad IChP obejmujące cały kraj pochodzą z lat 2006-2010. Ich celem było określenie zapadalności potwierdzonej laboratoryjnie (wykrywalności) na IChP w Polsce i określenie dystrybucji serotypów i wrażliwości na leki izolatów odpowiedzialnych za zakażenia na terenie całego kraju i we wszystkich grupach wiekowych. Najwyższą wykrywalność IChP odnotowano u dzieci poniżej 5 r.ż. (3,43/100 000), w tym zwłaszcza u dzieci poniżej 2 r.ż. (5,17/100 000). Wyższą wykrywalność niż przeciętna obserwowano również u osób w wieku powyżej 60 r.ż. (1,37/100 000) (ryc. 4).

Należy podkreślić, że inwazyjne zakażenia pneumokokowe są w naszym kraju niedoszacowane. Wpływa na to wiele czynników, ale przede wszystkim rzadkie wykonywanie w Polsce posiewów krwi, a w przypadku ich wykonywania wcześniejsza antybiotykoterapia. O niedoszacowaniu polskich danych świadczy fakt, że około 40% IChP stanowią zakażenia zlokalizowane w obrębie OUN. W innych krajach przypadki ZOMR to zaledwie 4-8% wszystkich zakażeń inwazyjnych.

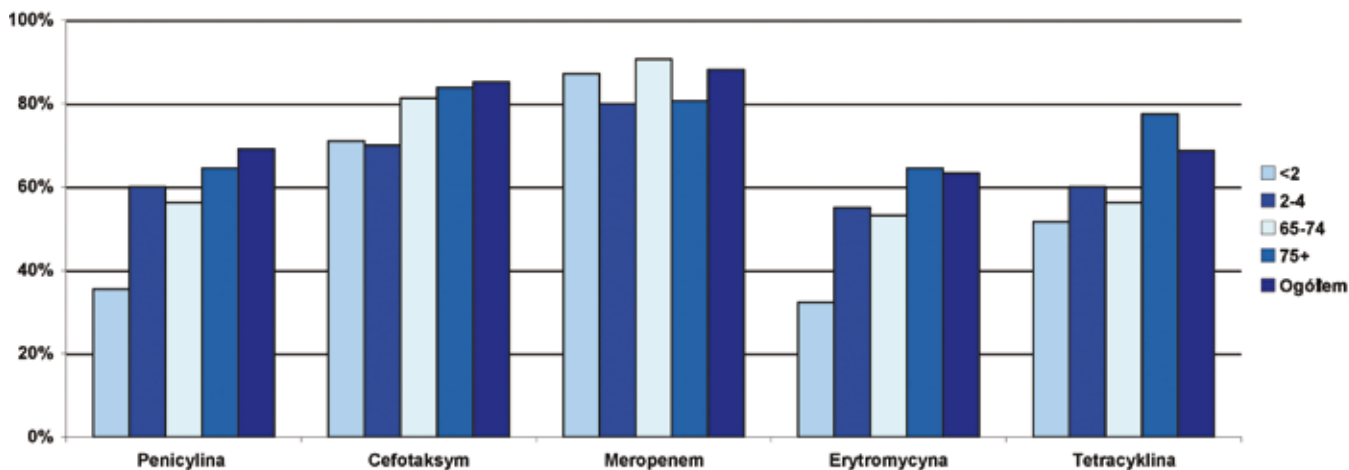


Rycina 4. Wykrywalność (zapadalność potwierdzona laboratoryjnie) IChP w różnych grupach wiekowych w Polsce w roku 2010.

Najczęstszymi serotypami reprezentowanymi przez co najmniej 10 izolatów były serotypy 3, 14, 19F, 23F, 1, 9V, 19A, 6B, 4 i 18C, które wspólnie stanowiły 71,4% zgromadzonej kolekcji. U dzieci poniżej 5 r.ż. izolaty należące do serotypów 14, 19F, 6B, 3, 23F i 9V występowały najczęściej i były odpowiedzialne za 73,1% wszystkich przypadków IChP w tej grupie wiekowej. Szczepionki PCV10 i PCV13 dawały pokrycie wynoszące odpowiednio 54,9% i 75,4% we wszystkich grupach wiekowych, 71,0% i 93,5% u dzieci poniżej 2 r.ż. i 71,2% i 92,3% u dzieci poniżej 5 r.ż. (ryc. 5). Ogólny współczynnik śmiertelności (case fatality ratio, CFR) wyniósł 22,7%, ale najwyższy odnotowano u pacjentów powyżej 65 r.ż. (41,9%), nieco niższy był u pacjentów w wieku 45-54 lat (38,7%). U dzieci poniżej 5 r.ż. wyniósł on 4,0%. Obniżoną wrażliwość na penicylinę (MIC penicyliny >0,06 mg/L) i cefotaksym (MIC >0,5 mg/L) wykryto odpowiednio u 30,7% i 14,8% izolatów. Wszystkie badane izolaty były wrażliwe na rifampicynę i wankomycynę. Średnią wrażliwość na meropenem stwierdzono u 6,1% izolatów, a oporność u 5,7%. Oporność na chloramfenikol, erytromycynę, klindamycynę tetracykliny i kotrimoksazol wykryto odpowiednio u 8,0%, 36,7%, 29,9%, 30,7% i 34,5% izolatów. Niewrażliwość na antybiotyki była szczególnie rozpowszechniona wśród szczepów izolowanych od dzieci <2r.ż. (ryc. 6).



Rycina 5. Teoretyczne pokrycie szczepionkowe u polskich dzieci <5r.ż. przy zastosowaniu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, 10-walentnej (PCV10) i 13-walentnej (PCV13), Polska, 2006-2010.



Rycina 6. Wrażliwość polskich inwazyjnych pneumokoków na antybiotyki w wybranych grupach wiekowych, 2010 (wrażliwość na penicylinę, MIC <0,12 mg/L; wrażliwość na cefotaksym, MIC <1mg/L).

2.3. *Haemophilus influenzae*

Bakterie z gatunku *Haemophilus influenzae* to drobne, pleomorficzne, niewykazujące ruchu, Gram ujemne pałeczki lub ziarniako-pałeczki. Niektóre szczepy wytwarzają otoczkę, której odmienność antygenowa stanowi podstawę do podziału tego gatunku na 6 typów serologicznych (a-f). Najgroźniejsze zakażenia wywoływane są przede wszystkim przez serotyp b (Hib). Szczepy Hib są przyczyną przeważającej większości ciężkich inwazyjnych zakażeń u dzieci poniżej 5 r.ż. (najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 4 m.ż. a 2 r.ż.). Serotyp ten odpowiedzialny jest za ponad 90% ZOMR wywołanych przez ten gatunek, a także inne zakażenia o charakterze inwazyjnym takie jak sepsa, zapalenie płuc, zapalenie nagłośni, zapalenie kości i stawów oraz tkanki podskórnej. Wśród zakażeń nieinwazyjnych wywołanych przez ten gatunek, przede wszystkim przez szczepy nieotoczkowe (NTHI), można wymienić ostre zapalenie ucha środkowego, zatok i spojówek oraz zaostrzenia POChP. Przeciwciała przeciwko polisacharydowi otoczkowemu serotypu b mają właściwości ochronne, co zostało wykorzystane do stworzenia szczepionki Hib (patrz rozdział dotyczący immunoprofilaktyki). Mniej wiadomo na temat odporności na inne serotypy *H. influenzae* i w stosunku do pałeczek NTHI (w tym przypadku zasadniczą rolę odgrywają, jak się wydaje, przeciwciała o właściwościach bakteriobójczych skierowane przeciw białkom błony zewnętrznej).

Źródło zakażenia. Wyłącznym źródłem zakażenia jest człowiek, zarówno chory jak i bezobjawowy nosiciel. *H. influenzae* kolonizuje jamę nosowo-gardłową człowieka.

Transmisja. Bakterie te są przenoszone drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni. Ogólnie określa się, że od 25 do 80% zdrowej populacji jest nosicielami szczepów z gatunku *H. influenzae*; u małych dzieci odsetek ten jest najwyższy i wynosić może 60-80%. U dzieci obserwuje się również więcej nosicieli szczepów otoczkowych serotypu b (3-5%) w porównaniu z dorosłymi (1%). Najwyższy odsetek nosicieli Hib występuje u osób mieszkających wspólnie z chorym na zakażenie wywołane przez Hib (ogólnie wynosi 20-25%, a w przypadku dzieci <5 r.ż. nawet ponad 50%).

Zapadalność. Przed wprowadzeniem masowych szczepień przeciw *H. influenzae* typu b, w niektórych krajach, jak Finlandia czy Stany Zjednoczone zapadalność u dzieci <5 r.ż. wynosiła odpowiednio 26/100 000 i 60/100 000, a drobnoustrój ten był najczęstszym czynnikiem etiologicznym bakteryjnych pozaszpitalnych ZOMR. W krajach, które wprowadziły powszechne szczepienia dzieci przeciw Hib, zakażenia inwazyjne wywoływane przez ten drobnoustrój zostały prawie całkowicie wyeliminowane. Szczepienia wpłynęły również na zmniejszenie poziomu nosicielstwa w całej populacji.

Oporność na leki przeciwbakteryjne. Z klinicznego punktu widzenia najważniejszymi mechanizmami oporności występującymi u *Haemophilus influenzae* jest oporność na antybiotyki β-laktamowe związana z produkcją β-laktamazy lub/i zmianami w białkach wiążących penicylinę, PBP3. W związku z opornością na tę grupę leków pałeczki hemofilne można podzielić na 3 grupy:

1. **BLPAR** – szczepy β -laktamazo-dodatnie, odporne na ampicylinę (ang. Beta-Lactamase-Positive, Ampicillin – Resistant). Jest to mechanizm najczęściej występujący wśród polskich izolatów z zakażeń inwazyjnych (około 12% wg danych KOROUN) związany z wytwarzaniem kodowanej plazmidowo β -laktamazy. Izolaty BLPAR należy raportować jako odporne na aminopenicyliny bez dodatku inhibitora β -laktamaz.

2. **BLNAR** – szczepy β -laktamazo-ujemne odporne na ampicylinę (ang. Beta-Lactamase- Negative, Ampicillin Resistant). Mechanizm oporności związany ze zmianami w strukturze białek wiążących penicylinę PBP3, w wyniku mutacji w domenie transpeptydazy genu *ftsI* kodującego białko PBP3. Szczepy BLNAR powinny być traktowane, jako klinicznie odporne na amoksycylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, cefaklor, cefamandol, cefetamet, cefprozil i cefuroksym, pomimo iż *in vitro* niektóre z tych szczepów mogą wykazywać wrażliwość na wymienione leki.

3. **BLPACR** – szczepy β -laktamazo-dodatnie, odporne na połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym (ang. Beta-Lactamase-Positive, Amoxicillin-Clavulanate Resistant). Mechanizm oporności związany zarówno z obecnością β -laktamazy jak i mutacjami w genie kodującym białko PBP3. Szczepy BLPACR powinny być traktowane, jako klinicznie odporne na amoksycylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, cefaklor, cefamandol, cefetamet, cefprozil, cefuroksym i piperacylinę z tazobaktamem.

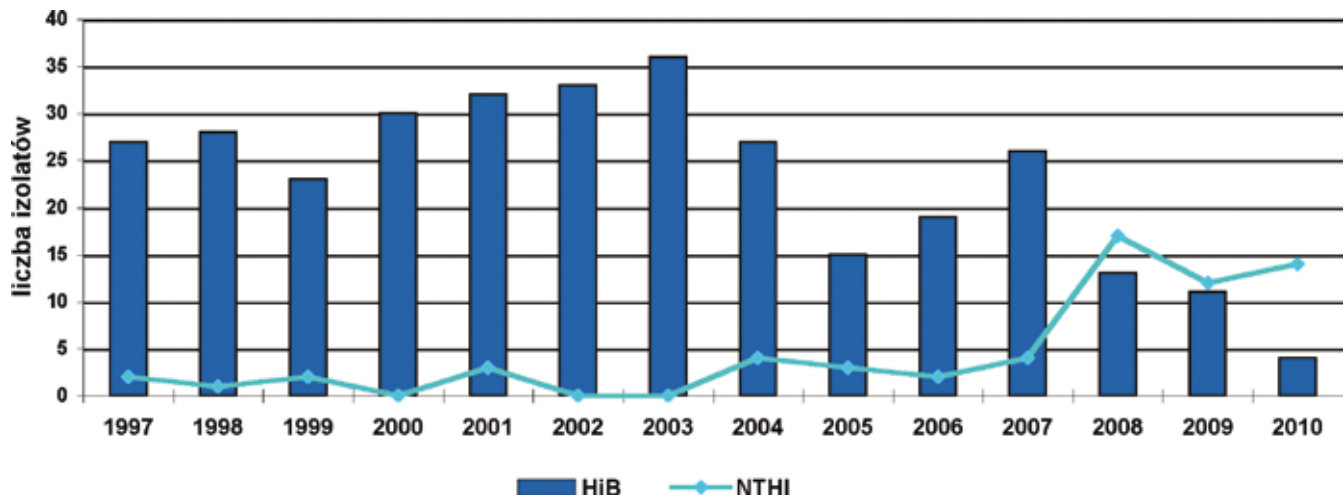
UWAGA!

Żaden z antybiotyków wymienianych przy omawianiu mechanizmów BLPAR, BLNAR i BLPACR, nie znajduje zastosowania w leczeniu zakażeń inwazyjnych wywoływanych przez pałeczki hemofilne, ale znajomość mechanizmu oporności stanowi ważną informację diagnostyczną i epidemiologiczną.

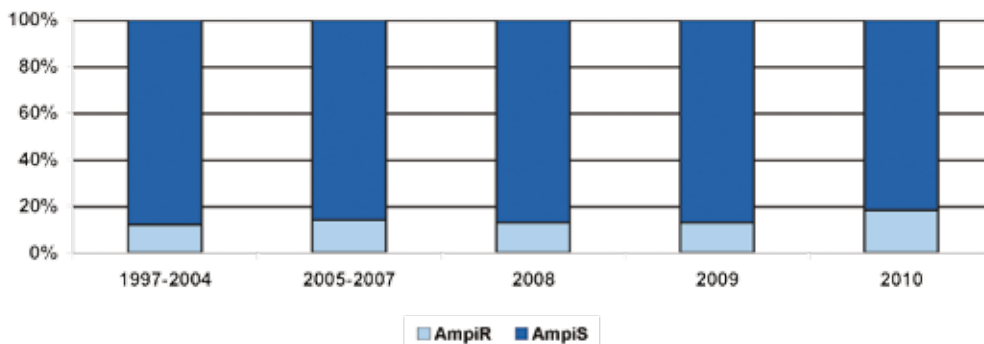
Zakażenia inwazyjne wywoływane przez *H. influenzae* w Polsce

Wg danych NIZP-PZH w Polsce w latach 1999-2004 Hib był odpowiedzialny za 7,7-11,6% bakteryjnych ZOMR, ale wg badań KOROUN, w latach 1997-2003 Hib stanowił 25% z spośród 884 szczepów bakteryjnych wyizolowanych z PMR. Udział Hib jako przyczyny ZOMR w poszczególnych grupach wiekowych był wyższy i wynosił: w 1 r.ż. 32,3%, od 2 do 4 r.ż. 53,3% oraz w wieku 5-9 lat – 36,6%. Nieznana jest częstość występowania zapalenia nagłośni (ZN). W badaniach z Dolnego Śląska wykazano, że ZN (u dzieci <5 r.ż.) występowało z częstością, co najmniej od 5 do 18 przypadków/100 000/ rok. Podobną zapadalność obserwowano w Szwecji i W. Brytanii przed wprowadzeniem szczepień, po czym po ich wprowadzeniu spadła ona prawie do zera. W badaniach z lat 2003-2004 z Dolnego Śląska, spośród 331 dzieci do 6 r.ż., nosicielstwo Hib, potwierdzone badaniem PCR, stwierdzono u 3,02% dzieci przedszkolnych i z domów dziecka; najczęściej u dzieci od 3 do 6 r.ż., średnio 4,3%. We wcześniejszych badaniach (koniec lat 90.) nosicielstwo Hib w niektórych wrocławskich przedszkolach wynosiło nawet 16-40%.

Wg danych NIZP-PZH zapadalność w Polsce na ZOMR wywoływane przez Hib u dzieci poniżej 5 r.ż. w roku 2009 wyniosła 0,05/100 000, a w roku 2010 - 0,04/100 000 i od czasu wprowadzenia masowych szczepień przeciwko Hib stopniowo spada. Dane KOROUN wskazują, że do roku 2007 Hib stanowił 92% wśród wszystkich nadesłanych izolatów z zakażeń inwazyjnych wywołanych przez *H. influenzae*, a w grupie najbardziej narażonej na te zakażenia, czyli u dzieci <5r.ż., 97% izolatów. W rok po wprowadzeniu szczepień obowiązkowych odnotowano redukcję liczby wszystkich izolatów Hib przesyłanych do KOROUN o 55%, a w grupie dzieci do lat pięciu o 50% (ryc. 7). Wg danych KOROUN za lata 1997-2010, wśród szczepów izolowanych z zakażeń inwazyjnych oporność na ampicylinę dotyczyła jedynie 13% szczepów i związana była głównie z produkcją β -laktamazy (ryc. 8). Wszystkie inwazyjne izolaty *H. influenzae* były wrażliwe na cefalosporyny III generacji.



Rycina 7. Dystrybucja izolatów otoczkowych serotypu b (Hib) oraz bezotoczkowych (NTHI) wśród wszystkich *H. influenzae* przesłanych do KOROUN w latach 1997-2010.



Rycina 8. Odsetek izolatów *H. influenzae* niewrażliwych na ampicylinę w Polsce w latach 1997-2010 (AmpiR – izolaty niewrażliwe na ampicylinę; AmpiS – izolaty wrażliwe na ampicylinę).

2.4. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae jest β -hemolizującym paciorkowcem należącym do grupy B (GBS) wg Lancefield i wywołującym zakażenia zarówno u noworodków i niemowląt, jak i u dorosłych. Zakażenia u noworodków i niemowląt do 3 m.ż. w zależności od przebiegu i czasu wystąpienia objawów dzielimy na: wczesny zespół chorobowy (ang. *early onset infection*), późny zespół chorobowy (ang. *late onset infection*) i opóźniony późny zespół chorobowy (ang. *late, late-onset infection*). Wczesny zespół chorobowy występuje u noworodków do 1 tygodnia życia w postaci sepsy (35-50%) lub zapalenia płuc z bakteriami (35-40%), rzadziej ZOMR (5-10%), a śmiertelność wynosi 5-10%. Późny zespół chorobowy dotyczy noworodków i niemowląt od 1 tygodnia do 3 miesięcy życia i objawia się głównie w postaci ZOMR (25-35%) lub sepsy bez ustalonego miejsca wyjścia (40-60%), rzadziej zapalenia kości i stawów (5%), a śmiertelność wynosi 2-6%. Opóźniony późny zespół chorobowy występuje u dzieci starszych niż 3 miesiące życia (około 20% dzieci z późnym zespołem chorobowym). W tej grupie obserwuje się najczęściej sepsę bez znanego miejsca wyjścia, a śmiertelność jest niska. U niemal 50% dzieci z przebyłym ZOMR stwierdza się powikłania neurologiczne. Zakażenia u dorosłych to najczęściej zapalenia dróg moczowych u kobiet ciężarnych oraz zakażenia u dorosłych w wieku powyżej 60 lat z czynnikami ryzyka (cukrzyca, zaburzenia odporności), przebiegające pod postacią bakteriemii, zapalenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenia płuc, zapalenia wsierdza lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Podczas gdy liczba zakażeń u noworodków, dzięki wprowadzeniu antybiotykowej profilaktyki okołoporodowej spadła, to liczba zakażeń u dorosłych stale wzrasta.

Obecna klasyfikacja *S. agalactiae* oparta jest na różnicowaniu serologicznym typów polisacharydów otoczkowych oraz identyfikacji białek powierzchniowych. Dotychczas opisano dziesięć serotypów GBS w oparciu o różnice w składzie polisacharydów otoczkowych.

Źródło zakażenia. Rezerwuarem drobnoustroju jest głównie człowiek i bydło, ale *S. agalactiae* izolowano także od innych zwierząt np. psów, świnek morskich i ryb. U ludzi zdrowych najczęściej kolonizowany przez GBS jest przewód pokarmowy; średnio u 25% dorosłych. Kolonizację i bezobjawowe nosicielstwo w pochwie i odbycie stwierdzono u 10% do 40% kobiet w wieku rozrodczym. Paciorkowce mogą także kolonizować jamę ustną; średnio 5% u dorosłych.

Transmisja. Do kolonizacji skóry i błon śluzowych noworodka dochodzi tuż przed lub w czasie porodu. Rzadko dochodzi może do kolonizacji noworodków tym samym szczepem, na skutek przeniesienia drobnoustrojów na rękach personelu medycznego. W środowisku pozaszpitalnym obserwuje się transmisję od zdrowych nosicieli.

Zapadalność. Pomimo wysokiego ryzyka kolonizacji, kliniczne objawy zakażenia obserwuje się u niewielkiego odsetka dzieci. Przed wprowadzeniem chemioprophylaktyki okołoporodowej częstość wczesnego zespołu chorobowego wynosiła od 1 do 3 na 1000 żywych urodzeń. Ogromna większość tych zakażeń (75%) był to wczesny zespół chorobowy, który występował u 1 dziecka na 100 do 200 skolonizowanych kobiet. Notowana w tych przypadkach śmiertelność dochodziła do 50%. Obecnie po wprowadzeniu antybiotykowej chemioprophylaktyki okołoporodowej obserwuje się zmniejszenie liczby przypadków o około 70% i notuje się 0,5 przypadku na 1000 żywych urodzeń. Śmiertelność w przypadku wczesnego zespołu chorobowego spadła do 5-10%, natomiast śmiertelność w późnym zespole chorobowym utrzymuje się na poziomie 2-6%. Zakażenia *S. agalactiae* u kobiet w ciąży i po porodzie przebiegają najczęściej pod postacią zapalenia dróg moczowych. Powikłania w postaci wstrząsu septycznego i ropni w obrębie miednicy obserwowano u 2% kobiet z zapaleniem śluzówki macicy.

2.5. *Escherichia coli*

Escherichia coli występuje powszechnie w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt oraz pełni rolę symbionta uczestnicząc w rozkładzie pokarmu i syntezie niektórych witamin. Wśród tego gatunku rozróżnia się 171 odmian antygenów somatycznych O, 55 odmian antygenów rzęskowych H i 80 odmian otoczkowych antygenów polisacharydowych K, co pozwala na podział serologiczny (ponad 160 serotypów). Ogólnie szczepy tego gatunku mogą wywoływać zakażenia dróg moczowych, szpitalne zapalenia płuc, sepsę, zakażenia miejsca operowanego, przewodu pokarmowego, zespół hemolityczno-mocznicy (HUS) oraz ZOMR. Za większość inwazyjnych zakażeń u noworodków (około 80%), jak ZOMR czy bakteriemia/sepsa, odpowiadają szczepy *E. coli* K1, a ciężkość zakażenia jest bezpośrednio związana z obecnością i ilością tego właśnie antygeny otoczkowego. Otoczka polisacharydowa typu K1 jest zbudowana z polimeru kwasu siałowego i reaguje krzyżowo z polisacharydami otoczki szczepów *Neisseria meningitidis* serogrupy B. Należy o tym pamiętać stosując testy lateksowe, gdyż ten sam odczynnik wykrywa antygeny obu tych patogenów. Zatem identyfikacja do poziomu gatunku jest możliwa po zastosowaniu innych metod diagnostycznych, co zresztą jest zalecane przy wykonywaniu testów lateksowych.

Źródło zakażenia i transmisja. Potencjalnym źródłem zakażenia szczepami *E. coli* K1 może być personel szpitala, gdyż badania przeprowadzone już wiele lat temu wykazały, że około połowa szpitalnego personelu pielęgniarzkiego jest ich nosicielami. Źródłem wczesnego zakażenia *E. coli* mogą też być drogi moczowo-płciowe lub przewód pokarmowy zwłaszcza tych matek, których ciąża powikłana jest zakażeniem układu moczowego w okresie okołoporodowym. Czynniki ryzyka zakażenia *E. coli* u noworodka są wcześniactwo, przerwanie ciągłości skóry oraz zaburzenia odpornościowe i metaboliczne (np. galaktozemia).

Zapadalność. W roku 2010 KOROUN otrzymał 68 izolatów *E. coli* z zakażeń inwazyjnych, ale tylko 19 z nich pochodziło od noworodków. Trudno ocenić rzeczywistą liczbę zakażeń u polskich noworodków o tej etiologii, zwłaszcza, że zakażenia te nie są objęte osobną rejestracją przez NIZP-PZH.

2.6. *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes należąca do organizmów wewnątrzkomórkowych, może wywoływać ZOMR u noworodków (ponad 10%) i u osób z obniżoną odpornością (często po przeszczepach nerek, u pacjentów poddawanych terapii kortykosteroidowej, alkoholików, pacjentów z nowotworami, cukrzycą, chorobami wątroby i przewlekłymi chorobami nerek). Powoduje częściej niż inne drobnoustroje niewielkie ropnie mózgu, zwłaszcza w jego części środkowej i pniu mózgu. Mimo, że zachorowania powodowane przez ten drobnoustrój nie należą do najczęstszych, to śmiertelność wśród chorych jest bardzo wysoka i sięga

nawet 20-70%. Zakażenia *L. monocytogenes* mogą mieć bardzo zróżnicowany przebieg; od łagodnego niezytu żołądkowo-jelitowego, poprzez zakażenia zlokalizowane, do ciężkiej postaci inwazyjnej, jaką jest sepsa lub ZOMR. Mogą być również przyczyną poronień. Okołoporodowa listerioza noworodków może przybierać dwie formy o wczesnym i późnym początku. Wczesniejsza jest wynikiem wewnątrzmacicznego zakażenia i objawia się na ogół pod postacią sepsy. Późniejsza postać, nabywana jest w trakcie lub tuż po porodzie, rozwija się w drugim lub trzecim tygodniu życia, w większości przypadków jako ZOMR.

Źródło zakażenia i transmisja. *L. monocytogenes* występuje powszechnie w środowisku naturalnym. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową poprzez spożycie żywności zanieczyszczonej bakteriami. W przypadku zakażeń płodu i noworodków transmisja drobnosustrojów ma miejsce, odpowiednio przez łożysko lub podczas porodu przez kanał rodny matki, która jest nosicielką *L. monocytogenes*.

Zapadalność. Wg danych NIZP-PZH w latach 2008, 2009 i 2010 zarejestrowano w Polsce odpowiednio 33, 27 i 55 przypadków listeriozy inwazyjnej, co daje zapadalność na poziomie 0,09/100 000, 0,07/100 000 i 0,14/100 000. W tych samych latach KOROUN otrzymał odpowiednio 32, 36 i 46 izolatów inwazyjnych, wyhodowanych z PMR lub krwi. Pierwszą grupę pacjentów stanowiły noworodki w wieku od 1 do 5 dnia życia, wśród których przeważała postać sepsy. Do drugiej grupy należały niemowlęta w wieku 1-3 miesiące, u których w większości przypadków rozpoznano ZOMR. Największą, trzecią grupę stanowili pacjenci w wieku 23-92 lata. Obserwacje powyższe są zgodne z dostępnymi danymi na temat zapadalności w innych krajach europejskich i Ameryce Północnej. Uważa się, że nawet ponad 20% ZOMR u osób starszych wywołanych jest przez *L. monocytogenes*.

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 16-23.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. W: Pickering, L.K. (red.), Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Wyd. 25. 2003. Elk Grove Village, IL.
3. Austrian R. The enduring Pneumococcus: unfinished business and opportunities for the future. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 111-115.
4. Berardi A, Tzialla C, Riva M i wsp. Group B streptococcus: early-and late-onset infections. *J Chemother* 2007;19 Suppl 2: 24-27.
5. Bonacorsi S, Bingen E. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* causing neonatal meningitis. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 373-381.
6. Brandtzaeg, P, Kieruf P, Gaustad P i wsp. Plasma endotoxin as predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 195-204.
7. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl. A): 25-34.
8. Cartwright KAV, Ala'Aldeen DAA. *Neisseria meningitidis*: clinical aspects. *J Infect* 1997; 34: 15-19.
9. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P i wsp. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 323-330.
10. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998; 106: 505-525.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Popovic T, Ajello GW, Facklam RR (coordinators), CDC 1998; Atlanta, USA.
12. Dussurget O. New insights into determinants of *Listeria monocytogenes* virulence. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 270:1-38.
13. Glode MP, Sutton A, Robbins JB i wsp. Neonatal meningitis due of *Escherichia coli* K1. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl: S93-97.
14. Grzesiowski P, Skoczynska A, Albrecht P i wsp. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 883-885.
15. Hryniewicz W, Lipowski D, Skoczyńska A. Inwazyjna choroba meningokokowa. (w:) Choroby zakaźne i pasożytnicze. Cianciara J, Juszczyk J. (red.) Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, str. 664-670.
16. Hryniewicz W, Skoczyńska A, Klarowicz A, Grzesiowski P. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. Raport z działalności za lata 1997-99. Centralne Laboratorium Surowic i Szczepionek, Warszawa 2000.
17. Kadłubowski M, Skoczyńska A, Hryniewicz W. Zakażenia *Haemophilus influenzae* u dzieci. *Klinika Pediatryczna* 2003; 11: 331-4.
18. Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 689-708.
19. Konior R, Skoczyńska A, Bojarska K i wsp. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Małopolsce w latach 2000-2008. Czy wprowadzenie powszechnych szczepień z zastosowaniem koniugowanej szczepionki pneumokokowej jest zasadne? *Med Wieku Rozwoj* 2009; 13:317-323.

20. Morse SA, Genco CA. *Neisseria*. W: Collier L, Balows A, Sussman M (red.), Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Ninth edition. Arnold 1998; London, Vol. 2, s: 877-900.
21. Moxon ER.,Murphy TF. *Haemophilus influenzae*. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (red.), Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone 2000; New York, s: 2369-2378.
22. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (red.), Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone 2000; New York, s: 2128-2147.
23. Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl 1): S98-101.
24. Ramaswamy V, Cresence VM, Rejitha JS i wsp. *Listeria*-review of epidemiology and pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect 2007;40: 4-13.
25. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. W: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (red.), Infections of the central nervous system. Lippincott – Raven Publishers 1997; Philadelphia, s: 335-401.
26. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS i wsp. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378-1388.
27. Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A. Invasive group B Streptococcal disease in non-pregnant adults : a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. Infection 2008; 36: 100-111.
28. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci--danger of re-emerging pathogens. Pol J Microbiol 2010;59: 219-226.
29. Skoczyńska A, Hryniewicz W. Epidemiologia i leczenie zakażeń wywołanych przez *Neisseria meningitidis*. Pol Merk Lek 2003; XV, 89, 459-462.
30. Skoczyńska A, Hryniewicz W. Epidemiologia inwazyjnych zakażeń meningokokowych w Polsce. Medycyna po Dyplomie 2009, Supl. 01/09:1-3.
31. Skoczyńska A, Hryniewicz W. Genetic relatedness, antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* responsible for meningitis in Poland, 1997-2001. Microb. Drug Resist. 2003; 9: 175-182.
32. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Empel J i wsp. Characteristics of *Haemophilus influenzae* type b responsible for meningitis in Poland from 1997 to 2004. J Clin Microbiol 2005; 43: 5665-5669.
33. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba meningokokowa i inne bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego-zasady postępowania. a-medica press, Bielsko-Biała 2004.
34. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Knap J i wsp. Invasive meningococcal disease associated with very high case fatality rate in the North-West of Poland. FEMS Immunol Med Microbiol 2006; 46: 230-235.
35. Skoczyńska A, Kriz P, Konradsen H i wsp. Characteristics of the major etiologic agents of bacterial meningitis isolated in Poland in 1997-98. Microb Drug Resist 2000; 2: 147-153.
36. Skoczyńska A, Kuch A, Gołębiewska A i wsp. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. Pol Merk Lek 2011; 31(182): 80-85.
37. Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K i wsp. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. Vaccine 2011; 29: 2199-2205.
38. Skoczyńska A, Wasko I, Kuch A i wsp. Outbreak of invasive meningococcal disease in Goleniów County, north-west Poland, March 2009. Euro Surveill. 2010;15(34):pii=19646. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19646>.
39. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD i wsp. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance Team. N Eng J Med 1997; 337: 970-976.
40. Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E i wsp. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from nasopharynges of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains replacement in the nasopharynx. J Clin Microbiol 2004; 42: 3942-3949.
41. Tunkel AR., Scheld WM. Acute meningitis. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (red.), Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone 2000; New York, s: 959 – 997.
42. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW i wsp. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 958-967.
43. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-166.
44. Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P i wsp. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. Clin Microbiol Rev 2001;14: 584-640.
45. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. Clin Perinatol 2010; 37: 375-392.
46. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on *Escherichia coli* K1 translocation of the blood-brain barrier. FEMS Immunol Med Microbiol 2004; 4: 271-279.

3. Rozpoznawanie kliniczne ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci i u dorosłych

W rozpoznawaniu inwazyjnego zakażenia bakteryjnego istotne znaczenie mają ocena stanu ogólnego i parametrów życiowych (oddychania, tętna, powrotu kapilarnego, ciśnienia tętniczego). Pośród zakażeń inwazyjnych najpoważniejsze są sepsa (posocznica) i ZOMR. Rozpoznanie objawów wskazujących na ZOMR nie tylko ułatwia rozpoznanie zakażenia inwazyjnego, ale na dodatek jest zwykle czynnikiem lepszego rokowania. Jest to np. charakterystyczne dla IChM.

Do ZOMR dochodzi najczęściej drogą krwipochodną, często w przebiegu bakteriemii lub sepsy. Ta ostatnia, której krótki opis zamieszczono w dalszej części opracowania, znacznie pogarsza rokowanie.

Bakteryjne ZOMR można podzielić na dwie grupy:

- Pierwsza z nich obejmuje zapalenia ropne, które najczęściej są wywołane przez bakterie wytwarzające polisacharydową otoczkę i namnażające się pozakomórkowo. Odczyn zapalny w tych przypadkach ma charakter granulocytarny.
- Drugą grupę stanowią bakteryjne nieropne zapalenia, za które odpowiadają bakterie namnażające się wewnątrzkomórkowo, a odczyn zapalny jest najczęściej limfocytarny. Do nieropnych BZOMR należą: gruźlicze ZOMR, neuroborelioza oraz zapalenia, do których dochodzi w przebiegu leptospirozy, kiły, tularemii, brucelozy, anaplazmozy i ehrlichiozy.

Odmienne przebiegi procesu zapalnego wykazuje *L. monocytogenes*, bezotoczkowa pałeczka Gram dodatnia, namnażająca się wewnątrzkomórkowo. Najczęściej wywołuje ropne ZOMR, rzadko zapalenie mózgu i/lub pnia mózgu, któremu często towarzyszy zajęcie móżdżku (*rhombencephalitis*) oraz ropnie mózgu. W tych przypadkach zmiany zapalne w PMR, poza wysokim ciśnieniem mogą być nieobecne lub odczynowe.

3.1 Etiologia BZOMR

Zależy od wieku, odporności organizmu, chorób współistniejących oraz występowania czynników ryzyka.

- U noworodków BZOMR wywołują najczęściej: *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella sp.* i inne Gram-ujemne pałeczki jelitowe.
- Noworodki mogą nabyć BZOMR także w przebiegu zakażenia szpitalnego - wtedy dominują gronkowce, Gram-ujemne pałeczki jelitowe i *Pseudomonas aeruginosa*.
- U niemowląt w wieku 1-3 m.ż. najczęstszymi patogenami BZOMR są: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* oraz niekiedy patogeny z grupy noworodkowej.
- U starszych niemowląt, dzieci i dorosłych BZOMR są najczęściej wywołane przez: *Neisseria meningitidis* (w Polsce najczęściej z grupy B i C), *Streptococcus pneumoniae*, różne serotypy *Haemophilus influenzae*, zwłaszcza Hib (w związku z powszechnymi szczepieniami przeciwko Hib, zmniejsza się jego udział w etiologii ZOMR, także u dorosłych), szczepy nietypujące się NTHI, a także *L. monocytogenes*.
- U osób >60 r.ż. do wymienionych u dorosłych czynników etiologicznych BZOMR dołączają patogeny typowe dla noworodków i dzieci <1 m.ż.

Zależności pomiędzy występującymi czynnikami ryzyka, a etiologią ropnych BZOMR przedstawia poniższe zestawienie:

- Uraz czaszki ze złamaniem podstawy czaszki, płynotokiem nosowym – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. W tych przypadkach częściej występują zapalenia nawrotowe.
- Uraz czaszki penetrujący do mózgu – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, tlenowe pałeczki Gram-ujemne.
- Ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie zatok przynosowych, zapalenie płuc – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.
- Zaburzenia odporności komórkowej: leczenie immunosupresyjne, zwłaszcza terapia kortykosteroidami, choroby nowotworowe, marskość wątroby, cukrzyca – *L. monocytogenes*.
- Neutropenia i agranulocytoza u chorych z ostrą białaczką, leczonych chemioterapią – *P. aeruginosa*, inne pałeczki Gram-ujemne.

- Zaburzenia odporności humoralnej wtórne do nowotworów układu chłonnego, chemio- i radioterapii – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, rzadziej *N. meningitidis*.
- Niedobory końcowych składników alternatywnej drogi dopełniacza: C5, C6, C7, C8 i C9 – uogólnione infekcje *N. meningitidis* (występują rodzinie, często mają charakter nawrotowy), *Acinetobacter* sp., *Moraxella catarrhalis*.
- Usunięcie śledziony lub jej uszkodzenie – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*.
- Zabieg neurochirurgiczny – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* i *S. epidermidis*, często szczepy metycylinooporne (MRSA i MRSE). Najczęściej są to zakażenia florą szpitalną.
- Zakażenie układu drenażowego PMR: zakażona zastawka komorowo-otrzewnowa, drenaż PMR komorowo lub lędźwiowo-zewnętrzny – MRSE, MRSA, rzadziej *P. aeruginosa* i inne pałeczki tlenowe Gram-ujemne, *Propionibacterium acnes*.
- Sinicze wady serca - paciorkowce, gronkowce.
- Alkoholizm – *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*.

3.2. Patogeneza BZOMR

Antygeny ściany komórkowej i otoczki polisacharydowej bakterii, które przedostały się do OUN stymulują cytokiny prozapalne, które oddziałują na neutrofile. Wzbudzone granulocyty obojętnochłonne przy udziale adhezyn wykazują chemotaktyczny ruch do śródbłonna m.in. spłotów naczyniowych komór mózgu, który stanowi barierę krew-PMR. Kolejne etapy reakcji zapalnej to adhezja, przyleganie granulocytów do endotelium, następnie diapedeza - przedostawanie się neutrofilii pomiędzy komórkami śródbłonna do PMR. W wyniku uszkodzenia bariery krew-PMR, do przestrzeni podpajęczynówkowej przedostają się granulocyty, bakterie oraz mediatory reakcji zapalnej m.in. interleukiny, prostaglandyny, leukotrieny, białka ostrej fazy, intensyfikując proces infekcyjny i zapalny. Z czasem granulocyty obojętnochłonne ulegają degranulacji z wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych i uwalnianiem enzymów proteolitycznych.

Uszkodzenie bariery krew-PMR oraz krew-mózg, utworzonej przez śródbłonek kapilar mózgu powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń mózgowych, zmniejsza możliwości autoregulacji i jest odpowiedzialne za komponentę naczyniową obrzęku mózgu. Cytotoksyczne oddziaływanie rodników tlenowych, enzymów proteolitycznych i innych czynników reakcji zapalnej na mózg odpowiada za cytotoksyczną komponentę obrzęku z nadmiernym gromadzeniem sodu i wody. Zaburzona cyrkulacja oraz utrudnione przez proces zapalny wchłanianie zwrotne PMR przez ziarnistości pajęczynówki doprowadza do obrzęku śródmiaższowego. Obrzęk mózgu nasila glikolizę beztlenową. Powstający kwas pirogronowy jest metabolizowany w warunkach beztlenowych do kwasu mlekowego, ten gromadząc się w mózgu zwiększa obrzęk i nasila kwasicę mózgu, która może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia OUN.

W sepsie może dochodzić do uszkodzenia śródbłonna kapilar mózgu. Proces zapalny przebiega wówczas bezpośrednio w mózgu z wytwarzaniem zakrzepów w naczyniach i mikroropni okołonaczyniowych. W obrazie klinicznym obserwuje się objawy ogniskowe, początkowo bez objawów oponowych, a zmiany w PMR mogą być niewielkie, odczynowe.

U osób po urazach przedniego dołu czaszki, sitowia, bakterie kolonizujące błony śluzowe jamy nosowo-gardłowej, przez ciągłość mogą przedostawać się do przestrzeni podpajęczynówkowej i wywołać ZOMR, często o charakterze nawrotowym.

3.3. Objawy ZOMR

Typowe objawy ZOMR to gorączka, ból głowy, sztywność karku. W ZOMR bakteryjnych przebieg jest z reguły cięższy. W jednym z badań wykazano, że krótszy przebieg infekcji, wymioty, objawy podrażnienia opon, sinica, wybroczyny i zaburzenia świadomości są bardziej charakterystyczne dla bakteryjnego ZOMR. Objawy kliniczne mogą tylko sugerować etiologię, jednak do ustalenia ostatecznego rozpoznania, określenia celowanego leczenia zgodnego z antybiogramem, a także, w pewnym zakresie, dalszego rokowania konieczne jest wykonanie punkcji lędźwiowej. ZOMR mogą, lecz nie muszą, towarzyszyć objawy sepsy opisane poniżej.

Na podstawie objawów klinicznych można podejrzewać BZOMR, ale ostateczne rozpoznanie choroby można postawić jedynie na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Szybkie rozpoznanie jest niezbędne do rozpoczęcia adekwatnego leczenia, przede wszystkim antybiotykoterapii i ewentualnego leczenia steroidami kory nadnerczy. Sytuacje, w których zmuszeni jesteśmy prowadzić leczenie tylko w oparciu o kryteria kliniczne zdarzają się wyjątkowo. Obejmują one stany z przeciwwskazaniami do wykonania punkcji lędźwiowej (PL), sytuacje, gdy czas, który ma upłynąć do wykonania PL może okazać się zbyt długi, podejrzenie piorunującego zakażenia meningokokowego, a także przypadki, w których pobrany PMR jest „nie-

diagnostyczny”, ze względu na silne „traumatyczne” skrwawienie. W takich sytuacjach stosujemy antybiotyki empirycznie na podstawie wieku pacjenta, najbardziej prawdopodobnej etiologii i wrażliwości na antybiotyki. Same objawy kliniczne nie upoważniają do rozpoczęcia leczenia deksametazonem.

Objawy kliniczne BZOMR są wypadkową wielu czynników, w największym jednak stopniu wieku pacjenta i wywołującego je drobnoustroju. Uwypuklenie i tętnienie ciemniaczka jest objawem występującym wyłącznie u niemowląt, a obecność objawów oponowych jest charakterystyczna dla dzieci starszych i dorosłych. Rozpoznanie neuroinfekcji, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, ze względu na niespecyficzne objawy może być trudne. Okres prodromalny jest zwykle niespecyficzny, stosunkowo często występuje jednak przeczulica. Gorączka u chorych z BZOMR jest zwykle obecna, ale jej brak u chorego z objawami podrażnienia opon jest możliwy. Hipotermia jest natomiast objawem źle rokującym.

U dzieci starszych i u dorosłych objawy BZOMR są bardziej jednoznaczne niż w pierwszym roku życia.

Głównymi objawami są:

- cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego: silne bóle głowy o charakterze pulsującym lub rozpierającym, nie reagujące na leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, nudności i wymioty,
- wysoka temperatura ciała $>39^{\circ}\text{C}$,
- objawy oponowe opisane szerzej poniżej,
- światłowstręt,
- przeczulica.

Inne objawy psycho-neurologiczne to:

- pobudzenie psychoruchowe – pojawia się wcześnie i jest związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego,
- zaburzenia świadomości, utrata przytomności - występują w ostrym okresie choroby, związane są z narastaniem ciśnienia śródczaszkowego i obrzęku mózgu,
- objawy zajęcia dróg piramidowych, niedowłady, porażenia spastyczne – we wczesnym okresie choroby są objawem obrzęku mózgu i narastającej kwasicy,
- drgawki uogólnione, stan padaczkowy – nasilają kwasicę mózgu, zwiększają ryzyko uszkodzenia mózgu,
- niedowłady nerwów czaszkowych – VI, III, IV, VII,
- bradykardia – występuje w ostro narastającym wodogłowie, ropniach i ropniakach mózgu, obrzęku mózgu,
- zaburzenia mowy – afazja najczęściej typu motorycznego lub mieszana.

Pozostałe objawy występujące w ostrym ropnym BZOMR

- niewydolność oddechowa, najczęściej typu obturacyjnego, rzadko ośrodkowa,
- opryszczka warg, twarzy często występuje w ostrym ropnym zapaleniu, świadczy o obniżonej odporności,
- wybroczyny, wylewy podskórne (DIC),
- objawy uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego.

Objawy oponowe

Czułość i specyficzność objawów oponowych jest niska! Są one wywoływane odruchową reakcją zgięciową na ból spowodowany naciąganiem, podrażnionej procesem zapalnym, opony twardej. Częściej objawy oponowe obserwowane były w gruźliczym ZOMR (choroba o podostrym przebiegu), najrzadziej w przebiegu neuroinfekcji o etiologii wirusowej.

- Sztywność karku – utrudnione lub niemożliwe bierne lub czynne przygięcie głowy do klatki piersiowej - jest objawem obecnym u 30% dorosłych i 60-80% starszych dzieci z BZOMR. Tylko 1,5% dzieci nie ma sztywności karku przez cały czas trwania choroby, pomimo zmian w PMR.
- Objaw Brudzińskiego występuje u 5% dorosłych z ZOMR. Wyróżnia się trzy warianty: najczęściej obserwowanym jest objaw karkowy – przy biernym przygięciu głowy do klatki piersiowej następuje zgięcie kończyn dolnych w stawach kolanowych i biodrowych; łonowy – zdecydowany ucisk na spojenie łonowe powoduje zgięcie kończyn dolnych w stawach kolanowych i biodrowych, natomiast objaw policzkowy – ucisk na policzek poniżej kości jarzmowej, powoduje uniesienie i zgięcie przedramion.
- Objaw Kerniga bada się w pozycji leżącej (na plecach). Występuje, gdy pacjent odczuwa opór podczas próby wyprostowania kolana $>135^{\circ}$, przy zgiętym pod kątem prostym stawie biodrowym i kolanowym. Objaw jest obustronny i nie powoduje bólu w przeciwieństwie do objawu Lasègue’a w rwie kulszowej.
- Objaw Hermana (objaw karkowo-paluchowy) występuje, gdy podczas biernego przyginania brody pacjenta do klatki piersiowej dochodzi do zgięcia grzbietowego palucha.

- Objaw Flataua (karkowo-mydriatyczny) – przy biernym pochyleniu głowy do przodu następuje rozszerzenie źrenic. Częściej obserwowany jest w gruźliczym ZOMR.
- Objaw Amossa (objaw trójnoga) - przy próbie siadania chory podpira się o wyprostowane kończyny górne, rozstawione na boki i ku tyłowi.
- Opistotonus - skurcz mięśni karku i grzbietu powodujący nasilone wygięcie tułowia i głowy do tyłu.
- Objawom oponowym zwykle towarzyszy przeczulica oraz światłowstręt.
- Meningismus czyli występowanie dodatnich objawów oponowych bez ZOMR wywołanego przez drobnoustroje stwierdza się w przebiegu: zapalenia węzłów chłonnych szyi, ropnia pozagardłowego, ropni okołozębowych, *osteomyelitis* kręgow szyjnych, zapalenia płuc, mononukleozy zakaźnej i grypy. Objawy mogą być także skutkiem polekowego zapalenia opon oraz udaru słonecznego i ciepłego.

Wzmoczone ciśnienie śródczaszkowe jest następstwem zakażenia i zapalenia, a objawia się u niemowląt i dzieci mających jeszcze wyczuwalne ciemię w postaci uwypuklonego ciemienia, a u dzieci starszych i dorosłych w postaci bólu głowy (często nie poddającego się leczeniu przeciwbólowemu). Obrzęk tarcz nerwu wzrokowego w ostrym ZOMR jest rzadki, ale jego obecność może wskazywać na inne przyczyny lub wczesne poważne powikłania: zakrzepicę zatok żylnych, ropniak podtwardówkowy lub ropień mózgu. W wielu przypadkach (88% w jednym badaniu prospektywnym), ZOMR towarzyszy nadmierne wydzielanie ADH, prowadzące do zatrzymania wody i hiponatremii, co w konsekwencji nasila obrzęk mózgu.

Neurologiczne objawy ogniskowe

Prześciowe niedowłady albo trwałe porażenie nerwów najczęściej dotyczą nerwów słuchowego i przedsionkowego. Rzadziej występują zaburzenia funkcji nerwów gałkoruchowych i twarzowego. Nerw wzrokowy jest zajęty bardzo rzadko. Drgawki występują u 30% dzieci, jako uogólnione lub częściowe. Gorsze rokowanie jest związane z występowaniem drgawek w czwartym i następnym dniach choroby (pomimo leczenia). Z reguły wszystkie dzieci, które miały drgawki z powodu BZOMR równocześnie mają inne objawy (zaburzenia świadomości, sztywność karku czy wysypkę krwotoczną). Występowanie ogniskowych objawów neurologicznych w chwili rozpoznania choroby niekorzystnie koreluje z występowaniem neurologicznych objawów ubytkowych po zakończeniu leczenia oraz z opóźnieniem rozwoju psycho-motorycznego; są one najczęściej następstwem martwicy kory, zapalenia naczyń tętniczych lub zakrzepicy naczyń żylnych. Wodniaki podtwardówkowe są częstym powikłaniem ZOMR (u 30-40% dzieci), rokowanie jest jednak dobre i ich występowanie nie ma żadnego znaczenia prognostycznego.

Inne objawy towarzyszące BZOMR

Wielu pacjentów z BZOMR skarży się na **bóle stawów i mięśni**. Zapalenie stawów częściej obserwuje się w zakażeniach meningokokowych w przebiegu bakteriemii w późniejszym okresie choroby. W zapaleniach wywołanych przez meningokoki i Hib może ono wystąpić także jako efekt tworzenia się kompleksów immunologicznych.

Wysypki występują najczęściej w przebiegu BZOMR o etiologii meningokokowej (u >50% pacjentów), rzadziej w zakażeniach Hib, a najrzadziej w zapaleniach o etiologii pneumokokowej (wyjątek stanowią chorzy z IChP bez śledziona). Tylko dokładne zbadanie całej skóry rozebranego pacjenta, umożliwi stwierdzenie obecności wysypki. Uwagę należy zwrócić na spojówkę, śluzówkę jamy ustnej, powierzchnie dłoniowe rąk i podeszwy stóp. Szczególne znaczenie ma wykrycie zmian wybroczykowych w dorzeczcu żyły czczej dolnej lub większych zmian zatorowo-krwotocznych, które nie ustępują pod wpływem ucisku („objaw szklanki”). Zmiany krwotoczne pojawiają się zwykle po 12-18 godzinach od pierwszych oznak choroby, ale u 20% pacjentów z IChM w ogóle nie występują. Poza wysypkami krwotocznymi obserwuje się występowanie różyczkopodobnych i plamkowo-grudkowych wysypek, które nierzadko samoistnie zanikają.

W ZOMR wywołanych zwłaszcza przez Hib i w mniejszym stopniu przez pneumokoki mogą wystąpić **objawy zapalenia tkanki podskórnej twarzy** (*cellulitis facialis*) najczęściej policzka, **zapalenie okolicy okołoczodołowej** oraz **zapalenie płuc**. **Zapalenie nągli** jest prawie patognomonicznie związane z Hib.

W meningokokowym ZOMR częściej niż w zapaleniu o etiologii pneumokokowej występują **objawy sepsy i wstrząsu septycznego**, które są czynnikami złego rokowania. W ZOMR wywołanym przez pneumokoki i Hib częściej niż w ZOMR o etiologii meningokokowej występują **objawy neurologiczne i zaburzenia świadomości**.

Wczesne rozpoznanie BZOMR jest trudne i wymaga od lekarza czujności. We wczesnym stadium choroby objawy są niezauważalne albo mylące. Jeśli pacjent ma gorączkę, ból głowy, światłowstręt, przeczulicę, wymioty, zaburzenia świadomości, sztywność karku oraz zmiany na skórze, rozpoznania raczej nie można przeoczyć.

Różnicowanie

W różnicowaniu należy brać pod uwagę: zapalenie mózgu, choroby neurologiczne, pierwotne i wtórne nowotwory OUN, zatrucia (strychniną) oraz urazy.

Rokowanie

Rokowanie w BZOMR zależy od przebiegu choroby i obserwowanych powikłań. **Do trwałych powikłań choroby zaliczamy:** upośledzenie słuchu, ubytkowe objawy neurologiczne, padaczkę, wodogłowie, problemy psychiatryczne i poznawcze u dzieci, uszkodzenia kości i stawów, bliznowacenie skóry w obrębie zmian nekrotycznych oraz niewydolność nerek. Ropnie mózgu są bardzo rzadkim powikłaniem BZOMR wywołanego przez klasyczne patogeny. Najlepiej rokuje rozpoznanie ZOMR o etiologii meningokokowej bez objawów wstrząsu septycznego. W epidemiach obserwowanych w USA w latach 1929 - 1931 umierały przede wszystkim niemowlęta (84%) oraz osoby powyżej 40 r.ż. (72%). Obecnie śmiertelność w sporadycznych przypadkach IChM w krajach rozwiniętych wynosi 7-10%, a w przypadkach ze wstrząsem septycznym do 20-30%. Bez wczesnego rozpoznania, szybko podjętej antybiotykoterapii oraz intensywnej opieki medycznej śmiertelność sięga 70%. Najwyższą śmiertelność (20-30%) oraz najczęstsze trwałe powikłania neurologiczne (u >50%) obserwuje się w pneumokokowych ZOMR.

Następstwa BZOMR zależą od:

1. Postępowania lekarskiego - dzięki kampaniom informacyjnym i przygotowaniu lekarzy do szybkiego rozpoznawania IChM można zmniejszyć śmiertelność nawet do 5%.
2. Zjadliwości drobnoustrojów - badania nad występowaniem zjadliwych klonów meningokoków i pneumokoków prowadzi KOROUN.
3. Oporności drobnoustrojów na antybiotyki – w największym stopniu dotyczy to pneumokoków, pałeczek *Klebsiella* i *P. aeruginosa*, w mniejszym szczepów *H. influenzae* typu b, a w najmniejszym meningokoków.
4. Stanu odporności gospodarza - np. niedobory składowych dopełniacza; asplenia bardziej predysponuje do zakażeń bakteriami otoczkowymi.

4. Sepsa w wyniku zakażenia pozaszpitalnego

Sepsa (posocznica) jest zespołem objawów klinicznych występujących w wyniku nadmiernej reakcji zapalnej ustroju na zakażenie. Sepsę charakteryzuje szerokie spektrum objawów, których progresja może prowadzić do zespołu ciężkiej sepsy (gdy do sepsy dołączają się objawy dysfunkcji narządowych), wstrząsu septycznego (objawy ciężkiej sepsy z trwającym ponad godzinę spadkiem ciśnienia lub hipoperfuzją naczyniową pomimo prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego i zastosowania leków kardio- i naczyniokurczliwych (inaczej amin presyjnych)), zespołu dysfunkcji wielonarządowej, aż po zejście śmiertelne. Sepsa może być następstwem lokalnej infekcji, np. ropnie, często okołozębowe, wtórne do zmian próchnicznych, zakażenia tkanki podskórnej i powięzi, zakażenia w układzie oddechowym i moczowym lub inwazji łożyska krwi przez drobnoustroje dostające się tam bezpośrednio lub ze skolonizowanych błon śluzowych. Poza wiekiem, dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju sepsy są urazy, przerwanie ciągłości tkanek, przewlekłe problemy zdrowotne, nabyte (immunosupresja, glikokortykoidy) i wrodzone niedobory odporności.

Najważniejszymi bakteriami odpowiedzialnymi za sepsę rozwijającą się w wyniku zakażenia pozaszpitalnego są pneumokoki, meningokoki, *H. influenzae* typu b i *S. pyogenes*. Najszybszym zabójcą spośród nich jest meningokok (często zaledwie godziny), natomiast najczęstszym, choć powolniejszym zabójcą w skali świata jest pneumokok. Wysoka śmiertelność towarzyszy także inwazyjnym zakażeniom wywoływanym przez *S. pyogenes*. Częstość występowania sepsy wywołanej tymi patogenami jest zróżnicowana i zależy w głównej mierze od stosowanej w danym kraju polityki szczepień (to znaczy stosowania lub nie masowych szczepień przeciw meningokokom, pneumokokom, *H. influenzae* typu b) oraz jakości i częstości wykonywania badań bakteriologicznych.

Na podstawie samych objawów klinicznych trudno jest ustalić etiologię zakażenia, choć np. sepsa meningokokowa ma z reguły gwałtowny przebieg i najczęściej, w porównaniu z innymi zakażeniami, towarzyszą jej wybroczyny i zatory bakteryjne na skórze (czyli wykwyty nie ustępujące pod wpływem ucisku – „objaw szklanki”). Sepsa pneumokokowa ma częściej podstępny przebieg i zdecydowanie rzadziej towarzyszą jej zmiany skórne. Paciorkowiec β -hemolizujący z grupy A stosunkowo często wywołuje wysypki płoniczopodobne i groźne martwicze zapalenie powięzi często prowadzące do rozwoju zespołu wstrząsu toksycznego.

Podstawowymi objawami sepsy, niezależnie od etiologii, są zaburzenia termoregulacji (hiper- lub hipotermia), przyspieszone tętno i oddech. Po przejściowym podwyższeniu rzutu serca dochodzi do stopniowej jego niewydolności i postępującego spadku ciśnienia krwi. Poza tym można stwierdzić upośledzenie napływu kapilarnego, zimne kończyny, spadek wydalania moczu, aż do anurii włącznie. Niedokrwienie narządów prowadzi do wzrostu stężenia kwasu mlekowego. Zmiany skórne mogą być zróżnicowane. Obserwuje się wybroczyny i zatory bakteryjne, rozlane zaczerwienienie, wylewy podskórne oraz zmiany martwicze. Towarzyszyć temu mogą objawy ogniskowego zakażenia w postaci ZOMR, zapalenia płuc, stawów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub zapalenia tkanek miękkich.

Kluczowe dla rozpoznania etiologicznego są: preparaty bezpośrednie barwione metodą Grama oraz posiewy. W wątpliwych przypadkach, przy braku wzrostu bakterii, możliwa i pożądana jest diagnostyka oparta na technikach biologii molekularnej (np. PCR) pod warunkiem, że materiał został pobrany i nie uległ zniszczeniu. Niekiedy pomocne mogą być testy lateksowe, ale ich wyniki muszą być zweryfikowane inną metodą. Wszystkie wyhodowane od pacjentów z sepsą szczepy bakteryjne, jak i materiał, z którego hodowla nie powiodła się, powinny trafiać do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN (KOROUN). Aby tak się mogło stać konieczne jest zaangażowanie wszystkich biorących udział w diagnostyce i terapii inwazyjnych zakażeń bakteryjnych, a laboratoria mikrobiologiczne powinny coraz liczniej wstępować w szeregi sieci monitorowania inwazyjnych zakażeń bakteryjnych (BINet).

Najczęstsze, choć nie patognomiczne dla sepsy, odchylenia w badaniach laboratoryjnych to: niedokrwistość, trombocytopenia, zaburzenia krzepnięcia, spadek stężenia fibrynogenu, pojawienie się produktów degradacji fibryny, podwyższone CRP, PCT i przyspieszone OB (w zakażeniu pneumokokowym często trzycyfrowe). Granulocytoza z przesunięciem obrazu białokrwinkowego w kierunku młodych form (pałeczek, mielocytów i promielocytów), wakuolizacja granulocytów, obecność ziarnistości toksycznych) to typowe i stosunkowo dobrze rokujące objawy sepsy. Leukopenia jest zwiastunem niepomyślnego rozwoju zakażenia. Innymi wskaźnikami ciężkiego zakażenia są hiper- lub hipoglikemia, hipokaliemia, hipoalbuminemia, kwasica metaboliczna (często mleczanowa). Zaburzenia stężenia mocznika i kreatyniny oraz tzw. wskaźników wątrobowych wskazywać mogą na postępującą niewydolność narządową podobnie jak spadek ciśnienia parcjalnego tlenu (saturacji) lub/i wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla.

5. Ropień mózgu

Ropień mózgu (RM) może wystąpić w każdym wieku. Bakterie mogą dostawać się do tkanki mózgowej bezpośrednio przez ciągłość lub drogą krwionośną z innych ognisk infekcji. Przyczyny mogą być różnorodne i tak w pierwszym przypadku może to być następstwem ZOMR, przewlekłego zapalenia ucha środkowego i zapalenia wyrostka sutkowatego, zapalenia zatok obocznych nosa, zakażenia tkanek miękkich w obrębie twarzy i czaszki, zapalenia tkanek miękkich oczodołu, zakażenia zębów, penetrujących urazów głowy, powikłań zabiegów neurochirurgicznych. W drugim przypadku może być powikłaniem zatorowości w przebiegu wad serca z przeciekiem prawo-lewym (przede wszystkim w tetralogii Fallota), przewlekłych zakażeń w dolnych drogach oddechowych, infekcji wewnętrzbrzusznych, w obrębie miednicy mniejszej, zapalenia wsierdza lub też zakażenia wywodzącego się z układu zastawkowego zakładanego w przypadku wodogłowia, a także u chorych z niedoborami odporności. Ropnie powstające w wyniku rozsiewu hematogenego są zazwyczaj mnogie.

Ropnie najczęściej dotyczą płatów czołowych, ciemieniowych i skroniowych obu półkul mózgu (80%) i zdecydowanie rzadziej płata potylicznego, mózdzku i pnia mózgu (20%). Większość to ropnie pojedyncze, jednak w ok. 30% mogą być mnogie. Przyczyny nie udaje się ustalić w około 10-15% przypadków. RM związane z urazami penetrującymi powodowane są z reguły przez gronkowce złociste, podczas gdy spowodowane zatorami septycznymi, wrodzonymi wadami serca, ZOMR mogą być wywołane bardzo różnorodnymi mikroorganizmami. Należą do nich bakterie tlenowe – Gram-dodatnie m.in.: *S. pyogenes* i *S. agalactiae*, *S. milleri*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*; Gram-ujemne m.in. *H. influenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus* sp. Spośród beztlenowców najczęściej izoluje się *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Prevotella* sp., *Actinomyces* sp., *Veillonella* sp., *Propionibacterium* sp. Bakterie beztlenowe reprezentują zazwyczaj gatunki typowe dla flory jelitowej i narządu rodnego. U noworodków najczęściej występuje *Citrobacter* sp. Często z jednego ropnia hoduje się jednocześnie kilka gatunków bakterii. Ropnie grzybicze częściej występują u chorych z niedoborami

odporności. Także w tej grupie chorych spotykamy częściej *L. monocytogenes* i *Nocardia asteroides*. Izolowanie z RM pałeczek *K. pneumoniae* może wskazywać na etiologię krwiopochodną z pierwotnego ropnia wątroby.

Objawy kliniczne tworzącego się RM mogą być początkowo niespecyficzne (niewielka gorączka, bóle głowy, senność). Często objawy te skłaniają do antybiotykoterapii doustnej prowadzącej do przejściowej poprawy. RM rozwija się jednak zwykle dalej, co prowadzi do pojawienia się bardziej specyficznych objawów jak nudności i wymioty, silne, niepoddające się terapii przeciwbólowej bóle głowy, drgawki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, objawy ogniskowe (do porażenia połowiczego włączenie) i śpiączka. Ropień mózdzku prowadzi zwykle, poza bólami głowy i wymiotami, do oczopląsu, ataksji, dysmetrii. Przebiecie się RM do komory mózgu prowadzi zwykle do wstrząsu i zgonu.

Rozpoznawanie. Liczba krwinek białych może być prawidłowa lub podwyższona. Dodatni posiew krwi uzyskuje się w zaledwie 10% przypadków. W PMR znajduje się zróżnicowane zmiany – białko i krwinki białe mogą być w normie lub nieznacznie podwyższone, stężenie glukozy natomiast jest zwykle obniżone. Posiew PMR jest zazwyczaj jałowy i dopiero posiew z materiału pobranego, najlepiej za pomocą aspiracji kontrolowanej stereotaktyczną tomografią komputerową lub drogą drenażu chirurgicznego, ale z większymi powikłaniami, pozwala na ustalenie czynnika etiologicznego. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że punkcja lędźwiowa (PL) u chorego z RM może być niebezpieczna (wklinowanie), a wyniki rzadko są diagnostyczne i dlatego w przypadku takiego podejrzenia z PL raczej należy zrezygnować. Najlepszą metodą diagnostyczną jest rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa z kontrastem. Scyntygrafia jest obecnie rzadko stosowana.

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Argenbright LW, Barton RW. Interactions of leukocyte integrins with intercellular adhesion molecule 1 in the production of inflammatory vascular injury *in vivo*. The Shwartzman reaction revisited. *J Clin Invest* 1992; 89: 259–272.
2. Attia J., Hatala R., Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-181.
3. Baker RC, Bausher JC. Meningitis complicating acute bacteremic facial cellulitis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 421-423.
4. Bleck TP, Greenlee JE. Approach to the patient with central nervous system infection. *W: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (red.), Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone, New York 2000, s: 950 – 959.*
5. Brandtzaeg P, Dahle JS, Høiby EA. The occurrence and features of hemorrhagic skin lesions in 115 cases of systemic meningococcal disease. *NIPH Ann* 1983; 6: 183–190, 202–203.
6. Brouwer C, van de Beek D, Heckenberg SG i wsp. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1233-1238.
7. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1380-1385.
8. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B i wsp. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010; 126: 952–960.
9. Feigin RD, Dodge PR. Bacterial meningitis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23: 541-556.
10. Geiseler PJ, Nelson KE. Bacterial meningitis without clinical signs of meningeal irritation. *South Med J* 1982; 75: 448-450.
11. Givner LB, Mason Jr. EO, Barson WJ i wsp. Pneumococcal facial cellulitis in children. *Pediatrics* 2000; 106:e61.
12. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ i wsp. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* 1993; 92:527-534.
13. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *Intensive Care Med* 2007; 22: 194-207.
14. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am* 1999; 13: 579-594.
15. Le Moal G., Landron C, Grollier G i wsp. Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 318-321.
16. Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 259–263.
17. Patel KS, Marks PV. Multiple brain abscesses secondary to bronchiectasis. A case of 34 discrete abscesses in one brain. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 265-267.

-
18. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR i wsp. A prospective evaluation of the neurologic sequelae of bacterial meningitis in children with special emphasis on late seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651-1657.
 19. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. W: W.M. Scheld, R.J. Whitley and D.T. Durack (red.), *Infections of the central nervous system*. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia 1997, s: 335-401.
 20. Scheld WM, Koedel U., Nathan B., Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002; 186 suppl 2: 225-233.
 21. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci-danger of re-emerging pathogens. *Pol J Microbiol* 2010; 59: 219-226.
 22. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR i wsp. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: A prospective study. *Pediatrics* 1990; 86: 163-170.
 23. Szczypa K, Sadowy E, Izdebski R i wsp. Group A streptococci from invasive-disease episodes in Poland are remarkably divergent at the molecular level. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3975-3979.
 24. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J i wsp. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 46-52.
 25. Yang SY, Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscesses. *Surg Neurol* 1993; 39: 290-296.
 26. Yen PT, Chan ST, Huang TS. Brain abscess: with special reference to otolaryngologic sources of infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 15-22.
-

6. Diagnostyka laboratoryjna

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Ze względu na ciężkość zakażenia i jego możliwe konsekwencje w każdym przypadku ZOMR należy dążyć do ustalenia czynnika etiologicznego zakażenia i jego wrażliwości na antybiotyki. Jest to możliwe jedynie w przypadku prawidłowego pobrania, w odpowiednim czasie, właściwego materiału klinicznego do badań.

Gdy podejrzewa się ZOMR należy wdrożyć pełne laboratoryjne postępowanie diagnostyczne z materiałem pobranym od chorego, które obejmuje badanie mikrobiologiczne, analityczne (ogólne i biochemiczne) oraz testy lateksowe, **jednocześnie** zachowując odpowiednią objętość materiału klinicznego do badań genetycznych (weryfikacja etiologiczna posiewów ujemnych).

Diagnostyka biochemiczna dotyczy badań płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i krwi pacjenta. Badania te, obejmujące między innymi oznaczenie w PMR stężenia glukozy, białka i liczby komórek (cytoza), często pozwalają na wstępne określenie charakteru zakażenia. Badania analityczne krwi, określające morfologię (leukocytozę), OB, stężenie CRP i prokalcytoniny (PCT) również mogą ukierunkowywać rozpoznanie. Natychmiast po pobraniu materiału biologicznego na badania laboratoryjne należy włączyć antybiotykoterapię empiryczną.

Najbardziej kluczowym elementem diagnostyki ZOMR tzw. „złotym standardem diagnostycznym” pozostaje jednak **wyhodowanie czynnika etiologicznego (diagnostyka bakteriologiczna)**. **Jeśli wynik hodowli prowadzonej w lokalnym laboratorium szpitalnym jest ujemny po 24 godzinach od pobrania materiału od chorego, próbki przeznaczone do badań molekularnych (techniką niehodowlaną) należy przesłać do KOROUN lub innego laboratorium wykonującego takie badania.** Jeśli po wysłaniu materiałów na badania molekularne w laboratorium uda się wyhodować czynnik etiologiczny zakażenia, należy o tym bezzwłocznie poinformować KOROUN i przesłać wyizolowany od pacjenta szczep bakteryjny. Każdy szczep wyhodowany z inwazyjnego zakażenia nabytego poza szpitalem należy przesyłać do KOROUN wraz z dokładnie wypełnionym formularzem w celu potwierdzenia identyfikacji i przeprowadzenia rozszerzonych badań dla celów epidemiologicznych (formularz dostępny na stronie: www.koroun.edu.pl).

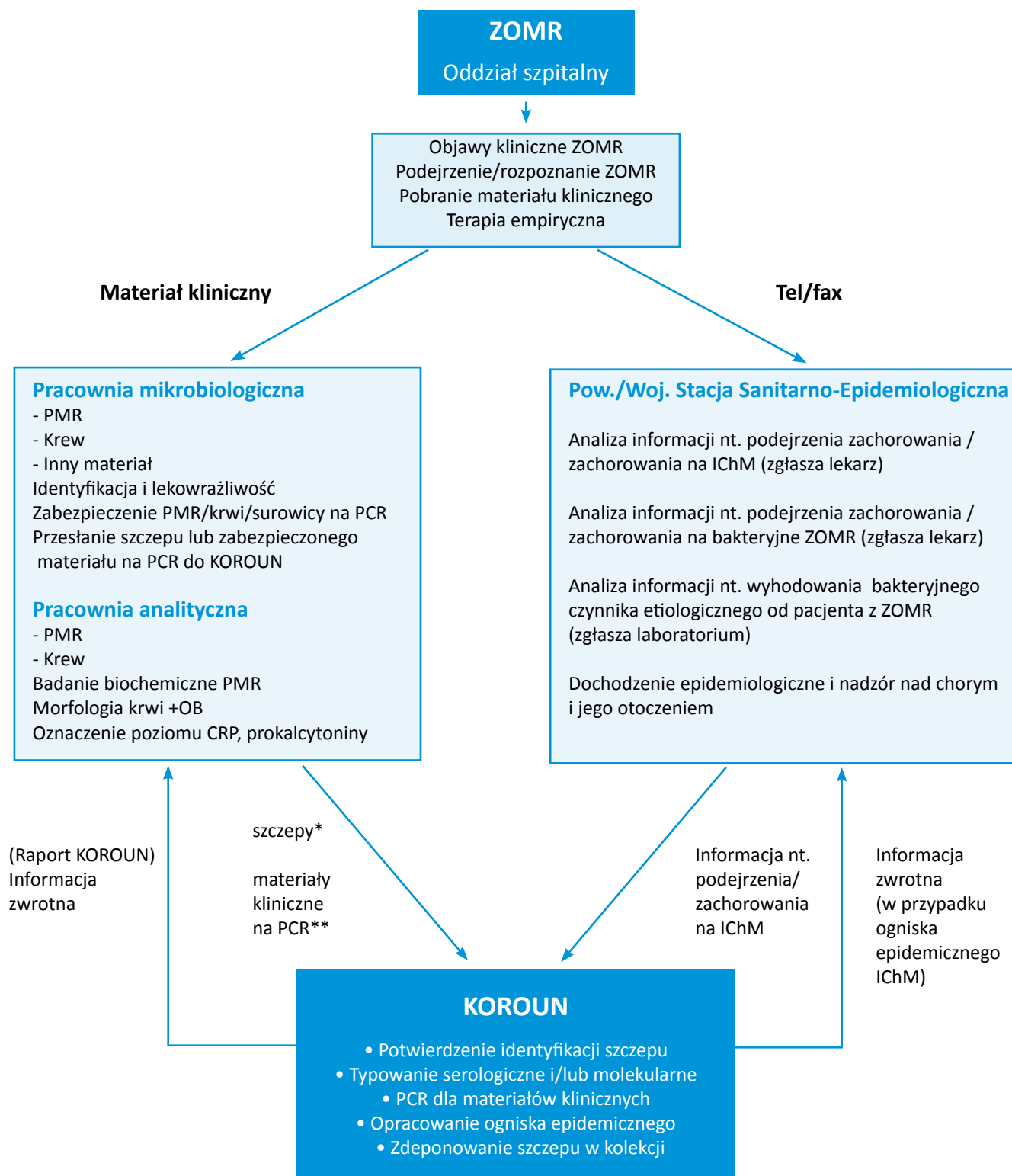
W niektórych przypadkach trudno jest uzyskać dodatni i wiarygodny wynik we wszystkich ze wspomnianych badań, jednak w każdym przypadku, o ile to tylko możliwe, należy prowadzić diagnostykę wszystkimi dostępnymi metodami.

6.1. Zgłaszanie przypadku ZOMR do Inspekcji Sanitarnej

Należy pamiętać o obowiązkowym powiadomieniu właściwego dla miejsca rozpoznania zakażenia Państwowego Powiatowego (PPIS) lub Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego (PWIS). Powiadomienie powinno nastąpić w ciągu 24 godzin od rozpoznania lub powzięcia podejrzenia choroby inwazyjnej lub bakteryjnego ZOMR. Początkowe powiadomienie telefoniczne musi być potwierdzone przesłaniem do PPIS lub PWIS formularza zgłoszenia zachorowania na inwazyjną chorobę lub bakteryjne zakażenie OUN.

Obowiązek ten zgodnie z ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dn. 5 grudnia 2008 r. (Dz. U. Nr 234, poz. 1570) ciąży na lekarzu, który podejrzewa lub rozpoznaje zakażenie lub chorobę zakaźną.

Laboratorium mikrobiologiczne jest również, w myśl cytowanej ustawy, zobowiązane przesłać do właściwej Inspekcji Sanitarnej formularz zgłoszenia dodatknych wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych wywołujących inwazyjne zakażenia wymienione w załączniku do wymienionej ustawy, w tym ZOMR.



* *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* (należy przesyłać wszystkie inwazyjne izolaty *E. coli* od noworodków; od dorosłych tylko z PMR) oraz *Staphylococcus aureus* (należy przesyłać inwazyjne izolaty *S. aureus* również z zakażeń szpitalnych).

** materiały kliniczne zabezpieczone na badanie PCR (PMR, krew, surowica, materiał z wybroczyn na skórze, materiały pobrane *post mortem*) przesyłać w przypadku niezyskania wzrostu drobnoustrojów po 24 godzinach hodowli na podłożach wzrostowych.

Rycina 9. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia ZOMR.

6.2. Materiał do badań w kierunku ZOMR i zasady jego pobierania

Podstawowym materiałem do badań w przypadku podejrzenia ZOMR jest PMR. W większości przypadków drobnoustroje dostają się do opon mózgowo-rdzeniowych drogą krwipochodną, rzadziej przez ciągłość lub bezpośrednio do OUN. Dlatego również ważnym jak PMR materiałem diagnostycznym w ZOMR jest krew. **W każdym przypadku podejrzenia ZOMR należy bezwzględnie wykonać posiew krwi, który w początkowym stadium zakażenia jest dodatni nawet w ponad 50% przypadków.** Szczególne trudności diagnostyczne napotykamy w przypadku zakażenia wywołanego przez *N. meningitidis*, ponieważ szansa wyizolowania meningokoka już po pierwszej dawce antybiotyku spada do kilku procent. Dlatego u chorego z IChM bakterie tego gatunku próbuje się, w przypadku ujemnych posiewów PMR i krwi, izolować z wybroczyn na skórze lub z jamy nosowo-gardłowej. Zastosowanie podłoży hodowlanych zawierających żywice (resins) inaktywujące antybiotyk, zwiększa odzysk bakterii z materiału klinicznego po rozpoczęciu antybiotykoterapii, również w przypadku etiologii meningokokowej. W tym ostatnim przypadku należy jednak szczególnie pamiętać o ścisłym przestrzeganiu instrukcji producenta dotyczącej posiewu pobranego materiału klinicznego.

Pomocne w diagnostyce ZOMR, szczególnie w sytuacji ujemnych posiewów z PMR lub krwi, mogą być również materiały pobrane z pierwotnych ognisk zakażenia (materiał ze stawu, opłucnej, płuc, ucha środkowego, zatok), a w przypadku zgonu pacjenta materiały pobrane śródsekcyjnie (tabela 1). Metodyka pobierania i opracowywania wymienionych materiałów opisana jest poniżej.

Należy pamiętać, że probówka zawierająca pobrany materiał kliniczny, zgodnie z zaleceniami, powinna być starannie podpisana, z uwzględnieniem następujących danych: imię, nazwisko i wiek pacjenta, oddział, rodzaj materiału, data i godzina pobrania materiału. Oprócz tego materiał kliniczny do laboratorium powinien być dostarczony wraz ze skierowaniem zawierającym następujące dane: imię, nazwisko i datę urodzenia pacjenta, numer historii choroby, pieczęć oddziału, wstępne rozpoznanie choroby i ewentualne choroby towarzyszące, powód pobrania materiału do badania, dane na temat antybiotykoterapii, rodzaj materiału do badania, datę i godzinę pobrania i przesłania materiału do laboratorium, wskazówki lub szczególne wymagania w zakresie diagnostyki mikrobiologicznej, podpis i pieczęć lekarza prowadzącego i szczegółową informację, komu należy przekazać wynik (numer telefonu). Laboratorium odnotowuje godzinę otrzymania materiału.

Tabela 1. Materiały diagnostyczne w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych

Materiał kliniczny	Metody badawcze
PMR	Preparat barwiony, posiew, PCR, badanie cytologiczno-biochemiczne, testy lateksowe
Krew	Posiew, PCR, badanie biochemiczne, testy lateksowe w surowicy krwi
Materiał z wybroczyn na skórze	Preparat barwiony, posiew, PCR, badanie cytologiczno-biochemiczne, testy lateksowe
Wymaz z nosogardła wyłącznie od chorego z IChM (materiał pomocniczy w dochodzeniu epidemiologicznym, przy braku wyhodowania z innych materiałów klinicznych)	Posiew
Materiał pobrany <i>post mortem</i>	Preparat barwiony, posiew, PCR
Inne materiały z pierwotnych ognisk zakażenia (materiał ze stawu, opłucnej, płuc, ucha środkowego, zatok)	Preparat, posiew, PCR
Wymaz z pochwy matki (pomocniczo w diagnostyce ZOMR u noworodka)	Posiew

6.2.1. Zasady pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego. Punkcja lędźwiowa (PL)

Wskazania do PL

- Podejrzenie ZOMR lub zapalenia mózgu
- Podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego przy prawidłowej tomografii komputerowej (TK)

Wskazania do wykonania punkcji lędźwiowej istnieją w każdym przypadku podejrzenia ZOMR. Dodatkowo u najmłodszych niemowląt, w każdym przypadku ciężkiego stanu ogólnego bez wyraźnie ustalonej przyczyny, należy pobrać PMR do badania.

JEŚLI POMYŚLAŁEŚ O WYKONANIU PUNKCJI LĘDŹWIOWEJ ZRÓB TO!

Przeciwwskazania do PL

Nie wykonuje się PL, gdy stan pacjenta jest bardzo ciężki i zmusza do natychmiastowego podania antybiotyku w dawce takiej jak w ZOMR. Sytuacja ta nie zwalnia natomiast z konieczności pobrania krwi (2 posiewy z dwóch odrębnych wkłuć) i innych materiałów na posiew, gdy jest to zasadne i możliwe.

Objawami klinicznymi sugerującymi konieczność natychmiastowego podania deksametazonu i antybiotyku oraz odłożenia PL o 24-48 godzin, czyli do chwili poprawy stanu ogólnego są:

- Śpiączka: brak reakcji lub bardzo słaba reakcja na bodźce bólowe;
- Objawy świadczące o wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym: senność, podwójne widzenie, nieprawidłowa reakcja źrenic na światło, obrzęk tarcz nerwu wzrokowego (późny objaw); tętniące ciemienie przy braku innych objawów wzmożonego ciśnienia nie jest przeciwwskazaniem do punkcji;
- Bardzo rozległe zmiany zatorowo-zakrzepowe oraz wysypki wybroczynowe;
- Śpiączka w skali Glasgow <13 punktów;
- Szerokie źrenice albo asymetria wielkości źrenic;
- Objawy deliberacyjne (objaw dłoniowo-bródkowy, szukania, objaw zwierciadła i Kralla (automatyczne powtarzanie wykonanego ruchu);
- Objawy wgłobienia mózgu (nieadekwatna bradykardia, nieregularny oddech, wysokie ciśnienie tętnicze);
- Zaburzona reakcja odruchowa oczno-głowowa – objaw lalki;
- Niewydolność krążeniowa/wstrząs;
- Niewydolność oddechowa;
- Objawy ogniskowe lub drgawki;
- Niedawny napad drgawek (w ciągu ostatnich 30 min. lub brak powrotu do stanu sprzed drgawek po napadzie);
- Koagulopatia/małopłytkowość;
- Miejscowe zakażenie (w miejscu planowanej PL);
- Gorączka z objawami skórnymi sugerującymi infekcję meningokokową (względne).

Wykonanie badań obrazowych w diagnostyce bakteryjnego ZOMR jest uzasadnione w następujących sytuacjach:

- Występowania ogniskowych objawów neurologicznych;
- Utrzymywania się dodatnich posiewów PMR pomimo adekwatnej antybiotykoterapii;
- Utrzymywania się podwyższonej pleocytozy wielojądrzastej (>30 do 40%) po 10 i więcej dniach leczenia;
- W nawracającym ZOMR.

Wskazania do TK

- Śpiączka;
- Wyciek płynu;
- Wodogłowie w wywiadzie;
- Niedawny uraz lub zabieg neurochirurgiczny w wywiadzie;
- Obrzęk tarcz n. wzrokowych;
- Gdy chory ma objawy ogniskowe.

UWAGA!

TK jest niezbędna w celu wykluczenia lub potwierdzenia obrzęku mózgu u chorego w ciężkim stanie i jest podstawą podjęcia decyzji o nakłuciu.

TK jest mało pomocna u większości dzieci z ZOMR, a prawidłowa TK nie mówi jednoznacznie, że chory nie ma wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Wklinowanie może wystąpić nawet przy prawidłowej TK.

Oczekiwanie na wynik TK nie może opóźnić podania antybiotyku.

Powikłania po PL

Przed PL należy wyjaśnić pacjentom lub ich opiekunom korzyści płynące z prawidłowej diagnozy i poinformować o możliwych powikłaniach, którymi mogą być:

- Nieuzyskanie płynu/potrzeba powtórzenia PL/traumatyczne przeżycie;
- Zespół popunkcyjny - do 5-15%;
- Przejściowe/trwałe parestezje/drętwienie (bardzo rzadko);
- Nagłe zatrzymanie oddechu z powodu unieruchomienia (rzadko);
- Krwawk rdzenia lub ropień (niezwykle rzadko);
- Wklinowanie (niezwykle rzadkie, jeśli przestrzega się wymienionych wyżej przeciwwskazań do PL).

Analgezyja, anestezja i sedacja do PL

- Należy, jeśli to możliwe, korzystać z technik nie farmakologicznych w tym tłumaczenia i wyjaśniania (u dzieci starszych), odwracania uwagi i obecności spokojnego rodzica;
- Wszystkie dzieci powinny mieć zastosowaną jakąś form znieczulenia miejscowego
- Miejscowy krem znieczulający jeśli PL nie jest punkcją pilną,
- Podskórna lignokaina powinna być stosowana niezależnie od znieczulenia naskórnego (do 0,4ml/kg 1% roztworu (4mg/kg);
- Doustna podaż glukozy, sacharozy u dzieci < 3 m.ż.;
- Należy uwzględnić sedację np. podtlenkiem azotu u dzieci > 6 m.ż. jeśli ich stan jest dobry.

Obserwacja po analgezji i sedacji

Monitorować należy wszystkich poddanych sedacji lub ciężko chorych – pulsoksymetria ciągła ± EKG.

Elementy warunkujące udaną PL

- Co najmniej jeden asystent dobrze wytrenowany w trzymaniu i unieruchamianiu dziecka!
- Jałowe rękawiczki;
- Sterylne gaziki i odpowiednia taca;
- Do dezynfekcji skóry: jodopowidon lub chlorheksydyna;
- 1% lignokaina, 2 ml strzykawki;
- Probówki na płyn (co najmniej 2);
- Odpowiednia igła punkcyjna: 22G lub 25G z mandrynem (stosowanie igieł bez mandrynu obarczone jest dodatkowym, choć rzadkim, ryzykiem powstania dermoidalnego guza rdzenia);
- Manometria płynu nie jest u dzieci rutynowo wykonywana.

Wykonywanie PL

Najważniejszym elementem powodzenia PL jest dobre trzymanie pacjenta przez doświadczoną asystę. Zachowanie właściwej pozycji chorego ma znaczenie decydujące.

Pozycja

- PL może być wykonywana u dziecka leżącego na boku lub siedzącego;
- Najważniejsze jest maksymalne zgięcie kręgosłupa (pozycja embrionalna), jednak nadmierne zgięcie, zwłaszcza u niemowląt może stać się przyczyną niewydolności oddechowej;
- Plecy muszą być idealnie pod kątem 90° do łóżka. Biodra i ramiona powinny być w tej samej linii;
- Należy narysować domyślną linię łączącą szczyty talerzy biodrowych. Linia ta przecina kręgosłup na poziomie między 3 i 4 kręgiem lędźwiowym. Jeśli potrzeba można w tym miejscu postawić kropkę;
- Rdzeń kończy się w okolicach L3 u noworodków i L1-2 u dorosłych;
- Punkcję powinno się wykonywać w przestrzeni między L3-4 lub L4-5.

Przygotowanie do PL

- Należy umyć ręce i włożyć aseptycznie sterylne rękawiczki;
- Przygotować pole do zabiegu jodopowidonem lub chlorheksydyną i przykryć jałowym opatrunkiem/gazikiem;
- Odczekać dostateczny czas, aby skóra wyschła;
- Otworzyć probówki tak by ich wnętrze pozostało jałowe;
- Znieczulić skórę 1% lignokainą używając igły 25G.

Punkcja lędźwiowa (PL)

- Ustawić igłę w linii pośrodkowej kierując ją nieco dogłowowo;
- Nakłuć skórę i poczekać aż dziecko nieco się uspokoi;
- Ponownie zorientować igłę (powinna być ułożona równolegle do łóżka i kierować się na pępek);
- Wprowadzić igłę w więzadło międzykolumnowe (wyczuwalny opór). Posuwać dalej igłę aż do momentu, gdy opór nagle się zmniejszy. Wyjąć mandryn. Jeśli nie ma płynu włożyć ponownie mandryn i poruszając się do przodu znów sprawdzić czy nie ma płynu (inną techniką jest wysunięcie mandrynu, gdy igła jest już w więzadle i poruszanie się dalej bez mandrynu, aż pojawi się płyn);
- Gdy igła napotka opór należy ją powoli cofać aż pojawi się płyn. Jeśli płynu nie ma należy ponownie wprowadzić mandryn, nieco zmienić kierunek igły i spróbować ponownie;
- Jeśli pojawi się krew to tę część należy zebrać na posiew. Jeśli płyn się przejaśnia może być zebrany na badanie. Jeśli nie przejaśnia się należy wykonać ponowne nakłucie w innej przestrzeni;
- **Wyciekający płyn należy zebrać do 2 probówek** (pierwszą na badania analityczne oraz drugą na badanie mikrobiologiczne);
- Wprowadzić mandryn (zmniejsza ryzyko bólu głowy) i usunąć igłę wraz z mandrynem;
- Ucisnąć na krótko miejsce wkłucia palcem poprzez jałowy gazik;
- Wysłać jak najszybciej próbkę PMR do laboratorium.

Liczba i objętość pobieranych próbek PMR

W celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki laboratoryjnej w kierunku ZOMR należy pobrać PMR do 2 probówek (pierwszą na badania analityczne, cytologiczno-biochemiczne oraz drugą na badanie mikrobiologiczne). Optymalna objętość materiału wymagana do badań zarówno analitycznych jak i mikrobiologicznych to 1 ml PMR. W celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia próbki do badań mikrobiologicznych florą saprofityczną skóry pacjenta, zaleca się przekazanie pierwszej pobranej próbki do badań analitycznych (cytologiczno-biochemicznych) i dopiero drugiej do laboratorium mikrobiologicznego.

W przypadku pobrania małej objętości PMR, co często ma miejsce u małych dzieci, wystarczającej do wykonania tylko jednego badania, lekarz powinien zdecydować, które z badań, mikrobiologiczne czy analityczne jest bardziej potrzebne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Opieka po PL

Miejsce wkłucia należy pokryć kilkoma jałowymi gazikami i zakleić plastrem. Leżenie w łóżku po PL nie zapobiega bólom głowy.

Transport PMR do laboratorium mikrobiologicznego

Szczepy, które najczęściej wywołują ZOMR są bardzo wrażliwe na zmiany warunków środowiska. Probówki z PMR nie należy wystawiać na działanie promieni słonecznych, wysokiej lub niskiej temperatury i należy dostarczyć jak najszybciej do laboratorium mikrobiologicznego. W przypadku opóźnienia opracowywania PMR lub jego transportu do laboratorium oddalonego od szpitala, należy go zabezpieczyć przed ochłodzeniem (zabezpieczenie w cieplarni). Jeżeli transport trwa krócej niż 2 godziny próbkę należy przewozić w termosie lub termotorbie, w 37°C. W przypadku transportu >2 godz., należy użyć właściwego podłoża transportowego.

Kontrolna PL

Wykonywanie rutynowej, kontrolnej PL u chorych z ZOMR przebiegającym bez powikłań, a wywołowanym przez wrażliwe na antybiotyki *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i *H. influenzae* typu b nie jest konieczne.

Wskazania do kontrolnej PL istnieją natomiast i należy je rozważyć w przypadku:

- ZOMR u noworodków;
- ZOMR wywołanego przez bakterie Gram ujemne;
- ZOMR wywołanego przez szczep *S. pneumoniae* oporny na antybiotyki β-laktamowe;
- Gdy nie udało się ustalić czynnika etiologicznego ZOMR;
- Gdy w przebiegu ZOMR wystąpiły objawy ogniskowe;

- Gdy podawano antybiotyki dokanałowo (w celu odróżnienia ewentualnego podrażnienia chemicznego antybiotykiem od zmian związanych z zakażeniem – PL należy wykonać 3-5 dni od zakończenia terapii dokanałowej);
- Chorych z zaburzeniami odporności.

6.2.2. Zasady pobierania krwi

Pobieranie krwi do badania mikrobiologicznego

Krew należy pobrać w momencie narastania temperatury (około 30 min. przed osiągnięciem szczytu). W ostrym klinicznym przebiegu zakażenia z utrzymywaniem się wysokiej gorączki i konieczności natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego, zalecane jest pobranie krwi z dwóch różnych wkłuć bezpośrednio po sobie, a w razie potrzeby badanie należy powtórzyć po 24 i 48 godzinach. Jeśli zachodzi konieczność wykonania badania bakteriologicznego krwi w trakcie prowadzonej u pacjenta antybiotykoterapii, krew na posiew należy pobrać przed podaniem kolejnej dawki leku, gdy jego stężenie w surowicy pacjenta jest najniższe. Do posiewów krwi wykorzystuje się zestaw dwóch butelek, z podłożami do hodowli bakterii tlenowych i beztlenowych, dostępne w dwóch rodzajach: do pobrań pediatrycznych (odpowiednie dla małych objętości krwi) i dla dorosłych, które po pobraniu inkubuje się w cieplarni. Wiele laboratoriów korzysta również z automatycznych systemów do szybkiego wykrywania drobnoustrojów we krwi i innych płynach ustrojowych.

- Zaleca się, aby krew na posiew pobierać z osobnego wkłucia. Natomiast, jeżeli istnieje konieczność pobrania krwi na badanie analityczne i mikrobiologiczne z tego samego wkłucia, to butelki do posiewów krwi powinny być zaszczerpione w pierwszej kolejności w celu uniknięcia kontaminacji;
- Osoba pobierająca krew na posiew powinna umyć higienicznie ręce i nałożyć rękawiczki jednorazowe. Następnie zakłada opaskę uciskową powyżej miejsca wkłucia;
- Krew powinna być pobierana przy łóżku pacjenta, w uzasadnionych przypadkach w gabinecie zabiegowym;
- Przed pobraniem krwi należy odpowiednio przygotować miejsce wkłucia. Należy je zdezynfekować gazikiem nasączonym 70% alkoholem etylowym wykonując ruchy odśrodkowe i odczekać 1-2 min. do odparowania alkoholu. Następnie w ten sam sposób zdezynfekować skórę 10% jodyną lub 0,5 % alkoholowym roztworem chlorheksydyny pozostawiając na około 1 minutę do wyschnięcia. Ponownie zdezynfekować 70% etylowym i pozostawić do wyschnięcia. Nie wolno ponownie dotykać miejsca wkłucia. Wg rekomendacji IDSA z 2009 roku użycie 10% jodyny lub 0,5 % roztworu alkoholowego chlorheksydyny zamiast jodopowidonu zmniejsza ryzyko wystąpienia kontaminacji;
- Krew należy pobrać ze świeżego wkłucia do żyły. Nie należy pobierać krwi na posiew z założonego na stałe cewnika;
- Przed pobraniem krwi podłoże należy ogrzać do temperatury 35-37°C poprzez umieszczenie butelek z podłożem w cieplarni lub zanurzając je w naczyniu ciepłą wodą. Ma to istotne znaczenie dla przetrwania drobnoustrojów wrażliwych na wahania temperatury (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*);
- Korek butelki, do której będzie wprowadzana krew należy przygotować w sposób identyczny, jak skórę pacjenta, pozostawiając gazik ze środkiem dezynfekcyjnym na korku do czasu jego nakłucia;
- Krew należy pobrać w objętości odpowiedniej do rodzaju podłoża stosowanych do badania, zgodnie z zaleceniami producenta. Jeśli producent nie zaleca inaczej, należy zachować stosunek 1: 10 lub 1: 20 objętości materiału do objętości podłoża. W pierwszej kolejności należy pobrać krew do butelki z podłożem dla beztlenowców, następnie do butelki do hodowli bakterii tlenowych. Jeśli pobierana jest krew od dziecka, należy stosować podłoża pediatryczne, gdzie wymagana objętość materiału jest mniejsza. W sytuacji, gdy od osoby dorosłej nie udało się pobrać wystarczającej objętości krwi należy zastosować podłoże pediatryczne. **Należy zwrócić uwagę na właściwe proporcje objętości podłoża hodowlanego i pobieranej krwi, zwłaszcza w sytuacji podejrzenia IChM, ponieważ zbyt wysokie stężenie polianetosulfonianu sodu (SPS), antykoagulantu wchodzącego w skład wielu podłoży hodowlanych, hamuje wzrost szczepów *N. meningitidis*;**
- Do pobrania krwi zaleca się stosowanie igieł dwustronnych (system zamknięty), umożliwiających pobranie krwi bezpośrednio do butelki z podłożem. Można też krew pobrać igłą i strzykawką, należy jednak pamiętać o zmianie igły przed wprowadzeniem krwi do butelki;
- W przypadku nieudanego wkłucia w żyłę należy zmienić igłę;
- Po pobraniu odpowiedniej ilości krwi należy zdjąć opaskę uciskową i usunąć igłę z żyły pacjenta. Ucisnąć miejsce wkłucia jałowym gazikiem i założyć opatrunek;
- Po wyjęciu igły z butelki, powierzchnię korka należy ponownie zdezynfekować 70% alkoholem etylowym, przykryć jałowym gazikiem i okleić plastrem, jeśli nie istnieje firmowe zabezpieczenie;
- Podłoże z dodaną krwią dokładnie wymieszać, aby nie wytworzyły się skrzepy;
- Transport materiału do laboratorium mikrobiologicznego powinien przebiegać jak najszybciej bez dopuszczenia do schł-

dzenia próbki. W przypadku braku możliwości dostarczenia pobranej krwi do laboratorium, należy przechować krew w temperaturze cieplarki (35-37°C).

Pobieranie krwi do badania analitycznego wykonuje się zgodnie z obowiązującą w szpitalu procedurą za pomocą zestawów strzykawkowych lub próżniowych z antykoagulantem.

6.2.3. Zasady pobierania innych materiałów

Pobieranie wymazów z nosogardzieli od chorych z IChM

- Pacjent z głową lekko przechyloną do tyłu powinien głęboko oddychać. Należy poprosić pacjenta o szerokie otwarcie ust;
- Delikatnie przytrzymać szpatułką język w celu uwidocznienia miejsca pobrania materiału. Konieczne jest jasne światło skierowane w stronę jamy ustnej pacjenta;
- W przypadku pobierania materiału z jamy nosowo-gardłowej należy przygotować mały wacik na odpowiednim, łatwo dającym się modelować drucie lub dostępne wymazówki na giętym drucie. Należy je delikatnie zgiąć i wprowadzić delikatnie za języczkiem podniebiennym ku górze lub przez otwór nosowy ku tyłowi, aż dotknie tylnej ściany jamy nosowo-gardłowej. Wykonuje się wtedy ruchy wacika ku dołowi i ku górze w celu potarcia ściany gardła;
- Pobrany materiał należy jak najszybciej przekazać do laboratorium mikrobiologicznego;
- W przypadku braku możliwości natychmiastowego opracowania pobranego materiału klinicznego w laboratorium, należy pobrać wymaz za pomocą specjalnych, fabrycznych zestawów zawierających wacik z odpowiedniego, absorbującego materiału i podłoże transportowe.

Pobieranie materiału z wybroczyn na skórze

W przypadku zakażenia inwazyjnego bakterie mogą być izolowane z wybroczyn na skórze, które są częstym objawem choroby. Wybroczyny najczęściej występują w przypadku *N. meningitidis*. Stosuje się zarówno technikę prostego rozerwania zmian skórnych i pobrania wymazów jak i biopsję. Pobrany materiał należy jak najszybciej przekazać do laboratorium mikrobiologicznego.

Pobieranie materiałów *post mortem*

Podczas autopsji należy pobrać tylko taką objętość materiału, aby wystarczyła do przeprowadzenia badań bakteriologicznych lub molekularnych.

Próbkę krwi najlepiej pobrać z komór serca. Jeśli to możliwe należy pobrać 10 ml krwi i rozdzielić równo pomiędzy podłoże do hodowli bakterii tlenowych i beztlenowych. Pobranie próbki krwi powinno się odbywać bez żadnego ucisku na żyłę główną lub na organy jamy brzusznej, co mogłoby spowodować zanieczyszczenie próbki florą jelitową.

Próbki tkanek są lepszym materiałem niż wymazy. Zaleca się pobieranie wycinków z takich materiałów jak: śledziona, płuca, wątroba, nerki oraz ze zmienionej krwotocznie skóry. Próbki tkanek o wymiarach 2 x 2 x 0,5 cm należy umieścić w jałowych zakręcanych pojemnikach i dostarczyć do laboratorium natychmiast po pobraniu. Jeżeli natychmiastowy transport jest niemożliwy, małe fragmenty tkanek można zalać jałową wodą destylowaną w celu uniknięcia wysuszenia, a następnie przechowywać w lodówce, nie dłużej niż 48 godzin. W przypadku konieczności transportu do oddalonego laboratorium próbki tkanek należy zabezpieczyć na czas transportu przed uszkodzeniem i rozjałowieniem. Próbki krwi przeznaczone do hodowli należy przenieść do podłoża transportowego. **Postępowanie z materiałem *post mortem* pobranym do badań molekularnych opisano poniżej w podrozdziale: Diagnostyka molekularna czynników etiologicznych ZOMR.**

UWAGA!

Wynik przeprowadzanego badania bakteriologicznego z materiału pobieranego *post mortem* zależy w dużej mierze od zapewnienia odpowiednich warunków pobierania materiału (jak najszybsze wykonanie sekcji, ograniczenie do minimum przypadkowych zanieczyszczeń, stosowanie jałowych rękawiczek oraz pobieranie każdej tkanki nowym, jałowym skalpelem) i jego przesyłania.

Inne materiały diagnostyczne w ZOMR

Materiały kliniczne pobrane z pierwotnego ogniska zakażenia (materiał ze stawu, opłucnej, płuc, ucha środkowego, zatok) pobrać i zabezpieczyć zgodnie z obowiązującymi w szpitalu procedurami. Próbki materiału do badań mikrobiologicznych należy dostarczyć do laboratorium natychmiast po pobraniu.

6.3. Badanie analityczne materiałów klinicznych w ZOMR

Ogólne badanie PMR oraz badania biochemiczne krwi ułatwiają różnicowanie między bakteryjnym i wirusowym ZOMR, ale w pierwszej kolejności pozwalają na stwierdzenie czy mamy do czynienia z ZOMR.

6.3.1. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego

1. Ocena wyglądu PMR

Prawidłowy PMR jest wodo-jasny (przejrzysty). Żółte zabarwienie jest zwykle spowodowane obecnością bilirubiny. Płyn ropny jest z reguły mleczno-żółty. Czerwone zabarwienie jest najczęściej spowodowane obecnością krwi. Krwawienie spowodowane samym nakłuciem powoduje, że płyn wydobywający się z igły punkcyjnej jest nierównomiernie podbarwiony krwią. Po odwirowaniu płyn staje się przejrzysty. Krwawienie podpajęczynówkowe powoduje, że płyn jest jednolicie podbarwiony, a po odwirowaniu ksantochromiczny. Zmętnienie powodowane jest przez zwiększoną obecność elementów morfotycznych i bakterii. Podwyższone stężenie białka w PMR powoduje jego opalizację.

2. Badanie cytologiczne obejmujące określenie liczby komórek obecnych w PMR (cytoza) oraz ich identyfikację (cytogram)

Cytoza jest zróżnicowana w zależności od czynnika etiologicznego (patrz tabela 2). W cytogramie zwracamy uwagę na obecność komórek wielojądrzastych – podwyższoną liczbę obserwuje się w ostrych zakażeniach bakteryjnych, rzadko natomiast w zakażeniach przewlekłych takich jak kiłowe, gruźlicze, wirusowe, grzybicze. Obecność limfocytozy w PMR dominuje w ZOMR wirusowym, gruźliczym, kiłowym, grzybiczym. Eozynofile mogą występować w przebiegu wągrzycy mózgu, kiłowym zapaleniu opon lub chorobach alergicznych.

3. Badanie biochemiczne PMR

A. Oznaczanie stężenia glukozy

Wzrost stężenia glukozy obserwuje się zwłaszcza w hiperglikemii, a obniżone stężenie w bakteryjnych ZOMR, w tym w gruźliczym ZOMR, hipoglikemii i w znacznej pleocytozie bez względu na przyczynę. Praktyczną wartość ma porównanie stężenia glukozy w PMR do jej stężenia we krwi pobranej w tym samym czasie. Stężenie glukozy w PMR <50% poziomu we krwi jest nieprawidłowe i może wskazywać na przedłużający się proces zapalny. Niskie stężenia obserwuje się u dzieci z wodogłowiem będącym powikłaniem ZOMR.

B. Oznaczanie stężenia białka

Wzrost stężenia białka stwierdza się w ZOMR (zwłaszcza ropnych), kiłowym i gruźliczym ZOMR, guzach rdzenia i polineuropatiach. Dodatni odczyn białkowy Pandy'ego wskazuje na nadmierne stężenie albumin i globulin. Dodatni odczyn globulinowy Nonne-Apelta wskazuje na podwyższone stężenie globulin.

C. Oznaczanie stężenia chlorków

Niskie stężenie chlorków w PMR jest charakterystyczną cechą gruźliczego ZOMR.

D. Oznaczanie stężenia mleczanu

Podwyższone stężenie mleczanu w PMR z towarzyszącą leukocytozą wskazuje na bakteryjne ZOMR. Prawidłowe stężenie mleczanu obserwuje się w wirusowych ZOMR. Mleczan (kwas mlekowy) powstaje fizjologicznie, głównie w mięśniach, jako efekt glikolizy beztlenowej. W warunkach beztlenowych kwas pirogronowy, który powstaje z glukozy nie jest włączany w cykl wysokoenergetycznych kwasów trójkarboksylowych (cykl Krebsa), a jedynie metabolizowany do kwasu mlekowego. Kwas mlekowy gromadzi się w tkance nerwowej mózgu, nasilając kwasicę i zwiększając ryzyko obrzęku mózgu. Pośrednim odbiciem narastania mleczanów w mózgu jest wzrost ich stężenia w PMR. Trzeba sobie jednak zdawać sprawę, że wzrost mleczanów w PMR nie jest swoisty dla ZOMR. Wzrost stężenia w surowicy krwi i PMR występuje również w innych sytuacjach: w zamartwicy noworodków, w zatrzymaniu krążenia, po reanimacji, po niedotlenieniu i wstrząsie, w zaburzeniach przemiany pirogronianu, kwasicach organicznych czy glikogenozie typu I.

Badanie stężenia mleczanu w PMR i wykazanie jego podwyższenia jest badaniem użytecznym w różnicowaniu zakażenia bakteryjnego i wirusowego, pod warunkiem, że chory nie był leczony antybiotykiem i odgrywa bardzo istotną rolę diagnostyczną, a także rokowniczą. W ropnych ZOMR wzrost mleczanów jest znamieny i wielokrotnie przekracza wartości prawidłowe (N: < 2,1 mmol/l, zawsze > 4,0 mmol/l). Im wyższe stężenie mleczanów w PMR, tym cięższy jest stan kliniczny pacjenta i gorsze rokowanie. Utrzymywanie się wysokiego stężenia w kolejnych pomiarach, a tym bardziej jego wzrost może świadczyć o uszkodzeniu mózgu. Stężenie to koreluje z badaniem równowagi kwasowo-zasadowej w PMR. Im odczyn pH PMR jest niższy tym stan chorego jest cięższy, a rokowanie gorsze. W gruźliczym ZOMR stężenie kwasu mlekowego nie osiąga tak wysokich wartości jak w zapaleniach ropnych, ale jest znamienne podwyższone.

Połączenie wskaźników laboratoryjnych i klinicznych, jako metoda różnicowania bakteryjnego i wirusowego ZOMR

Żaden pojedynczy wskaźnik biochemiczny, jak również kilka złożonych wskaźników biochemicznych nie wydają się wystarczające do odróżnienia ZOMR o etiologii bakteryjnej od zakażenia wirusowego. W związku z tym opracowano i zwalidowano dwa nowe złożone wskaźniki pozwalające różnicować te zapalenia i podejmować najbardziej racjonalną decyzję odnośnie antybiotykoterapii. Jednym z nich jest **BMS (Bacterial Meningitis Score)**, a drugim **Meningitest**.

- **BMS** uwzględnia następujące parametry wskazujące na konieczność antybiotykoterapii – drgawki, pozytywny wynik barwienia płynu metodą Grama, liczba neutrofilów we krwi $\geq 10 \times 10^9/l$, stężenie białka w PMR ≥ 80 mg/dl lub liczba neutrofilów w PMR $\geq 1000 \times 10^6/l$).
- **Meningitest** opiera się na następujących wskaźnikach – drgawki, plamica, toksyczny wygląd, stężenie PCT $\geq 0,5$ ng/ml, dodatni wynik barwienia PMR metodą Grama lub stężenie białka w PMR ≥ 50 mg/dl.

Na chwilę obecną wydaje się, że oba te narzędzia decyzyjne mają podobną wartość i mogą być stosowane zamiennie, jednak zdawać sobie trzeba sprawę, że dostęp do oznaczania prokalcytoniny jest wciąż w wielu ośrodkach ograniczony.

Prawidłowy i zmieniony zapalenie PMR

Prawidłowe wyniki badania PMR w różnych przedziałach wiekowych oraz charakterystyczne odchylenia od stanu prawidłowego zebrano w tabeli 2.

Obecność nawet pojedynczego neutrofila w PMR jest u dzieci zdrowych sprawą niezwykle rzadką i nakazuje myśleć o zakażeniu bakteryjnym. BZOMR może się zdarzyć u dzieci z prawidłowym wynikiem badania mikroskopowego PMR. **Dzieci z prawidłowym wynikiem badania PMR, u których wskazania kliniczne sugerują konieczność antybiotykoterapii, powinny być jej poddane do chwili uzyskania posiewu.**

Liczba krwinek białych i stężenie białka mogą być u noworodków wyższe niż u niemowląt, jednak obniżają się do normy w ciągu ok. 2 tygodni. U około 90% noworodków zaraz po urodzeniu stwierdza się w PMR poniżej 18 krwinek białych i stężenie białka $< 1,0$ g/L.

Granulocytarny odczyn zapalny jest najbardziej charakterystyczny dla bakteryjnego, ropnego ZOMR. W wirusowych ZOMR, zwłaszcza wywołanych przez enterowirusy, w pierwszych 24 – 48 godzinach w pleocytozie mogą także dominować neutrofile i stanowić około 60% wszystkich komórek. W tych przypadkach pozostałe parametry zapalne w PMR (białko, glukoza i kwas mlekowy) są typowe dla infekcji wirusowej, czyli nie ulegają znamiennej podwyższeniu (białko, kwas mlekowy) i obniżeniu (glukoza). W różnicowaniu w tych przypadkach pomocne mogą być: CRP i PCT, które w zapaleniach wirusowych nie ulegają istotnemu podwyższeniu. W gruźliczym ZOMR w pierwszym okresie choroby w rozmazie komórkowym PMR mogą przeważać granulocyty obojętne. W różnicowaniu między etiologią gruźliczą a wirusową, najistotniejsze są dwa parametry PMR: glukoza i kwas mlekowy. W odróżnieniu od zakażenia wirusowego, w gruźliczym ZOMR stężenie glukozy w PMR jest zawsze obniżone, najczęściej stanowi 15–35% aktualnego stężenia w surowicy, indeks glukozy PMR/surowica zawsze $< 0,4$. Kwas mlekowy natomiast jest zawsze znamienne podwyższony $> 3,5-4,0$ mmol/l, charakterystycznie dla zakażeń bakteryjnych.

Tabela 2. Prawidłowy płyn mózgowo-rdzeniowy u noworodków, niemowląt, dzieci i u dorosłych oraz zmiany w badaniu ogólnym w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych o różnej etiologii

	Barwa	Przejrzystość	Pleocytoza w 1 μ l	Rodzaj komórek (%)		Stężenie białka g/l	Stężenie glukozy Indeks PMR/surowica	Stężenie kwasu mlekowego mmol/l	Stężenie chlorków mmol/l
				Neutrofile	Limfocyty				
Prawidłowy Noworodki < 1 m.ż.	Wodojasny	Klarowny	<20	0* (<5%)	<20/ μ l ~100	<1,0	\geq 0,6	<2,1	>117
Prawidłowy Niemowlęta > 1 m.ż.	Wodojasny	Klarowny	\leq 5	0	\leq 5/ μ l ~100	<0,4	\geq 0,6	<2,1	>117
Prawidłowy Dzieci i dorośli	Wodojasny	Klarowny	\leq 5	0	\leq 5/ μ l ~100	0,15-0,45	\geq 0,6	<2,1	>117
Bakteryjne ZOMR	Podżółcony	Mętny	kilkanaście - cpw ^a	90-100 ^b	–	>1,0	<0,4 ^c	>4,0	obniżone
Wirusowe ZOMR	Wodojasny	Klarowny	kilka - kilkaset	0-25 ^d	75-100	<2,0 >0,5	>0,6 ^e	<2,1 do 3	norma/obniżone
Gruźlicze ZOMR	Wodojasny Opalizujący	Klarowny	kilkadziesiąt - 1000	0-25	75-100	często ~ 1,0 ^f	<0,3 ^g	>4,0 ^h	obniżone

*w niektórych badaniach u zdrowych noworodków wykazano do 5% neutrofilów;

^a cpw – całe pole widzenia pokryte komórkami;

^b u chorych leczonych antybiotykami odsetek granulocytów obojętnochłonnych przed badaniem jest mniejszy o 60-80%, w listeriozie w niektórych przypadkach mogą dominować limfocyty;

^c stężenie glukozy często jest tak niskie, że nieoznaczalne;

^d w zapaleniach wywołanych przez wirusy ECHO, Coxackie w czasie pierwszych 48 godzin w rozmazie przeważają granulocyty (>60%);

^e w niektórych przypadkach może być obniżony;

^f w zapaleniu rdzenia kręgowego bardzo wysokie, do kilkudziesięciu g/l;

^g zawsze obniżone, ~10-30% stężenia w surowicy;

^h nie osiąga tak wysokich wartości jak w ropnym zapaleniu.

Tabela 3. Czulość, swoistość oraz wskaźnik predykcji ujemnej (NPV - negative predictive value), dla poszczególnych wskaźników laboratoryjnych we krwi i PMR w rozpoznawaniu bakteryjnego ZOMR

Parametr	Czulość (%)	Swoistość (%)	NPV (%)
Glukoza (<2,0 mmol/l)	31	100	79
Białko (>100 mg%)	64	96	88
Kwas mlekowy (\geq3,5 mmol/l)	96	100	97
Pleocytoza (>2 000/mm³)	64	99	90
Leukocytoza (>20 000/mm³)	35	97	82
CRP (>20 mg/l)	96	93	99
PCT (>0,5 ng/ml)	99	83	-

Czynniki wpływające na wyniki badania PMR

Antybiotykoterapia przed PL

- Antybiotykoterapia poprzedzająca PL z reguły nie pozwala na uzyskanie dodatkowej hodowli;
- Antybiotyki mają niewielki wpływ na cytozę i biochemię płynu, jeśli został on pobrany < 24 godz. od podania antybiotyku.

Drgawki

- Aktualne badania nie wskazują, aby drgawki mogły nasilać cytozę bez towarzyszącego ZOMR;
- Bezpieczniej jest przyjąć, że drgawki nie wpływają na cytozę i brać ją za rzeczywistą, czyli najprawdopodobniej infekcyjną, niż choć raz się pomylić.

Uraz w czasie nakłucia (płyn skrwawiony)

- Niektórzy uważają, że w skrwawionym PMR występuje 1 krwinka biała na każde 500 do 700 krwinek czerwonych i 0,01g/l białka na każde 1000 erytrocytów;
- Najbezpieczniej jest jednak nie pozostawiać żadnego ZOMR nierozpoznanym i przyjąć zasadę, że nawet w skrwawionym płynie należy opierać się jedynie na rzeczywistej liczbie krwinek białych, niezależnie od czerwonych. Jeśli krwinek białych jest więcej niż prawidłowa liczba dla danego wieku, najbezpieczniejszą opcją jest leczenie.

Badanie analityczne często pozwala na wstępne określenie charakteru zakażenia, różnicowanie ZOMR bakteryjnych od wirusowych, grzybiczych lub gruźliczych. Należy jednak pamiętać, że w części bakteryjnych ZOMR parametry biochemiczne nie dają wyników charakterystycznych dla ropnego ZOMR. Dlatego **ustalenie czynnika etiologicznego jest decydujące** dla skutecznego i celowanego leczenia chorego oraz dla celów epidemiologicznych.

6.3.2. Badanie ogólne krwi

1. Morfologia krwi

W morfologii krwi w ZOMR przede wszystkim zwracamy uwagę na leukocytozę (szczególnie wysoka bywa ona w zakażeniach pneumokokowych). Niska leukocytoza w przebiegu sepsy i/lub ZOMR jest objawem źle rokującym. Infekcjom wirusowym towarzyszy z reguły leukopenia i limfocytoza, choć od tej reguły zdarzają się odstępstwa.

2. Rozmaz krwi

W zakażeniach bakteryjnych, zwłaszcza ciężkich, obserwuje się przesunięcie obrazu białokrwinkowego w lewo, czyli w kierunku form młodych (pałeczek, mielocytów, metamielocytów).

Limfocytozę obserwuje się w zakażeniach wirusowych, limfocytozie zakaźnej, krztuścu, mononukleozie zakaźnej, cytomegalii, chorobach rozrostowych układu limfatycznego. Względna limfocytozę stwierdza się w odrze, śwince, ospie wietrznej, różyczce, gruźlicy, kile, malarii, błonicy, brucellozie.

Limfopenia bywa obserwowana m.in. w ciężkich zakażeniach wirusowych, kortykoterapii, defektach odpornościowych.

Nadpłytkowość jest reakcją ostrej fazy, występuje m.in. w gruźlicy, nieswoistych zapaleniach jelit. Małopłytkowość obserwowana bywa w ciężkich zakażeniach, m.in. meningokokowych.

3. OB

Odczyn Biernackiego jest miarą szybkości opadania krwinek czerwonych znajdujących się w środowisku o podwyższonym stężeniu fibrynogenu, alfa lub beta globulin. Szczególnemu przyspieszeniu odczyn ulega w zakażeniach, zwłaszcza pneumokokowych, ale trzeba sobie zdawać sprawę, że lista przyczyn przyspieszenia OB jest stosunkowo długa (ciąża, miesiączka, choroba reumatyczna, urazy, złamania, wstrząs, okres pooperacyjny, kolagenozy, niedokrwistość, nowotwory i wiele innych). OB w stosunku do CRP i prokalcytoniny narasta wolniej, ale także zdecydowanie wolniej ulega normalizacji.

4. Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (CRP)

Białko C-reaktywne jest glikoproteiną osocza syntetyzowaną w wątrobie, należąca do tzw. grupy białek ostrej fazy zapalenia. Białko to w obecności jonów wapnia wiąże polisacharyd C błony komórkowej bakterii. Działa jako nieswoista opsonina, która wiąże się z antygenami bakteryjnymi i aktywuje układ dopełniacza na drodze klasycznej. Jest produkowana w wątrobie pod kontrolą IL-6. Znamienny wzrost w surowicy występuje już po 6 godzinach od pojawienia się czynnika wyzwalającego. Wartość maksymalną osiąga po 24 – 48 godzinach, a następnie stopniowo spada. Ponowny wzrost stężenia CRP świadczy o zaostrzeniu procesu zapalnego (nawrót zakażenia) lub wystąpieniu powikłań infekcyjnych w innych narządach. Prawidłowa wartość nie przekracza 10 mg/l. Najwyższy wzrost stężenia CRP charakterystyczny jest dla ostrych zakażeń bakteryjnych, sepsy oraz ropnych zapaleń OUN. W tych przypadkach stężenie CRP osiąga wartość kilkuset do 1000 mg/l. W zakażeniach wirusowych, w tym wirusowych ZOMR nie dochodzi do znamienego wzrostu

CRP. Inne przyczyny wzrostu stężenia CRP w surowicy to: przerwanie ciągłości tkanek, zabiegi chirurgiczne, oparzenia, choroby układowe, rozrostowe lub reakcja ostrego odrzucania przeszczepu narządowego. W tych przypadkach wzrost CRP nie jest tak wysoki jak w ostrych zakażeniach bakteryjnych.

Badanie CRP wydaje się szczególnie przydatne u chorych, u których wynik barwienia preparatu z PMR metodą Grama jest ujemny, a lekarz ma do podjęcia trudną decyzję o antybiotykoterapii lub o jej zaniechaniu.

5. Oznaczanie stężenia prokalcytoniny (PCT)

Fizjologicznie jest to białko będące prekursorem kalcytoniny (w tarczycy ulega proteolizie do kalcytoniny). Jednakże w warunkach zakażenia i wtórnej do niego reakcji zapalnej może być wytwarzane poza tarczycą. Uwalniane jest wówczas do krwi z makrofagów, monocytów, komórek wątrobowych, komórek nadnerczy i płuc oraz komórek śródbłonna. Wzrost stężenia PCT syntetyzowanej poza tarczycą jest stymulowany przez antygeny ściany komórkowej bakterii, cytokiny i inne mediatory reakcji zapalnej. Wartość prawidłowa w surowicy nie przekracza 0,5 ng/ml. Podwyższony poziom PCT pojawia się w 3-4 godziny od zadziałania czynnika zapalnego, w ostrych bakteryjnych stanach zapalnych m.in. w sepsie, zwłaszcza wstrząsie septycznym, a także w ostrych ropnych ZOMR. Osiąga szczyt w 6-8 godzinie i ulega normalizacji w ciągu 72 godzin. W zapaleniach wirusowych nie dochodzi do znamiennego wzrostu PCT. Znamienny wzrost stężenia PCT (pojawia się wcześniej niż CRP) i CRP w surowicy ma bardzo duże znaczenie diagnostyczne i jest charakterystyczny dla bakteryjnych, ropnych ZOMR.

6.4. Identyfikacja czynnika etiologicznego ZOMR

Diagnostyka bakteriologiczna zakażeń obejmuje badanie mikroskopowe preparatu z materiału klinicznego (PMR, krew, zmiany skórne, punktaty, inne), barwionego najczęściej metodą Grama i błękitem metylenowym oraz posiew na odpowiednie podłoża mikrobiologiczne w celu wyhodowania czynnika etiologicznego zakażenia.

Uzyskanie szczepu bakteryjnego pozwala nie tylko na identyfikację drobnoustroju odpowiedzialnego za zakażenie, ale również na jego pełną charakterystykę fenotypową (antybiogram w celu wdrożenia celowanej terapii antybiotykowej), serologiczną (w zależności od drobnoustroju ustalenie grup, typów, podtypów serologicznych) oraz genetyczną. **Szczep bakteryjny wyhodowany od pacjenta z ZOMR jest najlepszym materiałem do dalszych badań.**

Wszystkie wyniki uzyskiwane na poszczególnych etapach identyfikacji mikrobiologicznej i oznaczania wrażliwości na leki powinny być **na bieżąco** przekazywane lekarzowi prowadzącemu lub dyżurnemu. Wyniki wszystkich badań należy zapisywać w książce laboratoryjnej.

6.4.1. Badanie bakteriologiczne PMR

Badanie PMR u pacjentów z podejrzeniem ZOMR należy do najważniejszych i priorytetowych w laboratorium mikrobiologii klinicznej.

Duży nacisk kładzie się na prawidłowy i szybki transport próbki do laboratorium mikrobiologicznego, szybkie opracowanie PMR i właściwą identyfikację czynnika etiologicznego. Wykonanie preparatu i założenie hodowli bakteryjnej powinny być czynnościami wykonywanymi **natychmiast** po otrzymaniu przez laboratorium PMR.

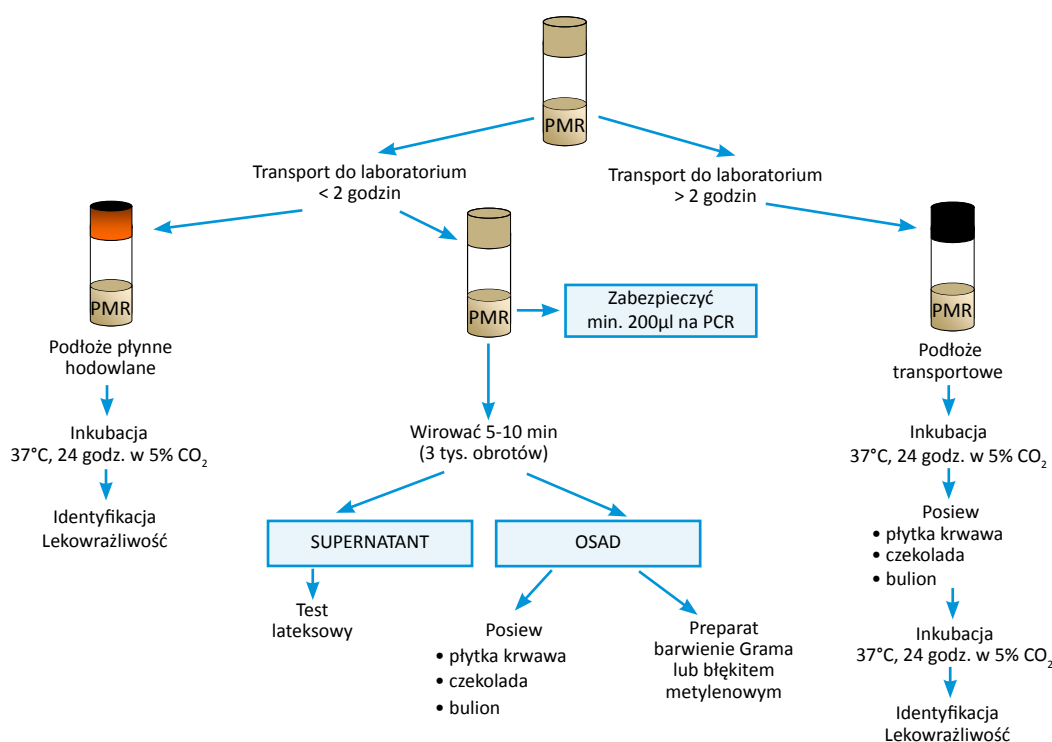
Jeśli w czasie najbliższych 2 godzin od pobrania transport PMR do laboratorium nie jest możliwy lub w przypadku, gdy badanie mikrobiologiczne nie może być wykonane przez mikrobiologa (brak dyżurów), pracownicy laboratorium analitycznego bądź oddziału, gdzie pobrano PMR, muszą być zobowiązani do natychmiastowego wykonania testów lateksowych, wykonania z odwirowanego jałowo płynu barwionych preparatów mikroskopowych (metodą Grama, błękitem metylenowym), posiania PMR na podłoża wzrostowe (agar krwawy, czekoladowy, bulion) oraz zabezpieczenia PMR do identyfikacji z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy, PCR. Ponieważ możliwe jest zanieczyszczenie hodowli, która nie jest zakładana przez mikrobiologów, alternatywą dla postępowania opisanego powyżej może być posiewanie PMR i innych materiałów z jałowych miejsc ciała na podłoża do posiewów krwi, którymi dysponuje pracownia mikrobiologiczna. Podłoża te są na tyle bogate, że zabezpieczają wzrost drobnoustrojów o wysokich wymaganiach wzrostowych. **Przy takim podejściu traci się jednak możliwość sporządzenia preparatu bezpośredniego, który może być bardzo pomocny, a nawet decydujący w pierwszym etapie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.** Takie działanie wyklucza również możliwość wykonania badania molekularnego w celu ustalenia czynnika etiologicznego zakażenia, dlatego nie jest rekomendowane. Te uwagi odnoszą się także

do stosowania podłoża transportowego w przypadkach braku bezpośredniego dostępu do laboratorium diagnostycznego w szpitalu.

Optymalnie do każdego badania bakteriologicznego wymagany jest przynajmniej 1 ml PMR. Jeśli oprócz rutynowej hodowli niezbędne są dodatkowe badania, przed wirowaniem należy połowę objętości PMR umieścić w osobnej jałowej probówce (badanie w kierunku grzybów). W każdym przypadku podjęcia rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej należy zabezpieczyć co najmniej 200 µl nieodwirowanego PMR do diagnostyki molekularnej.

UWAGA!

Posianie PMR na podłoża do posiewów krwi i inne podłoża mikrobiologiczne nie zwalnia od zabezpieczenia próbki PMR do ewentualnej identyfikacji czynnika etiologicznego z wykorzystaniem PCR.



Ryc. 10. Schemat postępowania diagnostycznego z próbką PMR.

Zagęszczanie PMR

Opracowanie prawidłowo dostarczonego do laboratorium PMR należy rozpocząć od procedury zagęszczania (wirowanie lub przesączanie). Wirowanie PMR zwiększa szansę wykrycia drobnoustrojów w preparacie i uzyskanie hodowli, gdyż rzadko można zaobserwować drobnoustroje w PMR bez jego zagęszczenia. PMR należy wirować od 5-10 min. przy 3000 g w temperaturze pokojowej. Wirówka cytospin używana przez niektóre laboratoria nawet 100-krotnie zwiększa szansę wykrycia bakterii. Jest to urządzenie służące do wirowania płynnych materiałów biologicznych. W wirówce typu cytospin PMR najlepiej wirować 15 minut przy 1000 g. Dużą zaletą cytospinu jest to, że nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo zobaczenia bakterii w preparacie bezpośrednim dzięki zagęszczeniu próbki, lecz również leukocyty znajdujące się w PMR zachowują swoją morfologię.

- Po odwirowaniu PMR należy ściągnąć **klarowny supernatant do jałowej probówki i zabezpieczyć w lodówce do badania testami lateksowymi**. Probówkę należy dokładnie opisać.
- Po odciągnięciu supernatantu osad komórek pozostawić w probówce wraz z niewielką ilością supernatantu w celu zawieszenia uzyskanego osadu. Probówkę należy dokładnie opisać.
- Jeśli po wirowaniu osad komórek nie jest widoczny okiem nieuzbrojonym należy pozostawić kilka, 6-7 kropli płynu na dnie probówki, w której wirowano PMR, a supernatant przenieść ostrożnie do jałowej probówki. Z pozostałego supernatantu i osadu należy sporządzić jednorodną zawiesinę.
- Osad/zawiesina osadu uzyskana po odwirowaniu PMR służy w pierwszej kolejności do posiewu na podłoża wzrostowe, a następnie do sporządzania preparatu barwionego metodą Grama i błękitem metylenowym. Objętość zawiesiny powinna

umożliwić umieszczenie jednej kropli na każdym podłożu i szkiełku do preparatu.

- Probówkę z pozostałą po wykonaniu preparatu zawieszyną należy zabezpieczyć w cieplarni, gdyby okazało się, że np. po obejrzeniu preparatu bezpośredniego należy założyć hodowlę na dodatkowych podłożach.
- **Jeżeli do badania mikrobiologicznego dostępne jest mniej niż 1 ml PMR, preparat i posiew wykonujemy z próbki nieodwirowanej.**

UWAGA!

Z odwirowanego PMR wykonuje się preparat bezpośredni oraz zakłada hodowlę, natomiast supernatant służyć może do wykrywania antygenów otoczkowych, najczęściej metodą aglutynacji lateksu opłaszczanego swoistymi przeciwciałami.

Zamiast wirowania można 2 ml PMR sączyć przez sterylny sączonek o średnicy porów 0,45 mm. Odwrócony sączonek kładzie się następnie na podłoże selektywne.

Postępowanie z PMR

- Rutynowo, podejrzewając etiologię bakteryjną, PMR posiewa się na **podłoże krwawe, wzbogacone czekoladowe oraz do bogatego bulionu** (np. tioglikolanowy czy z wyciągiem mózgowo-sercowym).
- Jeśli w preparacie bezpośrednim obserwuje się Gram-ujemne pałeczki, które mogą należeć do rodziny *Enterobacteriaceae*, pozostały PMR można posiać na podłoże MacConkey'a i inkubować w 35°C w atmosferze 5% CO₂. Jeśli natomiast w preparacie bezpośrednim stwierdzono obecność bakterii morfologicznie podobnych do beztlencowców lub tym bardziej, gdy wiadomo, że pacjent jest obciążony czynnikami ryzyka zakażenia bakteriami beztlencowymi, do posiania PMR powinna być dołączona płytką z podłożem lub podłoże płynne umożliwiające wzrost beztlencowców (inkubować w 35°C w warunkach beztlencowych).
- Zawieszynę posianą na podłoża wzbogacone czekoladowe i krwawe należy rozprowadzić po ich powierzchni, a płytki inkubować w 35°C w atmosferze 5% CO₂.
- Po 18-24 godzinach inkubacji, należy sprawdzić wzrost drobnoustrojów na płytkach. W razie wzrostu należy rozpocząć identyfikację czynnika etiologicznego.

UWAGA!

Gdy po 24 godz. hodowla jest ujemna, inkubację należy przedłużyć o dalsze 72 godz. (zalecenie WHO) i jednocześnie należy przesłać próbkę zabezpieczoną na PCR do laboratorium wykonującego diagnostykę molekularną.

- Gdy w preparacie obserwowano bakterie, a hodowla po 72 godz. jest ujemna niektórzy autorzy zalecają przedłużenie inkubacji o dalsze 4 dni.
- Jeśli używano bulion tioglikolanowy i zaobserwowano jakiegokolwiek zmętnienie należy wykonać preparat barwiony metodą Grama oraz posiać bulion na podłoże czekoladowe, niezależnie od wyniku pierwotnych hodowli. W przypadku braku wzrostu w bogatym bulionie hodowlę należy zakończyć po 5 dniach.
- Należy pamiętać o naturalnych preferencjach wzrostowych drobnoustrojów; np. *H. influenzae* i *N. meningitidis* najlepiej rosną po bezpośrednim posiewie zagęszczonego PMR na wzbogacone podłoże stałe, natomiast *S. pneumoniae* najlepiej rośnie w podłożu bulionowym.
- W przypadku posiania PMR na podłoża do posiewów krwi (butelki z podłożem w kierunku bakterii tlenowych i beztlencowych), dalszy tok diagnostyczny należy przeprowadzić tak jak dla posiewów krwi (patrz poniżej).

Przygotowywanie preparatu mikroskopowego z PMR

Kroplę zawieszonego osadu uzyskanego po odwirowaniu PMR należy nanieść na czyste odtłuszczone szkiełko podstawowe i odczekać aż do wyschnięcia preparatu. W przypadku, gdy zawieszyna jest z krwią lub jest lepka kroplę należy rozetrzeć na szkiełku. **Przygotowywanie preparatów powinno odbywać się natychmiast po założeniu hodowli, aby uniknąć przypadkowych zanieczyszczeń materiału klinicznego podczas sporządzania preparatu mikroskopowego.**

W przypadku PMR o niskiej cytozie lub gdy podejrzewamy obecność *H. influenzae* należy przygotować tzw. wielowarstwowy preparat mikroskopowy, poprzez nakroplenie i wysuszenie na szkiełku podstawowym kilku kolejnych warstw PMR. Po wysuszeniu preparat utrwalamy, przesuując szkiełko 3-4 razy nad płomieniem palnika. Następnie preparat taki barwimy, najczęściej, metodą Grama i błękitem metylenowym. Preparat należy wykonać i ocenić zaraz po wyschnięciu szkiełka. Obserwację odpowiednio przygotowanego preparatu należy prowadzić, przez co najmniej pół godziny, zmieniając pola widzenia.

Zaobserwowanie w obrazie mikroskopowym form specyficznych dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów pozwala na ukierunkowanie diagnozy i leczenia. W przypadku zakażeń meningokokowych zaobserwowanie w preparacie PMR Gram-ujemnych dwoinek (wraz z objawami klinicznymi u pacjenta) jest według wytycznych ECDC wynikiem wystarczającym do potwierdzenia przypadku zakażenia. Należy pamiętać, że zarówno wynik dodatni, jak i ujemny wymaga **natychmiastowego** powiadomienia lekarza prowadzącego lub dyżurnego.

Barwienie metodą Grama

Metoda jest bardzo prosta i szybka, co jest niezwykle ważne w tak poważnych zakażeniach jak zakażenia OUN i wykonywana rutynowo we wszystkich pracowniach bakteriologicznych; dlatego opis jej pominięto. Około 75-90% dodatnich hodowli PMR jest pozytywne w tym barwieniu. Jeśli chorym przed pobraniem PMR podawano leki przeciwbakteryjne szansa uzyskania dodatniego wyniku z preparatu bezpośredniego maleje do 40-60%. Barwienie to daje pozytywny wynik, jeśli w 1 ml płynu jest $\geq 10^5$ bakterii. Szansa uzyskania dodatniego wyniku w preparacie barwionym jest również zależna od drobnoustroju i waha się od 90% (*S. pneumoniae*), poprzez 75% (*N. meningitidis*) do poniżej 50% (*L. monocytogenes*, beztlencowce).

Barwienie błękitem metylenowym wg Loefflera

Wysuszony i utrwalony preparat pokrywa się roztworem błękitu metylenowego na 3 min., następnie spłukuje wodą i osusza. Preparat ogląda się pod immersją. W tym barwieniu uwidaczniany jest wzajemny stosunek elementów morfotycznych (limfocyty, leukocyty,) i bakterii.

Skład roztworu do barwienia	
Nasycony roztwór błękitu metylenowego	30 ml
Woda destylowana	100 ml
1% roztwór KOH	1 ml

Przygotowanie nasyconego roztworu błękitu metylenowego: do 30 ml alkoholu etylowego należy dodawać błękit metylenowy do czasu aż przestanie się rozpuszczać, a jego nadmiar osiadzie na dnie naczynia.

Bezpośrednie wykrywanie antygenów otoczkowych w PMR (i innych płynach ustrojowych)

Szybkie testy lateksowe, pozwalają na wykrywanie w materiale klinicznym (np. PMR, surowica, mocz) antygenów specyficznych dla najczęstszych czynników etiologicznych ostrych pozaszpitalnych bakteryjnych zakażeń inwazyjnych, w tym ZOMR. Testy lateksowe pozwalają na wykrycie antygenów wybranych grup/typów serologicznych meningokoków, pneumokoków oraz pałeczek hemofilnych typu b, paciorkowców grupy B i pałeczek okrężnicy serotypu K1.

Zaletą testów lateksowych jest fakt, że pozwalają one na wykrycie antygenów pochodzących również z martwych komórek bakteryjnych. Zasada metody polega na reakcji rozpuszczalnych, bakteryjnych antygenów polisacharydowych obecnych podczas zakażenia w płynach fizjologicznych (PMR, surowica, mocz) z cząsteczkami lateksu opłaszczonymi swoistymi przeciwciałami. Obecność w materiale swoistych antygenów powoduje tworzenie się kompleksu antygen-przeciwciało, widocznego w postaci aglutynacji. W każdym przypadku przeprowadzania testów lateksowych bardzo ważne jest, aby dokładnie kierować się instrukcją producenta i każdorazowo wykonywać testy kontrolne, w celu wykluczenia autoaglutynacji (kontrolne lateksy: dodatni i ujemny). Instrukcja zawiera ponadto informacje, które materiały biologiczne można badać danym testem, jak należy je opracowywać i jakie są ograniczenia testu. Nie każdy bowiem test nadaje się do wykrywania antygenów w materiałach innych niż PMR. Pomimo wielu zalet (szybkość, możliwość wykrycia antygenów z uszkodzonych lub zabitych komórek) stosowanie testów lateksowych budzi kontrowersje. Wynika to z występowania zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych wyników, co wpływa zarówno na czułość jak i swoistość metody. I tak np. zarówno próbki zawierające nieznaczne ilości antygeny, jak i te z jego dużą zawartością, mogą dawać wyniki fałszywie ujemne. Wyniki fałszywie ujemne można również uzyskać w przypadku bezotoczkowych szczepów *S. pneumoniae* oraz *H. influenzae*, ponieważ test lateksowy wykrywa obecność tych bakterii wyłącznie na podstawie antygenów otoczkowych. Mogą wystąpić reakcje krzyżowe pomiędzy lateksem dla *H. influenzae*, a szczepami *Escherichia coli* K1 oraz pomiędzy szczepami z grupy *S. viridans*, a lateksem dla *S. pneumoniae*. Inne reakcje krzyżowe mogą być wynikiem złego przygotowania próbek lub też nieodpowiedniego wykonania testu.

Producenci testów podkreślają, że testy lateksowe są metodą przesiewową i służą do wstępnej diagnostyki mikrobiologicznej. Każdy dodatni wynik testu powinien być potwierdzony, najlepiej posiewem bądź inną metodą diagnostyczną np. PCR lub preparatem.

Należy podkreślić, że przeważająca większość danych klinicznych oraz literaturowych odnośnie wykorzystywania metody aglutynacji lateksowej odnosi się do próbek PMR, natomiast przydatność do wykrywania antygenów testami lateksowymi w próbkach surowicy i moczu jest mało poznana. Przeprowadzone w KOROUN w 2009 roku badanie porównujące dwa dostępne wówczas w Polsce testy lateksowe wykazało, że do wyników otrzymanych za pomocą testów lateksowych należy podchodzić bardzo krytycznie (Gołębiewska i wsp., 2009).

6.4.2. Posiew krwi

Bezpośrednio po dostarczeniu pobranego materiału do laboratorium mikrobiologicznego, butelki z podłożem należy niezwłocznie wstawić do cieplarki (temp. 35-37°C) lub do aparatu do hodowli posiewów krwi. Podłoża należy przeglądać codziennie (lub częściej), bez wstrząsania i mieszania, w celu wizualnego stwierdzenia wzrostu drobnoustrojów w podłożu poprzez zaobserwowanie zmętnienia lub hemolizy podłoża płynnego lub pojawienia się kolonii bakteryjnych w podłożach z fazą stałą. Obecność drobnoustrojów należy potwierdzić preparatem barwionym metodą Grama. W przypadku zastosowania systemu automatycznego, aparat sygnalizuje wykrycie wzrostu drobnoustrojów w butelce z podłożem. Wtedy z podłoża z takiej butelki wykonujemy preparat barwiony metodą Grama. Zaobserwowanie w obrazie mikroskopowym form specyficznych dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów pozwala na ukierunkowanie dalszego procesu diagnostycznego i podjęcie celowanego leczenia przed uzyskaniem końcowej informacji o gatunku.

Z butelki z potwierdzoną obecnością drobnoustrojów wysiewamy zawiesinę na podłoża diagnostyczne stałe i kontynuujemy diagnostykę w celu identyfikacji drobnoustroju wg procedury obowiązującej w laboratorium mikrobiologicznym.

UWAGA!

W przypadku, gdy po 24 godz. hodowla jest ujemna, inkubację należy kontynuować przez 5-7 dni i jednocześnie przesłać próbkę zabezpieczoną na PCR do laboratorium wykonującego diagnostykę molekularną.

Interpretacja wyników posiewu krwi

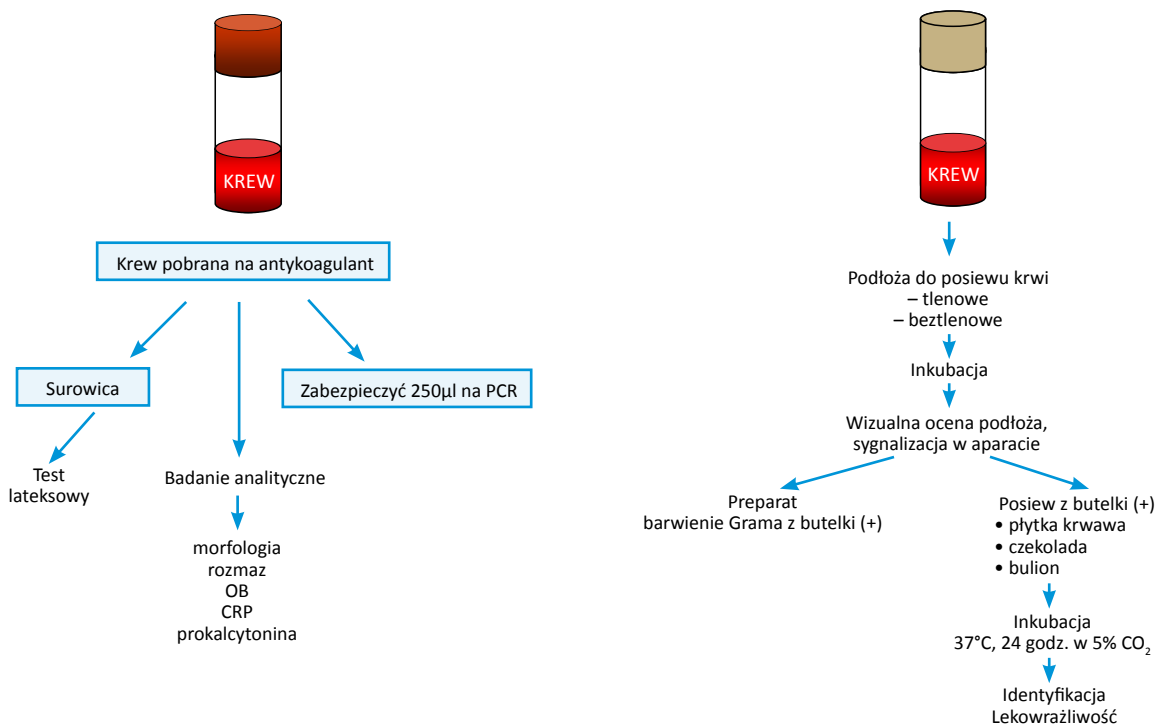
1. Wynik dodatni – na ogół do potwierdzenia czynnika etiologicznego zakażenia krwi konieczne jest wyhodowanie drobnoustroju z 2 niezależnych pobrań, jednak w przypadku niektórych drobnoustrojów, które nie występują na skórze czy też w środowisku, jednokrotne wyhodowanie szczepu wraz z objawami klinicznymi ma wartość diagnostyczną. Dotyczy to w szczególności 3 najczęstszych czynników etiologicznych ZOMR tj.: *N. meningitidis*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae*.

2. Wynik fałszywie dodatni – jeśli po kilku dniach inkubacji otrzymamy wzrost tylko w próbce z jednego pobrania, a wyhodowane drobnoustroje wchodzą w skład flory fizjologicznej skóry (*Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium sp.*), wskazuje to na możliwość zanieczyszczenia próbki podczas pobrania.

3. Wynik fałszywie ujemny – jeśli po kilku dniach inkubacji nie otrzymamy wzrostu w żadnej z pobranych próbek, należy wówczas sprawdzić, czy pobrana próbka krwi na posiew nie była źle transportowana (zbyt wychłodzona), czy nie pobrano zbyt mało krwi lub pobrano ją po podaniu antybiotyku.

UWAGA!

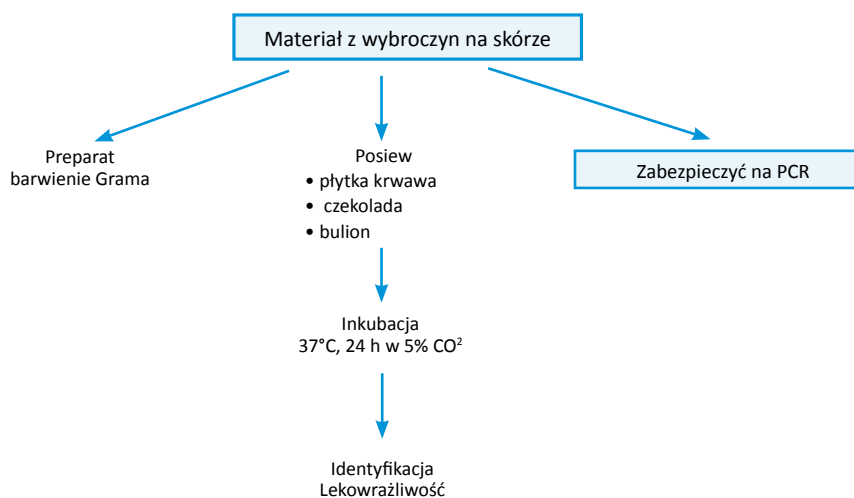
Posianie krwi na podłoża do posiewów krwi i inne podłoża mikrobiologiczne nie zwalnia od zabezpieczenia próbki krwi (lub surowicy krwi) do ewentualnej identyfikacji czynnika etiologicznego z wykorzystaniem PCR.



Ryc. 11. Schemat postępowania diagnostycznego z próbką krwi.

6.4.3. Posiew materiału pobranego z wybroczyn na skórze

Dodatni wynik preparatu barwionego metodą Grama w przypadku materiału pobranego z wybroczyn można otrzymać do 48 godz. od rozpoczęcia antybiotykoterapii. Uzyskany materiał należy następnie posiać na podłoża diagnostyczne, tak jak to opisano dla PMR. Jeśli to możliwe, materiał z wybroczyn pobrany metodą biopsji należy zabezpieczyć do ewentualnej identyfikacji czynnika etiologicznego z wykorzystaniem reakcji PCR.



Ryc. 12. Schemat postępowania diagnostycznego z materiałem z wybroczyn na skórze.

6.4.4. Posiew wymazu z nosogardzieli od chorych z IChM

Jeśli prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym ZOMR jest *N. meningitidis*, w wyjątkowych sytuacjach, tzn., gdy brak możliwości uzyskania innego materiału od chorego, pomocnym badaniem może być posiew wymazu pobranego z jamy nosowo-gardłowej (nosogardzieli, nosogardła) pacjenta (**nie mylić z nosem i gardłem**). Stwierdzenie w nosogardzieli obecności meningokoków, przy jednoczesnych objawach klinicznych świadczących o zakażeniu inwazyjnym, pozwala na rozpoznanie prawdopodobnego przypadku IChM. Wynika to z faktu, że ogromna większość zakażeń meningokokowych poprzedzona jest bezobjawowym nosicielstwem meningokoków w jamie nosowo-gardłowej, skąd dopiero bakterie przedostają się do krwi, a następnie pokonują barierę krew - mózg. Powyższa reguła nie dotyczy innych czynników etiologicznych, tzn. wyhodowanie z nosogardła pacjenta *S. pneumoniae* oznacza, że pacjent jest nosicielem pneumokoków, ale w żadnym stopniu nie potwierdza, ani nie wyklucza, że czynnikiem etiologicznym trwającego zakażenia jest ten gatunek bakteryjny.

Badanie wymazu z nosogardła należy traktować jako pomocnicze w określeniu serogrupy *N. meningitidis* w przypadku braku wyhodowania szczepu z innych materiałów klinicznych od pacjenta (PMR, krew) z objawami klinicznymi ZOMR.

Pobrane materiały należy jak najszybciej przekazać do laboratorium mikrobiologicznego. W przypadku braku możliwości natychmiastowego opracowania pobranego materiału klinicznego w laboratorium, należy pobrać wymaz za pomocą specjalnych, fabrycznych zestawów zawierających wacik z odpowiedniego, absorbującego materiału i podłoże transportowe. W badaniach wymazu pobranego z nosogardła, konieczne jest korzystanie z podłoży wybiórczych, umożliwiających wyhodowanie poszukiwanego drobnoustroju i hamujących wzrost innych bakterii. Podłoża wybiórcze do hodowli szczepów *N. meningitidis* można przygotować w laboratorium na bazie agaru krwawego lub czekoladowego, do którego dodaje się zestaw antybiotyków:

Zestaw antybiotyków do podłoża wybiórczego dla <i>N. meningitidis</i>	
Wankomycyna	3,0 µg/ml
Kolistyna	7,5 µg/ml
Nystatyna	13,5 µg/ml

Gotowe zestawy antybiotyków do wybiórczej hodowli *Neisseria* sp. są produkowane przez wiele firm zajmujących się diagnostyką mikrobiologiczną (np. Becton Dickinson, bioMerieux, Merck, Oxoid).

Wymazy od nosicieli. Pobieranie wymazów z nosogardła w kierunku nosicielstwa meningokoków u najbliższych kontaktów chorego nie jest zalecane. Należy podkreślić, że wymazy te nie mają znaczenia w określaniu, kto w otoczeniu chorego powinien otrzymać chemioprophylaktykę i nie są pomocne w określaniu skuteczności chemioprophylaktyki.

6.4.5. Posiew innych materiałów diagnostycznych w ZOMR

U pacjentów z klinicznymi objawami ropnego ZOMR w sytuacji, gdy nie dysponujemy PMR, pobieramy krew na badanie analityczne (morfologia, rozmaz, białek ostrej fazy CRP, PCT) oraz **zawsze krew na posiew**. Do pracowni mikrobiologicznej przesyłamy również, jeżeli to uzasadnione, materiał z pierwotnego ogniska zakażenia: wydzielinę z drzewa oskrzelowego (bronchoaspirat, BAL), mocz, materiał z zatok oraz, o ile występuje, treść wyciekającą z ucha. Materiał należy opracować zgodnie z procedurą obowiązującą w laboratorium i wysiać na podłoża w kierunku czynników etiologicznych ZOMR. Należy pamiętać o konieczności ilościowej lub półilościowej oceny liczby drobnoustrojów w moczu, wydzielinach z drzewa oskrzelowego oraz punktatach z zatok.

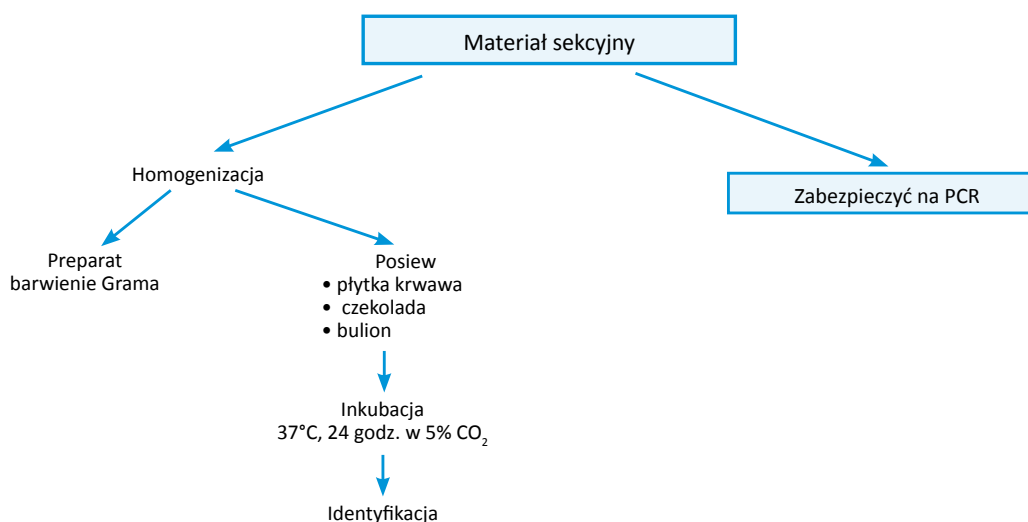
W ZOMR u noworodka często występują trudności z uzyskaniem odpowiedniej objętości materiału klinicznego do testów bakteriologicznych lub wynik ich hodowli jest ujemny. Wówczas pomocnym badaniem może być posiew pobranego od matki wymazu z pochwy w kierunku: *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *E. coli* K1. Diagnostykę rutynową można wówczas przyspieszyć poprzez wykorzystanie selektywnych podłoży chromogennych.

6.4.6. Badanie bakteriologiczne materiału pobranego post mortem

Jeśli przed ustaleniem etiologii zakażenia doprowadzi do zgonu pacjenta, należy pobrać materiały kliniczne śródsekcyjnie. Celem przeprowadzenia badania mikrobiologicznego materiału pochodzącego z autopsji jest między innymi potwierdzenie czynnika etiologicznego zakażenia, na które wskazywały objawy kliniczne, ocena prawidłowości postępowania terapeutycznego bądź wykrycie, jako przyczyny śmierci zakażenia, na które nie wskazywały objawy kliniczne.

Badanie mikrobiologiczne stanowi jedynie część postępowania diagnostycznego, a jego wyniki mogą być jedynie rozpatrywane i analizowane wraz z objawami klinicznymi choroby, badaniami dodatkowymi oraz badaniami anatomopatologicznymi. Identyfikacja rzeczywistych bakteryjnych czynników etiologicznych ZOMR z materiałów śródsekcyjnych jest trudna i często kończy się niepowodzeniem z powodu kontaminacji próbek florą endogenną. W krótkim czasie po zgonie pacjenta może dojść i zazwyczaj dochodzi do namnażania i przemieszczania się flory endogennej, która nie była przyczyną zakażenia/zgonu. Składa się na to kilka czynników takich jak zatrzymanie procesów obronnych organizmu, zakażenie w trakcie autopsji lub w okresie poprzedzającym autopsję. W związku z tym wynik dodatni badania mikrobiologicznego nie zawsze odpowiada przyczynie zgonu pacjenta, a ocena tego wyniku musi być interpretowana przez lekarza ze szczególną ostrożnością i uwagą. Podczas interpretacji otrzymanych wyników badań należy pamiętać, że wiarygodność uzyskanego wyniku badania jest największa wówczas, gdy próbki są pobierane prawidłowo, możliwie najszybciej po zgonie, i gdy badane materiały pochodzą, z co najmniej dwóch (lepiej więcej) różnych tkanek/narządów.

Diagnostykę bakteriologiczną próbek krwi pobranych z komór serca należy przeprowadzić wg metodyki opisanej dla posiewów krwi pobranych przeżyciowo (patrz powyżej). Próbki tkanek mogą być użyte do badań bakteriologicznych (w tym, w kierunku *M. tuberculosis*) i mikologicznych. Przed przystąpieniem do posiewów konieczna jest homogenizacja pobranego materiału, następnie posiew na podłoża diagnostyczne oraz wykonanie preparatu barwionego metodą Grama. Diagnostyka mikrobiologiczna próbek pozyskanych podczas autopsji powinna być zapewniona przez wieloprofilowe laboratorium diagnostyczne.



Ryc. 13. Schemat postępowania diagnostycznego z materiałami pobranymi *post-mortem*.

UWAGA!

Posianie materiałów klinicznych pobranych *post mortem* na podłoża mikrobiologiczne nie zwalnia od zabezpieczenia próbek do ewentualnej identyfikacji czynnika etiologicznego z wykorzystaniem metody PCR.

6.5. Postępowanie z drobnoustrojem tego samego gatunku izolowanym z różnych materiałów od tego samego pacjenta

Jeśli z krwi, wybroczyn na skórze pacjenta lub innego materiału wyizolowano ten sam drobnoustrój, co z PMR, badanie wrażliwości na leki i dalsze typowanie (np. serologiczne), należy wykonać jedynie dla patogenu wyhodowanego z jednego z materiałów (w pierwszej kolejności z PMR lub krwi). Szczepy wyhodowane z wszystkich materiałów powinny być przesłane do KOROUN celem wykonania dalszego typowania, w tym molekularnego.

6.6. Oznaczanie wrażliwości na antybiotyki

W przypadku izolacji i identyfikacji czynnika etiologicznego ZOMR, kolejnym etapem diagnostycznym jest określenie wrażliwości izolatu na antybiotyki stosowane w terapii.

Wszystkie laboratoria mikrobiologiczne w Polsce wykonujące oznaczenia lekowrażliwości są zobowiązane od dnia 1 kwietnia 2011 roku do stosowania zaleceń przeprowadzania oznaczenia lekowrażliwości drobnoustrojów oraz interpretacji uzyskanych wyników wg Rekomendacji Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST (*ang.* European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing). Zastąpiły one stosowane dotychczas zalecenia amerykańskie, CLSI (*ang.* Clinical and Laboratory Standard Institute).

UWAGA!

W interpretacji wyników testów oznaczania lekowrażliwości niezwykle istotne jest korzystanie z aktualnych tablic EUCAST (www.eucast.org), dostępnych również w języku polskim na stronie internetowej KORLD (www.korld.edu.pl).

6.6.1. Oznaczanie wrażliwości na antybiotyki szczepów *N. meningitidis*

Rutynowe oznaczanie wrażliwości na antybiotyki szczepów *N. meningitidis* nie jest zalecane.

W przypadku konieczności oznaczenia wrażliwości meningokoków na leki **należy oznaczyć MIC** antybiotyków jedną z metod:

- 1) metodą rozcieńczeń w agarze, stosując podłoże KBMHA (podłoże Mueller-Hinton agar z dodatkiem 5% krwi baraniej),
- 2) metodą dyfuzji z paska zawierającego gradient antybiotyku (wg instrukcji producenta).

Antybiogram

Zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 McFarlanda należy przygotować z 20-24 godz. hodowli na podłożu czekoladowym. Należy pamiętać, że w przypadku przygotowywania zawiesiny o gęstości 0,5 McFarlanda z hodowli na agarze krwawym, zawiera ona około 50% mniej jednostek tworzących kolonię w porównaniu z podłożem czekoladowym. Antybiogramy oraz płytki do oznaczania MIC należy inkubować 20-24 godz. w temp. $35^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 .

Tabela 4. Interpretacja wartości MIC antybiotyków dla *N. meningitidis* wg EUCAST

Antybiotyk	Wartość MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Wrażliwy	Oporny
Penicylina	$\leq 0,064$	$>0,25$
Ampicylina	$\leq 0,125$	>1
Cefotaksym lub ceftriakson	$\leq 0,125$	$> 0,125$
Chloramfenikol	≤ 2	> 4
Meropenem	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Ciprofloksacyna*	$\leq 0,032$	$> 0,064$
Rifampicyna*	$\leq 0,25$	$> 0,25$

*antybiotyki używane wyłącznie w chemioprophylaktyce zakażeń o etiologii *N. meningitidis*.

Szczepy wzorcowe:

- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, o obniżonej wrażliwości na penicylinę – inkubacja w warunkach tlenowych lub w atmosferze 5% CO_2 .
- *Escherichia coli* ATCC 25922 - szczep służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na ciprofloksacynę i minocyklinę. Inkubacja powinna być prowadzona w warunkach tlenowych lub w atmosferze 5% CO_2 .

6.6.2. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów *S. pneumoniae*

Antybiogram

Dla izolatów wyhodowanych z materiałów klinicznych od pacjentów z ZOMR bezwzględnie należy oznaczać **MIC penicyliny i cefotaksymu lub ceftriaksonu**, a także meropenemu, wankomycyny, rifampicyny i chloramfenikolu.

Wartość MIC należy oznaczyć jedną z metod:

- 1) metodą rozcieńczeń w agarze, stosując podłoże KBMHA (podłoże Mueller-Hinton agar z dodatkiem 5% krwi baraniej),
- 2) metodą rozcieńczeń w bulionie, stosując podłoże Cation adjusted KBMHB (podłoże Mueller-Hinton bulion z dodatkiem 5% krwi baraniej, uzupełnionej kationami),
- 3) metodą dyfuzji z paska zawierającego gradient antybiotyku (ściśle wg instrukcji producenta).

Zawiesinę bakteryjną należy przygotować z 20-24 godz. hodowli na podłożu czekoladowym lub z hodowli na agarze krwawym. Gęstość zawiesiny w skali McFarlanda określamy wg wskazań producenta testu:

- dla paska Etest (BioMerieux) stosuje się zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 McFarlanda, a dla szczepów kroplowych (śluzowych) zawiesinę bakteryjną o gęstości 1 McFarlanda,
- dla paska MICEvaluator (Oxoid) dla wszystkich izolatów stosuje się zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 – 1 McFarlanda (według producenta najlepiej przygotowywać zawiesinę o gęstości zbliżonej do 1 McFarlanda, która zapewnia obecność ponad 50% żywych komórek).

Płytki z paskami do oznaczania MIC należy inkubować 20-24 godz. w temp. $35\pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 .

Tabela 5. Interpretacja wartości MIC leków przeciwbakteryjnych stosowanych w pneumokokowym ZOMR

Antybiotyk	Wartość MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	Wrażliwy	Średniowrażliwy	Oporny
Penicylina parenteralna*	$\leq 0,06$	–	$> 0,6$
Cefotaksym lub ceftriakson*	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Meropenem	$\leq 0,25$	0,5-1	> 1
Wankomycyna	≤ 2	–	> 2
Rifampicyna	$\leq 0,064$	0,12-0,5	$> 0,5$
Chloramfenikol	≤ 8	–	> 8

* dla szczepów izolowanych z zakażeń zlokalizowanych poza OUN, stosuje się inne kryteria interpretacji wartości MIC.

Uzyskane wartości MIC należy interpretować wg aktualnych Rekomendacji EUCAST i KORLD dostępnych na stronie www.korld.edu.pl.

Szczepy wzorcowe:

- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, o obniżonej wrażliwości na penicylinę.

6.6.3. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów *H. influenzae*

Mechanizmy oporności związane ze zmianami w białkach PBP stwarzają trudności w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej. W przypadku izolatów z obniżoną wrażliwością na ampicylinę, ujemnym testem cefinazowym oraz w sytuacji braku skuteczności podjętego leczenia, należy przypuszczać, że możemy mieć do czynienia ze szczepem BLNAR. Jest to ważna informacja epidemiologiczna, bowiem w leczeniu zakażeń inwazyjnych, zwłaszcza ZOMR, wywołanych przez szczepy BLNAR, gdy odpowiedź na standardową terapię cefalosporyną III generacji jest niezadawalająca, może zachodzić konieczność terapii skojarzonej z meropenemem. W przypadku wrażliwości *in vitro* można rozważyć ciprofloksacynę, aztreonam ewentualnie chloramfenikol. Ze względu na rzadkość występowania mechanizmu BLNAR wśród szczepów inwazyjnych brak jest jednoznacznych standardów warunkujących skuteczność terapii. Jak do tej pory nie ma także jednolitego schematu wykrywania tej oporności

testami fenotypowymi. Optymalnym postępowaniem jest zastosowanie metod biologii molekularnej (PCR) w celu wykrycia mutacji w genie *ftsI*, kodującym PBP3.

Wg najnowszych rekomendacji EUCAST dla wyhodowanych izolatów *H. influenzae* niewrażliwych na ampicylinę, konieczne jest oznaczanie wytwarzania β -laktamazy krążkiem z nitrocefina (test cefinazowy) oraz **jednoczesne** zastosowanie krążka z cefaklorem (30 mg) wykrywającego zmiany w białkach PBP. Produkcja beta-laktamazy u szczepu niewrażliwego na ampicylinę nie wyklucza zmian w białkach PBP (obecność dwóch mechanizmów, szczep BLPACR).

Tabela 6. Wielkości stref i wartości MIC dla *H. influenzae* charakteryzujących się zróżnicowaną opornością na antybiotyki β -laktamowe

	BLPAR	BLNAR	BLPACR
Ampicylina krążek 2 mg	<16 mm	<16 mm	<16 mm
Ampicylina MIC	> 1 $\mu\text{g/ml}$	> 1 $\mu\text{g/ml}$ *	> 1 $\mu\text{g/ml}$
Test cefinazowy	dodatni	ujemny	dodatni
Cefaklor krążek 30 mg	>19 mm	<19 mm	<19 mm

* Dla szczepów wrażliwych MIC ampicyliny ma zazwyczaj wartość 0,25 mg/ml lub mniejszą. MIC ampicyliny dla szczepów BLNAR ma na ogół wartość ≥ 1 mg/ml, jednak opisywano szczepy tzw. lowBLNAR z wartościami MIC=0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Szczepy BLNAR i BLPACR należy przysyłać do Krajowego Ośrodka ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) w celu potwierdzenia mechanizmu oporności.

Antybiogram

Dla izolatów z PMR należy rutynowo raportować wyniki badania lekowrażliwości jedynie dla ampicyliny, jednej z cefalosporyn III-generacji, chloramfenikolu, ciprofloksacyny i meropenemu.

Oznaczanie wrażliwości metodą dyfuzyjno-krążkową wykonuje się na podłożu Mueller-Hinton agar z dodatkiem 5% krwi końskiej i 20 mg/L β -NAD (MHF) stosując zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 McFarlanda oraz inkubację trwającą 16-20 godz. w temp. $35^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 . Strefy zahamowania wzrostu dla szczepów *Haemophilus* sp. odczytujemy wokół krążków z antybiotykami na otwartej płytce w świetle odbitym. Należy odczytywać wielkości całkowitej strefy zahamowania wzrostu bakterii. Pojedyncze kolonie rosnące w obrębie strefy hamowania należy namnożyć, ponownie zidentyfikować i powtórzyć badanie w razie potrzeby.

Wartość MIC należy oznaczyć jedną z metod:

- 1) metodą rozcieńczeń w bulionie, stosując podłoże HTM broth (bulion HTM),
- 2) metodą dyfuzji z paska zawierającego gradient antybiotyku (wg instrukcji producenta), stosując zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 McFarlanda oraz inkubację trwającą 16-20 godz. w temp. $35^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, w atmosferze 5% CO_2 .

Uzyskane wyniki oznaczeń stref zahamowania wzrostu wokół krążka z antybiotykiem lub wartości MIC należy interpretować wg aktualnych Rekomendacji Krajowego Ośrodka ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów dostępnych na stronie www.korld.edu.pl.

Tabela 7. Interpretacja wartości MIC leków przeciwbakteryjnych w ZOMR wywołanym przez *H. influenzae*

Antybiotyk	Wartość MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Wrażliwy	Średniowrażliwy	Oporny
Ampicylina	≤ 1	–	> 1
Cefotaksym lub ceftriaksone	$\leq 0,125$	–	> 0,125
Chloramfenikol	≤ 1	2	> 2
Meropenem	$\leq 0,25$	0,5-1	> 1
Ciprofloksacyna	$\leq 0,5$	–	> 0,5

Szczepy wzorcowe:

- *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 - służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na wybrane cefalosporyny (cefaklor, cefamandol, cefprozil, cefuroksym) w metodzie dyfuzyjno-krążkowej oraz karbapenemy w metodach rozcieńczeniowych (oznaczenie MIC).
- *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 – szczep BLNAR, służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na pozostałe antybiotyki przy określaniu MIC.
- *Haemophilus influenzae* NCTC 8468, służy do kontroli jakości oznaczania wrażliwości na antybiotyki w metodzie dyfuzyjno-krążkowej.

6.6.4. Oznaczanie wrażliwości na leki szczepów innych gatunków

Aktualne rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki zamieszczone są na stronie internetowej KORLD (www.korld.edu.pl).

6.7. Bezpośrednie wykrywanie DNA czynników etiologicznych w PMR i innych płynach ustrojowych

Od wielu lat rozwijane są metody pozwalające na identyfikację czynnika etiologicznego również wtedy, gdy niemożliwe jest uzyskanie dodatniego wyniku hodowli drobnoustroju np. na skutek rozpoczętej antybiotykoterapii. Do niedawna można było jedynie korzystać z gotowych zestawów testów lateksowych. Dopiero adaptacja metod biologii molekularnej, a zwłaszcza łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) i jej odmiany (Real-time PCR), do identyfikacji drobnoustrojów pozwoliła na częstsze wykrywanie głównych czynników etiologicznych zakażeń. PCR polega na wykrywaniu w materiale klinicznym pobranym od pacjenta sekwencji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) specyficznego dla poszczególnych gatunków, grup i typów drobnoustrojów. Metoda jest stosunkowo prosta i bardzo czuła, do badania wystarczy mała objętość materiału, ponieważ PCR umożliwia powielanie materiału genetycznego obecnego w badanej próbce. Wykorzystując metodę PCR i specyficzne startery otrzymujemy jednoznaczny wynik w postaci produktu amplifikacji o odpowiedniej wielkości. Wynik taki jest powtarzalny i łatwy do interpretacji **pod warunkiem dostarczenia do laboratorium prawidłowo zabezpieczonej oraz prawidłowo pobranej próbki klinicznej.**

Zaletą metod opartych na PCR jest fakt, że potrafi ona dać dodatnie wyniki dla próbek pobranych nawet do 72 godzin od wdrożenia u pacjenta leczenia przeciwbakteryjnego (wykrywany jest materiał pochodzący z zabitych komórek bakterii). Metoda PCR sprawdza się również wtedy, gdy do badań pobrano bardzo małą objętość próbki materiału klinicznego, (co często ma miejsce u dzieci) lub też materiał biologiczny zawiera bardzo małą liczbę bakterii.

Jeśli w pracowni nie jest możliwe szybkie wykonanie takiego badania, to materiały kliniczne należy niezwłocznie po pobraniu zabezpieczyć, a następnie zbadać w późniejszym czasie na miejscu lub wysłać do ośrodka, który takie badania wykonuje (patrz poniżej).

W KOROUN stosuje się metodę PCR do potwierdzania etiologii ZOMR, wywołwanego przez najczęstsze bakteryjne czynniki etiologiczne: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* i *E. coli*. Dla szczepów otoczkowych *H. influenzae*, oprócz identyfikacji gatunku, istnieje również możliwość określania typów serologicznych, a w przypadku *N. meningitidis* najczęstszych grup serologicznych A, B, C, Y i W-135. Dla pneumokoków możliwa jest identyfikacja gatunku i wybranych typów serologicznych. Materiałem klinicznym przydatnym w diagnostyce molekularnej są: krew, surowica krwi, PMR oraz materiały kliniczne pobrane *post mortem* (krew z komór serca, wycinki śledziony, nerki, płuc, wątroby oraz fragmenty zmienionej krwotocznie skóry (wybroczyny).

6.7.1. Zabezpieczenie materiału do reakcji PCR

Krew. Najlepsze wyniki w diagnostyce niehodowlanej uzyskuje się dla pełnej krwi pobranej na EDTA, ale badana może być również krew pobrana na heparynę lub cytrynian. Optymalna objętość krwi, którą należy pobrać do badań metodą PCR to 2 - 3 ml od osób dorosłych i 0,5-1 ml od noworodków. Do momentu wysłania próbki krwi do badania molekularnego można ją przechowywać do tygodnia w temperaturze lodówki i przesyłać do KOROUN kurierem w temp. pokojowej, w jałowej, szczelnie zamkniętej i dokładnie opisanej probówce o odpowiedniej wielkości w stosunku do objętości próbki. Powyżej tygodnia próbkę krwi należy zamrozić w - 20°C (najlepiej w - 70°C) i przesać do KOROUN kurierem na suchym lodzie lub z wkładem chłodzącym. Próbki badane należy przesać do Ośrodka Referencyjnego wraz z wypełnioną ankietą zamieszczoną na stronie internetowej KOROUN (www.koroun.edu.pl).

Surowica. Czulość reakcji PCR na bazie surowicy jest nieco mniejsza niż dla krwi. Minimalna objętość materiału do badań PCR to 2 ml. Warunki przechowywania i transportu surowicy do KOROUN są takie same jak dla krwi.

PMR. Wymagana minimalna objętość PMR do badania PCR to 200 µl, ale większa objętość umożliwia powtórzenie lub rozszerzenie badań, w razie potrzeby. Warunki przechowywania i transportu PMR do KOROUN są takie same jak dla krwi i surowicy.

Materiał pobrany z wybroczyn na skórze. Warunki przechowywania i transportu materiałów pobranych przeżyciowo ze zmian krwotocznych metodą biopsji do KOROUN są takie same jak dla materiałów klinicznych pobranych *post mortem* (patrz poniżej).

UWAGA!

Próbki materiałów klinicznych muszą być pobrane od pacjenta możliwie najszybciej, ale nie później niż w ciągu 72 godzin od włączenia antybiotykoterapii. KOROUN zastrzega sobie prawo do odmowy wykonania badania, gdy próbki materiału pobrano później lub zostały źle zabezpieczone.

Materiały kliniczne pobrane *post mortem*. Jeśli przed ustaleniem etiologii zakażenie doprowadzi do zgonu pacjenta, do KOROUN należy wysłać materiały kliniczne pobrane śródsekcyjnie. Najlepszym materiałem do badań jest krew z komór serca (2 ml) i PMR (2 ml). Jeśli nie ma możliwości uzyskania próbki krwi należy przestać wycinki śledziony, płuc, wątroby czy nerki (0,5 x 0,5 x 0,5 cm), a w przypadku wybroczyn, również fragmenty zmienionej skóry. W celu otrzymania wiarygodnego wyniku najlepiej przeprowadzać badanie, na co najmniej dwóch materiałach pobranych od pacjenta, ponieważ identyfikacja rzeczywistych bakteryjnych czynników etiologicznych ZOMR z materiałów śródsekcyjnych jest trudna z powodu kontaminacji próbek florą endogenną (pośmiertne namnażanie i przemieszczanie się flory endogennej).

Pobrane próbki materiału (krew, PMR, fragmenty tkanek) należy do 2 dni przechowywać w lodówce. Powyżej 2 dni próbki należy zamrozić w -20°C (najlepiej w -70°C) i przesać wraz z wypełnioną ankietą do KOROUN kurierem na suchym lodzie lub z wkładem chłodzącym, po wcześniejszym telefonicznym uzgodnieniu z Ośrodkiem Referencyjnym.

UWAGA!

Wszystkie czynności związane z opracowywaniem próbek z autopsji powinny być wykonywane w boksie laminarnym. Konieczny jest ubiór ochronny (fartuch i rękawiczki).

6.8. Metody typowania szczepów

Ze względu na poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne, jakie niosą za sobą zakażenia inwazyjne, oprócz rozpoznania czynnika etiologicznego w konkretnym przypadku zachorowania, niezwykle ważne jest prowadzenie ciągłego monitorowania tych zakażeń. Ma to na celu zapobieganie rozprzestrzenianiu się zachorowań, które zwłaszcza w przypadku meningokoków w każdej chwili mogą przyjąć charakter epidemiczny. Jednym z najważniejszych elementów postępowania w czasie podejrzenia epidemii jest przeprowadzenie typowania szczepów wyizolowanych od chorych i nosicieli celem ustalenia pokrewieństwa pomiędzy izolatami pochodzącymi z ogniska zachorowań i dróg szerzenia drobnoustrojów. Wybór metod zależy od wyznaczonego celu typowania. Typowanie epidemiologiczne powinno posługiwać się metodami rozdzielczymi, których wyniki muszą być łatwe w interpretacji, wiarygodne, powtarzalne i dostępne w krótkim czasie.

Poza rutynowymi metodami diagnostycznymi, które zawsze stanowią podstawowy, wyjściowy etap typowania szczepów, szerokie zastosowanie znalazło typowanie serologiczne. Należy podkreślić, że metodą typowania dostępną dla rutynowych laboratoriów mikrobiologicznych może być określanie i porównywanie wzorów oporności/wrażliwości badanych izolatów.

6.8.1. Typowanie serologiczne

Jedną z metod charakteryzującą drobnoustroje jest typowanie serologiczne, które w przypadku wielu gatunków bakteryjnych utraciło swoją dawną pozycję na rzecz nowszych, szybszych, bardziej powtarzalnych i rozdzielczych metod genetycznych. Jest to zrozumiałe, ponieważ typowanie serologiczne w większości przypadków jest praco-, koszt- i czasochłonne, a otrzymane wyniki niekiedy trudne do interpretacji. Powtarzalność może być niska, ponieważ badane są cechy szczepów, których ekspresja zależy od wielu czynników np. od składu podłoża, temperatury, wilgotności lub czasu hodowli związanego z fazą wzrostu drobnoustroju.

Roli typowania serologicznego, zwłaszcza meningokoków, pneumokoków i pałeczek hemofilnych nie można jednak przecenić, ponieważ m.in. od jego wyników zależy charakter podejmowanych działań profilaktycznych, a w sytuacji epidemii stanowi ono jeden z wstępnych etapów oceny pokrewieństwa szczepów oraz oceny ich transmisyjności i wirulencji.

Specyficzne surowice

Grupy serologiczne meningokoków można określać metodą aglutynacji szkiełkowej za pomocą zestawu specyficznych surowic. Badanie to jest na ogół wykonywane przez laboratoria referencyjne.

Typy serologiczne *H influenzae* (a-f) oznaczać można metodą aglutynacji szkiełkowej za pomocą specyficznych surowic. Serotypy *S. pneumoniae* określa się w reakcji pęcznienia otoczek (reakcja Quellung). Ze względu na wymaganą dużą liczbę surowic (ponad 90 serotypów) typowanie to wykonuje się w niewielkiej liczbie ośrodków na świecie.

Pełne typowanie serologiczne szczepów *N. meningitidis*

Pełne typowanie serologiczne oprócz określenia grupy serologicznej obejmuje identyfikację typu, podtypu i ewentualnie immunotypu. Jako wynik otrzymujemy fenotyp szczepu tj. grupę:typ:podtyp serologiczny (np. fenotyp C:2a:P1.5,2). Badanie to jest wykonywane jedynie przez laboratoria referencyjne, ze względu na koszt dużej liczby potrzebnych do typowania surowic. Większość laboratoriów referencyjnych określa typy i podtypy serologiczne metodą ELISA wykorzystując antygen pełnokórkowy (*ang.* whole cell ELISA - WCE), chociaż stosowana jest również metoda immunoblotting.

Krajowy Ośrodek Referencyjny w Warszawie typuje serologicznie szczepy *N. meningitidis* metodą ELISA przy użyciu zestawu przeciwciał monoklonalnych.

Badanie pęcznienia otoczek

Jest to metoda rzadko używana do identyfikacji czynnika etiologicznego, przydatna jedynie dla szczepów posiadających otoczki np: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, otoczkowe *H. influenzae*. Na szkiełku miesza się kroplę PMR lub hodowli, oczko ezy surowicy odpornościowej specyficznej dla polisacharydów otoczkowych danej bakterii, błękit metylenowy, przykrywa szkiełkiem nakrywkowym i inkubuje w temp. pokojowej 30 min. Kompleks antygen-przeciwciała na powierzchni bakterii powoduje zmiany jej otoczki, co widać pod mikroskopem. Otoczka staje się przezroczysta i spęczniała. Metoda ta wymaga dużego stężenia przeciwciał i doświadczonego personelu. Może służyć zarówno do identyfikacji gatunku, ale przede wszystkim jest wciąż metodą referencyjną w serotypowaniu pneumokoków.

Typowanie serologiczne z wykorzystaniem reakcji PCR

W KOROUN stosuje się metodę PCR do potwierdzania etiologii zakażeń inwazyjnych, wywołanych przez najczęstsze czynniki etiologiczne. W przypadku szczepów otoczkowych *H. influenzae*, oprócz identyfikacji gatunku, istnieje również możliwość określania typów serologicznych, a w przypadku *N. meningitidis* najczęstszych grup serologicznych A, B, C, Y i W135. W przypadku *S. pneumoniae* istnieje możliwość identyfikacji gatunku oraz 35 serotypów. W przypadku *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* i *E. coli* możliwa jest identyfikacja do poziomu gatunku.

Typowanie z wykorzystaniem testów lateksowych

W KOROUN stosuje się test aglutynacji lateksowej do określania serogrupy/serotypu szczepów *S. pneumoniae* (Pneumotest-Latex; Statens Serum Institut, Denmark). Metoda umożliwi typowanie 90-95% pneumokoków izolowanych z PMR i krwi. Jest to metoda przydatna jedynie dla szczepów posiadających otoczki. Na karcie do badania miesza się kroplę hodowli w podłożu bulionowym Todd-Hewitt lub zawiesiny o gęstości około 0,5 McFarlanda z kolonii bakteryjnych wyrosłych na podłożu stałym z kroplą odczynnika lateksowego. Wytwarzanie przez badany szczep antygenów swoistych dla danej serogrupy lub serotypu powoduje powstawanie kompleksu antygen-przeciwciała, widocznego w postaci niebieskiej aglutynacji.

6.8.2. Metody genotypowe

W przypadku drobnoustrojów zdolnych do wywoływania ognisk epidemicznych i epidemii, takich jak np. *N. meningitidis*, jednym z najważniejszych elementów postępowania w czasie podejrzenia epidemii jest nie tylko identyfikacja czynnika etiologicznego, ale również przeprowadzenie typowania izolatów. Metody typowania wykorzystywane są w dwóch zasadniczych celach. Po pierwsze, powinny przynieść odpowiedź na pytanie, czy izolaty wywołujące zakażenia są takie same, spokrewnione lub różne (epidemiologia lokalna lub ograniczona czasem), a po drugie, czy izolaty odpowiedzialne za lokalne zakażenia są spokrewnione z izolatami wywołującymi zakażenia lokalne w innym czasie lub w innych częściach świata (epidemiologia długoterminowa i globalna). Typowanie izolatów jest również istotne dla właściwej immuno- i chemioprophylaktyki, ma ważny aspekt poznawczy oraz przyczynia się do badania ewolucji bakterii. Obecnie w typowaniu drobnoustrojów szeroko wykorzystuje się metody biologii molekularnej, które w porównaniu z metodami fenotypowymi charakteryzują się większą powtarzalnością i rozdzielczością. Ponadto często umożliwiają badanie także tych szczepów, które nie poddają się typowaniu metodami fenotypowymi. Najczęściej w badaniu pokrewieństwa szczepów wykorzystuje się badanie polimorfizmu długości

fragmentów restrykcyjnych (*ang.* restriction fragments length polymorphism - RFLP) genomowego DNA rozdzielanych elektroforetycznie w zmiennym pulsowym polu elektrycznym (*ang.* pulsed-field gel electrophoresis - PFGE) oraz analizę multilocus sequence typing (MLST).

Analiza polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych genomowego DNA z wykorzystaniem elektroforezy pulsacyjnej (PFGE)

Analiza polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych genomowego DNA z wykorzystaniem elektroforezy pulsacyjnej (PFGE) jest jedną z najczęściej wykorzystywanych w typowaniu epidemiologicznym, a jej głównymi zaletami są wysoka rozdzielczość, powtarzalność, możliwość oceny faktycznego pokrewieństwa między szczepami oraz możliwość porównywania wyników pomiędzy różnymi ośrodkami. Dzięki temu jest ona szeroko wykorzystywana zarówno w badaniu epidemii ograniczonych czasem i miejscem jak też z powodzeniem może służyć w szeroko zakrojonych badaniach nad rozprzestrzenianiem się i ewolucją szczepów.

Otrzymane wzory PFGE porównuje się i określa ich typy, na ogół zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Tenovera i wsp. Szczepy uznaje się za blisko spokrewnione, jeśli między wzorami występuje różnica najwyżej trzech prążków. Zalicza się je wówczas do tego samego podtypu i oznacza takim samym symbolem literowym wraz z cyframi arabskimi. Wzory uznaje się za należące do tego samego typu (izolaty prawdopodobnie spokrewnione), gdy między wzorami jest różnica od czterech do sześciu prążków; oznacza się je takim samym symbolem literowym, ale różnymi cyframi arabskimi. Wzory różniące się większą niż sześć liczbą prążków oznacza się różnymi literami (izolaty niespokrewnione).

Multilocus sequence typing (MLST)

Ostatnio coraz częściej wykorzystywaną metodą w ocenie pokrewieństwa wielu szczepów bakteryjnych, zarówno w badaniach populacyjnych jak i w dochodzeniu epidemiologicznym, jest technika multilocus sequence typing (MLST). Metoda MLST została opracowana na bazie stosowanej na szeroką skalę metody typowania MLEE. Jeszcze do niedawna metoda MLEE była wykorzystywana w badaniach dotyczących epidemiologii światowej i analizy populacji wielu gatunków, w tym *N. meningitidis*. Polega ona ocenie ruchliwości elektroforetycznej wybranych izoenzymów cytoplazmatycznych, a więc pośrednio umożliwia rozpoznawanie alleli genów niezbędnych dla funkcjonowania komórki (*ang.* housekeeping genes), kodujących te enzymy. Wraz z wprowadzeniem wydajnych metod sekwencjonowania DNA techniką MLEE dla *N. meningitidis* zastąpiono techniką MLST. W metodzie tej w miejsce badania ruchliwości elektroforetycznej izoenzymów cytoplazmatycznych proponowano sekwencjonowanie wewnętrznych fragmentów genów, które kodują te enzymy. W typowaniu wykorzystuje się właśnie te geny, gdyż jako geny niezbędne do życia komórki, nie podlegają presji selekcyjnej powodującej szybkie zmiany, a sekwencje nukleotydowe ich fragmentów pozwalają na ocenę tła genetycznego konkretnego izolatu. Różne sekwencje nukleotydowe poszczególnych loci określane są jako różne allele. Na podstawie profilu allelicznego wszystkich analizowanych loci dla każdego izolatu bakteryjnego ustalany jest tzw. typ sekwencji (*ang.* sequence type, ST). Metoda MLST umożliwia nie tylko porównywanie izolatów między sobą, ale także ujawnianie i charakterystykę szczepów szczególnie niebezpiecznych o zasięgu międzynarodowym oraz monitorowanie procesu ich rozprzestrzeniania. Jest to możliwe, dzięki stworzeniu internetowej, międzynarodowej bazy danych MLST (www.mlst.net). Profil alleliczny/typ sekwencji uzyskany dla danego izolatu jest przesyłany do bazy danych i porównywany z danymi wprowadzonymi do bazy wcześniej. Tak powstałe bazy, stworzone na podstawie jednoznacznych wyników uzyskiwanych metodą MLST, są aktualnie najlepszym narzędziem umożliwiającym śledzenie sytuacji epidemiologicznej zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje na świecie. Metodą MLST po raz pierwszy zastosowano do typowania szczepów *N. meningitidis* ze względu na dużą grupę szczepów wcześniej scharakteryzowanych techniką MLEE. Drugim powodem było niecodzienne wyzwanie dla typowania, jakie stanowią meningokoki ze względu na wyjątkową łatwość i częstość procesów rekombinacji genomu, w porównaniu z innymi gatunkami bakteryjnymi. Obecnie technika MLST stosowana jest do typowania wielu gatunków bakterii, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, jak również różnych gatunków grzybów.

Pomimo zalet, jakimi są wysoka czułość i powtarzalność, stosowanie metody MLST jest wciąż ograniczone, wymaga, bowiem wykwalifikowanego personelu i bardzo kosztownego sprzętu, na który mogą sobie pozwolić jedynie specjalistyczne laboratoria.

Multilocus variable number tandem repeat analysis (VNTR)

W celu większego zróżnicowania w ramach poszczególnych typów sekwencyjnych użyteczne może być również zastosowanie metody MLVA (*ang.* multilocus variable number tandem repeat analysis), w oparciu o VNTR loci (*ang.* variable-number tandem repeats). Zdolność różnicowania (*ang.* discriminatory power) tej metody opisywano jako porównywalną lub większą od RFLP-PFGE, zależnie od liczby badanych loci.

Sekwencjonowanie wybranych genów

W typowaniu izolatów opartym na sekwencjonowaniu DNA obok techniki MLST coraz częściej wykorzystywane są dodatkowo sekwencje nukleotydowe różnych genów kodujących czynniki zjadliwości czy inne ważne białka badanych patogenów bakteryjnych.

6.9. Bezpieczeństwo pracy i wyposażenie laboratorium mikrobiologicznego

Bezpieczeństwo pracy z materiałem klinicznym od pacjenta z BZOMR

- Wszystkie czynności związane z hodowlą materiałów klinicznych (w szczególności PMR) oraz innymi procedurami diagnostycznymi powinny być wykonywane w boksie laminarnym. Każdy boks laminarny powinien być sprawdzany, co sześć miesięcy, a filtry wymieniane wg oceny sprawdzającego.
- W trakcie opracowywania materiałów klinicznych powinien być zakładany fartuch, maska i rękawiczki.
- W przypadku wyhodowania szczepów *Neisseria meningitidis*, wszystkie czynności diagnostyczne powinny być wykonywane w boksie laminarnym ze względu na ryzyko zakażenia bakteriami znajdującymi się w aerozolu, powstającym w trakcie zakładania hodowli, identyfikacji i oznaczania wrażliwości na leki.
- Pracownicy laboratorium powinny być poddani dostępnej immunoprofilaktyce.

Odczynniki, podłoża i wyposażenie laboratorium prowadzącego diagnostykę bakteryjnych ZOMR

Wyposażenie podstawowe

- Boks laminarny;
- Palnik gazowy;
- Ezy mikrobiologiczne;
- Płytki z agarem Columbia z 5% odwłóknionej krwi baraniej;
- Płytki z agarem czekoladowym;
- Bulion bogaty w czynniki wzrostowe np.: bulion tioglikolanowy, bulion z wyciągiem mózgowo-sercowym (BHI);
- Płytki z podłożem dla bakterii beztlenowych;
- Sterylne pipety pasteurowskie;
- Wirówka (3000g);
- Mikroskop świetlny;
- Szkiełka podstawowe do wykonywania preparatów;
- Odczynniki konieczne do wykonania preparatów;
- Testy i odczynniki do identyfikacji drobnoustrojów;
- Testy lateksowe;
- Pojemnik ze środkiem odkażającym na odpady;
- Cieplarka o temp. 37°C;
- Cieplarka o temp. 37°C wytwarzająca CO₂ lub ekcykator;
- Zamrażarka -20°C.

Wyposażenie dodatkowe

- Monitorowany system do posiewów krwi;
- Aparat automatyczny do identyfikacji drobnoustrojów i oznaczania wrażliwości;
- Mikroskop fluorescencyjny;
- Cieplarka do hodowli beztlenowców;
- Zamrażarka o temp. -70°C do -80°C;
- Wirówka z chłodzeniem;
- Mieszadło magnetyczne;
- Aparat do PCR;
- Aparat do elektroforezy;
- Cytospin.

Kontrola jakości

Procedury diagnostyczne w laboratorium powinny podlegać kontroli zarówno wewnątrz jak i zewnątrz laboratoryjnej. Podłoża i odczynniki powinny być poddawane właściwej kontroli jakości.

6.10. Zasady przesyłania szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych do KOROUN

Dokładna instrukcja, jakie materiały i szczepy i w jaki sposób przesyłać do KOROUN, znajduje się na stronie internetowej KOROUN (www.koroun.edu.pl), natomiast skrócony algorytm postępowania zamieszczono na końcu tego rozdziału.

6.10.1. Transport szczepów do laboratorium referencyjnego

W przypadku ZOMR lub sepsy wszystkie szczepy wyhodowane z różnych materiałów od pacjenta (z PMR, krwi, nosogardzieli, wybroczyn) należy wysłać do KOROUN. Każdy szczep powinien być przesyłany do KOROUN wraz z wypełnionym formularzem zgłoszenia, który zawiera podstawowe dane o pacjencie, terapii i materiale do badań oraz dokładny adres i telefon osoby, do której powinien być wysłany wynik badania. Formularz zgłoszenia znajduje się na stronie KOROUN (www.koroun.edu.pl).

Szczepy trzech najczęstszych czynników etiologicznych najlepiej transportować na wymazówkach umieszczonych w podłożu transportowym przeznaczonym dla drobnoustrojów wrażliwych i o wysokich wymaganiach wzrostowych. Dodatkowo, w celu zwiększenia szansy przeżycia szczepu, należy je przesyłać również na odpowiednio grubych i niezbyt wysuszonych plastikowych płytkach lub skosach ze wzbogaconym podłożem czekoladowym w przypadku *H. influenzae* i z podłożem krwawym w przypadku szczepów *N. meningitidis* i *S. pneumoniae*. Płytki i wymazówki z podłożami transportowymi należy zabezpieczyć przed uszkodzeniem w czasie transportu.

Inne szczepy odpowiedzialne za zakażenia OUN, takie jak np. *Listeria sp.*, gronkowce, pałeczki Gram-ujemne czy inne paciorkowce, najlepiej transportować na wymazówkach z podłożami transportowymi lub samodzielnie przygotowanych skosach agarowych lub płytkach.

Szczepy wysłane do KOROUN powinny być przesiewane do czasu telefonicznego potwierdzenia otrzymania żywego szczepu przez laboratorium referencyjne. Wówczas w przypadku nieudanego ożywienia szczepu w KOROUN istnieje możliwość powtórzonego przesłania szczepu przez laboratorium mikrobiologiczne.

6.10.2. Przechowywanie szczepów do momentu wysłania do laboratorium referencyjnego

Szczepy *N. meningitidis* i *H. influenzae* można przechowywać przez długi okres czasu np. w bulionie czekoladowym z dodatkiem 15% glicerolu w temp. -70°C . Bulion czekoladowy przygotowuje się na bazie bulionu TSB (bulion tryptozowo-sojowy), do którego dodaje się 10% krwi baraniej, a całość podgrzewa się do pierwszego wrzenia nad płomieniem palnika. Szczepem (jedną dobrze wyizolowaną kolonią) zaszczepia się ostudzony bulion, miesza i inkubuje 24 godz. w 37°C w atmosferze z podwyższonym stężeniem CO_2 . Po inkubacji dodaje się glicerol, miesza, rozlewa jałowo do małych jałowych probówek i zamraża. Szczepy *N. meningitidis* i *H. influenzae* w bulionie opisanym powyżej można również przechowywać, ale znacznie krócej (nie powinno być problemu z ożywieniem szczepu w ciągu 1-3 tygodni, zależnie od szczepu) w temperaturze -30 – $(-18)^{\circ}\text{C}$.

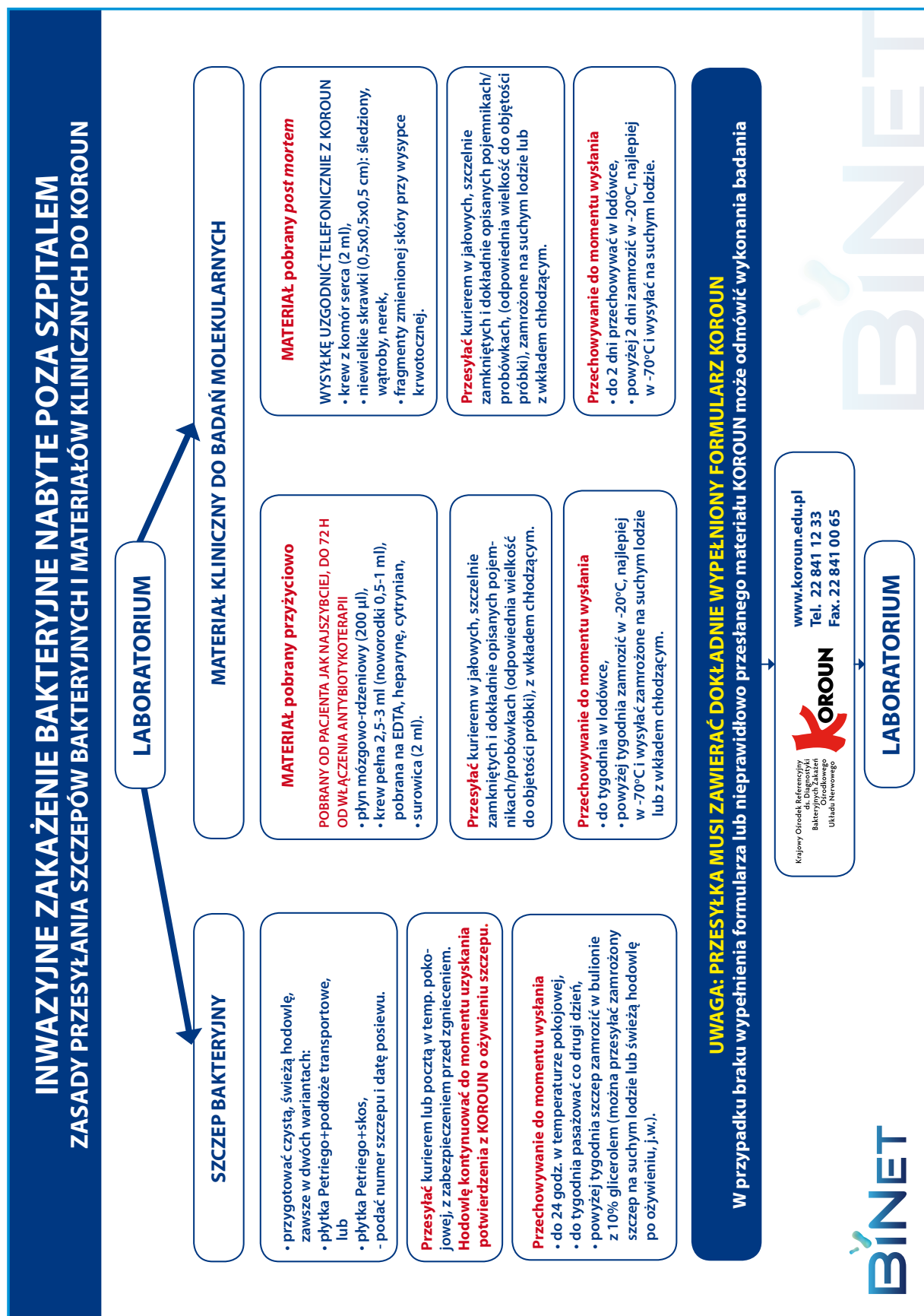
Jeśli laboratorium nie dysponuje świeżą krwią baranią, to szczepy można zamrażać w samym bulionie TSB z dodatkiem 10% glicerolu. W tym wypadku jednak czystą hodowlę zbieramy z płytki krwawej lub czekoladowej po całonocnej inkubacji, najlepiej za pomocą jałowej wymazówki i w bulionie TSB z glicerolem przygotowujemy bardzo gęstą zawiesinę bakteryjną, którą rozlewa się jałowo do małych probówek i zamraża (**bez inkubacji**).

Szczepy *S. pneumoniae* można przechowywać w bulionie TSB z surowicą końską i glicerolem (w stosunku 5:4:1). W 1 ml takiego podłoża umieszcza się eżę hodowli pneumokokowej, inkubuje kilka godzin w temp. 37°C i zamraża.

Można też korzystać z gotowych systemów do przechowywania zamrożonych szczepów typu Microbank lub Cryobank. Systemy takie składają się z małych zakręcanych probówek, w których umieszczony jest bulion z koralikami, do których chętnie przylegają bakterie. Z czystej i świeżej hodowli bakteryjnej przygotowuje się gęstą zawiesinę o gęstości około 3-4 jednostek McFarlanda, miesza przez kilkakrotne odwrócenie (nie wolno korzystać z worteksu), a następnie odrzuca się bulion, w którym są zanurzone koraliki. Probówki z koralikami zamraża się w -70°C . W celu ożywienia szczepu wystarczy wyjąć jeden koralik i znajdujące się na nim bakterie rozprowadzić na podłożu krwawym lub czekoladowym, ewentualnie wrzucić koralik do bulionu czekoladowego lub innego bogatego bulionu.

6.10.3. Transport materiałów klinicznych przeznaczonych do badań metodą PCR

Szczegółowy opis materiałów klinicznych, ich pobierania, sposobu przechowywania oraz transportu do KOROUN przedstawiono w rozdziale dotyczącym diagnostyki molekularnej ZOMR.



Ryc. 14. Instrukcja przesyłania szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych do KOROUN (aktualna wersja dostępna na stronie www.koroun.edu.pl).

AKTUALNE ZGŁOSZENIE DOSTĘPNE DO POBRANIA NA STRONIE KOROUN www.koroun.edu.pl

Nr KOROUN: (wyjściu KOROUN)		
ZGŁOSZENIE do KOROUN (1/2) Inwazyjne zakażenia bakteryjne nabyte poza szpitalem <i>Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Escherichia coli</i> *, <i>Staphylococcus aureus</i> **		
Wypełnione zgłoszenie wraz ze szczepek lub materiałem klinicznym prosimy przysłać na adres: Narodowy Instytut Leków, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, 00-725 Warszawa, Chelmska 30/34, Informacji udzielają: mgr Izabela Wasiko, mgr Agnieszka Golebiowska, mgr Patrycja Ronkiewicz, mgr Martyna Markowska, dr Alicja Kuch, dr hab. Anna Skoczyńska, tel: 0-22 841-12-33; fax: 0-22 841-00-65, email: koroun@cls.edu.pl ; www.koroun.edu.pl		
DANE OSÓDKA ZLECAJĄCEGO BADANIE		
Nazwa, adres, tel., fax ośrodka /niezreż/	Lekarz prowadzący/zlecający /niezreż/	Data / podpis lekarza:
tel. kontaktowy:		
DANE PACJENTA		
Imię i nazwisko	Data urodzenia/wiek:	Szczepienia/kiedy?/ile dawek?
PESEL:	Płeć: K M	N. men: tak nie nie wiem
		Hib: tak nie nie wiem
		S. pne: tak nie nie wiem
Miejsce zamieszkania (miejscowość):	Uczęszcza do (zakreślić): żłobka: tak nie przedszkola: tak nie	Rodzństwo (liczba):
woj.:		Wiek w latach/miesiącach:
		Zakażenia OUN w rodzinie:
Numer historii choroby:	Data wystąpienia objawów:	Data przyjęcia do szpitala:
Diagnoza (proszę zaznaczyć) <input type="checkbox"/> Zap. opon mózgowo-rdzeniowych <input type="checkbox"/> Bakteriemia <input type="checkbox"/> Posocznica <input type="checkbox"/> Inne (jakie?).....	Objawy: Oponowe: tak nie Wysypka (gdzie?):..... Inne (jakie?):.....	Efekt leczenia (proszę zaznaczyć) <input type="checkbox"/> W trakcie leczenia <input type="checkbox"/> Wyleczenie <input type="checkbox"/> Powikłania <input type="checkbox"/> Zgon
Upodlenie odporności pacjenta:		
ANTYBIOTYKOTERAPIA PACJENTA (leki, dawki)		
Antybiotyk	Dawkowanie	Okres leczenia

*Należy przysłać wszystkie inwazyjne izolaty *E. coli* od noworodków; od dorosłych tylko z PMR.
** Należy przysłać inwazyjne izolaty *S. aureus* również z zakażeń szpitalnych.
N. men – *N. meningitidis*, Hib – *H. influenzae* typu b; S. pne – *S. pneumoniae*, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

ZGŁOSZENIE do KOROUN (2/2) DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA		
DANE LABORATORIUM		
Osoba wypełniająca ankietę /niezreż/	Nazwa, adres, tel., fax /niezreż/	Data i podpis:
BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO (PMR)		
Data pobrania PMR:	Wygląd płynu (proszę zaznaczyć) <input type="checkbox"/> Przezroczysty <input type="checkbox"/> Ropny (mętny) <input type="checkbox"/> Krwawy	Preparat bezpośredni (metoda Grama) Wynik:
Glukoza (mg/dl):	Białko (mg/dl):	Pleocytoza (ogółem):
		% kom. wielojądrowe:
		% limfocyty:
		% kom. jednojądrzaste:
CRP:	Prokalcytonina:	
Test lateksowy: tak nie	Data izolacji:	Gatunek:
Producent testu:		
Wynik:		Nr oryg. izolatu
BADANIE KRWI LUB INNEGO MATERIAŁU		
Rodzaj materiału Krew: tak nie	Data pobrania materiału:	Preparat bezpośredni (metoda Grama) Wynik:
Inny (jakie?)		
Test lateksowy: tak nie	Data izolacji:	Gatunek:
Producent testu:		
Wynik:		Nr oryg.
UWAGI:		

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Abdeldaim GM, Stralin K, Korsgaard J i wsp. Multiplex quantitative PCR for detection of lower respiratory tract infection and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. BMC Microbiol 2010; 10: 310.
2. Abramson JS, Hampton KD, Babu S i wsp. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other Central Nervous System Diseases. J Infect Dis 1985; 151: 854- 858.
3. Berg B, Gardsell P, Skansberg P i wsp. Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. Diagnostic value compared to standard biochemical methods. Scand J Infect Dis 1982; 14: 111-115.
4. Caplan MJ, Koontz FP. 2001. Cumitech 35, Postmortem microbiology. McCurdy BW (red.), American Society for Microbiology, Washington, D.C.
5. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P i wsp. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. J Clin Microbiol 1994; 32: 323-330.
6. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA i wsp. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162 : 1157 – 1163.
7. Dubos F, Moulin F, Gajdos V i wsp. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. J Pediatr 2006; 149 : 72 – 76.
8. Dubos F, Moulin F, Raymond J i wsp. Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule. Arch Pediatr 2007; 14 : 434–438 .
9. Dunne WM, Nolte Jr FS, Wilson ML. 1997. Cumitech 1B, Blood cultures III. Hindler JA (red.), American Society for Microbiology, Washington, D.C.

10. Gerdes LU, Jørgensen PE, Nexø E i wsp. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:383-393.
11. Gołębiowska A, Skoczyńska A, Hryniewicz W. Testy lateksowe w szybkiej diagnostyce mikrobiologicznej – krytyczne spojrzenie. *Nowa Klinika* 2009, 16-17: 759-762.
12. Gray BM, Simmons DR, Mason H i wsp. Quantitative levels of C-reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. *J Pediatr* 1986; 108: 669 – 670.
13. Gray LD, Fedorko PD. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 2: 130-145.
14. Guidelines for the early clinical and public health management of meningococcal disease in Australia - Revised Edition 2007. <http://www.health.gov.au>.
15. Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R i wsp. Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1509-1514.
16. Health Protection Agency (2008). Investigation of cerebrospinal fluid. National Standard Method BSOP 27 Issue 5. http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_bacteriology.asp.
17. Health Protection Agency (2009). Investigation of fluids from normally sterile sites. National Standard Method BSOP 26 Issue 5 http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_bacteriology.asp.
18. Health Protection Agency (2009). Investigation of tissues and biopsies. National Standard Method BSOP 17 Issue 5.1. http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_bacteriology.asp.
19. Health Protection Agency (2010). Investigation of blood cultures (for organisms other than Mycobacterium species). National Standard Method BSOP 37 Issue 6. http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_sops.asp.
20. Hryckiewicz K, Juszczyk J, Samet A i wsp. Prokalcitonina, jako marker diagnostyczny. *Przeegl Epidemiol* 2006; 60:7–15.
21. Jamison R, Noble MA, Proctor EM i wsp. Cumitech 29. Laboratory safety in clinical microbiology. JA Smith (red.), American Society for Microbiology, Washington, D.C.
22. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD i wsp. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann of emerg med* 2007; 1; 34–41.
23. Koneman, EW, Allen SD, Janda WM i wsp. 1997. *Haemophilus*. w: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Fifth edition. Lippincott, Philadelphia : 363-393.
24. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O i wsp. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 69-74.
25. Levin PD, Yinnon AM, Hersch M i wsp. Impact of the resin blood culture medium on the treatment of critically ill patients. *Crit Care Med*. 1996; 24:797-801.
26. Lindquist L, Linné T, Hansson LO i wsp. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 374-380.
27. Mermel LA, Allon M, Bouza E i wsp. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – sixth edition. NCCLS document M7-A6. Wayne, Pennsylvania.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard – eighth edition. NCCLS document M2-A8. Wayne, Pennsylvania.
30. Nelson N, Eeg-Olofsson O, Larsson L i wsp. The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. Its relation to current diagnostic methods. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 52-57.
31. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post- *Haemophilus influenzae* era. *Pediatrics* 2002; 110: 712–19.
32. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of central nervous system. *Lancet* 1982; 1: 980-982.
33. Public Health Laboratory Service Meningococcus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Commun Dis and Public Health* 2002 5: 187-204.
34. Ray CG, Smith JA, Wasilauskas BL i wsp. Cumitech 14A, Laboratory diagnosis of central nervous system infections. J.A. Smith (red.), American Society for Microbiology 1993, Washington, D.C.
35. Ribeiro MA, Kimura RT, Irulegui I i wsp. Cerebrospinal fluid levels of lysozyme IgM and C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 87-94.
36. Rintala L, Pollock HM. Effects of two blood culture anticoagulants on growth of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 1978; 7: 332-336.

37. Scribner RK, Welch DF. Neutralization of the inhibitory effect of sodium polyanetholesulfonate on *Neisseria meningitidis* in blood cultures processed with the Du Pont Isolator System. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 40-42.
38. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T i wsp. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134: 725-729.
39. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T i wsp. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134: 725-729.
40. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 519-537.
41. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL i wsp. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-1284.
42. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L i wsp. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-1859.
43. Zalecenia krajowego specjalisty w dziedzinie mikrobiologii w sprawie organizacji i zasad działania laboratoryjnej diagnostyki mikrobiologicznej. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia* z 1999 r., Nr 1, poz. 3.

7. Leczenie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR)

7.1. Leczenie przeciwbakteryjne BZOMR

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, dlatego też w przypadku etiologii bakteryjnej antybiotykoterapia musi być wdrożona najszybciej jak to tylko jest możliwe, jednak najlepiej po uprzednim wykonaniu nakłucia lędźwiowego (gdy nie ma do niego przeciwwskazań), pobraniu krwi na posiew oraz innego materiału jeśli tylko istnieje taka możliwość (np. materiał ze zmian skórnych, płyn stawowy). Czas upływający od pierwszych objawów do włączenia właściwej terapii jest o tyle istotny, że im jest on krótszy tym mniejsze ryzyko powikłań i następstw neurologicznych. Aktualne procedury dotyczące postępowania z chorym podejrzanym o BZOMR określają, że czas upływający od pierwszego kontaktu z opieką medyczną, wykonaniem niezbędnych badań i włączeniem leczenia antybiotykami nie powinien przekraczać 3 godzin. **W oddziale szpitalnym właściwe leczenie empiryczne powinno być podane w ciągu pierwszej godziny, a w przypadku podejrzenia etiologii meningokokowej w ciągu 30 min.**

Antybiotykoterapia powinna być wdrożona jak najszybciej, optymalnie po pobraniu materiału na badanie mikrobiologiczne (PMR, krew, inne materiały).

Początkowa terapia jest z reguły terapią empiryczną i powinna być zweryfikowana po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego (preparat mikroskopowy, posiew i określenie gatunku bakterii i jej wrażliwości na antybiotyki, wykrywanie materiału genetycznego metodą PCR) i w miarę możliwości zawężona.

Początkowa terapia jest terapią empiryczną, a wybór jej zależy od wieku pacjenta, najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego i jego wrażliwości.

Po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego należy prowadzić leczenie celowane, które warunkuje największą skuteczność.

Ze względu na upośledzoną odporność humoralną w obrębie OUN w leczeniu BZOMR konieczne jest podawanie antybiotyku o działaniu bakteriobójczym, osiągającym wystarczająco wysokie stężenie w PMR. Warunkuje to optymalną odpowiedź terapeutyczną i sukces mikrobiologiczny.

Chloramfenikol jest antybiotykiem o działaniu bakteriostatycznym wobec Gram-ujemnych pałeczek jelitowych, natomiast wykazuje efekt bakteriobójczy wobec *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae* i może z sukcesem być stosowany pod warunkiem stwierdzenia wrażliwości tych patogenów w badaniu *in vitro*.

Ze względu na ograniczoną penetrację do PMR stosowane w BZOMR antybiotyki powinny być podawane dożylnie.

Antybiotyk powinien wykazywać działanie bakteriobójcze, być podawany dożylnie i w wysokich dawkach. W przypadku, gdy ZOMR przebiega z sepsą należy wybrać taki antybiotyk, który będzie w wystarczającym stopniu penetrował do PMR (farmakokinetyka, wrażliwość wg antybiogramu).

W tabeli 8 przedstawiono zalecane empiryczne leczenie BZOMR w zależności od wieku chorego, grup ryzyka, najbardziej prawdopodobnej etiologii i antybiotykowrażliwości uzyskanej na podstawie wyników monitorowania bakteriologicznego. W najmłodszej grupie wiekowej muszą być wzięte pod uwagę trzy najczęstsze patogeny tzn. ***S. agalactiae*, *E. coli* i *L. monocytogenes***. Ampicylina wykazuje wysoką aktywność wobec *S. agalactiae* i *L. monocytogenes*, a cefotaksym i ewentualnie aminoglikozyd są skuteczną terapią wobec ***E. coli*** i ***Klebsiella pneumoniae***. Wybór ten wynika z faktu naturalnej oporności *L. monocytogenes* na cefalosporyny oraz bardzo wysokiego procentu *E. coli* opornych na ampicylinę. W przypadku zakażenia szpitalnego terapia empiryczna powinna pokrywać swym spektrum pałeczki Gram ujemne (ceftazydym, cefotaksym) i gronkowce oporne na metycylinę (wankomycyna).

U niemowląt między 1-3 miesiącem obok gatunków typowych dla noworodków ZOMR wywołują ***N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae***. W związku z wprowadzeniem szczepionki przeciwko Hib do powszechnego kalendarza szczepień praktycznie nie izolujemy już tego drobnoustroju z materiału od dzieci. Natomiast obserwuje się niekiedy inne serotypy ***H. influenzae*** i szczepy nieotoczkowe. Proponowana terapia empiryczna to cefotaksym i wankomycyna. Schemat ten wprowadzony został w związku z narastającym udziałem w etiologii BZOMR pneumokoków opornych na penicylinę i obejmuje on także grupy wiekowe do 50 r.ż. U pacjentów starszych należy dodać ampicylinę ze względu na ***L. monocytogenes***, która odgrywa ważną rolę w tej grupie wiekowej.

U chorych z czynnikami ryzyka, w każdym przypadku, gdy w bezpośrednim preparacie z płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się obecność pałeczek Gram-ujemnych, należy dodatkowo włączyć gentamycynę lub amikacynę i monitorować ich poziom w surowicy.

Jeśli zachodzi poważne podejrzenie etiologii ***P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* lub pałeczek *Enterobacteriaceae*** wytwarzających β -laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL) zamiast III gen. cefalosporyn należy włączyć meropenem.

Tabela 8. Zalecane empiryczne leczenie BZOMR zależnie od wieku, najczęstszej etiologii i grup ryzyka

Grupa pacjentów	Prawdopodobna etiologia	Zalecane antybiotyki
Noworodki Zakażenie okołoporodowe	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> sp. i inne Gram ujemne pałeczki jelitowe	Ampicylina + cefotaksym lub ampicylina + aminoglikozyd
Noworodki Zakażenie szpitalne	Gronkowce, Gram ujemne pałeczki jelitowe i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazydym + wankomycyna
Niemowlęta Od 1 do 3 m.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i> + niekiedy patogeny z grupy noworodkowej	Cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna ^a ewentualnie + ampicylina
Od 3 m.ż. do 5 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna ^a
Od 5 r.ż. do 50 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna ^a
Powyżej 50 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (serotypy inne niż b i szczepy bezotoczkowe)	Cefotaksym lub ceftriakson + ampicylina + wankomycyna
Stany przebiegające z urazem czaszki		
Złamanie podstawy czaszki	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Cefotaksym albo ceftriakson + wankomycyna
Uraz penetrujący	Gronkowce (<i>Staphylococcus aureus</i> i szczepy koagulazoujemne, w szczególności <i>Staphylococcus epidermidis</i>), tlenowe pałeczki Gram-ujemne (w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftazydym + wankomycyna lub cefepim + wankomycyna lub meropenem + wankomycyna
Po zabiegach neurochirurgicznych	Tlenowe pałeczki Gram-ujemne (w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Gronkowce (<i>Staphylococcus aureus</i> i szczepy koagulazoujemne, w szczególności <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	Ceftazydym + wankomycyna albo cefepim + wankomycyna lub meropenem + wankomycyna
„Zastawkowe” zakażenia OUN	Gronkowce (<i>Staphylococcus aureus</i> i szczepy koagulazoujemne, w szczególności <i>Staphylococcus epidermidis</i>), enterokoki, tlenowe pałeczki Gram-ujemne (w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftazydym + wankomycyna ^b lub cefepim + wankomycyna ^b lub meropenem + wankomycyna ^b

^a u niemowląt i dzieci dopuszczalna jest monoterapia wankomycyną jeśli w preparacie mikroskopowym nie stwierdza się obecności bakterii Gram ujemnych, a dziecko wykazuje nadwrażliwość na β -laktamy.

^b alternatywą dla wankomycyny może być rifampicyna zwłaszcza jeśli stosuje się deksametazon, który zmniejsza reakcję zapalną, co prowadzi do bardzo słabej penetracji wankomycyny do OUN.

Po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego i ustaleniu czynnika etiologicznego i jego wrażliwości na antybiotyki należy podjąć terapię celowaną, która jest najbardziej skuteczna i obciążona najniższą liczbą powikłań i niepowodzeń. Pozwala także w wielu przypadkach na zawężenie leczenia do jednego antybiotyku.

W tabeli 9 przedstawiono proponowaną antybiotykoterapię w przypadku, gdy czynnik etiologiczny i jego wrażliwość są znane (z uwzględnieniem mocy wg kategorii EBM). Wymaga to jednak komentarza w stosunku do niektórych patogenów.

W przypadku **meningokokowego** ZOMR najlepszym wyborem jest penicylina, ale może być także podawana ampicylina. W Polsce, w ciągu 15 lat działalności KOROUN, zidentyfikowano zaledwie kilka szczepów opornych na penicylinę z MIC 0,5 mg/L. Jeśli więc chory nie odpowiada na leczenie wysokimi dawkami penicyliny należy podać cefalosporynę III gen. Penicylina nie usuwa podobnie jak chloramfenikol i ampicylina nosicielstwa nosogardłowego i dlatego pacjentowi opuszczającemu szpital należy podać odpowiednią chemioprophylaktykę (patrz rozdział Chemioprophylaktyka).

Wybór celowanego antybiotyku w **pneumokokowym** ZOMR musi bezwzględnie opierać się na znajomości najmniejszych stężeń hamujących (MIC). Dawki leków muszą być maksymalne. W przypadku wrażliwości *in vitro* na penicylinę antybiotyk ten stanowi właściwy wybór. Jednak w Polsce obserwuje się wysoką oporność *S. pneumoniae* na penicylinę i narastającą oporność na cefalosporyny III generacji. W niektórych rekomendacjach na świecie proponuje się w leczeniu pneumokokowego ZOMR moksifloksacynę, gdy szczep jest oporny na penicylinę i cefalosporyny III gen. Brak jest jednak rejestracji moksifloksacyny do leczenia ZOMR, a decyzje podania tego leku opierają się na uzyskanej skuteczności w badaniach na zwierzętach doświadczalnych i niskich wartościach MIC. Ponadto, lek ten nie jest w Polsce dostępny w postaci dożylniej i nie może być on w przypadku tego drobnoustroju zastąpiony innym fluorochinolonem. Gdy szczep jest oporny na cefalosporyny III gen., a pacjent nie odpowiada na leczenie wankomycyną skojarzoną z rifampicyną, dane literaturowe wskazują na możliwość zastosowania linezolidu. Jest to jednak antybiotyk o działaniu bakteriostatycznym i nie posiada rejestracji do leczenia ZOMR. Jest to więc terapia eksperymentalna możliwa jedynie do zastosowania, gdy brak innych opcji terapeutycznych. U chorych z nadwrażliwością na penicylinę i cefalosporyny można zastosować chloramfenikol. Należy jednak pamiętać, że znaczny odsetek pneumokoków o obniżonej wrażliwości na penicylinę, nie odpowiada na leczenie chloramfenikolem ze względu na tolerancję na ten antybiotyk.

Wprowadzenie szczepień przeciwko ***Haemophilus influenzae*** typu b (Hib) znacząco ograniczyło udział tego drobnoustroju w etiologii ZOMR, a szczepy innych serotypów, jak i nietypujące się są powszechnie wrażliwe na cefalosporyny III gen. (cefotaksym, ceftriakson), które pozostają lekami z wyboru.

Cefuroksym w żadnym wypadku nie powinien być stosowany w terapii ZOMR ze względu na osiągnięcie zbyt niskich stężeń w PMR.

L. monocytogenes odgrywa istotną rolę nie tylko w ZOMR u noworodków, ale także u osób powyżej 50 r.ż. Często powoduje małe ropnie mózgu i wynikające z tego następstwa neurologiczne. Leczenie powinno być prowadzone ampicyliną (penicylina jest również skuteczna), w początkowym okresie, w skojarzeniu z gentamycyną. Alternatywę dla chorych z nadwrażliwością na penicyliny stanowi trimetoprim/sulfametoksazol. Co do innych antybiotyków pomimo wrażliwości *in vitro*, brak jest badań klinicznych.

Standardową terapią w przypadku zakażenia ***S. aureus*** szczepami wrażliwymi na metycylinę jest kloksacylina podawana w bardzo wysokich dawkach (12g/dobę), natomiast gdy przyczyną zakażenia jest szczep metycylinooporny (MRSA) włączyć należy wankomycynę. Wankomycyna wykazuje niską penetrację do OUN (5% w stanie zapalnym, 1% bez stanu zapalnego). Dlatego zasadne jest kojarzenie jej z rifampicyną. Inną opcją jest trimetoprim/sulfametoksazol lub linezolid. Wprawdzie linezolid nie wykazuje działania bakteriobójczego, ale może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku szczepów opornych na inne antybiotyki.

Leczenie ZOMR wywołanego przez gronkowce koagulazo-ujemne, najczęściej ***S. epidermidis***, wymaga skojarzonego stosowania wankomycyny z rifampicyną.

Pałeczki Gram-ujemne poza okresem do 1 m.ż. (*E. coli*, *Klebsiella* sp.) bardzo rzadko stanowią przyczynę ZOMR z wyjątkiem zakażeń związanych z opieką medyczną (zakażenia szpitalne). W przypadku *Enterobacteriaceae* pierwszorzutowym lekiem są cefalosporyny III gen. z gentamycyną. ZOMR wywoływane przez niektóre gatunki pałeczek jelitowych (*Enterobacter* sp, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* i *Citrobacter freundii*) nie może być skutecznie leczone cefalosporynami III gen. nawet, jeśli nie wytwarzają one enzymów typu ESBL, ponieważ są naturalnymi producentami β -laktamaz typu AmpC. W przypadku wrażliwości można stosować ciprofloksacynę, cefepim lub meropenem. Stosuje się także dokomorowe lub dokanałowe podawanie aminoglikozydu. Wykrycie w badaniu mikrobiologicznym wytwarzania przez pałeczki *Enterobacteriaceae* ESBL nakazuje podanie meropenemu. Niestety coraz częściej i ta opcja terapeutyczna nie może być zastosowana, w związku z coraz częstszym wytwarzaniem przez pałeczki jelitowe karbapenemazy. Wtedy jedynym lekiem, który może okazać się skuteczny jest kolistyna podawana nie tylko iv, ale również dokomorowo lub dokanałowo.

W przypadku pałeczek niefermentujących ***P. aeruginosa*** i ***Acinetobacter*** sp, obserwujemy coraz mniej skutecznych opcji terapeutycznych spowodowanych narastającą opornością. Często jedynym lekiem pozostaje meropenem, a w przypadku szczepów wytwarzających karbapenemazy, kolistyna. Imipenem nie powinien być stosowany w leczeniu BZOMR ze względu na zwiększone ryzyko wywoływania stanów drgawkowych.

Tabela 9. Zalecane antybiotyki w zależności od etiologii i lekowrażliwości drobnoustrojów (z uwzględnieniem mocy wg kategorii EBM)

Drobnoustrój, wrażliwość	Leczenie z wyboru	Leczenie alternatywne
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Wrażliwe na penicylinę (MIC ≤ 0,064mg/L)	Benzylopenicylina	Ceftriakson albo cefotaksym
O obniżonej wrażliwości na penicylinę (MIC >0,064-1mg/L ^a)	Ceftriakson lub cefotaksym	Cefepim (B-II), meropenem (B-II)
Oporne na cefalosporyny (MIC ≥ 1,0 mg/ml)	Cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna	Wankomycyna + rifampicyna
Oporne na cefalosporyny MIC ≥ 2 mg/ml	Wankomycyna + rifampicyna	Patrz komentarz w tekście
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Wrażliwe na penicylinę (MIC < 0,1mg/ml)	Benzylopenicylina lub ampicylina	Ceftriakson, cefotaksym, chloramfenikol
O obniżonej wrażliwości na penicylinę (MIC 0,1-1mg/ml)	Ceftriakson lub cefotaksym	Chloramfenikol, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicylina lub benzylopenicylina ^b	Trimetoprim + sulfametoksazol, meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicylina albo benzylopenicylina ^b	Ceftriakson albo cefotaksym (B-III)
<i>E.coli</i> i inne G (-) pałeczki jelitowe	Cefotaksym albo ceftriakson (A-II) + gentamycyna	Aztreonam, ciprofloksacyna, meropenem, trimetoprim/sulfametoksazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazydym ^b (A-II) lub cefepim ^b	Aztreonam ^b , ciprofloksacyna ^b , meropenem ^c
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Szczepy β-laktamazoujemne	Ampicylina	Ceftriakson, cefotaksym, cefepim, chloramfenikol ^c
Szczepy β-laktamazododatnie	Ceftriakson albo cefotaksym (A-I)	Cefepim (A-I), chloramfenikol ^c
BLNAR	Ceftriakson lub cefotaksym + meropenem ^e	-
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Wrażliwe na metycylinę	Kloksacylina	Wankomycyna, meropenem (B-III)
Oporne na metycylinę	Wankomycyna ^d	Trimetoprim/sulfametoksazol (B-III), linezolid (B-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Wankomycyna + rifampicyna	Linezolid (B-III)
<i>Enterococcus sp.</i>		
Wrażliwe na ampicylinę	Ampicylina + gentamycyna	
Oporne na ampicylinę	Wankomycyna + gentamycyna	
Oporne na ampicylinę i wankomycynę	Linezolid (B-III)	

Uwaga: wszystkie zalecenia, jeśli nie podano inaczej, A-III

^a szczepy wrażliwe na cefotaksym/ceftriakson

^b należy rozważyć dodanie aminoglikozydu

^c w przypadku braku innej opcji można podać ciprofloksacynę i.v.

^d należy rozważyć dodanie rifampicyny

^e terapia stosowana w Japonii, brak innych doświadczeń

Dawkowanie różnych antybiotyków i chemioterapeutyków w BZMOR zestawiono w tabeli 10. Podano zakres dawek dobowych, a w nawiasach odstęp między pojedynczymi dawkami podzielonymi. Ciężkie zakażenia oraz pneumokokowe ZOMR wymagają stosowania maksymalnych dawek.

Tabela 10. Zalecane dawkowanie leków przeciwbakteryjnych w leczeniu BZOMR

Antybiotyk/ chemioterapeutyk	Dawka całodobowa (odstęp między dawkami w godzinach)			
	Noworodki, wiek w dniach		Niemowlęta i dzieci	Dorośli
	0-7 ^a	8-28 ^a		
Amikacyna ^b	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicylina	150-300 mg/kg (8)	300-400 mg/kg (6–8)	300-400 mg/kg (4-6)	12 g (4)
Aztreonam	100 mg/kg (12)	150-200 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8) (maks. 8)	6–8 g (6–8)
Benzylopenicylina	0,15 mU/kg (8–12)	0,2 mU/kg (6–8)	250-300000U/kg (4–6)	24 mlnU (4)
Cefepim			150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaksym	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	225–300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazydim	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriakson			80–100 mg/kg (12–24)	4 g (12)
Chloramfenikol	25 mg/kg (24) ^c	50 mg/kg (12–24) ^c	75–100 mg/kg (6)	4–6 g (6) ^d
Ciprofloksacyna				800–1200 mg (8–12)
Gentamycyna ^b	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Kloksacylina	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Kolistyna				Patrz odnośnik „h”
Linezolid			<12 r.ż. 30mg/kg (8) >12 r.ż. 20mg/kg (12)	1200mg (12)
Meropenem			120 mg/kg (8)	6 g (8)
Rifampicyna (doustnie)		10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24) ^e	600 mg (24)
Tobramycyna ^b	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Trimetoprim/sulfametoksazol ^f			10–20 mg/kg (6–12)	10–20mg/kg (6–12)
Wankomycyna ^g	20–30mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)	30–60mg/kg (8–12)

^a niższe dawki i dłuższe przerwy poleca się noworodkom z niską urodzeniową masą ciała <2000g

^b potrzeba monitorowania szczytowych stężeń w surowicy

^c stosować wyjątkowo i ostrożnie; może wystąpić zespół „szarego dziecka”

^d wyższe dawki zalecane w pneumokokowym ZOMR

^e maksymalnie 600mg

^f dawka w przeliczeniu na trimetoprim

^g najniższe stężenie (through) w surowicy musi być nie mniejsze niż 15 do 20 mg/ml

^h Metanosulfonian kolistyny: <60kg-50-75000 IU/kg/dobę (8); >60kg-1-2mln IU/kg/ dobę (8).

Niektóre sytuacje kliniczne wymagają podania antybiotyku dokonałowo lub dokomorowo. W tabeli 11 zestawiono ich dawki.

Tabela 11. Zalecane dawki antybiotyków do stosowania dokomorowego

Antybiotyk/chemioterapeutyk	Dzienna dawka dokomorowa w mg
Wankomycyna	5-20 ^a
Gentamycyna	1-8 ^b
Tobramycyna	5-20
Amikacyna	5-50 ^c
Kolistyna	10
Chinuprystyna/dalfoprystyna	2-5
Teikoplanina ^d	8 - 10

^a w większości badań używano dawki 10 albo 20 mg

^b dla niemowląt i dzieci 1-2mg a dla dorosłych 4-8 mg

^c zwykle 30 mg

^d nie może być stosowana ogólnie w leczeniu BZOMR.

Długość trwania standardowej antybiotykoterapii w zależności od czynnika etiologicznego zestawiono w tabeli 12. W przypadku powikłanego przebiegu i u chorych z niedoborami odporności może być wymagane dłuższe leczenie. Zwraca uwagę krótkie podawanie antybiotyku w meningokokowym ZOMR.

Tabela 12. Czas trwania leczenia w zależności od etiologii

Drobnoustroj	Czas trwania leczenia
<i>Neisseria meningitidis</i>	7 dni
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b	7-10 dni
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 dni
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21 dni
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 dni
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21 dni
Gram ujemne pałeczki jelitowe i <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	≥ 21 dni
Nieustalona etiologia	10-14 dni ^b

^a u noworodków leczenie kontynuuje się jeszcze przez 2 tygodnie po wyjałowieniu PMR

^b pomocne może być kontrolne badanie PMR.

7.2. Leczenie przeciwbakteryjne ropni mózgu

Skuteczne leczenie ropni mózgu musi obejmować antybiotykoterapię i zazwyczaj drenaż chirurgiczny niezbędny do diagnostyki i terapii. Powinno być szybko podjęte na podstawie prawdopodobnego czynnika patogenetycznego i najbardziej prawdopodobnego drobnoustroju wywołującego zakażenie i jego antybiotykowrażliwości. Bardzo pomocny jest wynik preparatu materiału pobranego z ropnia (aspirat) barwionego metodą Grama. W tabeli 15 podano antybiotyki stosowane w terapii empirycznej w zależności od punktu wyjścia zakażenia. Terapia empiryczna jest zawsze terapią skojarzoną ze względu na szeroką gamę czynników etiologicznych i często mieszaną etiologię. Jak pokazano w tabeli 13 gdy przyczyna jest niezna-

na, bądź gdy zakażenie rozwinęło się w wyniku infekcji ucha, wyrostka sutkowatego, zatok lub jamy nosogardłowej stosuje się wankomycynę z cefalosporyną III generacji oraz metronidazolem. Podobny schemat dotyczy zakażenia hematogenne ze względu na możliwość etiologii tlenowo-beztlenowcowej. Gdy przyczyną ropnia jest uraz czaszki, uraz penetrujący lub operacja neurochirurgiczna leczenie należy rozpocząć od wankomycyny z cefalosporyną III generacji (w przypadku zakażenia szpitalnego powinien być to ceftazydym). Wyizolowanie *S. aureus* wrażliwego na metycylinę wymaga włączenia terapii celowanej, a więc zastąpienia tego antybiotyku kloksacyliną. Natomiast w przypadku MRSA do wankomycyny winna być dodana rifampicyna (po 2x300mg lub 600mg raz na dobę). Można także podać linezolid (600 mg 2x/dobę i.v. lub po) lub sulfametoksazol/trimetoprim (5 mg/kg i.v. co 8-12 godz.). W przypadku RM w przebiegu sinicznej wady serca wskazana jest ampicylina z sulbaktamem w monoterapii lub cefalosporyna III generacji z metronidazolem. Zamiast metronidazolu z cefalosporyną III generacji można zastosować meropenem. Ze względu jednak na to, że meropenem nie działa na metycylinooporne gronkowce złociste i działa słabo na oporne na penicylinę pneumokoki, w przypadku podejrzenia o te czynniki etiologiczne wskazana jest wankomycyna. Zakażenia związane z układem zastawkowym powinny być początkowo leczone wankomycyną z ceftazydymem. W przypadku zakażenia *Citrobacter* sp. lub innymi pałeczkami wytwarzającymi beta-laktamazy typu AmpC konieczne jest podanie meropenemu. Zakażenie *L. monocytogenes* wymaga wysokich dawek ampicyliny (12g/dobę). Chorzy z nabytymi lub wrodzonymi niedoborami odporności wymagają zawsze podania terapii skojarzonej i rozważenia podania antybiotyku przeciwgrzybiczego (np. amfoterycyny B).

W leczeniu ropni mózgu **nie należy** stosować aminoglikozydów, makrolidów, linkozamidów, tetracyklin i cefalosporyn I generacji ze względu na to, że nie przechodzą przez barierę krew-mózg. Natomiast znakomita penetracja chloramfenikolu powoduje, że antybiotyk ten może być stosowany z powodzeniem jako terapia drugiego rzutu w leczeniu ropni mózgu pod warunkiem wykazanej *in vitro* wrażliwości, a także gdy nie udało się ustalić etiologii. Należy go stosować z wielką ostrożnością, szczególnie u małych dzieci (zespół „szarego dziecka”).

Wyłącznie antybiotykoterapię (bez interwencji neurochirurgicznej) stosować można w przypadku RM o średnicy mniejszej niż 2 cm, gdy choroba trwa krócej niż 2 tygodnie, brak jest cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i nie ma neurologicznych objawów ogniskowych. Efekty takiej terapii powinny być kontrolowane adekwatną techniką obrazowania. Większe, zorganizowane RM z objawami neurologicznymi powinny być leczone antybiotykoterapią z drenażem wykonanym przez neurochirurga. Bezwzględnej dodatkowej interwencji chirurgicznej wymagają także schorzenia pierwotne w stosunku do ropnia, takie jak zapalenie zatok, wyrostka sutkowatego czy zapalenie tkanek miękkich oczodołu. Antybiotykoterapia powinna być długa i trwać zwykle 4-8 tygodni, a jej długość zależy od poprawy klinicznej i wyników rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej.

Tabela 13. Terapia empiryczna ropni mózgu w zależności od drogi nabycia

Pochodzenie ropnia	Proponowana antybiotykoterapia
Nosogardło, ucho, zatoki	Metronidazol (dawka początkowa 15mg/kg i.v., następnie 7,5mg/kg i.v. co 8 godz) + Benzylopenicylina (20-24 mln U w 6-ciu dawkach podzielonych) lub ceftriakson (2g i.v. co 12 godz.) albo cefotaksym (2g i.v. co 4-6 godz.)
Krwipochodne	Wankomycyna ^a (30mg/kg i.v. na dobę w 2-ch dawkach podzielonych) + metronidazol (dawka jw.)
Po zabiegach neurochirurgicznych	Wankomycyna ^a (30mg/kg i.v. na dobę w 2-ch dawkach podzielonych) + ceftazydym (2g i.v. co 8 godz.)
Uraz penetrujący	Wankomycyna ^a (30mg/kg i.v. na dobę w 2-ch dawkach podzielonych) + ceftriakson (2g i.v. co 12 godz) lub cefotaksym (2g i.v. co 4-6 godz)

^aJeśli wynik badania mikrobiologicznego wykaże *S. aureus* wrażliwego na metycylinę, wankomycynę należy zastąpić kloksacyliną (2g i.v. co 4 godz.).

7.3. Leczenie wspomagające w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych

7.3.1. Terapia płynowa w BZOMR

Olbrzymią rolę w leczeniu BZOMR odgrywa dbałość o utrzymanie równowagi wodnej i elektrolitowej. Odwodnienie jak i przewodnienie mają niekorzystny wpływ na proces leczenia i zdrowienia. Niektóre dzieci i dorośli mają skłonność do przewodnienia spowodowanego nadmierną sekrecją ADH (SIADH), podczas gdy inni do odwodnienia w związku z wymiotami, ograniczonym przyjmowaniem płynów lub wstrząsem septycznym.

Hiponatremia występuje u blisko 1/3 dzieci i dorosłych z ZOMR, a jej przyczyną może być nadmierna sekrecja ADH, wzmożone straty sodu z moczem lub nadmierna podaż czystej wody.

W większości przypadków płyny podawane dożylnie powinny być izonatremiczne (np. w początkowym okresie nawadniania sól fizjologiczna, a w późniejszym sól fizjologiczna z dodatkiem glukozy). Płyny hiponatremiczne dostarczając zbyt mało sodu mogą nasilać hiponatremię i zwiększać ryzyko obrzęku mózgu i nie powinny być stosowane w ZOMR.

Natychmiastowa resuscytacja płynowa

Klinicznymi objawami hipowolemii są: niskie ciśnienie, zła perfuzja obwodowa, blade, zimne kończyny, tachykardia i słabo wypełnione tętno, wysokie stężenie kwasu mlekowego i znaczny niedobór zasad.

Dzieci z więcej niż jednym z wymienionych objawów powinny otrzymać natychmiast 20 ml/kg masy ciała 0,9% NaCl w postaci bolusa (w ciągu 30 min.). Jeśli hipowolemia po takim postępowaniu utrzymuje się dziecko powinno być przekazane do OIOM.

Dorośli powinni otrzymać 1000 ml 0,9% NaCl w ciągu 30 min. Dawkę taką można powtórzyć, jeśli nie uzyska się korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze (powinno być utrzymywane na poziomie ≥ 65 mmHg), diurezę ($\geq 0,5$ ml/kg/godz.) i ośrodkowe ciśnienie żyłne (8-12 mmHg lub 11-16 cm H₂O). Chory nie poddający się takiemu agresywnemu leczeniu powinien być przekazany do OIOM. W przypadku SIADH podaż płynów dożylnych należy ograniczyć do 500-1000 ml/dobę. W ciężkiej hiponatremii należy stosować hipertoniczny roztwór chlorku sodu, jednak z taką szybkością, aby stężenie sodu w surowicy krwi nie wzrastało więcej niż o 1-2 mmol/l/godzinę i nie więcej niż o 8-12 mmol/l/dobę.

Terapia płynowa u dzieci ciężko chorych, które nie mogą być karmione przez 24 do 48 godz. Zasady z pewnymi ograniczeniami zaznaczonymi w tekście odnoszą się również do dorosłych.

Należy postępować wg schematu przedstawionego w tabeli 14 (podaż w ml/godz.) i jeśli dziecko ma:

1. Normalne stężenie [Na⁺] w surowicy i nie wykazuje cech hipowolemii, odwodnienia lub wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

- **U dziecka** do masy 10 kg należy się kierować podażą 3ml/kg/godz. (ok. 70% zapotrzebowania podstawowego jako 0,9% NaCl + 5% glukoza).
- **U dorosłego** kierujemy się podstawowym zapotrzebowaniem dobowym i deficytem ale tak, aby nie doprowadzić do przewodnienia i przekroczenia granicznych parametrów (ciśnienie na poziomie ≥ 65 mmHg, diureza $\geq 0,5$ ml/kg/godz. i ośrodkowe ciśnienie żyłne 8-12 mmHg lub 11-16 cm H₂O o co zwłaszcza u seniorów nie jest trudno).

2. Hiponatremię (Na⁺ < 135 mmol/l), ale nie ma cech hipowolemii, odwodnienia lub wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

- Do masy ciała wynoszącej 10 kg należy podawać 2ml/kg/godz. (ok. 50% zapotrzebowania podstawowego w postaci 0,9% NaCl z 5% glukozą). Przy bardzo niskim stężeniu Na⁺ dziecko, jak i dorosłego należy przestać do OIOM.

3. Objawy odwodnienia lub hipowolemii

- U dorosłego i dziecka należy podawać powtarzane bolusy z soli fizjologicznej 10ml/kg, aż do wyrównania hipowolemii. Jeśli objawy uległy skorygowaniu u dziecka do masy 10 kg należy podawać 3ml/kg/godz. 0,9% NaCl z 5% glukozą. Gdy objawy hipowolemii utrzymują się dziecko, jak i dorosłego należy przestać do OIOM.

4. Objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub uogólnione obrzęki

- **U dzieci** o masie do 10 kg należy podawać 1-2ml/kg/godz. (ok. 25-50% zapotrzebowania podstawowego w postaci 0,9% NaCl z 5% glukozą). Dziecko z jakimkolwiek objawem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (np. tętniące ciemię, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, brak odpowiedzi na bodźce bólowe) lub objawami przewodnienia (np. obrzęk twarzy lub uogólniony) powinno mieć ograniczoną podaż płynów i zostać przesłane do OIOM. Pojawienie się uogólnionych obrzęków jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka niepomyślnego zejścia u chorego z ZOMR i w przeważającej mierze jest następstwem nadmiernej podaży płynów.

- **U dorosłych**, tak jak i u dzieci, każdy objaw wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub jakiegokolwiek objawy przewodnienia powinny skłonić lekarza do przesłania chorego do OIOM. Pojawienie się uogólnionych obrzęków jest również u dorosłych jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka niepomyślnego zejścia u chorego z ZOMR i w przeważającej mierze jest następstwem nadmiernej podaży płynów.

U wszystkich chorych na ZOMR bez względu na obecność nadciśnienia śródczaszkowego sprawą pierwszorzędnej wagi jest jednak utrzymywanie prawidłowego ciśnienia i wypełnienia łożyska naczyniowego.

Tabela 14. Całkowita podaż płynów (ml/godz.) (0,9% NaCl z 5% glukozą) u dzieci

Masa ciała (kg)	Izonatremia	Hiponatremia	Objawy odwodnienia lub hipowolemii * #	(a) Objawy nadciśnienia śródczaszkowego lub (b) uogólnione obrzęki #
	Bez odwodnienia lub obrzęków Bez nadciśnienia śródczaszkowego	Bez odwodnienia lub obrzęków Bez nadciśnienia śródczaszkowego		
3	9	6	9	5
4	12	8	12	6
5	15	10	15	7
6	18	12	18	9
7	21	14	21	11
8	24	16	24	12
9	27	18	27	14
10	30	20	30	15
11	32	21	32	17
12	33	22	33	18
15	38	25	38	20
20	45	30	45	22
30	53	35	53	27

* **U dziecka (i u dorosłego)** należy podawać bolusy 10 ml/kg 0,9% NaCl do chwili wyrównania hipowolemii.

Dziecko (i dorosły) powinni być przesłani do OIOM.

7.3.2. Steroidoterapia w BZOMR

U pacjentów w wieku od 6 tyg.ż. zaleca się stosowanie deksametazonu. Jego korzystne działanie wykazano w ZOMR wywołanych przez Hib oraz pneumokoki i polega ono na hamowaniu działania mediatorów zapalenia. Efektem klinicznym jest ograniczenie powikłań neurologicznych, przede wszystkim uszkodzenia narządu słuchu. Metaanalizy nie dostarczają ewidentnych dowodów na skuteczność terapii, ale jest ona powszechnie zalecana na świecie. Korzyści z krótkotrwałego stosowania deksametazonu zdecydowanie przeważają nad możliwymi i rzadkimi powikłaniami terapii (krwawienie z przewodu pokarmowego, czy zmniejszenie przenikalności antybiotyków, zwłaszcza wankomycyny przez barierę krew-PMR).

Z uwagi na to, że w praktyce klinicznej przed wykonaniem badań mikrobiologicznych prawie nigdy nie możemy być pewni etiologii ZOMR oraz z powodu konieczności jak najszybszego rozpoczęcia leczenia przyczynowego, podanie pierwszej dawki deksametazonu poleca się wszystkim pacjentom. Na podstawie samych objawów klinicznych nie zaleca się rozpoczynać le-

czenia deksametazonem. U dorosłych głównym wskazaniem do podania deksametazonu jest podejrzenie etiologii pneumokokowej, a jeśli ona się nie potwierdzi (wynik preparatu mikroskopowego, posiew) należy lek odstawić.

Deksametazon powinien być podany przynajmniej na 10-20 min. przed pierwszą dawką antybiotyku, w ostateczności jednocześnie. Nie należy stosować deksametazonu, jeśli wcześniej podano antybiotyk.

U dzieci stosuje się dwa równorzędne sposoby podawania deksametazonu dożylnie: 0,8 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych (co 12 godz. 0,4 mg/kg) tylko przez pierwsze 2 dni choroby (praktyczny europejski sposób leczenia) albo rekomendowane w USA czterodniowe leczenie 0,6 mg/kg m.c./dobę, w 4 dawkach podzielonych (co 6 godz. 0,15mg/kg).

U dorosłych podaje się 8-10 mg deksametazonu co 6 godz. (w obręku mózgu do 1 mg/kg/dobę) przez 2 do 4 dni.

7.3.3. Immunoterapia w BZOMR

Poza chorymi z udokumentowanymi niedoborami przeciwciał IgG nie udowodniono korzystnego działania dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg) w BZOMR.

7.3.4. Ludzkie rekombinowane aktywowane białko C (rhAPC, drotrecogin alfa) w BZOMR

Jest odpowiednikiem naturalnego aktywowanego białka C (proteaza serynowa), kodowanego przez gen *PROC* zlokalizowany na chromosomie 2q13-q14, aktywującego fibryinolizę i hamującego wykrzepianie. Wrodzony niedobór białka C sprzyja zakrzepicy, zwłaszcza naczyń żylnych. Próba jego zastosowania w sepsie podyktowana była tym, że właśnie w trakcie jej przebiegu obserwuje się aktywację procesów wykrzepiania, a białko C jest modulatorem tych procesów.

Dotychczas przeprowadzono kilka badań nad wpływem rhAPC na przebieg ciężkiej i mniej nasilonej sepsy. Pierwsze z nich z randomizacją tzw. PROWESS objęło 1690 dorosłych chorych w pierwszych 24 godzinach posocznicy, którzy otrzymywali albo 96 godzinny wlew rhAPC (24mcg/kg/godzinę) albo placebo. Badanie to miało jednak szereg wad metodologicznych, m.in. zmianę protokołu po włączeniu 720 chorych. Kolejnym było badanie otwarte o nazwie ENHANCE, także obejmujące dorosłych oraz badanie RESOLVE u dzieci.

Podsumowując dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem ludzkiego rekombinowanego aktywowanego białka C w sepsie można stwierdzić, że:

- Białko to może zmniejszyć śmiertelność chorych z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym obarczonych dużym ryzykiem zgonu (wg skali APACHE II ≥ 25 lub niewydolność wielonarządowa). **Badania nie wskazują na korzyści ze stosowania tego białka u chorych dorosłych z niskim ryzykiem zgonu (wg skali APACHE II < 25 lub niewydolność tylko jednego narządu) oraz u dzieci bez względu na ciężkość choroby.**
- Sugeruje się, aby białko C stosować tylko u chorych z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym, wysokim ryzykiem zgonu i brakiem czynników ryzyka krwawienia (czynniki te to: płytki $< 30\ 000/\text{mm}^3$; zabieg operacyjny lub znieczulenie zewnątrzoponowe 12 godz. przed podaniem białka C; ryzyko konieczności wykonania zabiegu operacyjnego podczas infuzji; w wywiadzie uraz czaszkowy wymagający hospitalizacji lub udar mózgu w okresie 3 mies. przed infuzją; dane wskazujące na obecność wad naczyniowych mózgu lub guza OUN; wrodzona skaza krwotoczna, krwawienie z przewodu pokarmowego 6 tyg. przed podaniem białka C; uraz zwiększający ryzyko krwawienia) [siła zalecenia B-II]. **Decyzję należy podejmować ostrożnie, gdyż niezależnie od udowodnionych korzyści podanie białka C zwiększa ryzyko ciężkich powikłań krwotocznych.**
- Nie powinno się podawać białka C dorosłym z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym z niskim ryzykiem zgonu [siła zalecenia 2B] oraz u dzieci [siła zalecenia 2B].
- Jeśli decydujemy się na podanie białka C powinno ono być podane w ciągu 24 godz. (najlepszy efekt). Nie należy przerywać profilaktyki zakrzepowej, jeśli była już rozpoczęta.

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management. *Paediatr Drugs* 2011; 13: 385-400.
2. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S i wsp. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 117-125.
3. American Academy of Pediatrics: Pneumococcal Infections. W: Pickering LK, ed. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006: 525-537.
4. Barroso DE, Godoy D, Castiñeiras TM i wsp. β -lactam resistance, serotype distribution, and genotypes of meningitis-causing *Streptococcus pneumoniae*, Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Aug 19. (Epub ahead of print).

5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF i wsp. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
6. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J i wsp. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004405.
7. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:300-308.
8. *Haemophilus influenzae* infections. Red Book the 27th Edition AAP Elk Grove Village 2006: 310-318.
9. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systemic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25.
10. Hameed N, Tunkel AR. Treatment of drug-resistant pneumococcal meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 274-81.
11. Jansson AK, Enblad P, Sjolín J. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:7-14
12. Laxmi S, Tunkel AR. Healthcare-associated bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 367-373.
13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE i wsp. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-e55.
14. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 763-779.
15. Nadel S, Goldstein B, Williams MD i wsp. Researching severe sepsis and organ dysfunction in children: a global perspective (RESOLVE) study group. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 836-843.
16. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308.
17. Rodrigues Guardado A, Blanco A, Asensi V i wsp. Multi-drug resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intravascular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 908-913.
18. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE i wsp. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993; 342: 457-461.
19. Schmidt GA, Mandel J: Recombinant human activated protein C in severe sepsis and septic shock. UpToDate, wersja 18.3, wrzesień 2010.
20. Vincent JL, Bernard GR, Beale R i wsp. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33: 2266-2277.
21. Woehrl B, Klein M, Grandgirard D i wsp. Bacterial meningitis: current therapy, possible future treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 1053-1065.

8. Profilaktyka bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego

8.1. Immunoprofilaktyka BZOMR

Wysoka zapadalność na choroby wywoływane przez bakterie otoczkowe, szczególnie w najmłodszych grupach wiekowych, ciężki przebieg kliniczny z wysoką śmiertelnością oraz narastająca antybiotykooporność drobnoustrojów, zwłaszcza pneumokoków, sprawiają, że najskuteczniejszym sposobem przeciwdziałania tym zakażeniom jest immunoprofilaktyka. Prowadzi ona do wytworzenia specyficznych przeciwciał opsonizujących klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym otoczki charakterystycznym dla określonej serogrupy/serotypu drobnoustrojów. Ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego małych dzieci (<2 r.ż.) antygeny polisacharydowe pobudzają odporność na drodze niezależnej od limfocytów T, co prowadzi do powstawania głównie przeciwciał klasy IgM utrzymujących się przez krótki okres czasu, a co za tym idzie nie dochodzi do wytworzenia pamięci odpornościowej. Dopiero w wyniku koniugacji antygeny polisacharydowe z białkiem nośnikowym dochodzi do zmiany odpowiedzi odpornościowej na T-zależną, w wyniku której produkowane są przeciwciała klasy IgG. Dzięki temu szczepionki te można stosować u małych dzieci, dając długotrwałą pamięć immunologiczną.

ną, podawanie kolejnych dawek nie zmniejsza odpowiedzi odpornościowej, prowadzą do zmniejszenia nosicielstwa nosowogardłowego i dodatkowo wywołują zjawisko odporności populacyjnej. Wiele krajów włączyło skoniugowane szczepionki do swoich PSO. Wszystkie one są bezpieczne.

Poniżej przedstawiono wybrane, podstawowe informacje na temat szczepionek stosowanych w profilaktyce zakażeń inwazyjnych. Szczegółowych informacji należy poszukiwać w Charakterystyce Produktu Leczniczego i piśmiennictwie.

8.1.1. Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *H. influenzae* typu b

Szczepionki przeciwko zakażeniom *H. influenzae* typu b (Hib), który odpowiadał za ponad 90% zakażeń inwazyjnych u dzieci <5 r. ż., wywołanych przez ten gatunek przed wprowadzeniem szczepień, są od wielu lat stosowane na świecie z doskonałymi wynikami. W tych krajach, w których wprowadzono szczepienia na masową skalę zaobserwowano gwałtowny spadek wszystkich zakażeń inwazyjnych (ZOMR, zapalenia płuc, zapalenia nagłośni) wywołanych przez Hib. Szczepionki zawierają wielocukier otoczkowy typu b skoniugowany z toksoidem błoniczym lub tężcowym, bądź z białkami osłony zewnętrznej *N. meningitidis* grupy B. Taki skład szczepionki umożliwia powstanie swoistej odpowiedzi odpornościowej u niemowląt już od 2-go miesiąca życia. W Polsce zarejestrowane są różne szczepionki o podobnej skuteczności.

Skuteczność szczepionek przeciw Hib

Wprowadzenie do profilaktyki szczepionek przeciwko Hib (p-Hib) doprowadziło do spektakularnego spadku zachorowań we wszystkich krajach na świecie. Szczepionki p-Hib charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością (95%) zapewniając ochronę dziecka przed wszystkimi wymienionymi inwazyjnymi postaciami zakażeń, w tym także zapaleniem płuc bez bakteriemii. Zapobieganie kolonizacji Hib u dzieci zaszczepionych doprowadziło do efektu odporności populacyjnej. Zachorowania pomimo szczepienia zdarzają się bardzo rzadko, najczęściej u niekompletnie zaszczepionych.

Wskazania do szczepień

Szczepionka przeciw Hib jest zalecana wszystkim dzieciom od 6 tygodnia do końca 5 roku życia oraz osobom z grup ryzyka np. po usunięciu śledziony.

Schemat szczepień przeciw Hib

Bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie szczepienia, najlepiej od 6 tygodnia życia. Szczepionkę podaje się domięśniowo. Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek podawanych jednocześnie ze szczepionkami np. przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz dawki przypominającej w 2 r.ż. Szczepionki p-Hib można podawać równocześnie ze wszystkimi szczepionkami z kalendarza szczepień. Dzieciom > 6 m.ż. niezaszczepionym zgodnie z kalendarzem podaje się mniejszą liczbę dawek. Dla zapewnienia długotrwałej odporności p-Hib bardzo ważne jest podanie przypominającej dawki szczepionki w 2 roku życia (tabela 15).

Tabela 15. Zalecany schemat szczepienia przeciw Hib

Wiek	Dawkowanie
Do 6 m.ż.	Trzy dawki w odstępach nie krótszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca, rok po trzeciej dawce (w drugim roku życia).
6 – 12 m.ż.	Dwie dawki w odstępie 1 miesiąca i dawka przypominająca w drugim roku życia.
1 r.ż.– 5r.ż.	Jedna dawka.

Bezpieczeństwo szczepionek przeciw Hib

Szczepionki są bardzo bezpieczne. Nie odnotowano poważnych objawów niepożądanych, a objawy ogólne w postaci gorączki i gorszego samopoczucia występują bardzo rzadko. Rzadko występują objawy podrażnienia i ból w miejscu podania szczepionki, które są łagodne i zwykle ustępują w ciągu 12 do 24 godzin. Jeśli Hib podawany jest w szczepionce skojarzonej, należy brać pod uwagę reakcję na inne zawarte w niej komponenty (np. krztusiec).

Przeciwwskazania do szczepień

Nie powinny być szczepione dzieci w ostrej fazie chorób gorączkowych. Łagodne objawy przeziębieniowe katar, stany podgorączkowe nie są przeciwwskazaniem do szczepienia. Praktycznie nie ma żadnych pierwotnych przeciwwskazań.

Miejsce szczepienia w polskim Programie Szczepień Ochronnych (PSO)

Od 1.04.2007 r. szczepienie jest w Polsce obowiązkowe i bezpłatne dla wszystkich dzieci do drugiego roku życia. Szczepienie zaleca się wszystkim pozostałym dzieciom do ukończenia 5 roku życia.

8.1.2. Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae***Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* u dzieci**

W roku 2000 wprowadzono w USA pierwszą przeciw pneumokokową szczepionkę skoniugowaną 7-walentną (PCV7) chroniącą przed zachorowaniami wywołanymi przez pneumokoki o serotypach 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Szczepki o tych serotypach odpowiadały za większość zakażeń inwazyjnych i zarazem najczęściej wykazywały antybiotykooporność. W USA ogólna zapadalność na IChP u dzieci w wieku 1 roku spadła z ponad 200/100 000 do poniżej 50/100 000, już w dwa lata po wprowadzeniu szczepień. Porównując zapadalność na IChP wywołaną przez pneumokoki niewrażliwe na penicylinę w latach 1999 i 2004 zaobserwowano, że u dzieci poniżej 2 r.ż. spadła ona o 81%. Niespodziewanym dodatkowym pozytywnym efektem masowych szczepień PCV7 w USA było uzyskanie odporności zbiorowiskowej, inaczej populacyjnej, polegającej na tym, że szczepienia przeprowadzone u niemowląt i małych dzieci doprowadziły do znacznego spadku zachorowań na IChP w innych, całkowicie nieszczepionych, grupach wiekowych. Ten efekt spowodowany został drastyczną redukcją nosicielstwa szczepów szczepionkowych u dzieci, głównego rezerwuaru pneumokoków w populacji ogólnej. Szczepienie dzieci wpłynęło na 55% redukcję przypadków IChP wywołanej przez izolaty o serotypach szczepionkowych u osób w grupie wiekowej > 50 r.ż.

Biorąc pod uwagę rosnące znaczenie zapobiegania zakażeniom pneumokokowym na całym świecie oraz zakażeniom przez pneumokoki o serotypach, szczególnie niebezpiecznych w ostatnich latach, po zakończeniu badań klinicznych, zarejestrowano w Europie dwie nowe szczepionki skoniugowane o rozszerzonym spektrum antygenowym:

- 10-walentną skoniugowaną z białkiem D *H. influenzae* (PHiDCV-10, PCV10) zawierającą antygeny serotypów 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F szczepionkę firmy GSK (Synflorix®) oraz
- 13-walentną skoniugowaną z białkiem CRM₁₉₇ (PCV13) szczepionkę firmy Pfizer (poprzednio Wyeth) zawierającą antygeny serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F (Prevenar13®), będącą prostą kontynuacją i rozszerzeniem PCV7.

Zalecenia dotyczące stosowania PCV10 i PCV13 u dzieci**PCV 10 (Synflorix®)**

PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do 5 lat oraz dla wcześniaków > 27 tyg. ciąży. Podstawowy schemat szczepień przedstawiony przez producenta i zaakceptowany przez EMA przedstawia tabela 16.

Tabela 16. Zalecany schemat szczepienia PCV10

Wiek	Dawkowanie
6 tyg. - 6 m.ż.	Trzy dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. Najlepiej zaczynać po ukończeniu 6 tyg.ż.
7 – 11 m.ż.	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. (co najmniej 2 mies. odstęp między dawkami 2 i 3).
12 – 23 m.ż.	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.
24 – 59 m.ż. (5 lat)	Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.

Rozpoczynający cykl szczepień szczepionką PCV10 powinni ukończyć cykl tą samą szczepionką, czyli PCV10.

Został już zarejestrowany przez EMA schemat szczepienia 2 + 1, ale tylko w ramach powszechnego kalendarza szczepień, czyli do działań populacyjnych. Zarejestrowany został także schemat szczepień dla wcześniaków (27-36 tyg. ciąży). Składa się on z czterech dawek, przy czym pierwszą należy podać w 2 miesiącu życia, a kolejne w odstępie, co najmniej 1 miesiąca i dawkę przypominającą, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.

PCV13 (Prevenar13®)

PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci od 6 tygodnia do 5. r.ż.

Podstawowy, zalecany przez producenta, ACIP (Komitet Doradczy ds. Programu Szczepień Ochronnych) i Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdPSO) schemat szczepienia przedstawia tabela 17.

Tabela 17. Zalecany schemat szczepienia PCV13

Wiek	Dawkowanie
6 tyg. - 6 m.ż.	Trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż.
7 – 11 m.ż.	Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż.
12 – 23 m.ż.	Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.
24 – 59 m.ż. (5 lat)	Jedna dawka szczepionki PCV13.

W przypadku, gdy PCV13 jest podawana w ramach powszechnych szczepień wszystkich niemowląt, czyli populacyjnych, można alternatywnie rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia (2+1). Pierwsza dawka może być podana od 2 m.ż., druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki przypominającej zaleca się pomiędzy 11 i 15 m.ż.

Ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z PCV10 na PCV13 nie zaleca się zamiany szczepionki PCV10 na PCV13, na żadnym etapie realizacji cyklu szczepień.

Zarówno ACIP, jak i PZEdPSO rekomendują ponadto podanie jednej dawki szczepionki PCV13 dzieciom od 2 do 5 r.ż., które ukończyły pełny cykl szczepienia preparatem PCV7 w odstępie, co najmniej 2 miesiące od podania ostatniej dawki PCV7 (ta uwaga stanie się niebawem nieaktualna, gdyż na rynku pozostała już tylko szczepionka PCV13).

Trzydawkowy schemat szczepienia przeciw pneumokokowego.

W związku z wysokim kosztem szczepienia w zalecanym dotychczas schemacie czterodawkowym **PCV7** oraz pojawiającymi się niekiedy trudnościami w dostępie do szczepionki, w niektórych krajach zostały przeprowadzone badania nad zmodyfikowanym schematem obejmującym jedynie 3 dawki (w 3, 5 i >12 m.ż.). Istnieją dowody naukowe, że schemat trzydawkowy zapewnia równie skuteczną ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym, jak czterodawkowy.

Podsumowując można stwierdzić, że szczepienie szczepionkami **PCV10** i **PCV13** w schemacie trzydawkowym u dzieci, które rozpoczynają szczepienie w pierwszym półroczu życia, jest równie skuteczne jak w schemacie czterodawkowym i dlatego **taki model szczepień może być zalecany w Polsce, ale jedynie do szczepień populacyjnych.**

Szczepionka polisacharydowa **PCV23** ma u dzieci <5 r.ż. jedynie znaczenie uzupełniające, w zakresie wzmocnienia efektów uzyskanych po podaniu szczepionki **PCV13**.

Polskie doświadczenia dotyczące stosowania szczepionki PCV

W styczniu 2006 r. kielecka Rada Miejska swoją uchwałą wprowadziła do kalendarza szczepień, na własny koszt, PCV7 dla wszystkich dzieci urodzonych w Kielcach i kontynuuje ten program do dziś (obecnie za pomocą PCV13), w stałym schemacie 2 + 1 (1 dawka w 3-4 m.ż., 2 dawka w 5-6 m.ż. i trzecia w 12-13 m.ż.). Oceniano wpływ szczepień na częstość występowania zapaleń płuc, porównując liczbę hospitalizacji dzieci w wieku 0–1 r.ż. i 2–4 r.ż. z dwuletniego okresu przed wprowadzeniem (2004 i 2005) i dwuletniego okresu po wprowadzeniu masowych szczepień pneumokokowych (2007 i 2008). Wyniki analizy Patrzałka i wsp. wykazały znamiennej statystycznie odpowiednio dla obu grup wiekowych 65% i 23% spadek hospitalizacji już

w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień. Najnowsze dane wskazują, że po trzech latach od wprowadzenia masowych szczepień w Kielcach zaobserwowano znamienne statystycznie, ponad 40%, spadek zapadalności na zapalenia płuc w grupie chorych 0-29 r.ż. oraz powyżej 65 r.ż., czyli tzw. efekt populacyjny.

Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* u dorosłych

Obecnie do stosowania u dorosłych zarejestrowane są polisacharydowe szczepionki 23-walentne (PPV23) i skoniugowana szczepionka 13-walentna (PCV13).

PPV23

Pierwsza 14-walentna szczepionka polisacharydowa została zarejestrowana w 1977 r. i w 1987 r. zastąpiona przez szczepionkę 23-walentną. Tych 23 serotypów odpowiada za blisko 90% wszystkich zakażeń pneumokokowych w krajach zachodnich. Niestety u niemowląt i osób starszych PPV23 nie zapewnia dostatecznej ochrony przed chorobami pneumokokowymi, z powodu złej odpowiedzi tych osób na antygeny T-niezależne, jakimi są polisacharydy otoczkowe. Choć PPV23 uchodzi w krajach rozwiniętych za efektywną w zapobieganiu IChP u osób starszych, to jednak dowody na jej skuteczność pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych bez randomizacji. Badania przeprowadzone z randomizacją nie miały natomiast odpowiedniej mocy, aby udowodnić korzystny wpływ PPV23 na IChP. Pomimo istniejących zastrzeżeń nadal w większości krajów obowiązuje rekomendacja szczepienia tą szczepionką osób ≥ 65 r.ż. oraz grup ryzyka w wieku od 2 do 64 lat.

Aktualne zalecenia Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) dotyczące stosowania PPV23 przedstawiają się następująco:

- Szczepienia PPV23 jedną dawką zaleca się:
 - Dorosłym w wieku 19-64 lat chorym na niektóre choroby przewlekłe (w tym astmę) lub z niedoborami odporności;
 - Osobom w wieku 19-64 lat palącym papierosy;
 - Wszystkim osobom ≥ 65 lat;
- Jedną dawkę przypominającą ≥ 5 lat po pierwszej zaleca się tylko:
 - Pacjentom w wieku 19-64 lat z fizycznym lub czynnościowym brakiem śledziny lub z niedoborami odporności;
 - Osobom ≥ 65 lat szczepionym przed 65 r.ż. PPV23 ze względu na wskazania zdrowotne.

Według współczesnej wiedzy i zaleceń podanie PPV23 powinno być poprzedzone szczepieniem PCV13 (co najmniej 8 tygodni przed PPV23).

PCV13

We wczesnym dzieciństwie oraz u seniorów ochronną odpowiedź odpornościową na antygeny polisacharydowe można uzyskać łącząc antygen polisacharydowy z białkowym, aby w ten sposób uzyskać odpowiedź T-zależną. Pojedyncza dawka PCV13 jest na przykład w stanie wywołać odpowiedź odpornościową u osób w podeszłym wieku porównywalną z odpowiedzią na podstawową serię szczepień u niemowląt. Odpowiedź ta jest taka sama lub lepsza niż uzyskiwana dla szczepów szczepionkowych po PPV23. Dlatego też efektywność w zapobieganiu IChP po PCV13 u seniorów uznać można, za co najmniej równorzędną z PCV23. Szczepionka PCV13 okazała się bezpieczna i immunogenna w badaniach klinicznych u dorosłych i może być stosowana u osób > 50 r.ż.

Jeżeli zastosowanie PPV23 wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, PCV13 należy podać jako pierwszą.

8.1.3. Immunoprofilaktyka zakażeń wywołanych przez *N. meningitidis*

Obecnie na rynku dostępne są zarówno szczepionki meningokokowe polisacharydowe jak i skoniugowane. W stosunku do polisacharydów serogrup A, C, W-135 i Y dostępne są oba rodzaje szczepionek.

Polisacharydowe szczepionki przeciw meningokokom (MPSV)

W Polsce zarejestrowana jest szczepionka dwuwalentna (A i C), podawana w postaci jednej dawki dzieciom > 2 r.ż. Szczepionki polisacharydowe pomimo skuteczności klinicznej, nie zmniejszają nosicielstwa nosowo-gardłowego, a ze względu na stosunkowo krótkie utrzymywanie się przeciwciał (2-3 lat) stosowane są głównie w ogniskach epidemicznych, u podróżujących i pacjentów z obniżoną odpornością. Obecnie są zastępowane przez szczepionki skoniugowane dające dłużej utrzymującą się odporność.

Skoniugowane szczepionki przeciw meningokokom (MCV)

Dostępne obecnie szczepionki skoniugowane mogą być monowalentne (A lub C) lub czterowalentne (A, C, W-135, Y). Spotyka się także szczepionki skojarzone (*Haemophilus influenzae* typu b z *Neisseria meningitidis* typu C (HibMenC). Komponentami białkowymi są albo toksoid błonicy, albo nietoksyczny mutant toksyny błonicy (CRM197), albo toksoid tężcowy.

W Polsce zarejestrowane są dwie skoniugowane szczepionki przeciwko meningokokom grupy C, Meningitec® (Pfizer) z białkiem CRM197 oraz NeisVacC® (Baxter) z toksoidem tężcowym. Są one zarejestrowane dla dzieci >2 m.ż. i dorosłych. Niemowlętom w wieku 2-11 miesięcy podaje się dwie dawki w odstępie, co najmniej 2 miesięcy oraz dawkę przypominającą po około roku. Potrzeba podawania dawki lub dawek przypominających u dzieci >1 r.ż., które otrzymały tylko jedną dawkę nie została ostatecznie ustalona.

Pomimo uzasadnionych wątpliwości dotyczących długotrwałej efektywności tych szczepionek (niski poziom przeciwciał), w Anglii i Walii osiągnięto wspaniały efekt ograniczenia zakażeń, dzięki odporności populacyjnej. Potrzeba podawania dawek przypominających pozostaje nadal sprawą otwartą, jednak gwałtowność przebiegu IChM wskazuje raczej na konieczność polegania na odpowiednim mianie przeciwciał, niż na pamięci odpornościowej, która może okazać się, co prawda wystarczająca, ale zadziałać zbyt późno.

Praktyczne schematy stosowania szczepionki skoniugowanej przeciwko serogrupie C

W poszczególnych krajach stosuje się różne schematy szczepień, rozpoczynane w różnych okresach życia, w zależności od lokalnej sytuacji epidemiologicznej oraz narodowych PSO.

Tabela 18. Schemat szczepień przeciwko IChM wywołanej przez meningokoki serogupy C

Początek szczepień	Liczba dawek	Uwagi
Pierwsze półrocze życia	2+1=3	Ryzyko zakażenia serogrupą C nie jest wysokie, ale takie przypadki są rejestrowane. Konieczność podania dawki przypominającej w drugim roku życia.
Drugie półrocze życia	2+1=3	Ryzyko zakażenia serogrupą C podobne jak w pierwszych 6 miesiącach życia. Konieczność podania dawki przypominającej w drugim roku życia w 16-18 m.ż.
Drugi rok życia	1	Wysokie / umiarkowane ryzyko zakażenia serogrupą C.
Od 3-6 r.ż	1	Wysokie ryzyko zakażenia serogrupą C.
Powyżej 6 roku życia do wieku dorosłego	1	Wysokie ryzyko zakażenia serogrupą C.

Aktualnie zarejestrowana i dostępna jest na rynku polskim czterowalentna skoniugowana z białkiem CRM197 szczepionka przeciwmeningokokowa (A, C, W-135 i Y) Menveo® (Novartis), przeznaczona do czynnego uodpornienia młodzieży (w wieku od 11 lat) i dorosłych. W niektórych krajach rejestracja jest inna i obejmuje grupę wiekową od 2 do 55 r.ż.

Szczepionki przeciw meningokokom serogrupy B

Jak dotąd nie opracowano uniwersalnej szczepionki przeciw meningokokom serogrupy B. Powodem była słaba immunogenność polisacharydu, który jest podobny do ludzkich cząsteczek N-CAM (mimikra antygenowa) ośrodkowego układu nerwowego. W warunkach naturalnych po zakażeniu powstaje słaba i krótkotrwała odpowiedź odpornościowa, przede wszystkim klasy IgM. Co prawda na świecie opracowano i stosowano z powodzeniem kilka szczepionek przeciw meningokokom serogrupy B z wykorzystaniem białek błony zewnętrznej, były one jednak skuteczne tylko przeciw konkretnemu szczepowi epidemicznemu, którego antygeny wykorzystano do produkcji danej szczepionki lub przeciw szczepom mającym przynajmniej część antygenów, takich samych jak szczep szczepionkowy. Obecnie zarysowała się możliwość uzyskania szczepionki przeciw

szczepom o serogrupie B o uniwersalnym charakterze w wyniku wykorzystania nowej techniki tzw. „odwrotnej wakcynologii”. Pierwsza szczepionka uzyskana taką metodą ma być wprowadzona w 2012 r.

Inne wskazania do stosowania szczepionek meningokokowych

Poza powyżej opisanymi wskazaniami, dotyczącymi wieku jako podstawowego czynnika ryzyka, szczepienia zaleca się stosować w grupach ryzyka tj. u osób z zaburzeniami odporności, szczególnie z: zaburzeniami układu dopełniacza, czynnościową lub anatomiczną asplenią, osobom narażonym na zachorowanie w wyniku potencjalnego bezpośredniego, kontaktu z chorymi lub meningokokami, w tym szczególnie: dzieciom uczęszczającym do żłobków i przedszkoli, studentom i uczniom mieszkającym w akademikach lub internatach, żołnierzom (w szczególności poborowym i udającym się na misje w rejony endemiczne i epidemiczne), mikrobiologom rutynowo wykonującym diagnostykę IChM oraz osobom podróżującym na tereny endemiczne i epidemiczne.

Podróże

Szczepionki MPSV i MCV poleca się podawać osobom podróżującym do krajów i regionów, w których zakażenia występują endemicznie lub często występują epidemie. Przy wyjazdach do Arabii Saudyjskiej (warunek wjazdu) zaleca się tylko szczepionki czterowalentne (MPSV4 albo MCV4). Ze względu na zmiany sytuacji epidemiologicznej najlepiej zapoznać się z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień w różnych krajach świata, dostępnymi na stronie *The National Travel Health Network and Centre* (<http://www.nathnac.org>).

Stosowanie szczepionek skoniugowanych po przebyciu zakażenia inwazyjnego

W USA i krajach europejskich zaleca się, chociaż nie ma odpowiednich badań, stosowanie szczepionek skoniugowanych p-Hib po przebyciu inwazyjnego zakażenia w pierwszych dwóch latach życia ze względu na lepszą odporność poszczepienną niż po zakażeniu naturalnym. Zaleca się zakończyć niedokończony schemat szczepienia przeciwko Hib, albo podać jedną dodatkową dawkę szczepionki w 4 tyg. po chorobie, albo w każdym innym późniejszym terminie, jeśli tego wcześniej nie uczyniono. Nieznane są niekorzystne następstwa szczepień u pacjentów, którzy wcześniej przebyli zakażenie naturalne.

Za zastosowaniem szczepionek skoniugowanych po przebyciu inwazyjnej choroby meningokokowej i pneumokokowej w Polsce u dzieci dotychczas niezaszczepionych albo zaszczepionych w sposób niepełny przemawiają:

1. dokończenie schematu szczepienia (meningokoki u niemowląt; do ukończenia 5 roku życia pneumokoki);
2. szczepienie poszerza zakres ochrony jeśli nie znamy serogrupy/serotypu odpowiedzialnego za zachorowanie;
3. osoba, która zachorowała, potencjalnie należy do grupy ryzyka i szczepienie szczepionką skoniugowaną może zapewnić lepszą ochronę. Zaleca się szczepić po 6-8 tygodniach od wyleczenia i po wyjaśnieniu charakteru powikłań;
4. dzieci w pierwszych dwóch latach życia prawdopodobnie lepiej odpowiedzą na szczepionkę skoniugowaną niż na zakażenie naturalne.

8.2. Chemioprophylaktyka BZOMR

8.2.1. Chemioprophylaktyka zakażeń wywołanych przez *N. meningitidis*

Chemioprophylaktyka choroby meningokokowej polega na profilaktycznym podaniu antybiotyku osobom z bliskiego otoczenia chorego (oraz w pewnych przypadkach, samemu choremu) i ma za zadanie likwidację potencjalnego nosicielstwa nosogardłowego *N. meningitidis* w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wtórnych przypadków zakażeń. Ze względu na fakt, że zakażenia meningokokowe stanowią zagrożenie nie tylko dla samego chorego, ale również dla innych, chemioprophylaktykę należy wdrożyć u najbliższych kontaktów osoby chorej, jak najszybciej od momentu wystąpienia zachorowania, najlepiej w ciągu pierwszych 24 godzin. Pobieranie wymazów z nosogardła w kierunku nosicielstwa meningokoków u najbliższych kontaktów chorego nie jest zalecane.

W przypadkach, gdy zgłoszenie zachorowania na IChM jest opóźnione, **zastosowanie chemioprophylaktyki w otoczeniu chorego jest zasadne do 2 tygodni od daty wystąpienia zachorowania.**

Chemioprophylaktyka **jest zalecana** wszystkim osobom, które w ciągu 7 dni poprzedzających zachorowanie miały bliski kontakt z chorym, czyli:

- domownikom zamieszkującym razem z chorym,
- osobom będącym z chorym w kontakcie intymnym (ze względu na głębokie pocałunki i wspólne spanie),
- osobom śpiącym w tej samej sali sypialnej co chory (uczniom /studentom /żołnierzom /funkcjonariuszom),

- osobom, które miały krótkotrwały kontakt z chorym, o ile miały one bezpośredni kontakt z wydzielinami z dróg oddechowych chorego tuż przed i w trakcie przyjmowania go do szpitala,
- osobom przeprowadzającym resuscytację usta-usta, intubację i odsysanie.

Chemioprofilaktyka powinna również objąć pacjenta przed wypisaniem ze szpitala, o ile nie był leczony ceftriaksonem. Inne leki (np. penicylina), mimo ich udokumentowanej skuteczności w leczeniu inwazyjnej choroby meningokokowej, nie zawsze likwidują nosicielstwo meningokoków w jamie nosowo-gardłowej, które na ogół poprzedza rozwinięcie się inwazyjnego zakażenia. Każdy chory, który nie był leczony ceftriaksonem, przed wypisaniem ze szpitala powinien otrzymać chemioprofilaktykę (bez badania wymazu z nosogardzieli).

Chemioprofilaktyka obowiązuje w każdym przypadku zakażenia meningokokowego, również wtedy, gdy przebiega ono w postaci zapalenia spojówek.

Chemioprofilaktyka **nie jest zalecana** osobom, które piły z tych samych butelek, używały tych samych sztućców lub paliły tego samego papierosa, itp. co chory na IChM, o ile nie zachodzi dodatkowe ryzyko bliskiego kontaktu, opisane powyżej. Chemioprofilaktyka również **nie jest zalecana** osobom podróżującym z chorym na IChM w tym samym samolocie, statku, samochodzie lub autobusie chyba, że czas kontaktu wynosił >8 godz.

W chemioprofilaktyce zakażeń meningokokowych zaleca się stosowanie jednego z trzech leków (rifampicyny, ciprofloksacyny lub ceftriaksonu) w schematach zamieszczonych poniżej.

Rifampicyna

Rifampicyna może być stosowana u osób z wszystkich grup wiekowych. Przeciwwskazaniem do jej stosowania jest żółtaczka i nadwrażliwość na lek. Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, przeciwmiotnymi i antykoncepcyjnymi. Osoby, które mają przyjmować rifampicynę należy również poinformować o działaniach niepożądanych obejmujących zabarwienie moczu i szkielek kontaktowych.

Rifampicyna	
Dawkowanie: doustnie przez 2 dni, co 12 godzin	
Dorośli	600 mg
Dzieci >1 miesiąca	10 mg/kg (maks. 600 mg)
Dzieci < 1 miesiąca	5 mg/kg

Ciprofloksacyna

Ciprofloksacyna może być podana tylko u dorosłych (powyżej 18 roku życia). Jej zastosowanie jest bardzo dogodne w przypadku, gdy chemioprofilaktyką należy objąć wiele osób, ponieważ **wystarczająca jest tylko jedna dawka leku**. Poza tym jest bardziej dostępna niż rifampicyna, której stosowanie jest niekiedy ograniczane do leczenia gruźlicy i zakażeń wieloopornymi szczepami (w leczeniu skojarzonym). Ciprofloksacyna nie jest zalecana u osób poniżej 18 roku życia, u kobiet ciężarnych i karmiących.

Ciprofloksacyna	
1 dawka doustnie	
Dorośli (> 18 r.ż.)	500 mg

Ceftriakson

Ceftriakson może być stosowany u osób z wszystkich grup wiekowych. Dużą niedogodnością jest jego domięśniowa droga podania.

Ceftriakson	
1 dawka domięśniowo	
Dorośli	250 mg
Dzieci poniżej 15 r.ż.	125 mg

Chemioprofilaktyka u kobiet ciężarnych i karmiących

W razie konieczności likwidacji nosicielstwa u kobiet ciężarnych zalecany lekiem jest ceftriakson (1 dawka 250 mg domięśniowo). Niektóre rekomendacje dopuszczają również stosowanie rifampicyny (doustnie 600 mg, co 12 godzin, przez dwa dni), ale u zwierząt laboratoryjnych rifampicyna wykazywała działanie teratogenne.

W przypadku każdego z wyżej wymienionych leków należy wziąć pod uwagę ewentualne przeciwwskazania i działania niepożądane.

Chemioprofilaktyka, nawet, jeśli jest prowadzona zgodnie z zalecanym schematem, nie daje 100-procentowej ochrony przed zachorowaniem, a osoby nią objęte powinny być poinformowane o możliwości wystąpienia objawów zakażenia oraz w razie ich wystąpienia, o konieczności zgłoszenia się do szpitala.

Należy pamiętać, że **zwiększenie liczby dawek leków zalecanych w chemioprofilaktyce, zwiększenie wielkości dawek lub zastosowanie więcej niż jednego zalecanego antybiotyku nie daje lepszych efektów w zakresie likwidacji nosicielstwa meningokoków niż wyżej opisane postępowanie standardowe**. Dlatego też nie powinno się odstępować od przedstawionego wyżej schematu.

Stosowanie w chemioprofilaktyce zakażeń meningokokowych jakichkolwiek innych niż zalecane powyżej leki (nawet z tych samych grup terapeutycznych) nie ma uzasadnienia merytorycznego. Tylko leki wymienione powyżej mają udokumentowane działania likwidujące nosicielstwo *N. meningitidis* w nosogardle.

Zbyt szerokie stosowanie chemioprofilaktyki nie ma żadnego uzasadnienia, a co gorsze, może prowadzić do powstawania szczepów bakteryjnych opornych na antybiotyki. Chemioprofilaktyka zakażeń meningokokowych nie działa wybiórczo na meningokoki, ale również na inne bakterie obecne w ludzkim organizmie (na przykład niepatogenne, saprofityczne gatunki rodzaju *Neisseria*, których eliminacja z nosicielstwa wręcz zwiększa ryzyko nabycia chorobotwórczych meningokoków). Poza tym nadużywanie chemioprofilaktyki zwiększa ryzyko działań niepożądanych, a także nieuzasadnione koszty. Odnotowywane w Polsce przypadki podawania chemioprofilaktyki np. wszystkim pracownikom szpitala, w którym leczony był chory na IChM, świadczą o ignorancji osób zlecających takie postępowanie.

Należy pamiętać, że przedstawione powyżej dane i zalecenia w kwestii działań profilaktycznych dotyczą wyłącznie zakażeń wywoływanych przez *N. meningitidis*. Zasadność wdrażania chemioprofilaktyki w przypadku innych, równie groźnych zakażeń bakteryjnych, może być brana pod uwagę jedynie w przypadku kilku czynników etiologicznych i w bardzo szczególnych okolicznościach.

8.2.2. Chemioprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez *H. influenzae*

Ryzyko zachorowania na inwazyjną postać zakażenia Hib u osób z grupy ścisłego kontaktu z chorym wzrasta od 200 do 600 razy w porównaniu z ogólną populacją. U niemowląt wynosi 6%, u dzieci poniżej 2 r.ż. 3,4%, a u dzieci powyżej 5 r.ż. życia praktycznie nie istnieje. Według "Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatrics" przeprowadzenie profilaktyki zaleca się we wszystkich gospodarstwach domowych, w których doszło do zachorowania, a wśród domowników przynajmniej jedna z osób nie ma ukończonych 4 lat. Za osobę z kontaktu uważa się każdego stałego domownika albo osobę, która odwiedziła dom i przebywała w nim dłużej niż 4 godziny w przeciągu 5-7 dni poprzedzających rozpoznanie zakażenia inwazyjnego Hib. Profilaktyka powinna również dotyczyć osób dorosłych gdyż stają się oni nosicielami (8-11%) i nowym źródłem drobnoustrojów. Dzieci, które otrzymały pełny cykl szczepienia przeciw Hib nie wymagają chemioprofilaktyki. Profilaktykę należy przeprowadzić jak najszybciej, gdyż do 54% zachorowań dochodzi w pierwszym tygodniu od kontaktu. Ponieważ zachorowania w późniejszych tygodniach nie są rzadkością (46%), profilaktykę opłaca się przeprowadzić w każdym czasie. Jeśli kontakt z chorym na inwazyjne zakażenie wywołane przez Hib miał miejsce w przedszkolu lub żłobku to chemioprofilaktykę przeprowadza się tylko w środowisku, w którym na zakażenie narażone były dzieci w dwóch pierwszych latach życia.

CDC zaleca następującą profilaktykę:

Rifampicyna: przez 4 dni raz dziennie
dawka - 20 mg/kg (maks. 600 mg dziennie).

8.2.3. Chemioprofilaktyka zakażeń wywoływanych przez *S. pneumoniae*

W przypadku tego drobnoustroju bardzo rzadko opisywane są zachorowania epidemiczne; zwykle dotyczą środowisk zamkniętych tj.: żołnierzy, więźniów i mieszkańców domów opieki. Ryzyko wystąpienia drugiego zachorowania wśród osób z bliskiego kontaktu nie zostało zdefiniowane i brak jednoznacznego stanowiska w sprawie podjęcia chemioprofilaktyki w przypadku ZOMR wywołanego przez ten drobnoustrój.

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Albrecht P, Bernatowska E, Dobrzańska A i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7). *Pediatrics Polska* 2007; 5-6: 486-491.
2. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 308-318.
3. Bai X, Jamie Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 969-985.
4. Begg N. Outbreak management. [W]: Meningococcal disease, Cartwright K. (red.), John Wiley & Sons 1995; Chichester, s. 285-305.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B i wsp. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
6. Campbell JD, Edelman R, King JC Jr i wsp. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis* 2002; 186: 1848-1851.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-897.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 144-148.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102-1106.
10. De Roux A, Schmoele-Thoma B, Siber GR i wsp. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015-1023.
11. Dellicour S, Greenwood BM. Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 1409-1421.
12. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccine* 2009; 8: 977-986.
13. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 1063-1074.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010.
15. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H i wsp. Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:490- 493.
16. Hak E, Bonten MJM, Hoes AW. Pneumococcal vaccination in older adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 712-714.
17. Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002; 86: 396-399.
18. Holst J, Feiring B, Naess LM i wsp. The concept of "tailor-made", protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine* 2005; 23: 2202-2205.
19. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L i wsp. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493-2500.
20. Jokhdar H, Borrow R, Sultan A I wsp. Immunologic hyporesponsiveness to serogroup C but not serogroup A following repeated meningococcal A/C polysaccharide vaccination in Saudi Arabia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 83-88.
21. Konior R, Szenborn L, Jackowska T, Skoczyńska A, Hryniewicz W. Szczepienia przeciwko meningokokom – aktualne zalecenia i propozycje. *Ped. Polska* 2011, 86: 353-359.
22. Levine OS, Lagos R, Munoz A i wsp. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1060-1064.
23. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 258-61.
24. Macneil J R. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*; 2011, 30: 451-455.

25. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 71-78.
26. McIntosh ED, Fritzell B, Fletcher MA. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 644-656.
27. Mulholland K., Hilton S., Adegbola R. i wsp. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349: 1191–1197.
28. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczyński M. Pośredni, populacyjny wpływ powszechnych szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową (PCV7) na częstość zachorowań na zapalenie płuc w Kielcach. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 51-56.
29. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczyński M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 787-792.
30. Pediatria Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych. Przyszłość Programu Szczepień w Polsce. *Szczepienia* 2006; 2 (Supl.): 33-40.
31. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR i wsp. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668-1674.
32. Public Health Laboratory Service Meningococcus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Commun Dis and Public Health* 2002; 5: 187-204.
33. Radzikowski A, Albrecht P. 10-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa koniugowana z białkiem D z nietypowej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). Nowa koncepcja – perspektywa na przyszłość? *Pediatrics Polska* 2011; 86: 360-371.
34. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB i wsp. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195–196.
35. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ i wsp. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003; 188: 481-485.
36. Read M, Lee C. Age-related differences in immune responses to the pneumococcus and the relation to vaccination development. *European Respiratory Disease*, 2010;6:54–61.
37. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D i wsp. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183: 160-163.
38. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G i wsp. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729-1735.
39. Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC i wsp. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥65 years. *Vaccine* 2011; 29: 5195-5202.
40. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R i wsp. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-1460.
41. Shinefield H, Black S, Ray P i wsp. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-186.
42. Skoczyńska A, Hryniewicz W. Czy nowe szczepionki przeciw *Neisseria meningitidis* zapewnią szerszą ochronę? *Nowa Klinika* 2010; 17: 362-367.
43. Szenborn L, Królicka M, Styrc A i wsp. Nosicielstwo bakterii chorobotwórczych u dzieci z domów dziecka i przedszkoli ze szczególnym uwzględnieniem molekularnej epidemiologii zakażeń *Haemophilus influenzae* *Adv Clin Ex Med* 2004; 13 (suppl.)1: 75-81.
44. Szenborn L, Radzikowski A, Hryniewicz W i wsp. Szczepienia przeciwko inwazyjnej chorobie meningokokowej w Polsce. *Medycyna po Dyplomie* 2009; wyd. specj. 1: 8-12.
45. Szenborn L, Rudkowski Z, Saraczyńska E i wsp. Aktualność szczepień przeciw *Haemophilus influenzae* b w Polsce. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 9, Supl 1: 49-50.
46. Szenborn L. Wpływ szczepień na obraz kliniczny chorób zakaźnych. [W:] Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. *Wakcynologia*. alfa medica press Bielsko Biała 2005; 156-161.
47. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 851–861.

48. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 101-107.
49. Vesikari T, Esposito S, Prymula R i wsp. Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in a clinical trial in 3630 infants. *Arch Dis Child* 2011; 96: 11-16.
50. Wytyczne Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom – Prevenar 13. *Standardy Medyczne/ Pediatria* 2010; T.7: 10-12.

9. Postępowanie w przypadku wystąpienia zakażenia/zakażeń meningokokowych

9.1. Definicja inwazyjnej choroby meningokokowej

Potwierdzony przypadek IChM. Kliniczne rozpoznanie ZOMR, sepsy/bakteriemii lub innego zakażenia inwazyjnego (np. ropnego zapalenia stawów, zapalenia osierdzia, zapalenia opłucnej, zapalenia tkanki podskórnej oczodołu) oraz izolacja w tych przypadkach *N. meningitidis* z właściwych materiałów klinicznych lub obecność w preparacie mikroskopowym dvoinek Gram-ujemnych lub wykrycie DNA meningokokowego w fizjologicznie jałowych materiałach klinicznych.

Wg definicji ECDC również dodatni wynik testu lateksowego wykrywającego antygeny meningokokowe w płynie mózgoworodzeniowym pozwala na potwierdzenie przypadku IChM. Jednak doświadczenia KOROUN wskazują, że testy lateksowe **nie mogą być** jedynym laboratoryjnym potwierdzeniem IChM i muszą być poparte wynikami innych badań, co zresztą podkreślają sami producenci testów lateksowych.

Prawdopodobny przypadek IChM. Kliniczne rozpoznanie ZOMR, sepsy/bakteriemii lub innego zakażenia inwazyjnego, gdzie najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym wydaje się być *N. meningitidis*. Pomocne w zakwalifikowaniu przypadku jako prawdopodobny może być ustalenie jego kontaktu z chorym, u którego stwierdzono już zakażenie wywołane przez *N. meningitidis* (związek epidemiologiczny). W początkowym etapie brak jednak potwierdzenia mikrobiologicznego. Prawdopodobny przypadek może zostać następnie potwierdzony w sytuacji opisanej powyżej.

Podejrzany (możliwy) przypadek IChM. Kliniczne rozpoznanie ZOMR, sepsy/bakteriemii lub innego zakażenia inwazyjnego, bez możliwości określenia w początkowym etapie dochodzenia czynnika etiologicznego (inne czynniki etiologiczne są w takim samym stopniu prawdopodobne jak *N. meningitidis*). Podejrzany przypadek może zostać następnie potwierdzony w sytuacji opisanej powyżej. Przypadek pozostaje podejrzany, jeśli poza objawami klinicznymi nie uzyskano żadnego potwierdzenia w identyfikacji mikrobiologicznej.

Pierwsze dwa typy przypadków powinny być zgłaszane do Inspekcji Sanitarnej w ciągu 24 godzin od rozpoznania.

9.2. Wystąpienie zakażenia meningokokowego

W przypadku wystąpienia zakażenia meningokokowego najważniejsze są szybkie i skoordynowane działania wszystkich odpowiednich służb. Przede wszystkim informacja od lekarza ze szpitala, w którym zdiagnozowano zakażenie meningokokowe (potwierdzone lub podejrzane powinna dotrzeć bez zwłoki (w ciągu 24 godzin) do odpowiedniej stacji sanitarno-epidemiologicznej, która niezwłocznie musi podjąć działania mające na celu ustalenie listy osób mających bezpośredni kontakt z chorym. Takim osobom należy jak najszybciej podać odpowiednią chemioprophylaktykę i rozważyć zasadność zastosowania immunoprofilaktyki. Na każdym etapie postępowania bardzo istotna jest rzetelna informacja na temat charakterystyki zakażeń meningokokowych, która powinna trafić do osób z bezpośredniego kontaktu z chorym, osób stykających się z chorym w miejscach wspólnego przebywania (np. szkoły, zakłady pracy) oraz jeśli istnieje taka potrzeba, do opinii publicznej celem wczesnego zaobserwowania objawów. Równoległe wraz z działaniami opisanymi powyżej pracownia mikrobiologiczna zobowiązana jest do ustalenia czynnika etiologicznego zakażenia, zabezpieczenia PMR lub krwi/surowicy do badań z wykorzystaniem PCR oraz przesłania szczepu do KOROUN. Szczepy należy przysyłać wraz z wypełnionym formularzem zgłoszenia, którego wzór znajduje się na stronie internetowej KOROUN (www.koroun.edu.pl). W KOROUN otrzymane szczepy zostają poddane bardziej szczegółowym badaniom fenotypowym (typowanie serologiczne, oznaczanie wrażliwości na leki) oraz genotypowym (np. RFLP-PFGE, MLST), umożliwiającym ustalanie pokrewieństwa izolatów. W razie zgonu pacjenta, którego przyczyną mogło być zakażenie meningokokowe należy zabezpieczyć właściwy materiał i przesłać do KOROUN.

Jedynie ścisła współpraca lekarzy praktyków, mikrobiologów, pracowników stacji sanitarno-epidemiologicznej i KOROUN umożliwia, w przypadku wystąpienia zakażeń meningokokowych, rozpoznanie sytuacji epidemiologicznej, które jest niezbędne do podjęcia właściwych działań zapobiegających rozprzestrzenianiu się epidemii.

W przypadku wystąpienia **pojedynczego zachorowania**, ryzyko kolejnego zakażenia wśród osób mających kontakt z chorym, poza osobami mieszkającymi razem z chorym, jest niskie. W takiej sytuacji nie zaleca się chemioprophylaktyki osobom stykającym się z chorym w szkole, miejscu pracy itp. Zależnie od oceny ryzyka chemioprophylaktykę można podać dzieciom mającym kontakt z chorym w żłobku lub przedszkolu, ale generalnie ryzyko to jest niewielkie. Osoby, którym należy podać chemioprophylaktykę wymienione są w podrozdziale „Chemioprophylaktyka zakażeń wywołanych przez *Neisseria meningitidis*”.

W przypadku **wystąpienia 2 lub więcej zakażeń meningokokowych** w tym samym przedszkolu, szkole, uczelni, rodzinie itp., należy uzyskać jak najwięcej informacji na temat zachorowań i danej placówki, w której one zaistniały. Ważne jest ustalenie daty zachorowań i ostatniego pobytu chorych w placówce, ustalenie związku epidemiologicznego pomiędzy nimi, objawów klinicznych i charakterystyki szczepów meningokokowych (serologiczna i genetyczna). Jeśli zachorowania wywołane są przez dwa różne szczepy meningokokowe (różnice serologiczne, brak pokrewieństwa) należy postępować tak jak w przypadku zakażeń sporadycznych. Jeśli natomiast w tej samej instytucji w okresie 4 tygodni występują dwa lub więcej zachorowania (potwierdzone lub prawdopodobne), spowodowane przez szczepy tej samej serogrupy, należy podjąć odpowiednie środki. Jeśli można ustalić, że zachorowania dotyczą określonej grupy osób/klasy to chemioprophylaktyka i immunoprophylaktyka (jeśli jest dostępna) powinna objąć tę właśnie grupę. W przypadku, gdy nie jest to możliwe, zależnie od wielkości instytucji i różnicy wieku osób chorych, należy zastanowić się nad decyzją podania profilaktyki wszystkim osobom w danej placówce.

Człowiek jest jedynym rezerwuarem *N. meningitidis*, a bakterie te poza organizmem ludzkim szybko giną. Dlatego też działania „profilaktyczne” w środowisku otaczającym chorego, jak na przykład zamykanie i dezynfekcja obiektów, ograniczanie odwiedzin w szpitalach, stosowanie mat dezynfekcyjnych, naświetlanie pomieszczeń lampami UV są bezzasadne, a ich efekt może być jedynie negatywny, ponieważ takie akcje najczęściej wywołują panikę wśród otoczenia.

W każdym przypadku zaistniałych wątpliwości, co do właściwego postępowania diagnostycznego, terapeutycznego i profilaktycznego należy kontaktować się z Państwową Inspekcją Sanitarną i KOROUN.

9.3. Izolacja chorego

Umieszczanie chorego z IChM w osobnym pomieszczeniu nie jest konieczne, ale zalecane przez okres 24 godz. od rozpoczęcia antybiotykoterapii. Niezależnie od tego czy chory przebywa w osobnym pomieszczeniu czy też nie, należy zawsze stosować izolację standardową i powietrzno-kropelkową, przez okres 24 godz. od rozpoczęcia leczenia przeciwbakteryjnego.

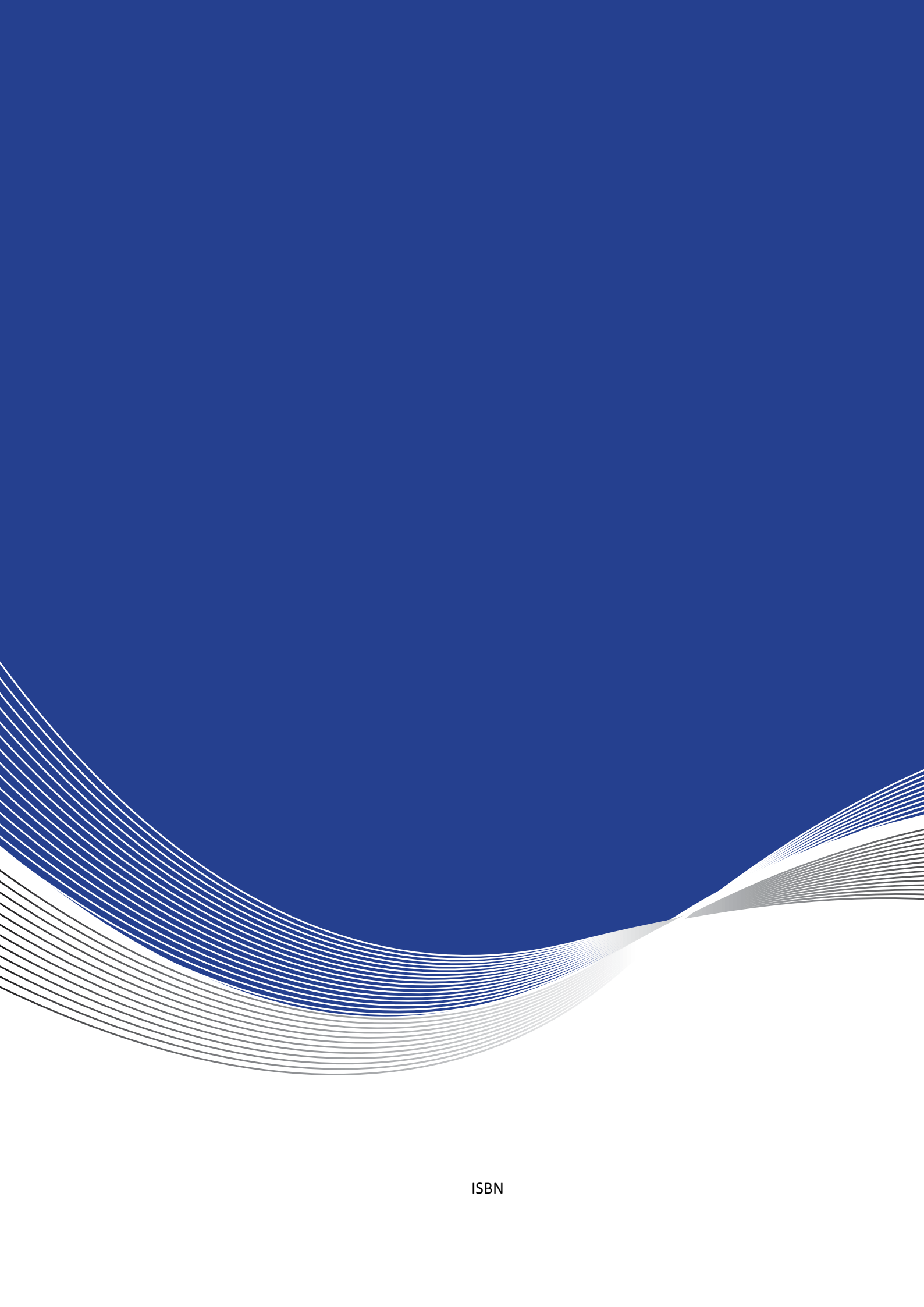
Izolacja standardowa – obejmuje rutynowe środki ostrożności stosowane wobec każdego pacjenta niezależnie od stanu jego zdrowia.

Izolacja powietrzno-kropelkowa - zabezpiecza przed transmisją drobnoustrojów w cząstkach aerozolu, które powstają podczas mówienia, kichania i kaszlu oraz zabiegów wykonywanych w obrębie dróg oddechowych chorego. Maskę powinna być stosowana przez osobę z personelu medycznego zawsze, gdy ma ona bliski kontakt z chorym (odległość do 1 m). Chory opuszczający izolatę powinien mieć maskę na twarzy.

Wybrane pozycje piśmiennictwa, z których korzystano przy opracowywaniu rekomendacji:

1. Begg, N. Outbreak management, w: Meningococcal disease, Cartwright K. (red.), John Wiley & Sons 1995; Chichester, s. 285-305.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of meningococcal disease. MMWR 2000; 49 (RR-07): 1-10.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meningococcal disease and college students. MMWR 2000; 49 (RR-07): 11-20.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010.
5. Public Health Laboratory Service Meningococcus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. Commun Dis and Public Health 2002; 5: 187-204.

6. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, June 2007. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
 7. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Szybkie wykrywanie ognisk epidemicznych pozaszpitalnych zakażeń układu nerwowego i posocznicy wywołanych przez *Neisseria meningitidis*. *Klinika Pediatria* 2005, 13: 457-460.
 8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
-



ISBN