

Neuroinfekcje a wybrane powikłania okresu noworodkowego u dzieci urodzonych przedwcześnie z ciąży pojedynczych i wielopłodowych

Meningitis and chosen complications of neonatal period in preterm neonates born to single or multiple pregnancies

Miedzińska Magdalena¹, Hnatyszyn Grażyna², Konefał Halina², Hernicka-Stawiarska Małgorzata¹, Modrzejewska Monika³, Kabacińska Anna⁴, Czeszyńska Maria Beata²

¹ Oddział Pediatrii Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, Polska

² Klinika Neonatologii PUM, Polska

³ Katedra i Klinika Okulistyki PUM, Polska

⁴ Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej PUM, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było określenie zależności między zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych a występowaniem powikłań okresu noworodkowego, takich jak: masywne krwawienia dokomorowe i do tkanki mózgowej, zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej, retinopatia wcześniacza 3°-5° i niedosłuch u noworodków urodzonych przedwcześnie, pochodzących z ciąży pojedynczych i wielopłodowych.

Materiał: Badaniem retrospektywnym objęto 460 noworodków urodzonych przedwcześnie z ciąży pojedynczych oraz 280 noworodków urodzonych przedwcześnie z ciąży wielopłodowych, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii PUM w latach: 2005 - 2008.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania: IVH III° i IV°, zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej, retinopatii wcześniaczej 3°-5° i niedosłuchu u noworodków z obu badanych grup. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznano u 35 (7,92%) noworodków pochodzących z ciąży pojedynczej oraz u 9 (3,25%) z ciąży wielopłodowej.

Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych było istotnie statystycznie największe u noworodków z masą ciała mniejszą niż 1000 g (OR 4,18) i urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży (OR = 5,07), bez względu na przynależność do grupy. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i takich powikłań okresu noworodkowego jak: masywne krwawienia do komór i tkanki mózgowej (OR-5,56), zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej (OR – 18,93) i retinopatia wcześniacza (7,45) zarówno u noworodków z ciąży pojedynczych jak i wielopłodowych. Nie wykazano wpływu neuroinfekcji na występowanie niedosłuchu.

Adres do korespondencji:

Grażyna Hnatyszyn
Klinika Neonatologii PAM w Szczecinie
Polska, 71-252 Police, ul. Siedlecka 2
tel./fax: 091 425 38 91
e-mail: g.hnatyszyn@op.pl

Otrzymano: 27.09.2011
Zaakceptowano do druku: 22.02.2012

Wnioski: Istnieje istotny związek między neuroinfekcją a występowaniem powikłań okresu noworodkowego, takich jak masywne krwawienia dokomorowe, zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej mózgu i retinopatia wcześniacza 3°-5°, prowadzących do zaburzeń w dalszym rozwoju przedwcześnie urodzonego dziecka. Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych przedwcześnie jest odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania ciąży.

Słowa kluczowe: **zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych / przedwcześnie urodzony / noworodek /**

Abstract

The aim of this study was to determine the relationship between meningitis and neonatal period of complications such as massive intraventricular hemorrhage and into brain tissue, hypoxic-ischemic white matter injury, retinopathy of prematurity 3-5° and deafness in infants born prematurely, from single and multiple pregnancies.

Material: The retrospective study covered 460 preterm infants born to single pregnancies and 280 infants born prematurely with multiple pregnancies, hospitalized in the Clinic of Neonatology PUM in the years: 2005–2008.

Results: There were no statistically significant differences between the frequency of occurrence: peri/intraventricular hemorrhages (IVH) III° and IV°, hypoxic-ischemic injury in white matter, retinopathy of prematurity 3-5° and hearing loss in newborns of both groups. Meningitis was diagnosed in 35 (7.92%) newborns from singleton pregnancy, and in 9 (3.25%) with a multiple pregnancy. It was found that the risk of meningitis was significantly greater in infants with body weight less than 1000 grams (OR 4.18), and born under 28 weeks of gestation (OR =5.07), regardless of group affiliation. We found a statistically significant correlation between the occurrence of meningitis and neonatal complications such as IVH III° and IV° (OR-5, 56), hypoxic-ischemic white matter injury (OR - 18.93) and retinopathy of prematurity (7.45) in newborns with both single and multiple pregnancies. There was no effect of meningitis on the incidence of hearing loss.

Conclusion: There exists a significant association between the occurrence of meningitis and some neonatal complications such as massive intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic changes in white matter of the brain and retinopathy of prematurity 3-5°, leading to disturbances in the further development of the prematurely born child. The incidence of meningitis in newborn infants is inversely proportional to the duration of pregnancy.

Key words: **newborn / meningitis / premature infants / intraventricular haemorrhages / white matter injury / retinopathy /**

Wstęp

Neuroinfekcje wiążą się z wysoką śmiertelnością noworodków oraz z zagrożeniem poważnymi konsekwencjami neurologicznymi w dalszym ich rozwoju [1].

Do czynników etiologicznych należą: bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki. U noworodków urodzonych przedwcześnie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych przeważnie związane jest z zakażeniem uogólnionym wywołanym bakteriami; w przypadku zakażeń wczesnych – przede wszystkim Gram (-) [2, 3].

Podstawą rozpoznania neuroinfekcji, również u noworodków urodzonych przedwcześnie, jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z jego oceną bakteriologiczną. Uzyskanie wzrostu bakterii patogennych upoważnia do rozpoznania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka, bez względu na pozostałe wyniki badań laboratoryjnych [4]. Jednakże brak wzrostu bakterii w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wyklucza neuroinfekcji, szczególnie jeśli nakłucie lędźwiowe wykonane było ze względu na stan ogólny dziecka z opóźnieniem, po kilku dniach antybiotykoterapii, a parametry ogólnego badania płynu mózgowo-rdzeniowego wskazują na proces zapalny.

Noworodki urodzone przedwcześnie są grupą dzieci szczególnie narażonych na występowanie zaburzeń rozwojowych,

w związku z możliwością wystąpienia takich poważnych powikłań okresu noworodkowego jak: masywne krwawienia dokomorowe (III° i IV°), zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej (w tym leukomalacja okołokomorowa), retinopatia wcześniacza, czy niedosłuch. Pochodzenie z ciąży wielopłodowej może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka nieprawidłowego rozwoju.

Cel pracy

Celem pracy było określenie zależności między zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych a występowaniem powikłań okresu noworodkowego takich jak: masywne krwawienia dokomorowe i do tkanki mózgowej, zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej, retinopatia wcześniacza 3°-5° i niedosłuch u noworodków urodzonych przedwcześnie, pochodzących z ciąży pojedynczych i wielopłodowych.

Materiał

Badaniami objęto 740 noworodków urodzonych przedwcześnie, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii PUM w latach: 2005-2008. Do badań zakwalifikowano dzieci urodzone pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży. Pacjentów podzielono na dwie grupy.

Grupę W stanowiło 460 noworodków urodzonych przedwcześnie, z ciąż pojedynczych; średni wiek ciążowy: 32,8 tyg, średnia masa urodzeniowa ciała: 2040g (zakres: 763–3 900g).

Grupę B stanowiło 280 noworodków urodzonych przedwcześnie, z ciąż wielopłodowych; dwanaścioro pochodziło z ciąż trojaczych, pozostałe z ciąż bliźniaczych. Średni wiek ciążowy w grupie B wynosił: 33,7 tyg, średnia masa urodzeniowa ciała: 2015g (zakres: 450–3 100g).

Metody

Badania miały charakter retrospektywny i oparte były o dane z następujących dokumentacji medycznych: z historii chorób noworodków z Kliniki Neonatologii PUM oraz z kart opieki ambulatoryjnej: Okulistycznej Poradni dla wcześniaków PUM oraz Poradni Diagnostyki i Leczenia Wad Słuchu.

Oceniono częstość występowania krwawień dokomorowych oraz zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej mózgu na podstawie wyników badań ultrasonograficznych i wykonanej u wybranych pacjentów tomografii rezonansu magnetycznego głowy.

Retinopatię wcześniaczą rozpoznawano na podstawie badania okulistycznego, wykonywanego w 4, 8, i 12. tygodniu życia za pomocą oftalmoskopii pośredniej i ultrasonografii gałek ocznych, przy czym u każdego pacjenta brano pod uwagę najwyższy rozpoznany stopień retinopatii.

Niedosłuch oceniany był przy pomocy otoemisji akustycznej. Niedosłuch rozpoznano tylko u tych pacjentów, u których został on potwierdzony w badaniu kontrolnym wykonanym w 1 roku życia.

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych neuroinfekcja była potwierdzona w oparciu o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Analiza statystyczna

Do obliczeń statystycznych zastosowano test chi-kwadrat i modele regresji logistycznej.

Wyniki regresji logistycznej opisano przez OR i 95% przedział ufności oraz prawdopodobieństwo p. W modelu tym p liczono testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera.

Za istotne statystycznie wyniki we wszystkich badanych testach uznano te, dla których $p < 0,05$. Obliczenia wykonano programem STATA 11.

Wyniki

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznano u 44 (5,9%) noworodków urodzonych przedwcześnie, w tym u 9(3,2%) z grupy B i 35 (7,9%) z grupy W. (Rycina 1).

Aż 91,6% omawianych dzieci (100% z grupy B i 97% z grupy W) pochodziło z ciąż powikłanych, przy czym w połowie przypadków ciąża powikłana była infekcją wewnątrzmaciczną. U ponad 80% noworodków urodzonych przedwcześnie (88% z grupy B i 82% z grupy W) neuroinfekcja wystąpiła w trakcie infekcji uogólnionej.

Średni wiek ciążowy wcześniaków z rozpoznaniem zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowym był istotnie statystycznie niższy niż tych, u których neuroinfekcji nie rozpoznano. Dotyczyło to zarówno pacjentów z grupy B (średni wiek ciążowy: 30,1 tyg.), jak i pacjentów z grupy W (średni wiek ciążowy: 31, 5 tyg.), dla obu badanych grup $p < 0,001$.

Również średnia masa urodzeniowa ciała wcześniaków z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych była istotnie statystycznie niższa niż noworodków, u których go nie rozpoznano; w grupie B wynosiła: 1240g, w grupie W: 1720g, poziom istotności odpowiednio wynosił: $p < 0,0001$ i $p < 0,01$. Dane dotyczące średniego wieku ciążowego oraz średniej masy urodzeniowej ciała pacjentów z rozpoznaną neuroinfekcją przedstawiono na rycinie 2a i b.

W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie z ciąż pojedynczych zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występowało istotnie statystycznie częściej (7,9%) niż u urodzonych z ciąż wielopłodowych (3,2%), $p < 0,05$. (Rycina 1).

Zbadano ryzyko występowania neuroinfekcji w zależności od masy urodzeniowej ciała i wieku ciążowego. Uwzględniono następujące zakresy masy ciała: poniżej 1000g, pomiędzy 1000g a 1490g, powyżej 1500g oraz następujące przedziały wieku ciążowego: 25-27 tyg, 28-31 tyg oraz 32-36 tyg. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych było istotnie statystycznie największe u noworodków z masą ciała mniejszą niż 1000 g (OR 4,18) i urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży (OR=5,07), bez względu na przynależność do grupy B lub W. (Tabela Ia i b).

Porównując noworodki z grupy B i W, i uwzględniając przedziały wieku ciążowego, występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych było nadal częstsze u wcześniaków z ciąż pojedynczych, jednak nie istotnie statystycznie. (Tabela 1b).

Zmiany niedotlenieniowo-niedokrwienne istoty białej mózgu rozpoznano odpowiednio u 4 (1,55%) wcześniaków z grupy B i 6 (1,53%) z grupy W, przy czym u dwojga pacjentów występowały dwa typy zmian: leukomalacja oraz zawał żyłny okołokomorowy. Rodzaj i częstość występowania zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej mózgu przedstawia tabela II.

Masywne krwawienia dokomorowe: III° i IV° wystąpiły u 16 (5,82%) noworodków z grupy B i 30 (6,52%) z grupy W.

Retinopatia $\geq 3^\circ$ była rozpoznana u odpowiednio: 10 (3,88%) i 24 (6,12%) noworodków z grupy B i W. Niedosłuch wystąpił tylko u 3 noworodków urodzonych przedwcześnie.

Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obecnością wyżej wymienionych powikłań okresu noworodkowego w obu badanych grupach. (Tabela III).

W tabeli IVa i b przedstawiono częstość oraz ryzyko występowania wyżej wymienionych powikłań okresu noworodkowego u tych pacjentów z grupy B i z grupy W, u których rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej, masywnych krwawień dokomorowych oraz retinopatii wcześniaczej u noworodków z neuroinfekcją, bez względu na przynależność do grupy B lub W. (Tabela IVa).

Przebycie neuroinfekcji u pacjentów z obu badanych grup najbardziej zwiększało ryzyko występowania zmian w istocie białej (OR=18,93), następnie ryzyko retinopatii (OR=7,45), w dalszej kolejności ryzyko masywnych krwawień dokomorowych (OR=5,56). Wprawdzie w przedstawionym materiale u wcześniaków pochodzących z ciąż pojedynczych zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zwiększało również ryzyko niedosłuchu, jednak nie istotnie statystycznie (mała liczba przypadków). (Tabela IVb).

Miedzińska M, et al.

Tabela Ia. Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u wcześniaków pochodzących z ciąży pojedynczych (W) i z ciąży wielopłodowych (B) w zależności od wieku ciążowego i masy urodzeniowej ciała.

grupa	Częstość występowania neuroinfekcji			p
	Czas trwania ciąży [tyg]			
	32-36	28-31	<28	
B	3 [1,25%]	4 [13,79%]	2 [28,57%]	0,00000
W	18 [5,59%]	11 [13,10%]	6 [16,67%]	0,00976
Grupa	Masa ciała urodzeniowa [g]			p
	≥1500	1490-1000	<1000	
	B	2 [0,84%]	6 [18,75%]	
W	20 [6,10%]	8 [11,11%]	7 [17,07%]	0,02739

Tabela Ib. Ryzyko występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w zależności od wieku ciążowego noworodka i masy urodzeniowej ciała przy uwzględnieniu pochodzenia z ciąży pojedynczej (W) lub wielopłodowej (B).

Zmienna Zależna	Ryzyko występowania neuroinfekcji				p
	Czynniki ryzyka	OR	[95% CI]		
	Grupa W vs grupa B	1,98	0,92	4,27	0,081
Czas trwania ciąży [tyg]	28-31 vs 32-36	3,58	1,77	7,24	0,000
	<28 vs 32-36	5,07	2,07	12,42	0,000
	Grupa W vs grupa B	2,11	0,98	4,53	0,056
Masa ciała urodzeniowa [g]	1490-1000 vs ≥1500	3,60	1,77	7,32	0,000
	<1000 vs ≥1500	4,18	1,73	10,11	0,002

Tabela II. Rodzaj i częstość występowania zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej u noworodków z ciąży pojedynczych (W) i ciąży wielopłodowych (B).

Rodzaj zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych	grupa B [n=258]	grupa W [n=393]	p	razem [n=651]
Zawał żyliny okołokomorowy	2 (0,78%)	2 (0,51%)	ns	4
Leukomalacja okołokomorowa	2 (0,78%)	3 (0,76%)	ns	5
Martwica wielotorbielowata mózgu	1 (0,39%)	1 (0,25%)	ns	2
DEHSI*	0 (0,00%)	1 (0,25%)	ns	1
razem	5 (1,55%)	7 (1,53%)	ns	12

*rozlane bezjamiste uszkodzenie istoty białej mózgu

Tabela III. Wybrane powikłania okresu noworodkowego u noworodków z ciąży pojedynczych (W) i ciąży wielopłodowych (B).

Rodzaj powikłania	Grupa B*	Grupa W	OR*	[95% CI]	p	
IVH** III° i IV°	16 [5,82%]	30 [6,52%]	1,13	0,60	2,11	ns
Zmiany # w istocie białej	4 [1,55%]	6 [1,53%]	0,98	0,28	3,52	ns
Retinopatia 3°-5°	10 [3,88%]	24 [6,12%]	1,62	0,76	3,44	ns
Niedosłuch	0 [0,00%]	3 [0,91%]	3,16	0,82	166,76	ns

* Grupa referencyjną były noworodki z grupy B; ** - krwawienie około/dokomorowe; # - zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie

Tab. IVa. Częstość występowania wybranych powikłań okresu noworodkowego w zależności od rozpoznania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Rodzaj patologii	Badana grupa	Noworodki bez neuroinfekcji	Noworodki z neuroinfekcją	p
IVH III° i IV°	B	10 [3,79%]	4 [44,44%]	0,00000
	W	23 [5,65%]	6 [17,14%]	0,00842
Zmiany n-n istoty białej	B	1 [0,40%]	3 [37,50%]	0,00000
	W	4 [1,11%]	2 [6,06%]	0,02646
ROP* ≥3°	B	6 [2,40%]	4 [50,00%]	0,00000
	W	18 [5,01%]	6 [18,18%]	0,00253
Niedosłuch	B	0 [0,00%]	0 [0,00%]	1,00000
	W	2 [0,66%]	1 [3,57%]	0,12077

* retinopatia

Neuroinfekcje a wybrane powikłania okresu noworodkowego u dzieci urodzonych przedwcześnie...

Tabela IVb. Ryzyko występowania wybranych powikłań okresu noworodkowego w zależności od rozpoznania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Rodzaj patologii	Czynnik ryzyka: neuroinfekcja			p
	Odds Ratio	[95% Conf Interval]		
IVH III° i IV°	5,56	2,51	12,33	0,000
Zmiany n-n istoty białej	18,93	4,96	72,22	0,000
ROP ≥3°	7,45	3,24	17,15	0,000
Niedosłuch	5,56	0,49	63,27	0,167

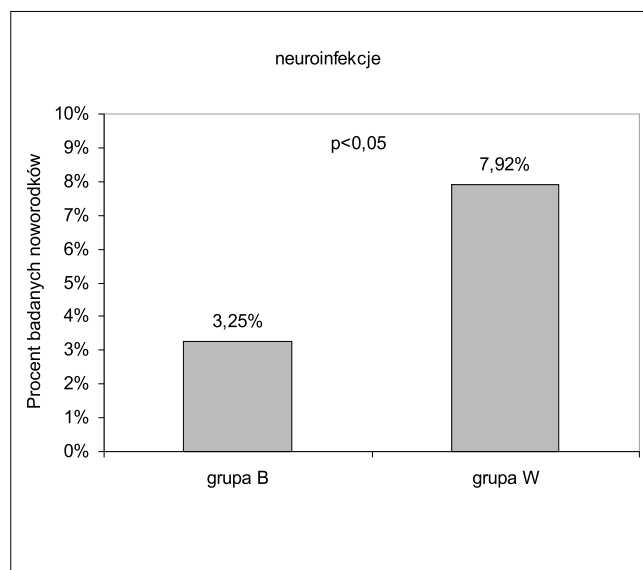
Tabela 5. Wyniki analizy wieloczynnikowej (regresja logistyczna).

Patologia	Czynniki ryzyka	OR	[95% CI]	p	
Zmiany n-n istoty białej	Grupa W vs grupa B	0,34	0,07	1,67	0,183
	neuroinfekcja	4,40	1,00	19,38	0,050
	Hbd* <32 vs 32-36 tyg	61,22	15,78	2660,91	0,000
Zmiany n-n istoty białej	Grupa W vs grupa B	0,59	0,15	2,32	0,449
	neuroinfekcja	6,73	1,66	27,30	0,008
	Masa ur. <1500g vs ≥1500 g	15,82	3,00	83,48	0,001
IVH III° i IV°	Grupa W vs grupa B	0,66	0,31	1,38	0,271
	neuroinfekcja	2,76	1,14	6,67	0,024
	Hbd* <32 vs 32-36 tyg	19,69	8,63	44,97	0,000
IVH III° i IV°	Grupa W vs grupa B	0,74	0,36	1,54	0,423
	neuroinfekcja	3,00	1,24	7,25	0,015
	Masa ur. <1500g vs ≥1500 g	16,27	7,39	35,79	0,000
ROP ≥3°	Grupa W vs grupa B	0,77	0,32	1,84	0,555
	neuroinfekcja	2,80	1,09	7,21	0,033
	Hbd* <32 vs 32-36 tyg	25,16	10,08	62,83	0,000
ROP ≥3°	Grupa W vs grupa B	1,09	0,48	2,50	0,836
	neuroinfekcja	3,31	1,31	8,36	0,011
	Masa ur. <1500g vs ≥1500 g	14,00	6,25	31,39	0,000

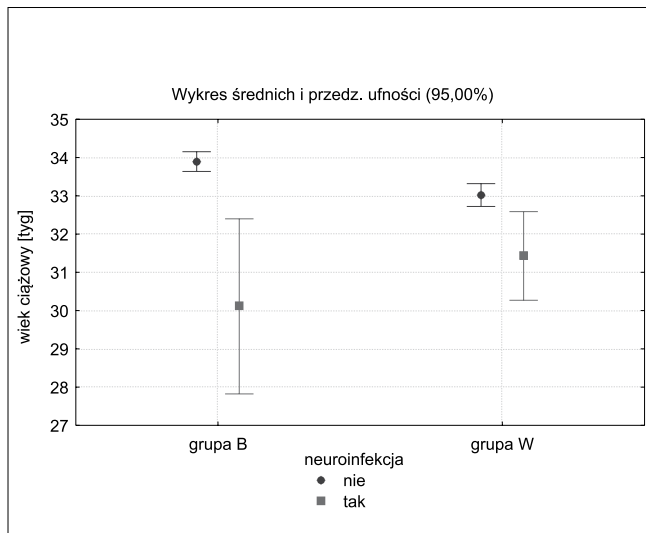
*czas trwania ciąży

Ze względu na fakt, że wśród przebadanych wcześniaków z neuroinfekcją dominowały noworodki z bardzo małą masą urodzeniową ciała, urodzone przed 32 tyg. ciąży, postanowiono sprawdzić, co obiektywnie miało największy wpływ na występowanie u nich: masywnych krwawień dokomorowych, zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych istoty białej oraz retinopatii wcześniaczej. Zastosowano analizę wieloczynnikową, aby sprawdzić, od czego bardziej zależało pojawienie się danej patologii: od neuroinfekcji, niskiego wieku ciążowego, małej masy urodzeniowej ciała czy od faktu pochodzenia dziecka z ciąży pojedynczej lub wielopłodowej. (Tabela V).

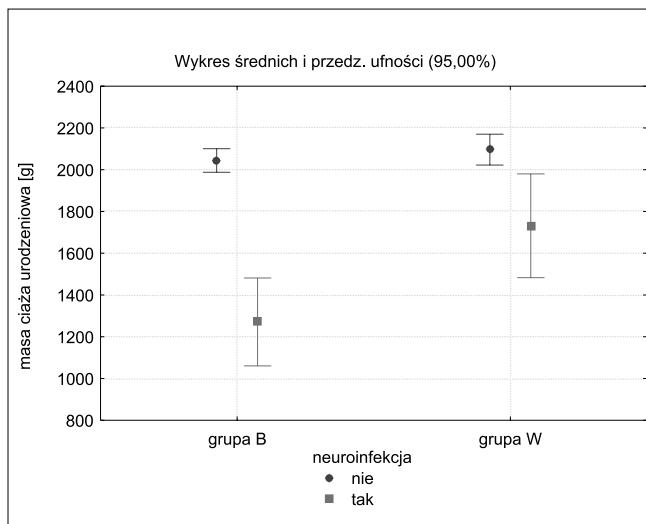
Analiza wieloczynnikowa wykazała, że największe ryzyko pojawienia się zarówno zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych w istocie białej, jak masywnych krwawień dokomorowych oraz retinopatii u wcześniaków z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych związane było przede wszystkim z niskim wiekiem ciążowym i z małą masą urodzeniową ciała dziecka, jednak neuroinfekcja kilkakrotnie zwiększała ryzyko wystąpienia każdej z omawianych patologii. Pochodzenie noworodka z ciąży bliźniaczej nie zwiększało ryzyka analizowanych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym ani też retinopatii wcześniaczej.



Rycina 1. Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych przedwcześnie z ciąż pojedynczych (W) i wielopłodowych (B).



Rycina 2A. Średni wiek ciążowy wcześniaków z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, pochodzących z ciąż pojedynczych (W) i wielopłodowych (B).



Rycina 2B. Średnia masa urodzeniowa ciała wcześniaków z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, pochodzących z ciąż pojedynczych (W) i wielopłodowych (B).

Dyskusja

Rozpoznanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych przedwcześnie bywa trudne, ze względu na znikome objawy kliniczne, i na fakt, że przeważnie pojawia się ono w przebiegu trwającego już zakażenia uogólnionego [3, 5, 6]. Ponadto w pewnych przypadkach, ze względu na ciężki stan ogólny noworodka lub małopłytkowość, punkcja lędźwiowa bywa przejściowo odraczana, co dodatkowo utrudnia i opóźnia prawidłowe rozpoznanie [5, 7].

W przedstawionym materiale zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznano u 5,9% noworodków urodzonych przedwcześnie, w tym u 3,2% pochodzących z ciąż wielopłodowych i u 7,9% z ciąż pojedynczych. Istotnie statystycznie częstsze występowanie neuroinfekcji w grupie urodzonych z ciąż pojedynczych w porównaniu do pochodzących z ciąż wielopłod-

owych naszym zdaniem łączy się przede wszystkim z faktem, że średni wiek ciążowy noworodków z grupy B (33,7 tyg.) był wyższy niż u noworodków z grupy W (32,8 tyg.) a ryzyko występowania neuroinfekcji wzrastało odwrotnie proporcjonalnie do czasu trwania ciąży.

W prezentowanej pracy aż 91,6% omawianych noworodków urodzonych przedwcześnie pochodziło z ciąż powikłanych, przy czym w ponad 50% przez infekcję wewnątrzmaciczną.

U ponad 80% wcześniaków zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wystąpiło w trakcie infekcji uogólnionej. Nasze wyniki są zbliżone do wyników innych autorów. Wąsek-Buko i wsp. opisali grupę 40 noworodków urodzonych przedwcześnie, z rozpoznaniem ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [8]. U wszystkich chorych noworodków wykazali obecność perinatalnych czynników ryzyka, a u 75% badanych neuroinfekcja występowała w przebiegu posocznicy. Stoll i wsp. badaniami objęli 6093 noworodków z ELBW. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych opisali u 193 (3%) badanych, w tym w przebiegu sepsy u 136 (70% noworodków z neuroinfekcją) [1].

W przedstawionej przez nas pracy średni wiek ciążowy wcześniaków z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowym był istotnie statystycznie niższy niż tych, u których neuroinfekcji nie rozpoznano. Ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych było istotnie statystycznie największe u noworodków z masą ciała <1000g (OR 4,18) i urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży (OR=5,07). Nasze wyniki są zbieżne z obserwacjami innych autorów wskazujących, że częstość neuroinfekcji u noworodków urodzonych przedwcześnie, podobnie jak ogólna ilość zakażeń, wzrasta odwrotnie proporcjonalnie do wieku płodowego i masy urodzeniowej ciała [1, 3, 9].

Neuroinfekcje są poważnym powikłaniem okresu noworodkowego i są obarczone ryzykiem zgonu lub pojawienia się poważnych zaburzeń neurorozwojowych.

Louis i wsp. porównywali wyniki dwóch badań kohortowych, dotyczących dzieci urodzonych w Anglii i Walii w latach 1985-7 oraz w latach 1996-7, które przeżyły w okresie noworodkowym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Autorzy wykazali, że chociaż na przestrzeni lat śmiertelność zmniejszyła się z 22% do 6,6%, to ciężkie zaburzenia neurologiczne utrzymywały się na zbliżonym poziomie: 25,5% i 23,5% [10].

Stoll i wsp. w grupie 6093 wcześniaków z ELBW stwierdzili występowanie mózgowego porażenia dziecięcego u 19% dzieci, które przeżyły w okresie noworodkowym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, i u 8% wcześniaków bez rozpoznanej infekcji. Zaburzenia widzenia występowały u 16% noworodków urodzonych przedwcześnie z rozpoznaniem zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Niedosłuch występował u 2% wcześniaków, które przeżyły zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, częściej niż w grupie kontrolnej, jednak nie istotnie statystycznie. Ryzyko niedosłuchu wzrastało w przypadku zakażenia o etiologii Gram (-), prawdopodobnie w związku z terapią aminoglikozydami [1]. Ci sami autorzy wykazali istotnie statystycznie częstsze występowanie masywnych krwawień dokomorowych oraz leukomalacji okołokomorowej u noworodków z ELBW, które przeżyły zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w porównaniu do noworodków bez zakażeń; częstość występowania leukomalacji wynosiła odpowiednio 8% i 3%, a częstość występowania IVH III° i IV° odpowiednio 30% i 10% [1].

Również w naszej pracy wykazaliśmy istotnie statystycznie częstsze występowanie masywnych krwawień dokomorowych, zmian istoty białej a także retinopatii wcześniaczej u noworodków urodzonych przedwcześnie z przebyłym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Przebycie neuroinfekcji u pacjentów z obu badanych grup najbardziej zwiększało ryzyko występowania zmian w istocie białej (OR=18,93), następnie ryzyko retinopatii wcześniaczej (OR=7,45), w dalszej kolejności ryzyko masywnych krwawień dokomorowych (OR=5,56). Wprawdzie w przedstawionym materiale w grupie przedwcześnie urodzonych noworodków pochodzących z ciąży pojedynczych zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zwiększyło również ryzyko niedosłuchu, jednak nie było ono istotne statystycznie (mała liczba przypadków).

Szczególny związek pomiędzy zakażeniem a uszkodzeniem mózgu pod postacią leukoencefalopatii u noworodków urodzonych przedwcześnie został opisany wiele lat temu [11]. W 2008 roku Glass i wsp. opisali związek pomiędzy postępującym uszkodzeniem istoty białej mózgu u wcześniaków z VLBW, a nawracającymi epizodami infekcji [12]. Badania na zwierzętach wykazujące związek pomiędzy działaniem cytokin prozapalnych, hipotensją a uszkodzeniem istoty białej zostały potwierdzone między innymi przez Ellisona i wsp, którzy wykazali podwyższony poziom cytokin prozapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym u wcześniaków z rozpoznanymi zmianami w istocie białej mózgu potwierdzonymi badaniem MRI głowy [13].

Najnowsze badania wskazują na udział tych substancji w powstaniu aktywnych i ciężkich postaci retinopatii wcześniaczej z obecnością „choroby plus”. Wśród nich udokumentowaną rolę przypisuje się następującym cytokinom: IL-6, IL-17, IL-18, TNF α , TGF- β , CRP jak też neurotrofinom mózgowym BDNF i NT4 [14].

Krwawienia dokomorowe noworodków mogą być jednym z czynników ułatwiających przedostanie się bakterii z krwi do ośrodkowego układu nerwowego stanowiąc czynnik zwiększający ryzyko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Jednakże towarzyszące neuroinfekcji pogarszanie się stanu ogólnego dziecka, narastanie zaburzeń oddechowo-kръżeniowych, hipoksemii, zaburzeń regulacji przepływu mózgowego oraz zaburzenia krzepnięcia sprzyjają nasilaniu się stopnia krwawienia do komór. Ponadto same patogeny i ich produkty stymulują syntezę prozapalnych cytokin, które nie tylko działają neurotoksycznie na istotę białą mózgu ale też pogłębiają zaburzenia krążenia mózgowego i sprzyjają uszkodzeniu naczyń krwionośnych [1, 7].

U noworodków urodzonych przedwcześnie częstość występowania masywnych krwawień dokomorowych, zmian w istocie białej oraz retinopatii wcześniaczej jest odwrotnie proporcjonalna do ich wieku płodowego i dotyczy głównie urodzonych z bardzo małą masą urodzeniową ciała. Podobna zależność dotyczy neuroinfekcji, które sprzyjają wyżej wymienionym powikłaniom okresu noworodkowego. Dlatego zapobieganie i szybsze wykrywanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w tej grupie noworodków zwiększa nie tylko ich przeżycie ale istotnie poprawia rokowanie co do dalszego rozwoju.

Wnioski

1. Istnieje istotny związek między neuroinfekcją a występowaniem powikłań okresu noworodkowego, takich jak masywne krwawienia dokomorowe, zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie istoty białej mózgu i retinopatia wcześniacza 3^o-5^o, prowadzących do zaburzeń w dalszym rozwoju przedwcześnie urodzonego dziecka. Dotyczy to zarówno noworodków pochodzących z ciąży pojedynczych jak i wielopłodowych.
2. Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych przedwcześnie jest odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania ciąży.

Piśmiennictwo

1. Stoll B, Hansen N, Adams-Chapman I, [et al.]. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004, 292, 2357-2365.
2. Kaufman D, Zanelli S, Sanchez P. Neonatal Meningitis: Current Treatment Options. In: *Neurology. Neonatology Questions and Controversies*. Ed. Perlmutter J. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, 210-230.
3. Palazzi D, Klein J, Baker C. Bacterial sepsis and Meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Eds. Remington J, Klein J, Wilson C. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, 247-295.
4. Garges H, Moody M, Cotten C, [et al.]. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006, 117, 1094-1132.
5. Stoll J, Hansen N, Fanaroff A, [et al.]. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004, 113m 1181-1186.
6. Bojdo A. Sepsa i bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka. *Klin Pediatr*. 2008, 16, 219-334.
7. Alistar G. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka w nowym tysiącleciu. *Pediatra po Dyplomie*. 2004, 3, 75-83.
8. Wąsek-Bujko M, Behrendt J, Królak-Olejnik B, [i wsp.]. Etiologia i przebieg kliniczny ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych przedwcześnie. *Postępy Neonatologii*. 2007, 2, 134-138.
9. Makhoul I, Sujov P, Smolking T, [et al.]. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristic of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics*. 2002, 109, 34-39.
10. de Louvois J, Halket S, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: sequelae at 5 years of age. *Eur J Pediatr*. 2005, 164, 730-734.
11. Leviton A, Gilles F. An epidemiologic study of perinatal telencephalic leukoencephalopathy in an autopsy population. *J Neurol Sci*. 1973, 18, 53-66.
12. Glass H, Bonifacio S, Chau V, [et al.]. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008, 122, 299-305.
13. Ellison V, Mocatta T, Winterbourn C, [et al.]. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res*. 2005, 57, 282-286.
14. Sood B, Madan A, Saha S, [et al.]. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010, 67, 394-400.