

5. STRESZCZENIE

Prawidłowa liczba płytek krwi u noworodków zdrowych wynosi 150-450 tysięcy/ μ l, podobnie jak u osób dorosłych, jednak płytki te różnią się pod względem morfologicznym i czynnościowym. Mają mniej widoczną strukturę kanalików, mniejszą liczbę ziarnistości, mniejszą średnią gęstość receptorów na swojej powierzchni. W czasie aktywacji tworzą mniej wypustek cytoplazmatycznych, mają mniejszą zdolność do agregacji, wykazują zwiększoną zdolność do adhezji. Płytki krwi noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie są hyporeaktywne. Trombocyty oprócz znaczących funkcji w procesach hemostazy działają jako komórki odpornościowe, inicjując i modulując reakcje zapalne i immunologiczne oraz spełniając funkcje fagocytarne i bakteriobójcze. W ziarnistościach płytkowych znajdują się liczne związki biorące udział w procesach odpornościowych. Glikoproteiny płytkowe, takie jak P-selektyna współdziałają z neutrofilami, monocytami, komórkami śródbłónki naczyń. Rola płytek krwi w odporności nieswoistej u noworodków nie jest jeszcze do końca poznana, zwłaszcza zdolności płytek do pochłaniania i zabijania bakterii. Noworodki urodzone przed terminem porodu mają nie w pełni dojrzałe mechanizmy odpornościowe, dotyczące odporności komórkowej i humoralnej tym bardziej, im mają mniej tygodni ciąży. Są bardziej narażone na infekcje, mają mniejsze zdolności do zwalczania zakażeń.

Celem pracy było zbadanie właściwości fagocytarnych i bakteriobójczych płytek krwi u „późnych wcześniaków” i noworodków z prawidłową masą ciała urodzonych w terminie porodu, zdrowych, bez cech infekcji. Oznaczano aktywność bakteriobójczą osocza, sP-selektynę świadczącą o aktywacji płytek i IL-6. Oceniano zależność badanych parametrów od wieku ciążowego, płci i masy ciała urodzeniowej.

Grupa noworodków „*late preterm*” to noworodki urodzone blisko terminu porodu, pomiędzy 34(0/7) a 36(6/7) tygodniem trwania ciąży, stanowią one najliczniejszą (około 70-75%) i stale wzrastającą grupę spośród wszystkich wcześniaków, często rodzą się drogą cięcia cesarskiego. Na temat tej grupy noworodków w piśmiennictwie jest mniej danych niż o

noworodkach bardziej niedojrzałych, urodzonych poniżej 34 tygodnia ciąży. Ze względu na podobne wymiary ciała do noworodków donoszonych traktuje się je często jak noworodki w pełni dojrzałe i gotowe do życia zewnątrzmacicznego. Jednak jest to całkiem odmienna grupa, charakteryzująca się niedojrzałością biologiczną i związanymi z tym licznymi następstwami klinicznymi, występuje większa zachorowalność i umieralność okołoporodowa w porównaniu do noworodków urodzonych w terminie porodu. Konsekwencją niedojrzałości są zaburzenia hemostazy, powodujące krwawienia śródczaszkowe oraz zwiększona podatność na infekcje i skłonność do uogólniania się infekcji. Częściej niż u noworodków donoszonych występuje trombocytopenia.

Przedmiotem badań były płytki krwi pępowinowej 66 noworodków urodzonych blisko terminu porodu tzw. „późnych wcześniaków” urodzonych pomiędzy 34 a 36 tygodniem ciąży i płytki krwi 74 noworodków donoszonych, urodzonych w 38, 39 i 40 tygodniu ciąży, z prawidłową masą ciała, bez cech infekcji, urodzonych w Klinice Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Oddziale Ginekologiczno-Położniczym WSZ im. J. Śniadeckiego w Białymstoku. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr R-I-002/152/2015. Badania wykonywano w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej UMB, Zakładzie Diagnostyki Hematologicznej UMB, Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej UMB. Analizę statystyczną przeprowadzono w Zakładzie Statystyki i Informatyki Medycznej UMB. Do badań użyto bakterii *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Noworodki urodzone blisko terminu porodu miały mniejszą liczbę płytek krwi niż noworodki donoszone: $Me = 225 \times 10^3/\mu L$ ($Q1=188$; $Q3=267$) vs $Me = 258,5 \times 10^3/\mu L$ ($Q1=222$; $Q3=300$), $p=0,003$. Liczba płytek krwi PLT wzrastała wraz z masą ciała i wiekiem płodowym. Średnia masa ciała urodzeniowa w grupie badanej 2450g (min: 1650g, max: 3150g), w grupie kontrolnej 3415g (min: 2650, max: 4250g). Noworodki płci męskiej miały masę ciała wyższą o ok. 300g od noworodków płci żeńskiej.

Zdolności fagocytarne płytek krwi określane za pomocą odsetka płytek fagocytylujących i wskaźnika fagocytarnego były podobne w obu grupach. Procent płytek fagocytylujących: Me = 1,1 (Q1=1; Q3= 1,2) vs Me = 1,1 (Q1=1; Q3=1,2). Wskaźnik fagocytarny: Me = 1 (Q1=1; Q3=1,1) vs Me = 1 (Q1=1; Q3=1,1). Nie zaobserwowano różnic w zależności wieku płodowego, czy płci. Wraz ze wzrostem masy ciała urodzeniowej wzrastał procent płytek fagocytylujących i wskaźnik fagocytarny. Zdolności bakteriobójcze płytek krwi były podobne: Me = 0, M = 0,7 (Q1=0;Q3=1,2) vs Me = 0, M = 0,8 (Q1=0; Q3=1,6). Wiek ciążowy i płeć noworodka nie miały wpływu na zdolność płytek do zabijania bakterii.

Pomiar aktywności bakteriobójczej osocza wykazał znaczące różnice w zdolności do zabijania bakterii *Staphylococcus aureus* w obu grupach noworodków: Me = 41,6 (Q1=35,4; Q3=45,9) vs Me = 43,8 (Q1=38,3; Q3=48,4), $p=0,027$ i wzrastał wraz z wiekiem płodowym oraz masą ciała. U noworodków płci męskiej zdolność bakteriobójcza osocza wynosiła Me = 40,82 (Q1=32,31; Q3=46,5) i była statystycznie niższa ($p=0,009$) od aktywności bakteriobójczej osocza w grupie noworodków płci żeńskiej: Me = 45,8 (Q1=38,4; Q3=48,8).

Stężenie rozpuszczalnej P-selektyny (sP-selektyny) oznaczane metodą ELISA we krwi były niższe u późnych wcześniaków: Me = 63,9 ng/ml (Q1=50,8; Q3=78) vs Me = 71,1 ng/ml (Q1=58,4; Q3=83,5), $p=0,03$ i wzrastało wraz z wiekiem płodowym i masą ciała; nie stwierdzono różnic w zależności od płci. W grupie badanej stężenie Interleukiny-6 było niższe: Me = 3,6 pg/ml (Q1=2,9; Q3=4,6) vs Me = 3,9 pg/ml (Q1=3,4; Q3=4,9), $p=0,02$ i wzrastało wraz z wiekiem ciążowym; nie zależało od płci, od masy ciała. Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków i implikacji praktycznych:

1. Późne wcześniaki mają niższą liczbę płytek krwi PLT i niższą aktywność bakteriobójczą osocza, co może świadczyć o słabszej odporności nieswoistej w porównaniu do noworodków donoszonych.
2. Noworodki urodzone blisko terminu porodu i w terminie porodu mają podobne właściwości fagocytarne i bakteriobójcze płytek krwi.

3. Wraz ze wzrostem wieku płodowego i masą ciała urodzeniową noworodków wzrasta aktywność bakteriobójcza osocza.
4. Wraz ze wzrostem masy ciała urodzeniowej noworodków wzrasta procent płytek fagocytujących i wskaźnik fagocytny płytek krwi.
5. Nie stwierdzono różnic w aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej płytek krwi w zależności od płci noworodków, ale noworodki płci żeńskiej miały wyższą aktywność bakteriobójczą osocza.
6. W grupie późnych wcześniaków noworodki płci żeńskiej miały wyższą aktywność bakteriobójczą osocza niż noworodki płci męskiej.
7. Późne wcześniaki miały niższe stężenia płytkowej sP-selektyny i IL-6 niż noworodki urodzone w terminie porodu.
8. W praktyce klinicznej płytki krwi powinny być oceniane nie tylko jako element układu hemostazy, ale również odporności nieswoistej u noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie. U noworodków z małopłytkowością, częstszą u wcześniaków, należy spodziewać się, że obniżona liczba płytek krwi może spowodować skutki kliniczne w postaci nie tylko zaburzeń hemostazy (krwawień, szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego), ale i zdolności do zwalczania infekcji.
9. Należy ściśle analizować wskazania do przedwczesnego rozwiązywania ciąży, nawet blisko terminu porodu, jeśli nie ma ku temu bezwzględnych, medycznych przesłanek, ponieważ późne wcześniaki mają mniejsze zdolności obronne przed infekcją, co wynika ze zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszonej aktywności bakteriobójczej osocza, niższego stężenia osoczowej P-selektyny, która współdziała z neutrofilami, monocytami, limfocytami w zwalczaniu infekcji.