

Dorina Rotaru¹, Elena Braila¹, Ludmila Pînzari¹, Victoria Antoci², Galina Baleanu², Aliona Condorachi²,
Zinaida Balea², A. Caraman¹

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI PARACLINICE A MENINGITEI NEONATALE DE ORIGINE BACTERIANĂ

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

PARTICULARITIES OF CLINICAL COURSE AND LABORATORY DATA OF NEONATAL BACTERIAL MENINGITIS

Background. Neonatal meningitis is the inflammation of meninges which usually occurs in the first 30 days of life. However, in neonatal intensive care units and increased availability of antibacterial drugs and supportive care, neonatal meningitis is still a serious disease with high morbidity and mortality rates.

Objective: determine the structure of causative pathogens of meningitis in neonates.

Goal: determination of the incidence, of clinical and laboratory evolution of neonates meningitis with determination of the causative pathogens structure and susceptibility to the antibiotic.

Materials and methods: the study case has been done on 72 children with IMSP IMC with suspects of diagnostic on neonatal meningitis, being divided in two groups: 1st group - 22 children with confirmed diagnosis of meningitis, confirmed by LP and 2d group- 51 children with suspects of meningitis, the diagnosis of meningitis was ruled out based on the results LP.

Obtained results: In group I and group II children and determined statistical differences in mean birth weight category 1675,45 g (+/-609,187) vs 1808,08 g. (+/-779,048) ($p=0,382$), the average gestation period (31,68 gestational age (+/-3,61) vs 32,73 gestational age (+/-4,73) ($p=0,43$) and the day of onset of clinical signs 16,91(+/-13,51) vs 16,16(+/-11,82) ($p=0,812$). Clinical signs that was prevailing was 72,7% of respiratory insufficiency, 54,5% of seizures, 50% of fever, 27,3% fontanelle bulging ($p<0,05$).. Following the laboratory investigations was determined a tendency to leukocytosis, the average rate of leukocytes being $19,395 \times 10^9$ (+/- 12,603SD) ($p<0.05$) and the hypothermia determined in 31,8% of cases ($p<0.00$). In 25% cases it was found the same pathogen in blood culture and CSF.

Conclusion: Neonatal bacterial meningitis is a common pathology premature babies in particular ELBW, as clinical and laboratory signs are common to other diseases in the neonatal period. LP remains the gold standard for the diagnosis and treatment of bacterial meningitis. The causative agents of neonatal meningitis were gram negative bacteria that showed a higher sensibility than aminoglycosides, carbapenems and fluoroquinolones, which allows their empirical therapy use.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Неонатальный менингит это воспаление мозговых оболочек, что обычно происходит в течение первых 30 дней жизни. Несмотря на успехи в неонатальных отделениях интенсивной терапии и повышенной доступности к антибактериальным препаратам и поддерживающей терапии, неонатальный менингит по-прежнему является серьезной патологией с высокими показателям заболеваемости и смертности.

Цель исследования: определение структуры патогенных агентов, вызывающих менингит у новорожденных. Определение частоты, эволюции клиники и параклинических исследований при неонатальном менингите с определением структуры патологических агентов и их чувствительность к антибиотик.

Материалы и методы : исследование было проведено на 72 детей из НИИЗМиР разделенных на 2 группы : I группа 22 ребенка с подтвержденным диагнозом менингита, подтверждено при люмбальной пункции и II группа из 51 ребенка, у которых диагноз : Менингит- был исключен на основании результатов поясничной пункции.

Полученные результаты: В I и II группе детей были определены статистические различия в средней весовой категории при рождении 1675,45 г (+/-609,187) vs 1808,08 г. (+/-779,048) ($p=0,382$), средний гестационный возраст (31,68 г.в (+/-3,61) vs 32,73 г.в.(+/-4,73) ($p=0,43$) и день появления клинических признаков 16,91(+/-

13,51) vs 16,16(+/-11,82) ($p=0,812$). Превалявали клинические признаки дыхательной недостаточности в 72,7% случаев, болезнь гиалиновых мембран 77,2%, судороги 54,5%, температура 50%, выбухание родничка 23,3% ($p<0,05$). В результате лабораторных исследований была определена тенденция к лейкоцитозу со средним количеством лейкоцитов $19,395 \times 10^3$ (+/- 12,603) ($p 0,05$) и гипонатриемии в 31,8% случаев ($p 0,00$). В 25% случаев тот же возбудитель был обнаружен в культуре крови и спинномозговой жидкости. Бактериологические результаты - в 100% случаев была обнаружена грамотрицательные флора.

Выводы: Бактериальный менингит - это распространенная патология недоношенных, в частности встречается у детей с ОНМТ, клинические и лабораторные признаки являются общими для других заболеваний в неонатальном периоде. Поясничная пункция остается золотым стандартом в диагностике и специфическом лечении. Патогенные возбудители были грамотрицательные бактерии, которые показали повышенную чувствительность к аминогликозидам, карбапенемам и фторхинолонам, что позволяет использовать их в эмпирической терапии.

Introducere. Meningita neonatală este inflamarea meningelui care apare de obicei în primele 30 de zile de viață [1]. În ciuda progreselor terapiei intensive neonatale și disponibilității crescute a medicamentelor antibacteriene, meningita neonatală este încă o boală gravă, cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. Infecțiile nosocomiale rezistente la antibiotice prezintă un risc semnificativ pentru nou-născuții prematuri. [2-8]. Incidența globală a meningitei bacteriene neonatale nu s-a schimbat în ultimii 20 de ani: 0,22 cazuri la 1000 născuți-vii în anii 1985- 1987, față de 0,21 cazuri la 1000 născuți-vii în 1996-1997 [9]. Greutatea mică la naștere (GMN) și prematuritatea s-au dovedit a fi asociate cu o incidență de zece ori mai mare (2,5/1000 născuți-vii). Nou-născuții cu GMN prezintă un risc de 3 ori mai mare de a se îmbolnăvi de meningită comparativ cu cei a căror greutate la naștere este ≥ 2500 g. [10]

Etiologia. În 35% cazuri meningita este provocată de bacterii gram negative (*E. Coli*, *Klebsiela*, *Ps. aeruginosa*) și 65% de bacterii gram pozitive (streptococul grupului B). În țările industrializate în timp a avut loc o schimbare a organismelor ce cauzează meningita. *E. coli* a fost cauza principală de meningită, infectarea cu stafilococi coagulazo-negativi este mai frecvent observată la nou-născuții prematuri care necesită spitalizare prelungită (tab.1) [11,12,13].

Focarul primar poate fi localizat în sânge sau pulmon, diseminarea procesului are loc hematogen, astfel infecția pătrunde în măduva spinării. În cele din urmă, se răspândește până la creier, unde aceasta devine fatală. Evoluția meningitei bacteriene la nou-născut are anumite particularități față de meningita la copilul mare sau adult. Însă, patogenia meningitei neonatale este similară, și include: prezența exsudatului purulent în meninge și pe suprafețele ependimale ale ventriculelor, inflamației perivascularare și edemului cerebral. La sugari conținutul purulent se poate acumula în cantități semnificative în spațiul subarahnoidian și cisternele bazale. Deoarece fontanelele sunt deschise, exsudatul purulent se acumulează la baza creierului, fără a provoca o creștere semnificativă a presiunii intracraniene. Conținutul purulent împiedică fluxul LCR, prin apeduct sau orificiul ventriculului IV, rezultatul fiind dezvoltarea hidrocefalei.

Tabel 1
Cauzele bacteriene a meningitelor neonatale în Dallas, Texas anii 1969-1989

Organisms	Isolation rate, %
Gram-negative bacteria	35
<i>Escheria coli</i>	19
<i>Klebsiella species</i>	8
Other gram-negative rods	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1
Gram-positive bacteria	65
Group B <i>Streptococcus</i>	53
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	less than 1
<i>S. aureus</i>	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	7
Enterococci	2
<i>S. pneumoniae</i>	1

Adapted from Saez-Llorens and McCracken [7].

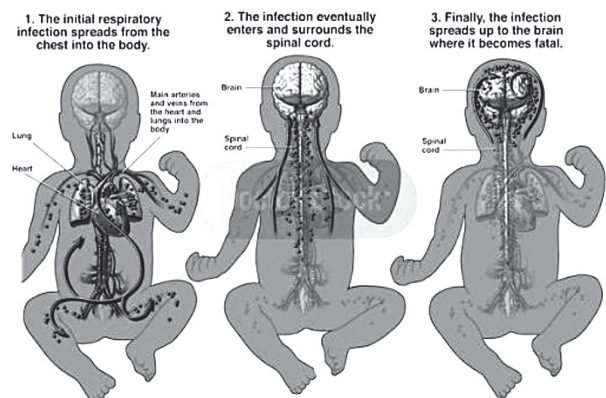


Figura 1. Fiziopatologia meningitei la nou născuți.

Evoluția clinică. La copiii născuți la termen cele mai frecvente caracteristici clinice au fost febra (39%), statut clinic sărac (25%), dereglări de alimentare (16%), în timp ce la copiii prematuri cu meningită se atestă mai frecvent, statut clinic sărac (74%), hipotonie (11%) și cianoză (7%). [10]. Alte semne clinice de meningită au fost apneea, convulsiile, hipoglicemia, greața, diareea și icterul [14].

Datele de laborator: Având în vedere că semnele clinice și cele de laborator sunt nespecifice și similare cu cele observate în sepsis, este necesar un test de diagnosticare specific. Examinarea lichidului cefalorahi-

dian prin puncție lombară (LP) este în prezent testul standard de aur pentru a face un diagnostic definitiv de meningită bacteriană. Valorile LCR variază în funcție de vârsta gestațională a nou-născutului. În general, valorile leucocitelor sunt aceleași atât la copilul la termen cât și la prematur, însă la prematuri bariera hemato-encefalică este mult mai permeabilă și concentrațiile de proteine și glucoză pot fi mai crescute. Scăderea nivelului de glucoză, creșterea proteinei și pleiocitoza sunt specifice mai mult pentru meningita cauzată de bacterii gram negative și virusuri (HSV), decât pentru bacterii gram pozitive. Doar dacă toți 3 parametri au valori normale putem exclude meningita, un singur parametru nu ne confirmă absența infecției.

La 50% din copiii cu meningită bacteriană se pot atesta culturi de sânge negative. În ultimele decenii în țările dezvoltate rata mortalității prin meningită bacteriană printre nou-născuți a scăzut de la $\approx 50\%$ la mai puțin de 10%, ca urmare a progreselor în domeniul îngrijirilor perinatale. Sugarii cu cultură LCR pozitivă, au avut un prognostic mai rezervat. Printre nou-născuții cu o cultură LCR pozitivă, rata mortalității a fost de 20,5%, față de doar 5,6% dintre cei cu o cultură LCR negativă [13,15]. Un studiu de supraveghere efectuat în 2000 și 2001 a arătat o rată de mortalitate de 12,4% pentru meningita cu *Streptococcus B* în Anglia și Irlanda, precum și de 8% în USA.

Complicațiile meningitei bacteriene la nou-născuți continuă să fie o cauză importantă de handicap. Principala complicație observată au fost convulsiile. Nou-născuții cu greutatea la naștere <1500 g au prezentat o frecvență semnificativ mai mare de hemoragie intracraniană. Ventriculita este o complicație frecventă a meningitei neonatale și este raportată în 40-90% din cazuri, mai ales la copiii cu bacterii persistente în LCR. Hidrocefalia este adesea asociată cu ventriculita sau hemoragia intraventriculară. Dizabilitățile depistate pe termen lung – 5 ani au inclus: hidrocefalia, retard în dezvoltare, paralizie cerebrală, convulsii care necesită terapie anticonvulsivantă, scăderea acuității vizuale și, cel mai frecvent, surditate neurosenzorială.

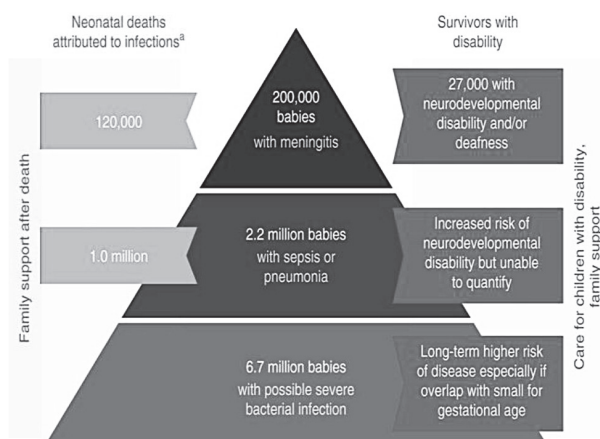


Fig. 2. Piramida infecțiilor în perioada neonatală.

Obiectivul studiului: determinarea structurii agenților patogeni cauzali ai meningitei la nou-născuți.

Scopul studiului: determinarea incidenței, evoluției clinice și paraclinice a meningitei neonatale. Elaborarea terapiei antibacteriene empirice în caz de meningită bacteriană în baza identificării structurii bacteriologice a agenților patogeni cu studiul sensibilității și rezistenței lor la antibiotice

Material și metode: s-a efectuat un studiu clinic retrospectiv caz-control în care au fost incluși 72 de copii din secția de Prematuri a clinicii IMSP IMC cu diagnosticul de suspexie la meningită neonatală, perioada de studiu - anii 2014-2016. Copiii au fost divizați în 2 loturi: lotul I de studiu a inclus 22 copii cu diagnosticul confirmat de meningită neonatală și lotul II de control care a inclus 51 copii la care diagnosticul de suspexie la meningită neonatală, a fost infirmat în baza rezultatelor puncției lombare. Pentru studiu au fost analizați atât parametrii clinici, precum antropometria (greutatea corporală, perimetrul cranian, lungimea), termenul de gestație (TG), semnele clinice, cât și parametrii paraclinici, cum ar fi hemoleucograma completă, proteina C-reactivă, echilibrul acido-bazic, lichidul cefalorahidian (LCR) (examinarea fizică, biochimică și citologică) și hemocultura. Pentru analiza statistică a datelor a fost utilizată metoda statistică Pearson Chi-Square Test și T Test.

Rezultatele obținute: În lotul I de copii greutatea medie la naștere a fost de 1675,45 g (+/-609,187 SD), care în 50% cazuri a fost pe contul copiilor cu GFMN, în lotul de control greutatea medie la naștere a fost de 1808,08 g (+/-779,048 SD), fără diferență statistică în ambele loturi. În categoria termenul de gestație mediu la fel nu s-au determinat diferențe statistice, pentru lotul I media TG a fost de 31,68 s.g. (+/-3,61 SD) vs lotul II - 32,73 s.g. (+/-4,73 SD) ($t=0,709$, $p=0,43$). Ziua de debut a simptomelor de meningită pentru ambele loturi practic a fost similară 16,91 (+/-13,51 SD) vs 16,16 (+/-11,82 SD) ($t=-0,239$, $p=0,812$). Nici o diferență statistică nu s-a determinat nici la categoria zile spitalizare: media în I lot a fost de 45 de zile (+/-28,362 SD) față de lotul II unde a constituit 39,41 zile (+/-25,527 SD) ($t=-0,830$, $p=0,409$). Letalitatea în lotul I a fost mai mare, reprezentând 22,7% (5 copii) față de 5,8% (3 copii) în lotul II, cu diferență statistică ($\chi^2=6,233$, $p<0,05$) (tab.2).

Patologiile asociate. Analizând datele comorbidițiilor, am determinat că în lotul I prevalează pneumonia în 86,4% cazuri, comparativ cu 66,7% în lotul II, fără diferență statistică ($p=0,08$). Pe locul doi între patologiile asociate s-a aflat sindromul detresei respiratorii - 77,2% cazuri (17 copii) în lotul I și 50,9% cazuri (26 copii) în lotul II ($p<0,05$). Sepsisul precoce s-a plasat pe locul III printre patologiile asociate meningitei- 45,5% cazuri (10 copii) în lotul I și 15,7% cazuri (8 copii) în lotul II ($p<0,01$). Pe locul patru în structura patologiilor asociate au fost hemo-

ragiile intraventriculare (HIV), care au fost identificate în 40,9% cazuri (9 copii) la copiii cu diagnosticul de meningită, comparativ cu 25,5% (13 copii) în lotul II de control ($p < 0,01$). Semnele clinice caracteristice pentru HIV sunt similare cu cele ale diagnosticului de

meningită care au și impus efectuarea puncției lombare pentru excluderea diagnosticului de meningită. Sepsisul tardiv a avut o incidență de 36,4% cazuri (8 copii) în lotul I vs 21,6% cazuri (11 copii) în lotul II fără diferență statistică ($p = 0,186$) (tab. 3).

Tabelul 2

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indicii		Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)	
		nr	%	nr	%
Greutatea la naștere $x^2=3,062$, $p=0,382$	<999 g	1	4.5	4	7.8
	1000-1499 g	11	50	16	31.4
	1500-2499 g	8	36.4	20	39.2
	>2500 g	2	9.1	11	21.6
Greutatea medie la naștere: $t=0,709$, $p=0,43$		1675,45 (+/-609,187SD)		1808,08 (+/-779,048SD)	
TG $x^2=5,219$, $p=0,159$	<28 s.g.	2	9.1	6	11.8
	28-31 s.g.	12	54.5	14	27.5
	32-36 s.g.	5	22.7	16	31.4
	>37 s.g.	3	13.6	15	29.4
TG mediu $t=0,983$, $p=0,329$		31,68(+/-3,61SD)		32,73(+/-4,73SD)	
Modul de naștere $x^2=0,034$, $p=0,855$	o/c	10	45.5	22	43.1
	natural	12	54.5	29	56.9
Media zilei de debut a meningitei $t=-0,239$ $p=0,812$		16,91(+/-13,51SD)		16,16(+/-11,82SD)	
Zi/patt=-0,830, $p=0,409$		45(+/-28,362SD)		39,41(+/-25,527SD)	
Letalitatea $x^2=6,233$ $p < 0,05$		5 (22,7%)		3 (5,8%)	

Tabelul 3

Patologiile asociate meningitei neonatale

Diagnosticul	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
	Nr	%	Nr	%	
Pneumonie	19	86,4	34	66,7	$x^2=2.998$, $p=0,08$
SDR	17	77,2	26	50,9	$x^2=4.389$, $p < 0,05$
Sepsis precoce	10	45,5	8	15,7	$x^2=7.331$, $p < 0,01$
Sepsis tardiv	8	36,4	11	21,6	$x^2=1.747$, $p=0,186$
EUN	5	22,7	5	9,8	$x^2=2.171$, $p=0,141$
HIV gr 1-2	6	27,2	13	25,5	$x^2=15.417$, $p < 0,01$
HIV gr 3-4	3	13,6	0	0	
Anomalia SNC	2	9,1	3	5,9	$x^2=0.248$, $p=0,618$

Evoluția semnelor clinice. În urma analizei datelor clinice s-a determinat o diferență statistică între loturi la următoarele semne clinice: febra (prezentă în 50% cazuri în lotul I, vs 21,6% în lotul II), insuficiența respiratorie (în 72,7% cazuri în lotul I vs 47,1% lotul II), convulsii (54,5% în lotul de studiu, comparativ cu 27,5% lotul de control), bombarea fontanelei (în 27,3% cazuri în lotul I vs 7,8% lotul II) ($p < 0,05$). (tab.4)

Investigațiile clinice. În urma studiului efectuat asupra hemoleucogramei complete s-a determinat o tendință spre leucocitoză în lotul de studiu, media

leucocitelor fiind $19,395 \times 10^9$ (+/-12,603SD), comparativ cu lotul de control $13,920 \times 10^9$ (+/-8,170 SD), prezentând diferență statistică ($p < 0,05$). Raportul neutrofilelor imature/ mature I/T $> 0,2$ a fost aproximativ identic în ambele loturi 40,9% pentru lotul I și 41,2% pentru lotul II. Diferențe statistice nu s-au înregistrat nici la media hemoglobinei, ce a constituit în lotul de studiu $135,36$ (+/-34,667 SD) vs $135,36$ (+/-34,667 SD) în lotul de control, nici la media de trombociti: $266,21$ (+/-146,996 SD) pentru lotul I vs $255,75$ (+/-117,284 SD) pentru lotul II.

Tabelul 4

Evoluția semnelor clinice

	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
	Nr	%	Nr	%	
Febră	11	50	11	21.6	$\chi^2=5,901, p<0,05$
Detresă respiratorie	16	72.7	24	47.1	$\chi^2=4,088, p<0.05$
Convulsii	12	54.5	14	27.5	$\chi^2=4.920, p<0.05$
Bombarea fontanelei	6	27.3	4	7.8	$\chi^2=4.908, p<0.05$
Vomă	6	27.3	5	9.8	$\chi^2=3.665, p=0.056$
Apnee	9	40.9	12	24	$\chi^2=2,114, p=0,146$
Desaturații	15	68.2	23	45.1	$\chi^2=3,282, p=0,07$
Sindrom hemoragic	8	36.4	10	19.6	$\chi^2=2.323, p=0.127$
Somnolență	7	31.8	10	19.6	$\chi^2=1.283, p=0.130$
Intoleranță alimentară	11	50	16	31.4	$\chi^2=2.288, p=0.130$
Icter	9	40.9	21	41.2	$\chi^2=0.000, p=0,983$
Iritabilitate	5	22.7	11	21.6	$\chi^2=0.012, p=0.913$
Hepatosplenomegalie	11	50	14	27.5	$\chi^2=3.47, p=0.062$
Necesitate în suport respirator	13	59.1	21	41.2	$\chi^2=1.982, p=0.159$

Tabelul 5

Datele investigațiilor de laborator

Indicii	Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		p
	Nr	%	Nr	%	
Leucopenie	1	4,5	4	7,8	$\chi^2=2.994, p=0.229$
Nr normal de leucocite	12	54,5	36	70,6	
Leucocitoză	9	40,9	11	21,6	
Media Nr. de leucocite $\times 10^9$	19,395(+/-12,603SD)		13,920(+/-8,170 SD)		$t=2.214, p<0.05$
Numărul absolut de neutrofile (ANC)	11503,45 (+/-8851,475 SD)		8821 (+/-6926,618 SD)		$t=1.393, p=0.168$
Raportul neutrofile imature/ mature I/T < 0.2	9	40.9	21	41.2	$\chi^2=0.00, p=0.983$
Raportul I/T > 0.2	13	59.1	30	58.8	
Raportul I/T	0,2423(+/-0,1224 SD)		0,221(+/-0,1176 SD)		$t=0.701, p=0.494$
Hemoglobina gr/l	135,36(+/-34,667 SD)		135,36(+/-34,667 SD)		$t=1.350, p=0.181$
Trombocitele $<150 \times 10^9$	4	18.2	4	7.8	$\chi^2=1.684, p0.194$
Media Nr Trombocite $\times 10^9$	266,21(+/-146,996 SD)		255,75(+/-117,284 SD)		$t=0.296, p=0.769,$
Timpul de coagulare >6'	2	9.1	4	7.8	$\chi^2=0.032, p=0.859$
Proteina C-reactivă >12 mg/l	9	40.9	12	23.5	$\chi^2=2.266, p=0.132$
Glicemia (mmol/l)	4,43(+/-2,077 SD)		4,46(+/-2,140 SD)		$t=0.069, p=0.945$
• Hipoglicemia	2	9.1	8	15.7	$\chi^2=0.916, p=0.632$
• Normoglicemia	15	68.2	35	68.6	
• Hiperglicemia	5	22.7	8	15.7	
Hiponatriemia	7	31.8	1	2	$\chi^2=15.509, p<0.00$
Na seric normal	13	59.1	48	94.1	
Hiponatriemia	2	9.1	2	3.9	
Na ⁺ seric (mmol/l)	135,54(+/-12,028 SD)		140,18(+/-5,019 SD)		$t=1.743, p=0.094,$
Acidoză metabolică	12	54.5	17	33.3	$\chi^2=2.888, p=0.089$

Proteina C-reactivă pozitivă (>12 mg/l) s-a determinat în 40,9 % cazuri (9 copii) în lotul de studiu față de 23,5% (12 copii) în lotul de control, fără diferență statistică ($p=0,132$). În ambele loturi copii au menținut nivele normale ale glicemiei în 68,2% cazuri

în lotul I și 68,6% în lotul de control, fără diferență statistică ($p=0,632$). Analiza echilibrului acido-bazic (EAB) a evidențiat acidoză metabolică în 54,5% cazuri în lotul de studiu, comparativ cu 33,3% în lotul de control, fără diferență statistică ($p=0,089$). Hipona-

triemia a fost înregistrată în 31,8 % cazuri (7 copii) în lotul copiilor cu meningită, comparativ cu 2 % cazuri (1copil) în lotul de control, prezentând diferență statistică ($p<0,00$) (tab. 5).

Rezultatele analizei LCR la compartimentul biochimic și citologic au arătat că la copiii cu meningită media citozei în LCR inițial a fost de 1117.50 cel/ml (± 306.811 SD) ($p<0.001$) cu o creștere maximă medie până la 2113,55 cel/ml ($\pm 2367,630$ SD) și menținerea citozei crescute în LCR final în 27,8% vs de lotul de control unde media citozei a constituit 35,69 cel/ml ($\pm 74,268$ SD), prezentând diferență statistică

pentru toate loturile de studiu. Media glucozei în lotul de studiu a constituit 1,523 mmol/l (± 0.664 SD) în LCR inițial, fără oscilații evidente în LCR maximal și final, iar în lotul de control a fost de 2,553 mmol/l ($\pm 1,260$ SD), prezentînd deviere statistică. Media nivelului de proteină în LCR din lotul de studiu a constituit în LCR inițial 1.554g/l (± 2.878 SD) ($p<0,05$), cu menținerea acestui nivel ridicat în LCR maximal 1,186 g/l ($\pm 0,986$ SD) $p<0,00$ precum și în cel final - 1,360 g/l ($\pm 1,750$ SD) ($p<0,06$), fiind prezentă diferența statistică față de lotul de control unde media a fost de 0,271g/l($\pm 0,264$ SD) (vezi fig. 3 și 4).

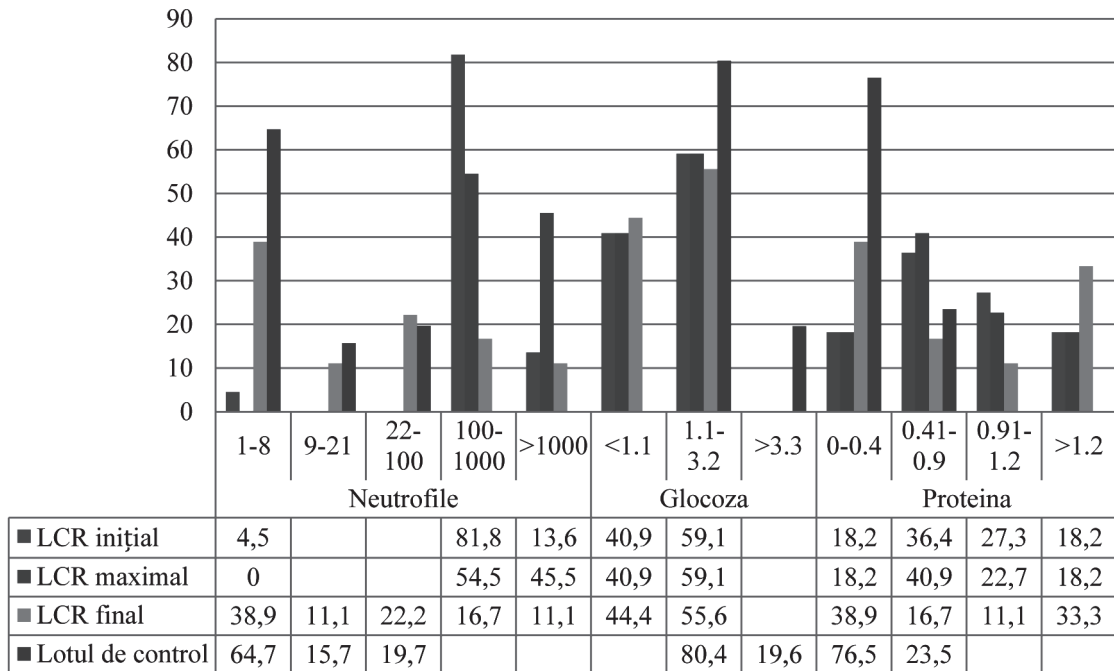


Fig. 3. Evoluția parametrilor LCR în loturile de studiu

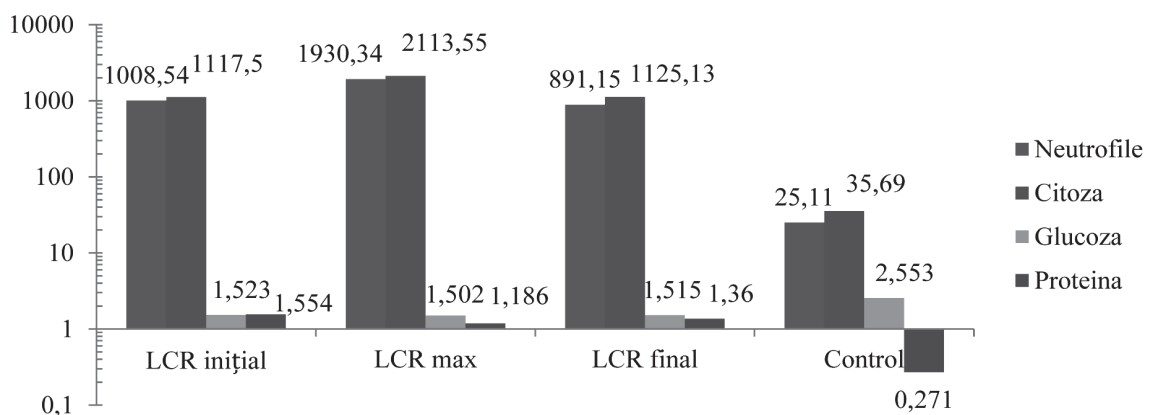


Fig. 4. Evoluția parametrilor LCR în lotul de studiu vs lotul de control

Rezultatele hemoculturii colectate în momentul suspexiei diagnosticului de meningită a evidențiat că în 59,1% cazuri (13 copii) în lotul I și 94,1% cazuri (48 de copii) în lotul II hemocultura a fost sterilă și

doar în 40,9% cazuri (9 copii) în lotul I de studiu vs 5,9% (3 copii) cazuri în lotul de control au fost determinate hemoculturi pozitive cu o diferență statistică ($p<0,00$).

Rezultatele culturilor sângelui și a lcr în loturile de studiu

Indicii		Lotul I de studiu (22 de copii)		Lotul II de control (51 de copii)		P
		nr	%	nr	%	
Hemocultura	sterilă	13	59,1	48	94,1	p<0,00
	pozitivă	9	40,9	3	5,9	
LCR inițial	sterilă	10	45,5	51	100	p<0,00
	pozitivă	12	54,5	0	0	
LCR final	sterilă	13	72,2	51	100	p<0,00
	pozitivă	5	27,8	0	0	

Tabelul 7

Structura bacteriologică a hemoculturii și lcr în lotul i de studiu

Agenții patogeni	Hemocultura		LCR inițial		LCR final	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%
<i>Ac. baumannii</i>	4	44,4	7	58,3	2	40
<i>S.epidermitis</i>	2	22,2				
<i>S. saprofiticus</i>	3	33,3				
<i>E. cloaca</i>			2	16,6	2	40
<i>Ps. aeruginosa</i>			1	8,3		
<i>E. coli</i>			1	8,3		
<i>Kl. pneumoniae</i>			1	8,3	1	20
Total	9	100	12	100	5	100

Studiul bacteriologic al LCR a determinat că în lotul I de studiu în 54,5% cazuri (12 copii) culturile au fost pozitive, dintre care în 25% cazuri (4 copii) au avut agent etiologic similar cu cel determinat în he-

mocultură (tab. 7). Examinarea bacteriologică a LCR final în lotul I de studiu a determinat că în 27,8% cazuri (5 copii) cultura pozitivă a persistat, 4 totodată din acești copii (80% cazuri) au decedat.

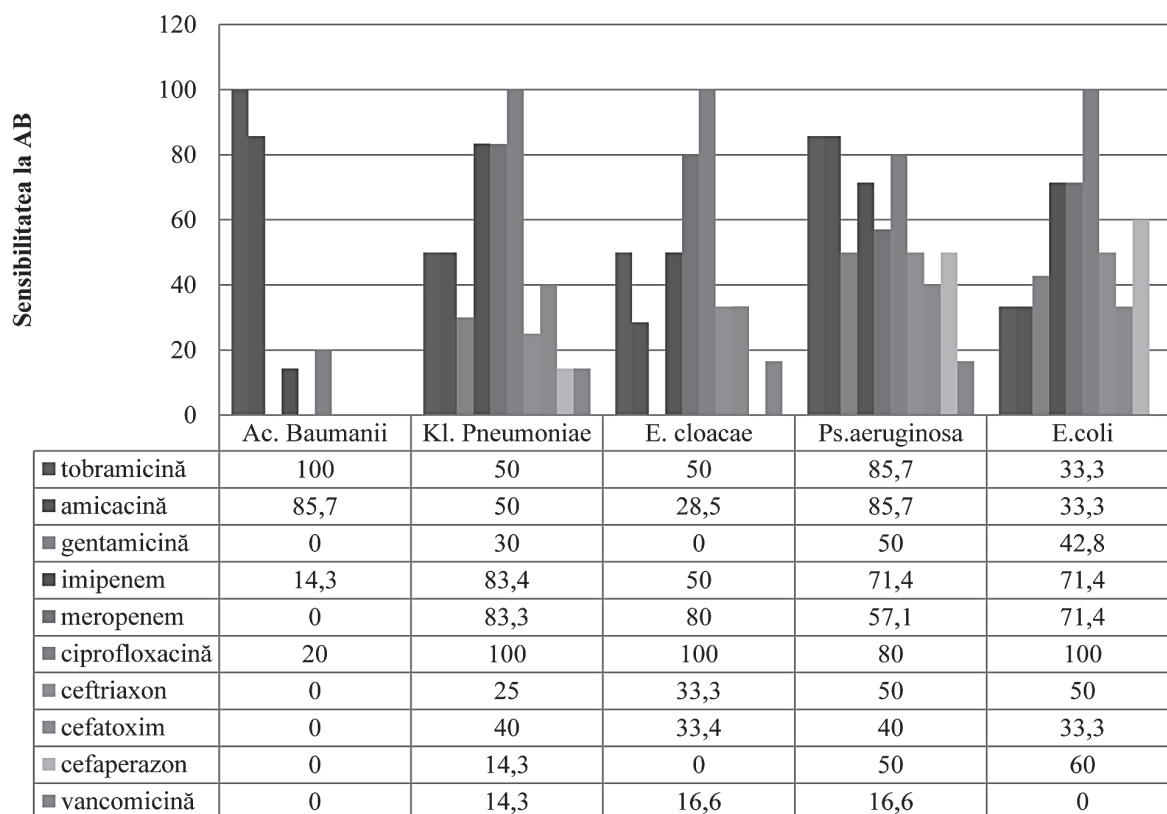


Fig. 5. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice în funcție de agentul patogen depistat în LCR

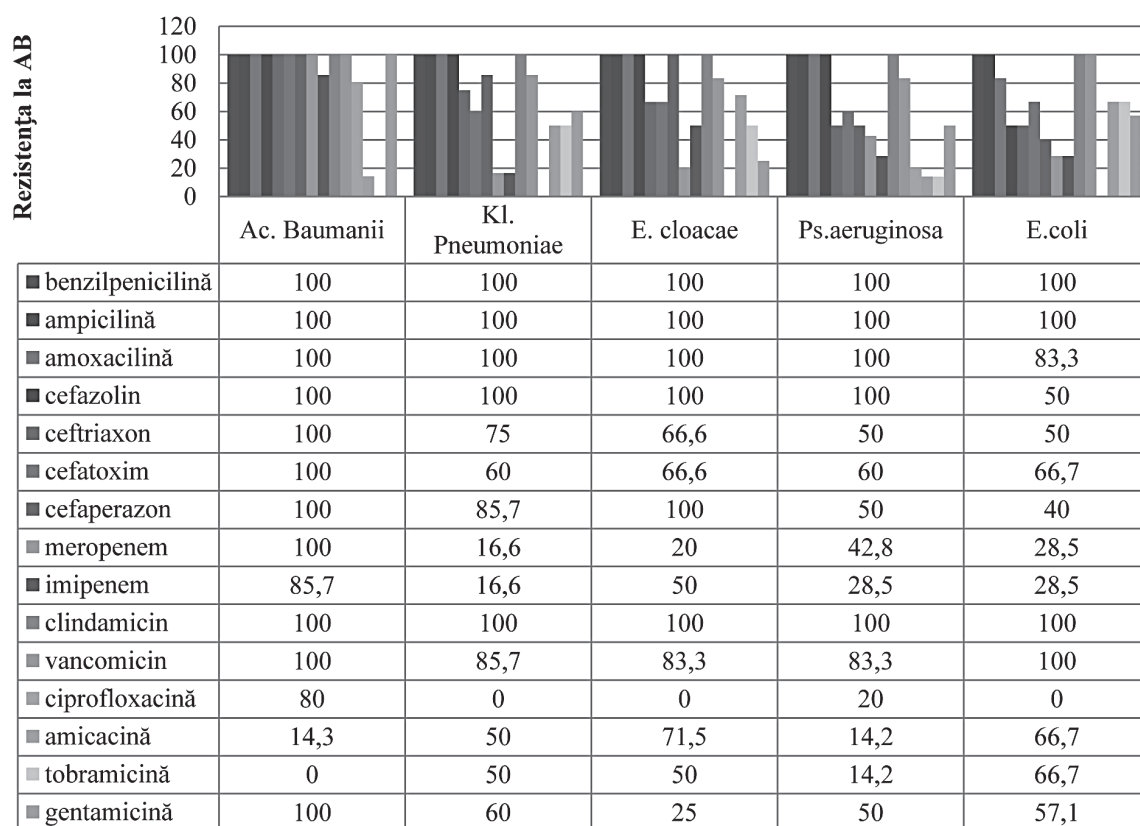


Fig. 6. Reprezentarea grafică a rezistenței la antibiotice în funcție de agentul patogen depistat în LCR

Structura bacteriologică a LCR a evidențiat că primul loc ca frecvență a revenit agentului etiologic al meningitelor *Ac. baumannii* – 58,3% cazuri (7 copii), care în 4 cazuri (57,1%), a fost determinat în hemocultură și a persistat în 28,5% cazuri (2 copii) în proba de LCR final (ambii copii au decedat -100%). Pe locul doi printre agenții cauzali ai meningitelor s-a situat *E. Cloacae* cu o incidență de 16,6% cazuri (2 copii), care a persistat în 100% cazuri (2 copii) în LCR final (ambii copii au decedat -100%). Pe locul trei în proporții similare câte 8,3% cazuri (câte1 copil) au fost depistați *Ps. aeruginosa*, *E. coli* și *Kl. pneumoniae*. Agentul patogen *Kl. pneumoniae* la fel a persistat în LCR final în 100% cazuri (1 copil) care în final s-a soldat cu decesul copilului.

Ac. baumannii prezintă o sensibilitate în 100% cazuri la tobramicină și în 85,7% cazuri la amikacină și o rezistență de 100 % la peniciline, cefalosporine, aminoglicozide anume gentamicină, carbapeneme și glicopeptide (vancomicină).

Kl. pneumoniae prezintă o sensibilitate de 100% cazuri la ciprofloxacină, de 83,4% la meropenem și imipenem și o rezistență de 60-100% la cefalosporine și în 85,7% cazuri la glicopeptide, rezistența la aminoglicozide (tobramicină și amikacină) prezintă 50%.

E. cloacă are o sensibilitate de 100% cazuri la ciprofloxacină, în 80% cazuri la meropenem cu o rezistență de 100% la peniciline, licozamide, de la 66,6% la 100% la cefalosporine. *Ps.aeruginosa* a prezentat

o sensibilitate de 85,7% la amikacină și tobramicină, în 80% la ciprofloxacină și de 71,4 % la imipenem cu o rezistență de 100% la peniciline, clindamicină, în 50-100% la cefalosporine și în 83,3% la vancomicină. *E.coli* a prezentat o sensibilitate de 100% la ciprofloxacină, de 71,4% la imipenem și meropenem și o rezistență de 100% la vancomicină și clindamicină, de 83,3% spre 100% la peniciline, în 50% - 66,7% cazuri la cefalosporine (fig. 5, 6).

Durata medie a terapiei antibacteriene în lotul de studiu a fost mai lungă comparativ cu lotul de control - 36,18 zile (+/-22,075 SD) comparativ cu 24,88 zile (+/-21,099 SD) ($p<0,05$), de asemenea și numărul de scheme de terapii antibacteriene utilizate în lotul de studiu a fost mai mare comparativ cu lotul de control 3,45(+/-1,299 SD) vs 2,49(+/-1,580 SD) ($p<0,05$).

La copiii decedați la care agentul patogen a persistat în LCR final (5 copii) antibioterapia indicată a coincis în 40% (2 copii) cazuri cu rezultatele sensibilității, în celelalte 60% cazuri (3 copii) agenții patogeni depistați *Ac. baumani* și *Kl. pneumoniae* au fost sensibili doar la tobramicină și amikacină, dar decesul la acești copii a survenit până la aflarea rezultatului antibiogrammei. Luând în considerare faptul că în culturile bacteriologice din lotul de studiu au fost depistate bacterii gram negative, terapia antibacteriană a avut o durată și un număr de scheme de tratament antibacterian mai mare în lotul de studiu comparativ cu lotul de control ($p<0,05$) (tab. 8).

Terapia antibacteriană utilizată în loturile de studiu

	Lotul I de studiu (22 de copii)	Lotul II de control (51 de copii)	p
Durata medie de tratament (zile)	36,18(+/-22,075 SD)	24,88(+/-21,099 SD)	X ² =-2,071, p<0,05
Nr de scheme de antibiotice	3,45(+/-1,299 SD)	2,49(+/-1,580 SD)	X ² =2,517, p<0,05

Tabelul 9

Complicațiile neurologice și tratamentele specifice

	Lotul I de studiu (22 de copii)	
	Nr .	%
Convulsii	11	50
Hidrocefalie	10	45,4
Ventriculomegalie	1	4,5
Ventriculită	11	50
•Drenaj extern	5	22,7
•Șunt ventriculoperitoneal	1	4,5
Fără complicații	8	36,3

În lotul copiilor care au realizat meningită bacteriană doar 8 copii (36,3%) nu au dezvoltat complicații neurologice specifice, ceilalți 14 copii (63,4%) au dezvoltat așa complicații cum sunt: convulsiile - 11 copii (50%), ventriculita – 11 copii (50%), hidrocefalia – 10 copii (45,4%). Din totalul de 10 copii care au realizat hidrocefalie, 5 copii au necesitat drenaj extern (50%) și 1 copil (10%) a necesitat șunt ventriculoperitoneal.

Discuții.

Diagnosticul de meningită este cel mai frecvent stabilit în timpul primei luni de viață, comparativ cu orice altă perioadă ulterioară, și este asociat cu o morbiditate și mortalitate ridicată [18]. Nou-născuții cu GMN prezintă un risc de 3 ori mai mare de a suporta meningită comparativ cu cei a caror greutate la naștere este mai mare de 2500 g. La nou-născuții cu GFMN riscul de a realiza meningită este între 10 și 17 ori mai mare [2-4]. Datele studiului nostru au evidențiat că incidența meningitei în rândul copiilor cu masa <2500 g a fost de 90% (20 de copii), dintre care în 50% cazuri (11 copii) în rândul copiilor cu GFMN, rezultat ce corespunde datelor literaturii de specialitate. Prematuritatea precum și masa mică la naștere sunt factori de risc pentru a realiza meningită, termenul de gestație mediu fiind de 31,68 s.g.(+/-3,61SD), fără diferență statistică cu lotul de control (p=0,329). [1] Durata de spitalizare în ambele loturi a fost practic identică – 45 zile (+/-28,362) în lotul I vs 39,41 zile (+/-25,527) în lotul II (p=4), deoarece patologiiile asociate meningitei, cum sunt prematuritatea, sepsisul, SDR, HIV, EUN sunt patologii care determină o durată lungă de spitalizare. Letalitatea a fost mai mare în rândul copiilor cu meningită, ea reprezentând 22,7% (p<0,05).

Semnele și simptomele precoce ale meningitei neonatale sunt foarte nespecifice și nu pot fi distinse de cele ale septicemiei și ale altor cauze noninfecțioase, cum ar fi asfizia la naștere, sindromul de detresă

respiratorie și hipoglicemie [5, 17, 19]. Rezultatele studiului nostru au determinat că cele mai specifice și precoce semne în meningita bacteriană a fost detresa respiratorie, întâlnită în 72,7% cazuri (16 copii), urmată de febră- în 50% (11copii) și bombarea fontanelei - 27,3% (6 copii) (p<0,05) [2]. Celelalte simptome depistate, la fel întâlnite în meningită, nu au fost reprezentative, deoarece ele sunt caracteristice și altor patologii comune prematurilor, cum sunt pneumonia (86,4% lotul I vs 66,7% cazuri în lotul II), SDR (77,2% lotul I vs 50,9% în lotul II) (p<0.05), sepsisul precoce (45,5 % în lotul I vs 15,7% cazuri în lotul II) (p<0.01), sepsisul tardiv (36,4 % în lotul I vs 21,6% cazuri în lotul II), HIV (40,9% cazuri vs 25,5% lotul II) (p<0,01), EUN (22,7% în lotul I vs 9,8% cazuri în lotul II).

Pentru a stabili/confirma diagnosticul de meningită este necesar un indice ridicat de suspiciune de a realiza meningita, care la rândul său este susținut de investigațiile de laborator. Din datele de laborator reprezentative pentru meningită, s-a determinat o tendință spre leucocitoză, numărul mediu de leucocite în lotul de studiu a fost 19,395(+/-12,603SD), comparativ cu lotul de control 13,920(+/-8,170 SD) (p < 0,05), ceilalți parametri caracteristici pentru infecție, cum este PCR > 12mg/l determinată în 40,9 % cazuri în lotul I vs 23,5% cazuri în lotul II (p=0,132); raportul I/T > 0,2 au fost aproximativ identici în ambele loturi-40,9% pentru lotul I vs 41,2% în lotul II (p=0.983); trombocitopenia înregistrată în 18,2% cazuri (4 copii) în lotul I vs 7,8% cazuri (4 copii) în lotul II (p=0.194) au avut o deviere neînsemnată, deoarece acești indici sunt comuni și altor patologii infecțioase (sepsis, pneumonie, EUN). În 68,6 % cazuri copii au menținut nivele normale ale glicemiei (p=0.632). Hiponatremia, semn caracteristic SIADH (secreției inadecvate a hormonului antidiuretic), a fost statistic diferită, în lotul de studiu s-a constatat în 31,8% cazuri (7copii) p<0,00, datele fiind similare cu cele din literatură.[3].

Caracteristicile de laborator ale LCR în cadrul meningitei bacteriene neonatale includ numărul crescut de leucocite, cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare, concentrația crescută a proteinelor, scăderea nivelului de glucoză și izolarea unui agent patogen de origine bacteriană [20]. Investigațiile citologice ale LCR erau similar altor studii [26] și au evidențiat o medie crescută a citozei, maxima fiind de 2113,55 cel/ml (+/-2367,630 SD) (p<0,00), pe contul neutrofilelor 1930,34 cel/ml (+/-2272,587 SD) (p<0,01), iar investigația biochimică a determinat:

un nivel jos al glucozei, media fiind de 1,502 mmol/l (+/-0,632 SD) în lotul I, comparativ cu lotul II unde nivelul glucozei a fost de 2,553 mmol/l (+/-1,260 SD) ($p < 0,00$), în 40,9% cazuri (9 copii) nivelul glucozei în LCR a fost sub 1,1 mmol/L. Concentrația medie maximă a proteinei în lotul de studiu a fost de 1.554 g/l (+/-2.878 SD) față de 0,271 g/l (+/-0,264 SD) în lotul de control ($p < 0,00$).

Suspiciunea de infecție bacteriană este de obicei confirmată de rezultatele pozitive ale culturilor de LCR sau sânge. Identificarea bacteriilor în LCR este considerată cea mai bună metodă pentru diagnosticarea meningitei bacteriene. Din moment ce culturile din sânge au fost raportate negativ de până la 50% din cazurile de meningită neonatală, examinarea bacteriologică a LCR este singura metodă de confirmare a unui diagnostic [21]. În studiul de față cultura LCR a fost pozitivă în 54,5% cazuri (12 copii) și hemocultura a fost pozitivă în 40,9% (9 copii), dintre care în doar 25% cazuri (4 copii) s-a depistat agent etiologic identic cu cel determinat în hemocultură. Aceste rezultate corespund datelor altor studii efectuate [9], care raportează un număr considerabil de nou-născuți care prezintă o cultură pozitivă a LCR și o hemocultură negativă [2]. Bacteriile identificate în culturile LCR au fost gram negative în 100% cazuri, similar studiilor raportate [7-9] cu o structură bacteriologică aproximativă datelor literaturii identificând incidența *Ac. baumannii* în 58,3% cazuri (7 copii), *E. cloacae* 16,6% cazuri (2 copii), *K. pneumoniae*, *E. coli* și *Ps. aeruginosa* câte 8,3% cazuri (câte 1 copil). Spectrul bacteriilor enumerate indică originea intraspitalicească a meningitei [22]. Persistența agentului bacterian în LCR prezintă un prognostic nefavorabil în ceea ce privește rata de supraviețuire.

Structura sensibilității și rezistenței la antibiotic a agenților patogeni depistați în LCR a indicat o sensibilitate diferită de 85,5-100% pentru antibioticele din grupa aminoglicozidelor (tobramicină, amikacină) și o rezistență de 100% la antibioticele din grupa penicilinelor, cefalosporinelor pentru *Ac. baumannii*, *E. cloacae* care a persistat în 100% cazuri în LCR final, a prezentat o sensibilitate de 100% față de antibioticele din grupa fluorochinolonelor, de 50-80% la carbapeneme, având o rezistență de 100% la peniciline, lincosamide și la cefalosporine de 50-100%. *Kl. pneumoniae* a prezentat o sensibilitate de 83% la carbapeneme și de 50% la aminoglicozide, fiind rezistentă în 100% cazuri la peniciline și variabil de la 50 la 100% la cefalosporine. *Ps. aeruginosa* a demonstrat o sensibilitate de 85,7% la aminoglicozide (amicacină și tobramicină), de 57,1-71,4% la carbapeneme, fiind rezistentă 100% la peniciline și variabil 50-100% la antibioticele din grupa cefalosporinelor. *E. coli* a manifestat o sensibilitate variată față de antibiotice, cea mai mare fiind de 100% pentru grupa fluorochinolonelor și de 71,4 % pentru carbapeneme. Aceste date confirmă

faptul că infecțiile nosocomiale prezintă o rezistență sporită față de antibiotice și, respectiv, un risc semnificativ pentru nou-născuții prematuri (9-11). Luând în considerare persistența de lungă durată a agentului patogen în LCR și rezistența înaltă la antibiotice, durata medie de tratament în lotul de studiu a fost mai mare, constituind 36,18 zile (+/-22,075 SD) vs 24,88 zile (+/-21,099 SD) în lotul de control ($p < 0,05$), la fel și numărul de scheme de terapie antibacterine în lotul de studiu a fost mai mare - 3,45 (+/-1,299 SD) în lotul I vs 2,49 (+/-1,580 SD) în lotul II ($p < 0,05$).

Meningita bacteriană a dezvoltat complicații în 63,4% cazuri, dintre care convulsii și ventriculite în 50% cazuri (11 copii) și hidrocefalia în 45,4% cazuri (10 copii), în 50% cazuri acești copii au necesitat drenaj extern.

Concluzii: meningita bacteriană neonatală rămâne a fi o patologie foarte gravă cu o incidență mai mare în rândul copiilor cu GFMN și cu un statut clinic și paraclinic sărac, comun și altor infecții bacteriene. Agenții cauzali ai meningitei au fost bacteriile gram negative, demonstrând originea intraspitalicească a lor. Agenții patogeni depistați inclusiv: *Ac. Baumannii*, *E. cloacae*, *Kl. pneumoniae* au prezentat o rezistență de 100 % la antibioticele din grupa penicilinelor (naturale și semisintetice) și o rezistență de 50-100% la cefalosporine și lincosamide. Bacteriile gram negative au prezentat o sensibilitate față de antibioticele din grupa aminoglicozidelor și fluorochinolonelor față de carbapeneme, ceea ce permite utilizarea acestora în terapia empirică. Meningita bacteriană la nou-născuți în 63,4% cazuri a dezvoltat complicații neurologice, acestea fiind cauza handicapului la copii.

Bibliografie:

1. Da Silva LP, Cavalheiro LG, Queirós F, Nova CV, Lucena R (2007) Prevalence of newborn bacterial meningitis and sepsis during the pregnancy period for public health care system participants in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 11:272-276.
2. Nel E. (2000) Neonatal meningitis: mortality, cerebrospinal fluid and microbiological findings. *J Trop Ped* 46: 237-238.
3. Gotoff SP (2000) Infections of the neonatal infant. In Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition. Philadelphia: WB Saunders. 538-552.
4. Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M, Dagan R (1997) A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 16: 768-773.
5. Klein JO, Marcy MS (1995) Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus, Newborn, and Infant*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders. 835-879.
6. Vergano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansombo C, Heath PT (2005) Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: 220-224.

7. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Chang HS, Huang CC (1997) Klebsiella meningitis in Taiwan: an overview. *Epidemiol Infect* 119: 135-142.
8. Jacobs R (1988) Cefotaxime treatment of gram negative enteric meningitis in infants and children. *Drugs* 3:185-189.
9. Heath PT, NikYusoff NK, Baker CY (2003) Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: 173-178.
10. Krebs Vera Lúcia Jornada, Gleise Aparecida Moraes Costa; Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight 2007;65(4-B):1149-1153
11. Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT. Gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1975; 59: 829–836.
12. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken Jr GH, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993;122: 15–21.
13. Sarman G, Moise AA, Edwards MS. Meningeal inflammation in neonatal Gram-negative bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 701–704
14. Sultan Kavuncuoğlu1, Semra Gürsoy1, Özden Türel1, Esin Yıldız Aldemir1, Emine Hoşaf2 Turkey Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis Original Articles Departments of Pediatrics1 and Microbiology, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul,
15. Krebs VLJ, Okay TS, Okay Y, Vaz FAC. Tumor necrosis factor-, interleukin-1 and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with bacterial meningitis. *Neonatal Intensive Care* 2005;18:51-55.
16. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-361.
17. Haque, K.H. Infection and immunity in the newborn. In, Campbell A.G.M., McIntosh N., eds. Forfar and Arneils' Textbook of Pediatrics, 5th edn. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1998: 273-282
18. Robertson N.R.C. Infection in the newborn. In: Robertson NRC, ed. Textbook of Neonatology, 2nd edn. Singapore, Churchill Livingstone, 1992: 943-1005
19. Klein, J.O. and Marcy, S.M. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J.S, Iglein J.O, eds: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders Company. 1995: 835-878
20. Feigin, R.D., McCracken, G.H. Jr, and Klein, J.O. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatric Infect. Dis. J.* 1992; 11:785-814.)
21. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ(2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 12671284
22. Airede, A.I. Neonatal bacterial meningitis in the middle belt of Nigeria. *Develop. Med. and Child Neurology.* 1993; 35:424-430.10. Shattuck, K.E., and Chonmaitree. T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a 15 year period. *Clin. Pediatr.* 1992; 31:130-136.
23. Aletayeb MH, Ahmad FS, Masood D. Eleven-year study of causes of neonatal bacterial meningitis in Ahvaz, Iran. *Pediatr Int.* 2010; 52 (3):463-6.)
24. Krebs Vera Lúcia Jornada, Gleise Aparecida Moraes Costa. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-B):1149-11531149
25. Reina J, Benedí VJ. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993;16:719-724
26. Feferbaum R, Vaz FAC, Krebs VLJ, Diniz EMA, Ramos SRTS, Manissadjian A. Meningite bacteriana no período neonatal: Evolução clínica e complicações em 109 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:72-79.
27. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK Jr (2008) Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol* 25: 421-426.
28. Mulholland K., Margolis P., Mason K. et al., Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study, *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 18, no. 10, pp. S17–S22, 1999
29. "Report of the National Neonatal Perinatal Database (National Neonatology Forum)," 2002-2003