

## **Haemophilus influenzae b-tüübi poolt põhjustatud meningiit lastel Eestis (1998–2002)**

Siiri Torm<sup>1</sup>, Kai Zilmer<sup>2</sup>, Krista Urbsoo<sup>3</sup>, Eda Tamm<sup>1</sup>, Margit Närska<sup>1</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik, <sup>2</sup>Lääne-Tallinna Keskaigla nakkuskeskus, <sup>3</sup>Tallinna Lastehaigla

### **Haemophilus influenzae b-tüüp, bakteriaalse meningiidi etioloogia lastel, Haemophilus influenzae b meningiidi epidemioloogia**

**Haemophilus influenzae b-serotüübi (Hib) poolt põhjustatud meningiit on invasiivne bakteriaalne infektsioon peamiselt alla 5aastastel lastel. Enne Hib-vaktsiini kasutuselevõttu oli haigestumus Hib-meningiiti Euroopas keskmiselt 23 juhtu 100 000 lapse kohta aastas. Hib-vaktsiin ei kuulu immuniseerimiskavasse Eestis. Töö eesmärgiks oli uurida Hib-meningiidi epidemioloogiat Eesti lastel aastatel 1998–2002. Hib oli peamine bakteriaalse meningiidi tekitaja alla 5aastastel lastel ning haigestumus Hib-meningiiti selles vanuserühmas oli 24 juhtu 100 000 lapse kohta aastas.**

*Haemophilus influenzae b*-serotüübi (Hib) põhjustatud meningiit on peamine bakteriaalse meningiidi tekitaja imikutel ja väikelastel riikides, kus pole kasutusel konjugeeritud Hib-vaktsiin (1, 2). Mikroobi polüsahhariidse kihnu järgi eristatakse kuut *H. influenzae* serotüüpi (a–f), millest b-serotüüp põhjustab üle 90% invasiivsetest *H. influenzae* infektsioonidest lastel (3). Hib-meningiit omakorda moodustab rohkem kui 50% kõikidest Hib poolt põhjustatud haigustest (pneumoonia, epiglottiit, tselluliit jt) (1). Riikides, kus lapsi ei vaktsineerita, koloniseerib Hib ninaneelu umbes 3–5% lastest. (4). Eestis aastatel 1999–2000 uuritud 396 tervest lasteaialapsest oli 5% koloniseeritud Hib poolt (5). Aastatel 1980–1989 I. Lutsari tehtud uurimus näitas, et bakteriaalsesse meningiiti haigestumus lastel oli 25,8 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, peamiseks tekitajaks oli *N. meningitidis* ning pooltel juhtudest jäi etioloogia ebaselgeks (6).

Selle **töö eesmärgiks** oli uurida Hib-meningiidi epidemioloogiat lastel Eestis aastatel 1998–2002.

#### **Uurimismaterjal ja -meetodid**

Retrospektiivses uuringus analüüsiti 5 aasta jooksul TÜ Kliinikumi lastekliinikus, Tallinna Lastehaiglas ja Lääne-Tallinna Keskaigla nakkuskeskuses bakteriaalse meningiidiga ravil viibinud patsientide

haiguslugusid. Nimetatud haiglad on kõrgema etapi raviaasutused, kuhu suunatakse ravile kõik bakteriaalse meningiidi või selle kahtlusega lapsed Eestis. Haigestumuskordaja arvutati vastavuses laste arvule Eestis (7). Haiguslugudest koguti järgmised andmed: isikuandmed, sugu, elukoht, vanus haigestumisel, haigestumise aeg, seisund saabumisel ja lahkumisel haiglast, liikvori- ja vereanalüüside tulemused, teiste erialade spetsialistide konsultatsioonide tulemused (neuroloog, kõrva-nina-kurguarst, radioloog) ning haigusloos fikseeritud haiguse lõpe. Bakteriaalse meningiidi ja meningoentsefaliidi diagnoos põhines standardsetel kliinilis-laboratoorsetel kriteeriumidel, etioloogiline diagnoos põhines liikvori või verekülvi positiivsel mikrobioloogilisel uuringul ja/või liikvori positiivsel lateksaglutinatsioonitestil bakteriaalsete antigeenide suhtes.

#### **Tulemused**

Ajavahemikul 1. jaanuarist 1998 kuni 31. detsembrini 2002 diagnoositi bakteriaalset meningiiti 118 lapsel (65 poisil ja 53 tüdrukul) vanuses 2 kuud kuni 14 aastat. Hib-meningiiti diagnoositi 61 lapsel (35 poisil ja 26 tüdrukul) ning see moodustas 52% kõikidest meningiidijuhtudest (vt tabel 1).

Alla 5aastastel lastel oli meningiidi tekitajaks Hib 62% (56 juhul 90st) juhtudest ja alla 1-

**Tabel 1. Bakteriaalse meningiidi tekitajad lastel 1998–2002 (n = 118)**

Tekitaja	Juhtude arv (%)
<i>H. influenzae</i>	61 (52)
<i>N. meningitidis</i>	16 (14)
<i>S. pneumoniae</i>	15 (13)
<i>L. monocytogenes</i>	3 (2)
Muud	4 (3)
<i>S. aureus</i>	
<i>S. pyogenes</i>	
GBS*	
<i>H. parainfluenzae</i>	
Täpsustamata tekitaja	19 (16)

\*GBS – B-grupi streptokokid.

aastastel lastel 70% (30 juhul 43st) juhtudest. Hib-meningiidiga laste keskmine vanus oli alla 5aastastel 13,7 kuud (95% CI: 11,2–16,1) ja alla üheaastastel 7,6 kuud (95% CI: 6,8–8,4). Üle 5aastastel lastel diagnoositi Hib-meningiiti ainult 5 juhul 28st bakteriaalse meningiidiga lapsest. 61-st Hib-meningiidiga lapsest olid 56 (92%) alla 5aastased ja 30 last (49%) alla üheaastased, neist 5 last (8%) olid 2 kuni 5 kuu vanuses ning 25 last (41%) 6 kuni 11 kuu vanuses. Poiste ja tüdrukute suhe oli 1 : 1,3.

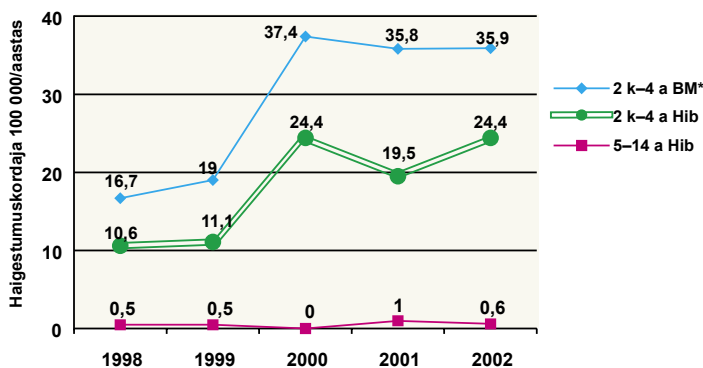
Hib-meningiidi haigusjuhtude arv ulatus 8 kuni 16 juhuni aastas. Aastate lõikes Hib-meningiidi osakaal kõigist bakteriaalse meningiidi juhtudest statistiliselt ei erinenud. Haigestumus Hib-meningiiti oli alla 5aastastel lastel 10,6 juhtu 100 000 lapse kohta 1998. aastal ning suurenes 24,4 juhuni

100 000 lapse kohta 2002. aastal (vt jn 1). Haigestumus oli kõige suurem alla üheaastaste laste hulgas (48/100 000) (vt jn 2).

Hib-meningiidi etioloogiline diagnoos kinnitati bakterioloogiliselt 40 lapsel (66%), kusjuures samal ajal tehtud lateksaglutinatsioonitest jäi Hib antigeeni suhtes negatiivseks vaid 3 juhul 34st. 21 lapsel (34%) selgus meningiidi tekitajana Hib liikvori lateksaglutinatsioonitestiga, neist 7 juhul teostatud liikvori- või vereklüv osutusid negatiivseks, ülejäänud lastel bakterioloogilist uuringut ei tehtud. Kõik isoleeritud *H. influenzae* b-tüved olid beetalaktamaas-negatiivsed. Nendest seitse tüve olid ampitsil liinresistentsed, mis osutab tõenäoliselt muude resistentsusmehhanismide olemasolule neil tüvedel. Isoleeritud *H. influenzae* tüvesid ei serotüüpiseeritud. On teada, et teised serotüübid (a, c, d, e, f) põhjustavad invasiivset infektsiooni vähem kui 1% juhtudest (3).

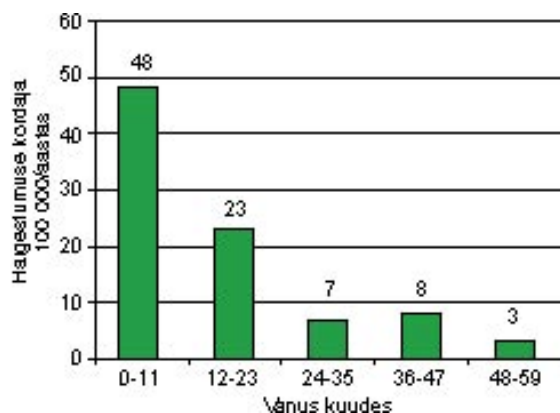
Hib meningiiti haigestumine sageses aprillis, mais ja oktoobris (vt jn 3).

Hib-meningiidiga lastest paranes jääknähtudeta 52 last (85%). 8 lapsel (13%) jäid neuroloogilised jääknähud: kuulmiskahjustus kujunes välja 4-l, krambid (epilepsia) 1-l, kraniaalnärvi kahjustus 1-l ja motoorikahäired 5 lapsel. Kolmel lapsel esines korraga 2 sündroomi. Üks lastest, 9kuune poiss, suri ajutüve pitsumise tõttu.

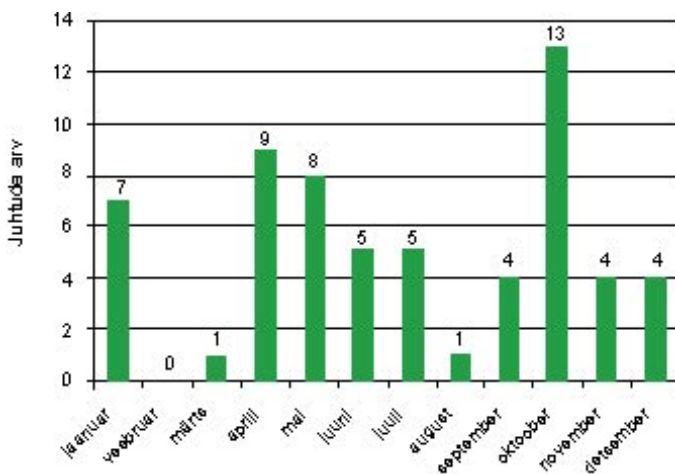


**Joonis 1. Haigestumus *H. influenzae* b meningiiti 100 000 lapse kohta aastas alla 5aastastel ja 5–14aastastel lastel Eestis aastatel 1998–2002.**

\*BM – bakteriaalne meningiit.



Joonis 2. Haigestumus *H. influenzae b* meningiiti 100 000 lapse kohta aastas eri vanuserühmades < 5-aastastel lastel 1998-2002.



Joonis 3. *H. influenzae b* meningiidi haigusjuhtude arv kuude lõikes 1998-2002.

## Arutelu

Meie uurimus näitas, et Eestis on Hib peamine bakteriaalse meningiidi tekitaja alla 5aastastel lastel. See on iseloomulik riikidele, kus lapsi ei vaktsineerita Hib vastu. Haigestumus 24,4 juhtu 100 000 lapse kohta aastas alla 5aastastel lastel oli sarnane haigestumusega Euroopas enne vaktsineerimisajastut, kui keskmine haigestumus nimetatud vanuserühmas oli 23 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, olles suurim Islandil 43/100 000 ja väiksem Kreekas 8/100 000 lapse kohta aastas.

Naaberriigis Soomes oli see näitaja 26/100 000 (1, 3, 8). Pärast immuniseerimist vähenes haigestumus Lääne-Euroopas alla 1 juhu 100 000 lapse kohta aastas alla 5aastastel lastel (1, 2). Meie andmetel oli Hib-meningiiti haigestumise vanuseline kõrgpunkt 6–11 kuu vanuses, mis on sarnane haigestumise vanuselise struktuuriga mujal Euroopas enne vaktsineerimise alustamist (3, 8). Võrreldes Soomega on meil haigestunute vanuseline struktuur mõnevõrra erinev: kui meil haigestus esimesel 6 elukuul 9% ja esimese eluaasta lõpuks 54% lastest,

siis Soomes olid vastavad näitajad 5% ja 35% (9). Võrreldes Euroopa riikidega esineb arengumaades suhteliselt rohkem haigusjuhtusid varases imikueas, näiteks Gambias moodustasid alla 6kuused lapsed 45% kõigist Hib-meningiidi juhtudest alla 5aastastel lastel enne vaksineerimise alustamist (3, 9). Haigestumuse vanuselise struktuuri alla 5aastastel lastel Eestis aitab selgitada joonis 2. Meie uurimuses moodustasid >5aastased lapsed vaid 8% kõigist Hib-meningiidiga lastest, Euroopas oli see näitaja 10% piires (8).

Võrreldes aastatega 1998–1999 diagnoositi Hib-meningiiti aastatel 2000–2002 kaks korda rohkem, seejuures vähenes ebaselge etioloogiaga haigusjuhtude arv. Tõenäoliselt oli siin tegemist pigem diagnostika paranemise kui haigestumuse tõelise suurenemisega.

Letaalselt lõppes haigus ühel juhul (1,6%). Enne vaksineerimisajastut oli arenenud riikides Hib-meningiiti suremus kuni 5% (Soomes 3,3%), arengumaades kuni 30% haigusjuhtudest (1, 3). Meie uurimuse andmetel paranes jääknähtudeta 85% lastest (95% CI: 74–93). Haiglast lahkudes

teostati audiomeetriline uuring vaid 5%-l lastest, neist kuulmiskahjustust diagnoositi 4 lapsel (7%). Suuremal osal meningiiti põdenutest hinnati kuulmisfunktsiooni vaid kliiniliselt, kuid see pole küllaldane kerge kuulmisvaeguse kindlakstegemisel. Seega ei saa me oma andmete põhjal teha täpseid järeldusi kuulmiskahjustuse kohta Hib-meningiidiga lastel.

## Kokkuvõte

*Haemophilus influenzae* b oli peamine bakteriaalne meningiidi tekitaja alla 5aastastel lastel. Haigestumus selles vanuserühmas oli 24,4 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, kusjuures suurim haigestumus, 48 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, oli alla 1-aastastel lastel. 54% lastest haigestus vanuses 2–11 kuud, 25% lastest vanuses 12–23 kuud ja 21% vanuses 24–59 kuud. Vanuses 5–14 aastat oli haigestumine harv. Meie uurimus näitas, et haigestumus Hib-meningiiti Eestis on sarnane Euroopa riikidega enne vaksineerimisajastu algust ning et lapsed Eestis vajavad vaksineerimist *H. influenzae* b-tüübi vastu juba esimesel elupoolaastal.

## Kirjandus

1. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21-st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Reviews* 2000;13:302–17.
2. Watt JP, Levine OS, Santosham M, eds. Global reduction of Hib disease: What are the next steps? Proceedings of the meeting; 2002 Sep 22–25; Scottsdale, Arizona. *J Pediatr* 2003;143:163–87.
3. Bijlmer HA. World-wide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis; industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine* 1991;9(Suppl June):5–9.
4. Joseph W. *Haemophilus influenzae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997. p.1019–24.
5. Naaber P, Tamm E, Pütsepp A, Kõljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Estonian children. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:675–7.
6. Lutsar I. Infections of the central nervous system in children (epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects, long term outcome). *Dissertationes Medicinæ Universitatis Tartuensis* 17, 1995; p. 19–24.
7. <http://www.stat.ee/index.aw/section=6552> ESA.
8. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(Suppl Sep):126–31.
9. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(Suppl Sep):95–111.

## Summary

### ***Haemophilus influenzae* type b meningitis in Estonian children 1988–2002**

Bacterial meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) is a serious invasive disease among children under 5 years of age. The incidence of Hib meningitis was 23/100 000 before the Hib vaccine became available in Europe. The Hib vaccine is not currently included in the immunization programme in Estonia. The aim of this

study was to evaluate the epidemiology of Hib meningitis in children in Estonia in 1998–2002. *Haemophilus influenzae* type b was the major cause of bacterial meningitis in children under 5 years of age with the incidence of the disease 24/100 000 in this age group.

Siiri.Torm@kliinikum.ee