



PRZYPADEK ZAKAŻENIA UOGÓLNIONEGO O ETIOLOGII *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* JAKO PRZYKŁAD KONIECZNOŚCI ROZSZERZENIA PODEJŚCIA DIAGNOSTYCZNEGO W ŚWIETLE WZMOŻONEJ EMIGRACJI I OPIEKI NAD PACJENTEM Z ZAGRANICY



Generalized *Haemophilus influenzae* infection as an example of the need to expend diagnostic procedures in light of increased emigration and medical care of a foreigner

Kinga Marlena Pachowska, Kamila Gołębiowska, Joanna Milart, Zuzanna Karczmarek, Agata Będzichowska, Bolesław Kalicki

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Polska

Kinga Marlena Pachowska – 0009-0004-5389-0817
Bolesław Kalicki – 0000-0003-1606-5100

Streszczenie: Posocznica (sepsa, zakażenie uogólnione) jest schorzeniem zagrażającym życiu. Aktualnie dzięki powszechności szczepień ochronnych obserwuje się coraz rzadsze występowanie uogólnionych zakażeń w Polsce, w tym wywołanych przez *Haemophilus influenzae*. W związku z wybuchem konfliktu zbrojnego w Ukrainie, zwiększaniem się odsetka niezaszczepionych dzieci ukraińskich oraz ich migracją, należy jednak spodziewać się wzrostu liczby zachorowań o tej etiologii. W poniższym artykule przedstawiono przypadek kliniczny 15-miesięcznego chłopca narodowości ukraińskiej z objawami infekcji dróg oddechowych, szczepionego zgodnie z ukraińskim kalendarzem szczepień, u którego w toku postępowania diagnostycznego wykryto posocznicę o etiologii *Haemophilus influenzae*. Wczesne postawienie rozpoznania oraz zastosowanie szerokospektralnej antybiotykoterapii przyczyniły się do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego i uniknięcia ciężkich powikłań związanych z przebiegiem posocznicy.

Abstract: Sepsis (also known as bloodstream infection or generalized infection) is a life-threatening condition. Currently, thanks to the widespread use of vaccinations, the occurrence of generalized infections, including those caused by *Haemophilus influenzae*, is becoming increasingly rare. However, due to the outbreak of armed conflict in Ukraine, the increasing percentage of unvaccinated Ukrainian children, and their migration, an increase in the number of cases with this etiology can be expected. In the following article, a clinical case of a 15-month-old Ukrainian boy with symptoms of respiratory tract infection is presented. The child was vaccinated according to the Ukrainian vaccination schedule, and during the diagnostic process, sepsis caused by *Haemophilus influenzae* was detected. Early diagnosis and the use of broad-spectrum antibiotic therapy contributed to therapeutic success and the prevention of severe complications associated with sepsis.

Słowa kluczowe: posocznica, szczepienie, haemophilus influenzae.

Keywords: sepsis, vaccination, haemophilus influenzae.

DOI 10.53301/lw/173030

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.08.2023

Zaakceptowano do druku: 28.09.2023

Autor do korespondencji:

Kinga Marlena Pachowska
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii
Dziecięcej, Warszawa
e-mail: kinga.pachowska@interia.pl

Wstęp

Sepsę (posocznicę) definiujemy jako zespół objawów klinicznych uogólnionej reakcji zapalnej – SIRS (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – w następstwie potwierdzonego bakteriologicznie lub prawdopodobnego zakażenia.

Do najczęstszych patogenów wywołujących sepsę należą koagulazo-ujemny *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, a także coraz mniej powszechne dzięki stosowaniu szczepień populacyjnych: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae* [1].

Metaanaliza badań epidemiologicznych dotyczących posocznicy dziecięcej wykazała, że globalna roczna zapadalność na posocznicę wynosi 48/100.000 dzieci, a na ciężką posocznicę – 22/100.000. Śmiertelność wśród dzieci wynosi 1-5 % dla posocznicy i 9-20 % dla ciężkiej posocznicy [2].

Po wprowadzeniu w 2007 r. do Polskiego Programu Szczepień Ochronnych obowiązkowego szczepienia dzieci w 1. i 2. roku życia przeciw *H. influenzae*, odnotowano spadek występowania inwazyjnej choroby o tej etiologii [3, 4]. Potwierdza to raport Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), według którego w 2022 r. zarejestrowano łącznie 90 przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *H. influenzae* [4].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 15-miesięcznego chłopca pochodzenia ukraińskiego z zakażeniem uogólnionym wywołanym przez Gram-ujemną bakterię *Haemophilus influenzae*, z brakiem wiarygodnego potwierdzenia o szczepieniu.

Opis przypadku

15-miesięczny chłopiec narodowości ukraińskiej został przyjęty do Kliniki z powodu gorączki do 38,8°C od 3 dni, z towarzyszącym kaszlem i katarzem. Z dostępnej dokumentacji wynikało, że był szczepiony zgodnie z ukraińskim kalendarzem szczepień, w tym przeciwko *Haemophilus influenzae*.

Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym ciężkim. W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono obfitą wydzielinę w jamach nosa, wyczuwalne pojedyncze, drobne węzły chłonne szyjne, zaczerwienione gardło, rozpalnione migdałki. Nad polami płucnymi osłuchowo stwierdzono zaostrzenie szmeru pęcherzykowego, pojedyncze świsty, wydłużoną fazę wydechu, opukowo obniżone granice płuc, obserwowano także cechy duszności: SpO₂ 86%, zaciąganie przyczepów przepony i przestrzeni międzyżebrowych. Z uwagi na występującą w tamtym okresie sytuację epidemiologiczną wykonano testy antygenowe w kierunku grypy, COVID-19 oraz RSV, których wyniki były ujemne.

Tabela 1. Wyniki badań krwi pacjenta w trakcie hospitalizacji.

Parametr	Wartość przy przyjęciu	Wartość po 10 dniach leczenia	Norma dla wieku
WBC [x10 ⁹ /l]	9,78	9,67	6,0 - 17,5
Neu [x10 ³ /μl]	7,75	2,98	1,5 - 8,0
CRP [mg/dl]	10,9	0,5	< 0,8
PCT [ng/ml]	33,61	0,20	≤ 0,046
Odczyn Biernackiego [mm]	31	-	8
AST [U/l]	84	-	60
LDH [U/l]	1015	351	370
Troponina [ng/l]	11,4	-	< 14,0
NT-proBNP [pg/ml]	423,1	-	31 - 675
CK [U/l]	113	-	38 - 171
CK-MB [U/l]	36	-	0 - 25

W badaniach wykonanych po przyjęciu stwierdzono wysokie wykładniki stanu zapalnego (CRP 10,9 mg/dl, PCT 33,61 ng/ml) oraz podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej i dehydrogenazy mleczanowej (AST 84 U/l, LDH 1015U/l). Wykładniki funkcji nerek pozostawały w normie. Nie stwierdzono cech zapalenia mięśnia sercowego (Tabela 1). Zapis EKG był w normie dla wieku. W badaniu ogólnym moczu pobranym drogą cewnikowania stwierdzono leukocyturię 30,2/μl przy normie do 13,2/μl ze skupiskami leukocytów 5,3/μl. Posiew moczu okazał się jałowy.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło się zagęszczenia miąższowe w polu dolnym i górnym płuca prawego oraz odwnękowo w polu górnym płuca lewego i zasercowo oraz poszerzenie wnęk płucnych, prawdopodobnie o charakterze węzłowym (Rycina). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie wykryto nieprawidłowości w zakresie narządów mięszo- wych.

Rycina. Rentgen klatki piersiowej pacjenta – pozycja AP (źródło WIM-PIB).



W związku z ciężkim stanem ogólnym chłopca i septycznymi wykładnikami stanu zapalnego, po uprzednim zabezpieczeniu posiewu krwi, do leczenia włączono antybiotyki o szerokim spektrum działania: ceftriakson w dawce 100 mg/kg masy ciała w 1 dawce dobowej oraz amikacynę w dawce 15 mg/kg masy ciała w dwóch dawkach podzielonych.

W drugiej dobie hospitalizacji u chłopca wystąpiły: sztywność karku, dodatni objaw Brudzńskiego dolny, dodatni objaw Kerniga oraz ogólne wzmoczenie napięcia mięśniowego. W badaniu okulistycznym wykluczono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy, w którego morfologii i badaniu ogólnym, nie stwierdzono nieprawidłowości (Tabela 2). W posiewie wyhodowano *Staphylococcus auricularis* (najprawdopodobniej zanieczyszczenie próbki). W piątej dobie hospitalizacji otrzymano wynik posiewu krwi, w którym wyhodowano bakterię *Haemophilus influenzae* wrażliwą na zastosowane leczenie (Tabela 3).

Tabela 2. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Parametr	Wynik pacjenta	Norma dla wieku
Barwa	wodojasny	wodojasny
Przejrzystość	zupełna	zupełna
Cytoza [/uL]	5	≤ 5
Białko [mg/dl]	16,3	15-45
Glukoza [mg/dl]	81	40-80
Sód [mmol/l]	134	130-150
Potas [mmol/l]	2,5	2,8-4,1
Chlorki [mmol/l]	114	> 117

Tabela 3. Antybiogram oraz wrażliwość *H. influenzae* na poszczególne antybiotyki.

Antybiogram	Mechanizm oporności
Ampicillin	Wrażliwy MIC: 0,50
Ciprofloxacin	Wrażliwy MIC: 0,016
Meropenem	Wrażliwy MIC: 0,25
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	Oporny MIC: 32
Cefotaxime	Wrażliwy MIC: 0,023

W kolejnych dniach hospitalizacji stan kliniczny dziecka stopniowo się poprawiał. W badaniu przedmiotowym obserwowano normalizację napięcia mięśniowego oraz ustępowanie cech duszności (w leczeniu stosowano prednizolon w dawce 1 mg/kg masy ciała przez 3 dni). Po 10 dniach obserwowano normalizację parametrów laboratoryjnych w badaniach krwi.

Po zakończeniu 11. doby antybiotykoterapii z uwagi na dobry stan ogólny chłopca wypisano do domu.

Omówienie

Posocznica jest schorzeniem zagrażającym życiu, dlatego w procesie diagnostycznym ważne jest szybkie postawienie właściwego rozpoznania oraz wczesne podjęcie leczenia, co znacząco wpływa na rokowanie [5, 6].

Podstawową zasadą w leczeniu sepsy jest antybiotykoterapia celowana. Biorąc po uwagę fakt, iż w początkowej

fazie choroby czynnik etiologiczny na ogół nie jest znany, konieczne jest zastosowanie empirycznej agresywnej antybiotykoterapii o jak najszerszym zakresie działania przeciwbakteryjnego, z następczą ewentualną modyfikacją leczenia po otrzymaniu wyników posiewów [6].

Dzięki wczesnym wdrożeniu empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego ceftriaksonem i amikacyną w pierwszej dobie hospitalizacji, opisywany przypadek posocznicy o etiologii *H. influenzae* zakończył się sukcesem terapeutycznym. W diagnostyce różnicowej uwzględniano między innymi jednostki chorobowe takie jak: posocznica o innej etiologii bakteryjnej, posocznica wirusowa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu czy krwawienie śródczaszkowe.

Omawiając powyższy przypadek należy wziąć pod uwagę aktualny system opieki zdrowotnej w Ukrainie oraz stosunek ukraińskiego społeczeństwa do szczepień.

W 2006 r., w Ukrainie wprowadzono dwie monowalentne skoniugowane szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b Hib (Hiberix; GlaxoSmithKline, Middlesex, United Kingdom i ActHib; Sanofi Pasteur). W latach 2007-2008 rząd zakupił dodatkowo czterowalentną skoniugowaną szczepionkę DTaP-Hib (TetraHib; Sanofi Pasteur) do rutynowego stosowania u niemowląt [7].

Mimo iż szczepionki objęte krajowym programem szczepień w Ukrainie są dostarczane bezpłatnie do przychodni i klinik, to, niestety, jeszcze przed wybuchem konfliktu zbrojnego, wskaźniki szczepień w tym kraju należały do najniższych w Europie [8].

Postawy społeczne, powszechna niechęć do szczepień, rozpowszechnianie dezinformacji o szczepionkach w mediach społecznościowych, brak zaufania publicznego do władz ukraińskich, problemy z dostawami szczepionek, stale przyczyniają się do niskiego rozpowszechnienia szczepień w Ukrainie [8, 9]. Znaczący wpływ na opisywany problem może mieć również inwazja wojsk rosyjskich – według UNICEF około 40% częściowo zaszczepionych lub niezaszczepionych dzieci żyje w krajach dotkniętych różnego rodzaju konfliktami [9].

Według WHO zasięgi szczepień w Ukrainie stale spadają poniżej docelowych progów wymaganych do ustanowienia odporności zbiorowiskowej [8]. Odsetek dzieci ukraińskich po pełnym cyklu szczepień przeciwko Hib spadł dramatycznie z 83% w 2013 r. do 39% w 2017 r. [9]. Dodać należy również niewiarygodne wpisy w dokumentacji medycznej w społeczeństwie nieufnym wobec szczepień.

Uwzględniając powyższe dane, w trakcie procesu diagnostycznego dzieci pochodzenia ukraińskiego należy zachować czujność, pomimo posiadania dokumentacji potwierdzającej szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae*.

Podsumowanie

Diagnostując pacjentów z zagranicy należy rozważać inną możliwą etiologię zakażenia, niż wskazywałaby na to aktualna sytuacja epidemiologiczna w Polsce. Postępowa-

nie w przypadku posocznicy u pacjentów pediatrycznych wymaga monitorowania stanu pacjenta i wnikliwej analizy badań ze względu na dużą i szybką zmienność parametrów życiowych. Wczesne postawienie właściwego rozpoznania i dokładna diagnostyka pozwalają na wdrożenie intensywnego leczenia. Prawidłowe postępowanie terapeutyczne, wynikające z obowiązujących standardów pozwala na efektywne leczenie sepsy i znaczną redukcję częstości powikłań.

Piśmiennictwo

1. Lissauer T, Carol W. *Pediatrics*. wyd. 5, Elsevier
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, i wsp.: The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med*, 2018; 6 (3): 223–230
3. Główny Inspektor Sanitarny (gis.gov.pl)
4. Skoczyńska A, Gołębiowska A, Wróbel-Pawelczyk I, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Kuch A, Błaszczuk K, Hryniewicz W. Zakażenia inwazyjne *Haemophilus influenzae* w Polsce w latach 1997- 2022 (dane KOROUN), 2022
5. Hermann B, Piątkowski M, Mędrzycka-Dąbrowska W, Gaworska-Krzemińska A, Basiński A. Wstrząs septyczny u dzieci – rozpoznawanie i postępowanie we wczesnej fazie. *Septic shock in children – recognition and management at an early stage*, Via Medica
6. Buda P, Grenda R. (red.) *Poradnik dyżuranta*. *Pediatrics*, Warszawa 2021; wyd. 2
7. Pilishvili T, Chernyshova L, Bondarenko A, Lapiy F, Sychova I, Cohen A, Flannery B, Hajjeh R. Evaluation of the effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine introduction against radiologically-confirmed hospitalized pneumonia in young children in Ukraine. *J Pediatr*, 2013 Jul; 163 (1 Suppl): 12-8 doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773588/>
8. Troiano G, Torchia G, Nardi A. Vaccine hesitancy among ukrainian refugees. *J Prev Med Hyg*, 2022 Dec; 63 (4): 566–572 doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2774 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986985/>
9. Loboda A, Smiyan O, Popov S, Petrashenko V, Zaitsev I, Redko O, Zahorodnii M, Kasyan S. Child health care system in Ukraine. *Turk Pediatri Ars*, 2020; 55 (Suppl 1): 98–104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488189/>