

Ocena zależności między liczbą jądrzastych krwinek czerwonych w krwi obwodowej a infekcją wrodzoną u noworodków

Evaluation of the relationship between circulating nucleated red blood cells count and inborn infection in neonates

Krajewski Paweł¹, Welfel Ewa¹, Kalinka Jarosław², Pokrzywnicka Małgorzata¹, Kwiatkowska Maria¹

¹ Klinika Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Pracownia Medycznych i Środowiskowych Zagrożeń Ciąży Kliniki Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Streszczenie

Cel pracy: Ocena korelacji między podwyższoną liczbą jądrzastych krwinek czerwonych (nucleated red blood cells - nRBC) w krwi obwodowej w pierwszych 12 godzinach życia, a infekcją wrodzoną u noworodków.

Materiał i metody: Badaniem retrospektywnym objęto 306 noworodków donoszonych i wcześniaków urodzonych w Klinice Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa w Łodzi w latach 2002-2007, u których stwierdzano jądrzaste krwinki czerwone w krwi obwodowej w pierwszych 12 godzinach życia. Dwie kategorie erytroblastów – wartość prawidłową i podwyższoną przyporządkowano statystycznie testem Manna-Whitney'a oraz testem chi-kwadrat do dwóch kategorii klinicznych – obecności infekcji i braku zakażenia. Wartość $p < 0,05$ wyznaczała istotność statystyczną.

Wyniki: Wśród 306 noworodków (100%) było 127 donoszonych (41,5%) oraz 179 wcześniaków (58,5%). Średnia liczba erytroblastów w krwi obwodowej dla całej badanej populacji wyniosła 40,15. Stwierdzono trzykrotnie wyższą średnią liczbę nRBC u noworodków z infekcją wrodzoną (52,56%) w porównaniu do średniej u noworodków zdrowych (16,71%) – ($p=0,00001$). Infekcję wrodzoną obserwowano u znacznej większości noworodków z podwyższoną wartością nRBC – u 86,4%, tylko u 13,6% nie było zakażenia.

W przypadkach normy erytroblastów zakażenie wrodzone i jego brak stwierdzono u około 50% badanych (50,83% vs 49,17%). Wzrost nRBC w przypadkach wrodzonej infekcji dotyczył wyższego odsetka wcześniaków niż noworodków donoszonych, podobnie jak i wyższego odsetka noworodków z niższą oceną w skali Apgar niż urodzonych w stanie dobrym.

Adres do korespondencji:

Jarosław Kalinka
Klinika Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa. 94 - 029 Łódź, ul. Wileńska 37.
Adres e-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl

Otrzymano: 30.09.2007
Zaakceptowano do druku: 15.12.2007

Krajewski P, et al.

- Wnioski:** 1. Stwierdzono pozytywną zależność między podwyższoną wartością erytroblastów we wczesnym okresie pourodzeniowym a zakażeniem wrodzonym u noworodków.
2. Podwyższona wartość jądrzastych krwinek czerwonych może być pomocniczym, wczesnym wskaźnikiem zakażenia wrodzonego u noworodków.
3. Wcześniactwo i niedotlenienie okołoporodowe sprzyjają wzrostowi obwodowych jądrzastych krwinek czerwonych w przypadkach wrodzonej infekcji.

Słowa kluczowe: **jądrzaste krwinki czerwone / infekcja wrodzona / noworodek /**

Abstract

Objectives: to determine the relationship between the initial nucleated red blood cells (nRBC) count during the first 12 hours after birth and inborn infection in neonates.

Materials and methods: The retrospective study comprised of 306 neonates born in the Department of Perinatology of the I Chair of Gynaecology and Obstetrics in Łódź, Poland, in the years 2002-2007, among whom the nucleated red blood cells count were calculated within the first 12 hours after birth. Two categories of nRBC count: the normal and the elevated value, were statistically elaborated by a Mann-Whitney test and a chi-square test with two clinical outcome categories: the presence and the absence of inborn infection in the analyzed neonates. Statistical significance was indicated by p value lower than 0,05.

Results: Among 306 newborns, there were 127 mature neonates (41.5%) and 179 prematures (58.5%). The mean of the initial nRBC count in the analyzed newborn population was 40,15. The mean of the nRBC count in the infected neonates was three times higher (52.56) than the mean of the nRBC count in newborns without inborn infection (16.76) - ($p=0.00001$). Inborn neonatal infection concerned a vast majority of cases with an elevated value of the nRBC count (86.4%), but in 13.6%, inborn infection was not observed. Among the cases with a normal nRBC count, the presence and the absence of inborn infection was diagnosed in about 50% of the analyzed babies (50.83% vs 49.17%). The elevated value of the nRBC count in infected neonates concerned mainly premature babies, rather than mature neonates, and similarly in neonates with a lower Apgar score than in babies born in good condition.

Conclusions: 1. The positive association between elevated initial nucleated red blood cells count after birth and inborn infection in newborns has been revealed.

2. An elevated nucleated red blood cells count may be an auxiliary, early indicator for inborn infection in neonates.
3. Prematurity and perinatal asphyxia favour the elevation of a nucleated red blood cells count in cases with inborn infection.

Key words: **erythroblasts / newborn / infection / association**

Wstęp

Erytroblasty czyli jądrzaste krwinki czerwone (*nucleated red blood cells* – nRBC), są niedojrzałymi formami erytrocytów, których obecność w krwi obwodowej noworodka zależy od stanu względnej, fizjologicznie uwarunkowanej hipoksemii w okresie prenatalnym. Pod wpływem erytropoetyny krwinki te produkowane są i magazynowane w szpiku płodu.

W przypadkach przewlekłego niedotlenienia płodu przekraczającego fizjologiczną normę, uruchomiony zostaje mechanizm kompensacyjny i w celu wyrównania głodu tlenowego wzrasta tworzenie i uwalnianie erytroblastów, które są prekursorami erytrocytów. Zwiększone wartości nRBC w krwi noworodków obserwowane są w przypadkach: wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu [1, 2, 3, 4], palenia czynnego i biernego papierosów przez matkę w czasie ciąży [5, 6], choroby hemolitycznej [7], cukrzycy matczynej [8] oraz w przypadkach zapalenia owodni [9, 10].

Wartość nRBC u zdrowych noworodków wynosi około 500/mm³ tj. około 0,1% krwinek czerwonych.

W praktyce laboratoryjnej liczba jądrzastych krwinek czerwonych określana jest we wzorze odsetkowym krwinek białych jako bezwzględna liczba przypadająca na 100 komórek. Za normę nRBC u noworodków donoszonych przyjmuje się liczbę do 10 erytroblastów na 100 krwinek białych, u noworodków niedonoszonych – do 20 erytroblastów na 100 krwinek białych [11, 12].

Cel pracy

Celem naszej pracy była weryfikacja zależności między wartością liczbową jądrzastych krwinek czerwonych w morfologii krwi obwodowej noworodków w pierwszych 12 godzinach życia a wrodzoną infekcją, w aspekcie wartości diagnostycznej erytroblastów dla wewnątrzmacicznego zakażenia noworodków.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto te noworodki, urodzone w Klinice Perinatologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa w Łodzi w okresie od 01.01.2002 roku do 31.12.2007

Ocena zależności między liczbą jądrzastych krwinek czerwonych w krwi obwodowej...

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji noworodków.

	Noworodki bez infekcji (n = 106)	Noworodki z infekcją (n = 200)	p
Liczba wcześniaków w całej grupie – n (%)	37 (34,91%)	142 (71,00%)	0,0001
Liczba noworodków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu – n (%)	21 (19,81%)	44 (22,00%)	0,6562
Wiek ciążowy (tygodnie) – średnia (odchylenie standardowe)	36,90 (±3,40)	33,71 (±4,43)	0,0001
Masa urodzeniowa (gramy) – średnia (odchylenie standardowe)	2721,05 (±801,01)	2025,6 (±956,88)	0,0001
Apgar po 1 min. (punkty) – średnia (odchylenie standardowe)	7,60 (±2,15)	5,75 (±2,36)	0,0001

roku, u których w pierwszym badaniu krwi obwodowej stwierdzano jądrzaste krwinki czerwone.

Za kryterium czasowe analizowanych badań morfologicznych przyjęto pierwsze 12 godzin po urodzeniu. Takich noworodków w wyżej wymienionym okresie było 306. Wśród tych noworodków było 127 donoszonych oraz 179 wcześniaków.

Całą grupę badaną podzielono według dwóch kategorii. Jedną kategorię stanowił podział ze względu na wartości jądrzastych krwinek czerwonych w morfologii krwi obwodowej, druga kategoria wynikała z obecności lub braku wewnątrzmacicznego zakażenia. Za normę dla ogółu badanych przyjęto prawidłową wartość nRBC przynależną wcześniakom, to jest ≤ 20 erytroblastów/100komórek białych.

Zakażenie wrodzone definiowano jako infekcję stwierdzoną w pierwszych 48 godzinach życia noworodka. Proces zapalny rozpoznawano na podstawie tak infekcyjnych objawów klinicznych u noworodka, jak i badania radiologicznego oraz laboratoryjnych wskaźników infekcji. Najczęstszą manifestacją kliniczną wrodzonego zakażenia było zapalenie płuc.

Według wartości liczby erytroblastów przyjęto klasyfikację na dwie grupy: jedną – z wartością podwyższoną ponad przyjętą normę i drugą – z prawidłową wartością nRBC. Noworodki objęte badaniem podzielono na grupę noworodków z infekcją wrodzoną oraz grupę noworodków bez infekcji.

Dwie kategorie jądrzastych krwinek czerwonych – wartości prawidłowe i wartości podwyższone przyporządkowano poprzez opracowanie statystyczne do dwu kategorii klinicznych – obecności infekcji wewnątrzmacicznej i braku zakażenia wewnątrzmacicznego.

Przeanalizowano także relacje dwóch przedziałów wartości erytroblastów i infekcji u noworodków donoszonych i wcześniaków oraz u noworodków z niższą i wyższą oceną w skali Apgar.

Do weryfikacji hipotez o różnicy wartości erytroblastów wykorzystano test Manna-Whitney'a będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta oraz test chi-kwadrat przy przyjętym poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

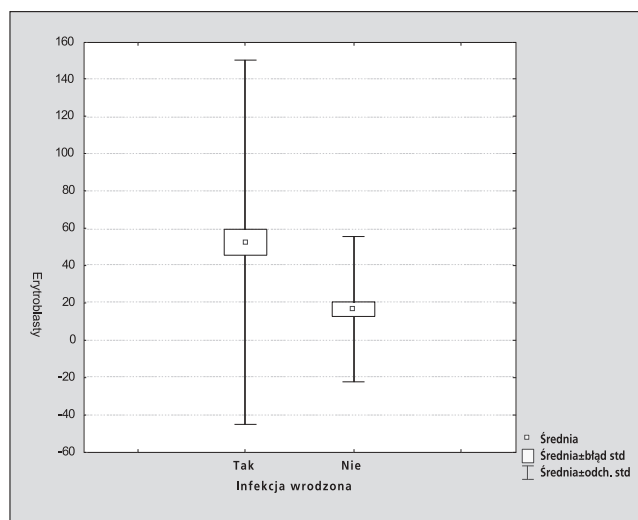
Wśród 306 analizowanych noworodków (100%) było 127 donoszonych, które stanowiły 41,5% oraz 179 wcześniaków, które stanowiły 58,5% grupy. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu dotyczyło 65 noworodków – 21,4% ogółu badanych. Średni wiek ciążowy wynosił 34,82 tygodnia ($\pm 4,37$), średnia urodzeniowa masa ciała 2265,03 gramy ($\pm 963,53$), a średnia ocena testem Apgar 6,39 ($\pm 2,45$).

Podwyższone wartości jądrzastych krwinek czerwonych w morfologii krwi obwodowej stwierdzono u 125 pacjentów (41%). Prawidłowe wartości erytroblastów stwierdzono u 181 noworodków (59%). Zakażenie wewnątrzmaciczne zdiagnozowano u 200 noworodków (65%). Noworodki bez zakażenia w liczbie 106 stanowiły mniejszość analizowanej grupy (35%).

Charakterystykę noworodków z zakażeniem wrodzonym i noworodków bez infekcji przedstawia tabela I.

Wśród noworodków z infekcją odsetek wcześniactwa był dwukrotnie wyższy niż wśród noworodków zdrowych. Obie podgrupy różniły się statystycznie istotnie pod względem średniego wieku ciążowego, średniej urodzeniowej masy ciała i średniej oceny testem Apgar. Nie stwierdzono różnicy w zakresie częstości wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu.

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą średnią nRBC u noworodków z infekcją w porównaniu do średniej u noworodków bez zakażenia, ($p = 0,00001$). Zależności te przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Średnia wartość erytroblastów w krwi obwodowej wśród noworodków z infekcją wrodzoną i wśród noworodków bez infekcji.

- Średnia wartość erytroblastów na 100 krwinek białych u noworodków z infekcją wrodzoną – 52,56. (odch. stand. 97,9).
- Średnia wartość erytroblastów na 100 krwinek białych u noworodków bez infekcji wrodzonej – 16,71. (odch. stand. 38,9).
- Istotność statystyczna różnicy wartości średnich $p = 0,00001$.

Tabela II. Zależność między dwiema kategoriami wartości jądrzastych krwinek czerwonych a infekcją wrodzoną i brakiem infekcji u noworodków.

Jądrzaste krwinki czerwone	Infekcja wrodzona n (%)	Brak infekcji n (%)	Suma n (%)
W normie	92 (50,83 %)	89 (49,17%)	181 (100%)
Ponad normę	108 (86,40 %)*	17 (13,60%)*	125 (100%)
Suma (n)	200	106	306

* p = 0,00001

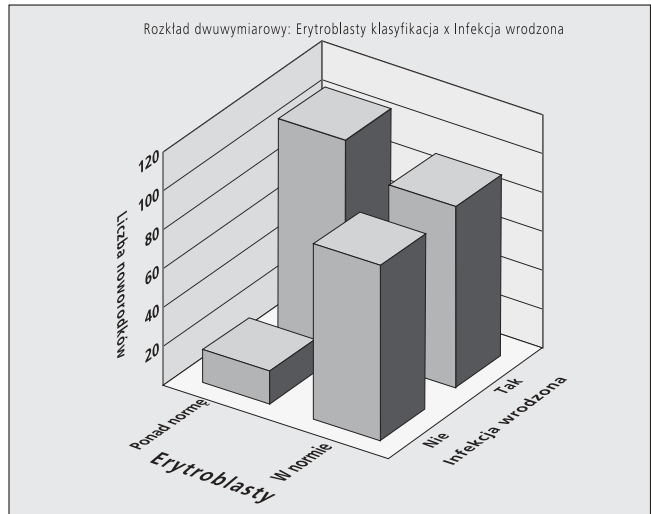
Do zbadania zależności między dwiema kategoriami erytroblastów – w normie i ponad normę a dwiema kategoriami klinicznymi noworodków – stanem z infekcją wrodzoną i stanem bez infekcji wykorzystano test niezależności chi-kwadrat. Stwierdzono istotny statystycznie związek między podwyższoną liczbą jądrzastych krwinek czerwonych a występowaniem wrodzonego zakażenia (p=0,00001).

Infekcja wrodzona noworodka dotyczyła znacznej większości przypadków z podwyższoną wartością nRBC – 86,4%, tylko u 13,6% nie było zakażenia. W przypadkach normy erytroblastów zakażenie wrodzone stwierdzono u ponad 50% analizowanych noworodków (50,83%), a u 49,17% infekcji nie zdiagnozowano. Zależności te przedstawione są w tabeli II oraz na rycinie 2.

Tabela III ukazuje różnice wartości odsetkowych w przypadkach normy i wzrostu erytroblastów oraz w grupie z infekcją wrodzoną i w grupie bez zakażenia, tak u wcześniaków jak i noworodków donoszonych.

Wśród noworodków z infekcją wrodzoną podwyższona wartość erytroblastów stwierdzana była u 46,5% wcześniaków i tylko u 7,5% noworodków donoszonych; różnica jest statystycznie istotna (p=0,0052).

Podobnie wśród noworodków bez zakażenia - zwiększoną wartość nRBC obserwowano u większego odsetka wcześniaków (11,32%) niż donoszonych (4,72%). Różnica jest statystycznie istotna (p=0,0016).



Rycina 2. Rozkład dwóch kategorii wartości erytroblastów oraz obecności infekcji i braku infekcji u noworodków.

W tabeli IV przedstawiono wartości odsetkowe w przypadkach normy i wzrostu nRBC oraz infekcji wrodzonej i braku infekcji w dwu grupach noworodków różniących się oceną testem Apgar. Wśród noworodków z niedotlenieniem (Apgar <6) podwyższoną wartość erytroblastów obserwowano u większości noworodków, u których występowało wrodzone zakażenie (55,15%), natomiast u noworodków bez infekcji - wzrost nRBC dotyczył tylko 6,62%. Różnica jest statystycznie istotna (p=0,0079). U dzieci ocenionych według Apgar na 7 – 10 punktów wzrost erytroblastów dotyczył 19,4% z wrodzonym zakażeniem, a w przypadkach bez infekcji – 4,71%. Różnica jest statystycznie istotna (p=0,0001).

Średnie wartości pH dla ogółu noworodków z wrodzonym zakażeniem były nieznacznie niższe od średnich wartości pH dla noworodków bez zakażenia i wynosiły odpowiednio: z tętnicy pępowinowej – 7,24 vs 7,26 (p = 0,44), z żyły pępowinowej – 7,30 vs 7,32 (p=0,63).

Tabela III. Wartości jądrzastych krwinek czerwonych u noworodków z infekcją wrodzoną i bez wrodzonej infekcji w przypadkach wcześniaków i noworodków donoszonych.

Wartości erytroblastów	Noworodki z infekcją wrodzoną N = 200 (100%)		Istotność statystyczna (p)	Noworodki bez infekcji wrodzonej N = 106 (100%)		Istotność statystyczna (p)
	Wcześniaki n = 142	Donoszone noworodki n = 58		Wcześniaki n = 37	Donoszone noworodki n = 69	
Norma: ≤ 20/100 kom	n	49	0,7322	n	25	0,0030
	%	24,50%		%	23,58%	
Ponad normę: > 20/100 kom	n	93	0,0052	n	12	0,0016
	%	46,50%		%	11,32%	

Ocena zależności między liczbą jądrzastych krwinek czerwonych w krwi obwodowej...

Tabela IV. Wartości jądrzastych krwinek czerwonych wśród noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym (Apgar <6) i urodzonych w stanie dobrym (Apgar 7-10) oraz z infekcją wrodzoną i brakiem infekcji.

Wartości erytroblastów	Noworodki oceniane testem Apgar ≤ 6 pkt N = 136 (100%)			Istotność statystyczna (p)	Noworodki oceniane testem Apgar 7 - 10 pkt N = 170 (100%)			Istotność statystyczna (p)
		z infekcją wrodzoną	bez infekcji wrodzonej			z infekcją wrodzoną	bez infekcji wrodzonej	
Norma: $\leq 20/100$ kom	n	40	12	0,1632	n	52	77	0,1129
	%	29,41%	8,82%		%	30,59%	45,29%	
Ponad normę: $> 20/100$ kom	n	75	9	0,0079	n	33	8	0,0001
	%	55,15%	6,62%		%	19,41%	4,71%	

Dyskusja

W piśmiennictwie coraz częściej zwraca się także uwagę na problemy kliniczne, które w okresie perinatalnym sprzyjają wzrostowi liczby nRBC u noworodków [3, 4, 9, 13].

Według Baschata i wsp. utrzymywanie się podwyższonych wartości erytroblastów w kolejnych badaniach krwi u noworodków hipotroficznym zależało od występujących u nich chorób: zespołu zaburzeń oddechowych, dysplazji oskrzelowo-płucnej, krwawienia śródczaszkowego, martwiczego zapalenia jelita czy niewydolności krążenia [3]. Według opracowania nowojorskich klinicystów, wzrost nRBC u noworodków obserwowany był w wielu zaburzeniach klinicznych, między innymi w zespole zaburzeń oddechowych, posocznicy, martwiczym zapaleniu jelit, hiperbilirubinemii i krwawieniach dokomorowych [4].

W naszych badaniach stwierdziliśmy istotny związek między podwyższeniem wartości nRBC ponad normę a występowaniem infekcji wrodzonej, która jest jednym z ważniejszych problemów klinicznych w okresie neonatalnym. Potwierdziła to 3-krotnie wyższa średnia liczba erytroblastów u noworodków z zakażeniem wrodzonym niż średnia nRBC u dzieci bez infekcji.

Na problem infekcji wrodzonej i liczby jądrzastych krwinek czerwonych zwrócili uwagę Mandel i wsp. [9]. Badali oni liczbę jądrzastych krwinek czerwonych w pierwszej godzinie życia u noworodków w przypadkach przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (*premature rupture of membranes* - PROM) powyżej 24 godzin przed urodzeniem i w grupie kontrolnej [9]. Autorzy stwierdzili ponad istotną, trzykrotnie wyższą absolutną liczbę nRBC w przypadkach PROM niż w kontrolach [9]. PROM ściśle wiązał się z ryzykiem zapalenia błon płodowych, a przez to także z infekcją płodu i noworodka.

Zapalenie błon płodowych i infekcja płodu wydają się być czynnikami wiodącymi do wyrównawczej erytropoezy [9,10]

lub stanem współistniejącym z niedotlenieniem płodu, które może się zdarzyć w przypadkach PROM na skutek oddzielenia łożyska, ucisku lub wypadnięcia pępowiny [9].

Salafia i wsp. stwierdzili, na podstawie obserwacji porodów przedwczesnych <32 tygodnia ciąży, iż w przypadkach ostrej wstępującej infekcji, po urodzeniu zwiększa się wartość jądrzastych krwinek czerwonych w krwi obwodowej noworodka [13]. Wzrost nRBC korelował z matczynymi i noworodkowymi wykładnikami infekcji oraz łożyskowymi markerami zapalenia [13]. W doniesieniu wyżej wymienionych autorów przyczyną wzrostu nRBC w przypadkach ostrego zapalenia są zmiany naciekowe i destrukcyjne naczyń kosmków łożyska oraz uszkodzenia śródbłonna naczyń zależne od wykrępania i nacieków zapalnych, co skutkuje zaburzeniami transportu tlenu i hipoksją płodu. [13]. Autorzy sugerują, że wzrost nRBC może zależeć od odpowiedzi organizmu płodu na stan zapalny środowiska wewnątrzmacicznego, a niedotlenienie zależy bezpośrednio od większej konsumpcji tkankowej tlenu i zwiększonego metabolizmu płodu w przypadku infekcji [13].

Z kolei Leikin i wsp. wykazali wzrost jądrzastych krwinek czerwonych w przypadkach zapalenia błon płodowych i łożyska, stwierdzanych tylko badaniem histologicznym, bez obecności klinicznych objawów infekcji u noworodka [10].

Obserwacje Szwajcowskiej i wsp. potwierdzają związek jądrzastych krwinek czerwonych z infekcją wewnątrzmaciczną noworodków, a podwyższona liczba erytroblastów, zdaniem autorów, może być pomocna w diagnostyce wrodzonego zakażenia [14].

Rao i wsp. przeprowadzając analizę porównawczą porodów z histologicznymi cechami zapalenia błon płodowych, łożyska i sznura pępowinowego oraz porodów bez zmian zapalnych w popłodzie wykazali statystycznie istotnie większą częstość smółki w płynie owodniowym w przypadkach *chorioamnionitis* [15]. Wydalenie smółki przez płód zależy od jego niedotlenienia i na tym tle dochodzić może do wzmożonej

Krajewski P, et al.

syntezy nRBC [15, 16, 17]. W płynie owodniowym zanieczyszczonym smółką łatwiej dochodzi do mnożenia się bakterii z gatunku *Escherichia coli* oraz *Listeria monocytogenes* [15], stąd potencjalne niebezpieczeństwo wystąpienia infekcji u noworodka. [15, 16].

Według Rao i wsp. produkty rozpadu bakterii powodują skurcz naczyń sznura pępowinowego i naczyń łożyska warunkując hipoperfuzję i hipoksję płodu [15]. Związek wyższej liczby jądrzastych erytrocytów w krwi pępowinowej z obecnością smółki w płynie owodniowym znalazł także potwierdzenie w badaniach Redzko i wsp. [18]. Zdaniem autorów zależność tę można przypisać zarówno procesom zapalnym jak i hipoksji płodu [18].

Podwyższoną liczbę erytroblastów obserwowano także w przypadkach infekcji parwowirusowej [19, 20].

Wzrost liczby obwodowych erytroblastów jest obserwowany u noworodków niedonoszonych [21, 22].

W naszych obserwacjach wcześniactwo było czynnikiem, który wraz z wrodzonym zakażeniem mózgu przyczyniać się do wzrostu obwodowych erytroblastów, o czym świadczą wyższe wartości odsetkowe wśród noworodków niedonoszonych niż donoszonych.

Ważnym czynnikiem ryzyka wzrostu erytroblastów w krwi obwodowej jest niedotlenienie okołoporodowe [23, 24].

W naszych badaniach niedotlenienie także mogło być dodatkowym czynnikiem, który łącznie z zakażeniem sprzyjał wzrostowi obwodowych erytroblastów, gdyż odsetki wśród noworodków z niższą oceną według Apgar są wyższe niż u noworodków urodzonych w stanie dobrym.

Ze względu na stwierdzoną przez nas pozytywną zależność między zwiększeniem u noworodków liczby obwodowych erytroblastów a procesem zapalnym, analizowanie liczby jądrzastych krwinek czerwonych przy podejrzeniu wrodzonego zakażenia jest wysoce uzasadnione.

Wnioski

1. Stwierdzono pozytywną korelację między wzrostem liczby erytroblastów u noworodków we wczesnym okresie po urodzeniu a zakażeniem wewnątrzmacicznym.
2. Podwyższona wartość jądrzastych krwinek czerwonych u noworodków może być pomocniczym wskaźnikiem zakażenia wewnątrzmacicznego.
3. Wcześniactwo i niedotlenienie okołoporodowe sprzyjają wzrostowi obwodowych jądrzastych krwinek czerwonych w przypadkach wrodzonej infekcji.

Piśmiennictwo

1. Axt-Fliedner R, Ertan K, Hendrik H, [et al.]. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational-age fetuses: relationship to fetoplacental Doppler studies. *J Perinat Med.* 2000, 28, 355-362.
2. Bernstein P, Minior V, Divon M. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177, 1079-1084.
3. Baschat A, Gembruch U, Reiss I, [et al.]. Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum complications in growth restricted fetuses. *J Perinat Med.* 2003, 31, 323-329.
4. Minior V, Bernstein P, Divon Y. Nucleated red blood cells in growth-restricted fetuses: associations with short-term neonatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2000, 15, 165-169.

5. Yeruchimovich M, Dollberg S, Green D, [et al.]. Nucleated red blood cells in infants of smoking mothers. *Obstet Gynecol.* 1999, 93, 403-406.
6. Dollberg S, Fainaru O, Mimouni F, [et al.]. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics.* 2000, 106, E34.
7. Hanlon-Lundberg K, Kirby R. Association of ABO incompatibility with elevation of nucleated red blood cells counts in term neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 83, 532-536.
8. Yeruchimovich M, Mimouni F, Green D, [et al.]. Nucleated red blood cells in healthy infants of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2000, 95, 84-86.
9. Mandel D, Oron T, Mimouni G, [et al.]. The effect of prolonged rupture of membranes on circulating neonatal nucleated red blood cells. *J Perinatol.* 2005, 25, 690-693.
10. Leikin E, Garry D, Visintainer P, [et al.]. Correlation of neonatal nucleated red blood cells counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177, 27-30.
11. Borkowski W. Problemy hematologiczne okresu noworodkowego. W: Neonatologia. Pod red. Łozińska D, Twarowska I. Warszawa: PZWL, 1993, 280-295.
12. Nowak S. Krew i narządy krwiotwórcze. W: Propedeutyka Pediatrii. Pod red. Nowak S. Warszawa: PZWL, 1987, 114-120.
13. Salafia C, Ghidini A, Pezullo J, [et al.]. Early neonatal nucleated erythrocyte counts in preterm deliveries: clinical and pathologic correlations. *J Soc Gynecol Invest.* 1997, 4, 138-143.
14. Szwajcowska M, Kalinka J, Krajewski P. Nucleated red blood cells (nRBC) as an auxiliary marker of intrauterine infection. *J Ped Neonat.* 2005, 2, 15-18.
15. Rao S, Pavlova Z, Incerpi M, [et al.]. Meconium-stained amniotic fluid and neonatal morbidity in near-term and term deliveries with acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis. *J Perinatol.* 2001, 21, 537-540.
16. Markovitch O, Mazor M, Shoham-Vardi I, [et al.]. Meconium stained amniotic fluid is associated with maternal infectious morbidity in preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993, 72, 538-542.
17. Dollberg S, Livny S, Mordecheyer N, [et al.]. Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrom. *Obstet Gynecol.* 2001, 97, 593-596.
18. Redzko S, Przepieć J, Żelazowska B, [i.wsp.]. Mediators zapalenia oraz parametry hematologiczne krwi płodu w porodzie powikłanym obecnością smółki w płynie owodniowym. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 684-690.
19. Ware R. Human parvovirus infection. *J Pediatr.* 1989, 114, 343-348.
20. Kornacka A, Jaworska A, Szczapa J. Odchylenia hematologiczne w przebiegu zakażeń u noworodków. *Post Neonatol.* 2002, Suppl 2, 186-190.
21. Green D, Hendon B, Mimouni F. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics.* 1995, 96, 475-478.
22. Hermansen M. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001, 84, 211-215.
23. Korst L, Phelan J, Ahn M, [et al.]. Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175, 843-846.
24. Vatanserver U, Acunas B, Demir M, [et al.]. Nucleated red blood cell counts and erythropoietin levels in high-risk neonates. *Pediatr Int.* 2002, 44, 590-595.