

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Перинатальной гинекологии
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н., доцент Морозов А.В.
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения по специальности неонатологии
(ФИО ординатора)

Тема реферата Неонатологический мониторинг

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка	Отлично

Дата: « 4 » февраля 20 20 год

Подпись рецензента

Морозов
(подпись)

Морозов А.В.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

[подпись]
(подпись)

Сергейков В.А.
(ФИО ординатора)

15.02.2021
[подпись]
[подпись]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н. Моргун.А.В.

Реферат

«Неонатальный гемопоэз»

Выполнил: врач-ординатор Паршин Н.А.

2020

Оглавление

Введение	4
Общие представления о кроветворении	5
Неонатальный эритропоэз	9
Неонатальный гранулоцитопоэз	14
Неонатальный моноцитопоэз	20
Неонатальный мегакариоцитопоэз	21
Неонатальный лимфоцитопоэз	23
Заключение	26
Библиографический список	27

Введение

Стабильность гемопоэза, системы, обеспечивающей постоянное обновление периферического кровоснабжения организма, осуществляется посредством строгой последовательности смены этапов дифференциации морфологически и функционально различных промежуточных вариантов клеток-предшественников, в конечном счете подразделяющихся на ряд классов клеток периферической крови, выполняющих строго определенную роль в обеспечении всех жизненно важных функций человеческого организма. Такая строгая иерархия кроветворения свидетельствует о стабильности процесса обновления клеток крови в течение всей жизни человека.

В литературе имеются немногочисленные исследования по гематологическим показателям периферической крови у новорождённых, которые характеризуются большими колебаниями в зависимости от срока гестации и преморбидного фона.

В связи с чем, понимание неонатального гемопоэза для врача-неонатолога является одним из важных моментов в практической деятельности

Общие представления о кроветворении

Гемопоз – это система с непрерывным обновлением кроветворных клеток за счет сбалансированности процессов их образования и разрушения. Нормальное кроветворение поликлональное - осуществляется одновременно многими клонами, которые полностью меняются в течение 1-4 месяцев (около 10% клонов существует до полугода). Постоянная замена клонов объясняется истощением пролиферативного потенциала стволовой клетки, так как исчезнувшие клоны никогда не появляются вновь [1].

В настоящее время предложена иерархическая модель гемопоза, согласно которой все кроветворные клетки происходят из относительно небольшого числа гемопозических стволовых клеток через последовательные этапы образования промежуточных клеток-предшественников. Мультипотентная стволовая клетка обладает способностью к самообновлению и дифференцировке в клетки – предшественники, которые постепенно ограничивают свой дифференцировочный и пролиферативный потенциал в пределах одной клеточной линии. По мере созревания число клеток в пределах одного ростка резко увеличивается. Конечной целью кроветворения является образование зрелых, функционально полноценных гемопозических клеток [1].

Основным органом гемопоза является костный мозг. Кроветворный костный мозг располагается среди элементов кости и стромы, являющихся его микроокружением. Костная ткань ограничивает зону кроветворения и представлена остеобластами, остеокластами и остеоцитами. Строму образуют: - производные мезенхимы, которые представлены большим количеством клеток; - адипоцитами, фибробластами, эпителиальными, эндотелиальными, адвентициальными и ретикулярными клетками; -капиллярная сеть, в которой различают питающие и функциональные капилляры; - нервные окончания; - производные стромы – внеклеточный матрикс, включающий коллагеновые, ретикулиновые волокна и нерастворимые белки – ламинин, фибронектин, тромбоспонин, гликозаминогликаны, гликопротеины и другие. Костные трабекулы, клетки стромы и в первую очередь фибробласты, эндотелиальные, адвентициальные клетки образуют в костях полости, синусоиды, в которых располагаются кроветворные клетки, являющиеся паренхимой костного мозга [1].

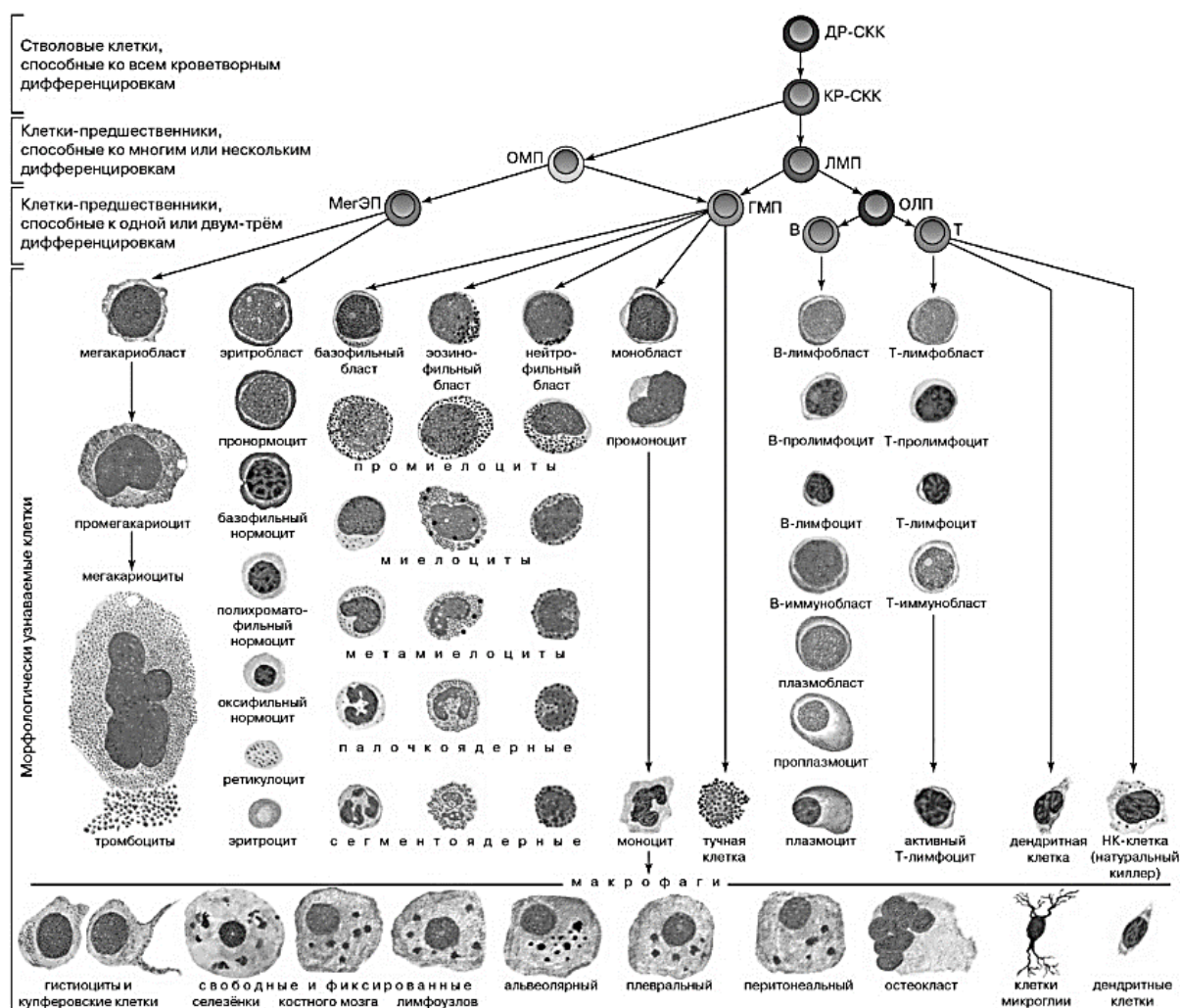
Определенная топография кроветворных клеток обусловлена «инстинктом дома» – способностью распознавать соответствующие клетки стромы благодаря наличию рецепторов на поверхности мембраны гемопозических клеток. Синусоиды имеют общие стенки с венозными синусами. Со стороны венозного синуса стенки выстланы эндотелием, со стороны синусоида – клетками стромы (адвентициальными, адипоцитами), между эндотелием и стромой находится базальная мембрана. Эндотелиальные клетки образуют поры 1-2 мкм, через которые из костного мозга в кровеносное русло могут проникать только зрелые кроветворные клетки, обладающие эластичностью [1].

Гемопоэтическая стволовая клетка характеризуется: способностью к самообновлению и самоподдержанию; высоким, но ограниченным пролиферативным потенциалом; способностью к дифференцировке во все без исключения линии гемопоэза; способностью к миграции; наличием характерного иммунофенотипа (СД 34+). Истинные гемопоэтические клетки представляют собой небольшую популяцию, которая вместе с клетками предшественниками в костном мозге составляет 0,05% [1].

Гемопоэтические клетки способны к формированию колоний из бластных клеток и полному восстановлению гемопоэза. Большинство из них, имея огромный пролиферативный потенциал, находится в состоянии покоя, выход из которого приводит к снижению способности к пролиферации и ограничению дифференцировочных возможностей клетки [1].

Гемопоэтические стволовые клетки после нескольких циклов деления способны вернуться в состояние покоя. По мере снижения пролиферативного потенциала гемопоэтические клетки дифференцируются в мультипотентные клетки-предшественники, коммитированные к дифференцировке в определенном направлении – в общий предшественник миело- или лимфопоэза. Из общего миелоидного предшественника образуются олигопотентные клетки-предшественники грануломономакрофагального ростка. Общий предшественник лимфопоэза дает начало клеткам-предшественникам четырех классов – В-лимфоцитам, Т-лимфоцитам НК-клеткам и дендритным лимфоидным клеткам. Унипотентные коммитированные предшественники являются родоначальниками одного ростка гемопоэза: например, КОЕ-Г – для гранулоцитарного, КОЕ-М – для моноцитарно-макрофагального, КОЕ-Э, БОЕ-Э – предшественники эритроидных клеток, КОЕмгкц – предшественники мегакариоцитов и т. д. Все коммитированные клетки-предшественники не обладают способностью к самообновлению, самоподдержанию, не способны возвращаться в состояние клеточного покоя. К морфологически распознаваемым кроветворным клеткам относятся дифференцирующиеся, созревающие и зрелые клетки восьми клеточных линий, начиная с бластов, большинство из которых имеют характерные морфоцитохимические особенности [1].

Рис1.Схема кроветворения



*Схема кроветворения: СКК – стволовые кроветворные клетки, ДР – длительно репопулирующие, КР – коротко репопулирующие, ОМП – общий миелоидный предшественник, МегЭП – мегакариоцитарно-эритроидный предшественник, ЛМП – лимфомиелоидный предшественник, ГМП – гранулоцитарно-макрофагальный предшественник, ОЛП – общий лимфоидный предшественник, В – клетка-предшественник В-лимфоцитов, Т – клетка-предшественник Т-лимфоцитов.

Гемопоэтические стволовые клетки и клетки предшественники обладают способностью мигрировать в кровоток и возвращаться обратно в костный мозг, обеспечивая обмен кроветворных клеток между разобщенными кроветворными территориями [1].

Пролиферация, дифференцировка и апоптоз – основные, генетически обусловленные программы, определяющие существование и функционирование всех клеток организма, в том числе и клеток крови. Каждая из них имеет механизмы, которые регулируются определенными цитокинами, ростовыми факторами, генами [1].

Клетка начинает дифференцироваться только после взаимодействия с факторами роста, содержание которых определяет количество продуцируемых клеток, число митозов, проделываемых клеткой, но которые не участвуют в выборе

направления дифференцировки. Учитывая огромную продукцию клеток крови (примерно 5-7 тысяч клеток в течение всей жизни), для поддержания клеточного равновесия должен существовать механизм удаления избыточных, поврежденных и старых клеток [1].

Важным физиологическим регулятором гемопоеза является апоптоз – запрограммированная смерть. Программа самоуничтожения клетки, осуществляемая различными внешними и внутренними сигналами, уравнивается программой антиапоптоза. Самыми мощными антиапоптотическими стимулами для нормального кроветворения являются ростовые факторы. Сфера их действия достаточно широка, начиная от стволовой клетки и заканчивая зрелыми элементами, которым они обеспечивают нормальное функционирование (фактор стволовых клеток, тромбопоэтин, эритропоэтин, колониестимулирующие факторы, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 и др.) [1].

Неонатальный эритропоэз

В эмбриональном периоде кроветворение осуществляется вначале в кровяных островках желточного мешка, затем примерно спустя 5 недель эмбрионального развития – в печени. Селезенка включается в процесс кроветворения с 16 недели внутриутробного развития. Первые гемопоэтические элементы появляются в костном мозге на 2-ом месяце эмбрионального развития, однако миелоидный период кроветворения начинается на 4-5-м месяцах эмбрионального развития, вытесняя постепенно кроветворение в печени и селезенке. Костномозговой эритропоэз осуществляется вне синусов, в строме костного мозга, то есть экстравакуляторно. К моменту рождения ребенка костный мозг развивается полностью, а экстрамедуллярное кроветворение практически завершается [1].

Постэмбриональный период кроветворения начинается после рождения ребенка и продолжается на протяжении всей жизни. Гемопоэз осуществляется в специализированных гемопоэтических тканях: миелоидной (эпифизы трубчатых костей и полости многих губчатых костей) и лимфоидной (тимус, селезенка, лимфатические узлы). В миелоидной ткани образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. В лимфоидной ткани идет дальнейшая дифференцировка и созревание лимфоцитов, а также плазматических клеток – основных продуцентов антител [1].

Постэмбриональный гемопоэз обеспечивает процессы физиологической регенерации крови, то есть её обновление, что компенсирует физиологические процессы разрушения дифференцированных клеток крови [1].

У новорожденных при воздействии неблагоприятных факторов легко возобновляется экстрамедуллярный гемопоэз [5].

При тяжелых инфекциях у новорожденных может резко нарушаться дифференцировка гемопоэтических клеток с поступлением в кровь «бластных» элементов [5].

В условиях нормы функциональная активность органов кроветворения и кроверазрушения строго сбалансирована, что обеспечивает относительное постоянство содержания эритроцитов и других клеток в периферической крови. Разрушение эритроцитов в неонатальном периоде происходит примерно после 70-80-дневного пребывания у доношенных и 40-30 дневного у недоношенных, в системной циркуляции при участии тканевых макрофагов селезенки, лимфатических узлов, печени [3,5].

Скорость продукции эритроцитов значительно уменьшается в 1-ю неделю жизни, что подтверждают исследования костного мозга, определение числа ретикулоцитов и измерение кинетики железа. При рождении в пуповинной крови обнаруживается повышенный уровень эритропоэтина, но на 2-е сутки жизни содержание гормона резко снижается до почти неизмеримых величин, постепенно повышаясь после 6-х суток жизни. Гипоксические стимулы в этот период (гемолитическая анемия или цианотический врожденный порок сердца) вызывают резкое увеличение содержания эритропоэтина в сыворотке. Быстро уменьшаясь в период между 2-ми и 30-ми сутками жизни, он становится гораздо более низким, чем

у взрослых. Это начальное уменьшение продукции эритропоэтина связано с насыщением O_2 артериальной крови в легких, что облегчает доставку O_2 тканям. Вовремя 2-го месяца жизни наблюдается существенное увеличение концентрации эритропоэтина в сыворотке крови до уровней, сходных с таковыми у взрослых, что сопровождается повышением числа ретикулоцитов. Уровень эритропоэтина у детей, как и у взрослых, находится в обратной зависимости от концентрации Hb. Исследования костного мозга и корреляции уровня Hb и эритропоэтина показали, что концентрация Hb 110-120 г/л приводит к стимуляции эритропоэза, инициированной повышенной продукцией эритропоэтина [2].

У недоношенных детей в послеродовом периоде уровень эритропоэтина значительно меньше, чем у доношенных и существенно не меняется в течение первых двух месяцев жизни [2].

Эритропоэтин – гликопротеид, интенсивно вырабатывающийся в условиях гипоксии. При гипоксических состояниях различного генеза концентрация эритропоэтина возрастает в десятки раз по сравнению с нормой. Основным источником синтеза эритропоэтина являются почки (до 90 %), печень (около 10 %), а также макрофаги костного мозга и селезенки. Для эритропоэтина характерен мембранный тип рецепции эритропоэтинчувствительными клетками костного мозга с последующей активацией митоза и дифференцировки клеток, в частности, стимуляцией транспорта железа в эритрокариocyтах, синтеза цепей глобина, ферментов образования гема, синтеза мембранных белков и эритроцитарных антигенов. [1].

Эритропоэз стимулируется под влиянием катехоламинов, глюкокортикоидов, андрогенов, гормонов щитовидной железы, инсулина, плацентарного пролактина, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11, КСФ, фолиевой кислоты, витаминов С, В12, железосодержащих препаратов [1].

Эритропоэз угнетается при повышенной оксигенации тканей, когда снижается образование эритропоэтина, а также под влиянием эстрогенов, глюкокагона, ацетилхолина, интерферонов, ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-5, эритроцитарных кейлонов [1].

После рождения у ребенка в течение нескольких дней отмечают эритроцитоз – содержание эритроцитов составляет $5,5 \cdot 10^{12}/л$, в то же время имеется высокое содержание гемоглобина (156-200 г/л). В течение первого года жизни изменяется антигенная структура эритроцитов, возникает прогрессирующее снижение фетального гемоглобина. К концу первого года жизни содержание фетального гемоглобина не превышает 1 % [1].

Эритроциты – самая многочисленная популяция клеток крови, обладающих разнообразными функциями, в частности дыхательной, трофической, детоксицирующей. Количество эритроцитов довольно вариabельно в условиях нормы: в неонатальном периоде характерно повышенное содержание эритроцитов – до 6–7 млн/мкл. К 10–14-м суткам количество эритроцитов приближается к количеству эритроцитов у взрослых, затем к 3–6 месяцам уменьшается, с 5–6 месяцев

до 1 года — постепенно увеличивается. Для новорожденных характерны анизоцитоз, наличие макроцитов и ретикулоцитов [1].

Процесс дифференцировки и созревания эритроидных клеток, начиная с эритробласта до эритроцита, занимает 9-14 дней. Из общего миелоидного предшественника образуются родоначальные клетки эритропоэза – бипотентные клетки-предшественники мегакариоцитарно-эритроидного ростка, а затем коммитированные унипотентные клетки-предшественники (бурстообразующие единицы эритропоэза – БОЕ-Э) и колонеобразующие единицы эритропоэза – КОЕ-Э. Последние прodelывают до 5 делений и дифференцируются в морфологически распознаваемые клетки эритроидного ростка – эритробласты, которые в течение 3-5 суток проходят в костном мозге стадии базофильного, полихроматофильного и оксифильного нормобласта. Полихроматофильный нормобласт является последней делящейся клеткой эритроидного ряда. На долю эритрокариоцитов костного мозга приходится 20-25% всех ядросодержащих клеток. Система, объединяющая самые ранние предшественники эритроидного ряда, морфологически идентифицируемые пролиферирующие и непролиферирующие ядросодержащие клетки, ретикулоциты и эритроциты, получила название эритрон. Процесс дифференцировки эритроидных клеток характеризуется постепенным уменьшением размеров клеток, ядра, конденсацией хроматина, накоплением гемоглобина в цитоплазме. Синтез гемоглобина в эритрокариоцитах начинается на стадии эритробласта и заканчивается в ретикулоците с исчезновением последней рибосомы. Ядро оксифильного нормобласта становится плотным, пикнотичным и выталкивается из цитоплазмы при прохождении клетки через поры синусоидов костного мозга. После удаления ядра из нормобластов образуются костномозговые ретикулоциты, в которых синтез гемоглобина не прекращается еще в течение 3-4 суток. Незрелые ретикулоциты поступают в периферическое русло, где в течение 24-30 часов созревают и превращаются в зрелые клетки эритроидного ряда – эритроциты. Часть эритрокариоцитов (5-10%) в физиологических условиях, достигнув критической массы гемоглобина (27 пг.) на стадии базофильного эритробласта, гибнут в костном мозге – неэффективный эритропоэз, уровень которого отражает интенсивность апоптоза. В физиологических условиях неэффективный эритропоэз является одним из регуляторов количества эритроцитов в крови [1].

Около 65% гемоглобина синтезируется в ядросодержащих клетках – предшественниках эритропоэза, остальные 35% – в незрелых ретикулоцитах. На конечной стадии созревания ретикулоцит теряет способность синтезировать гемоглобин. В первые три месяца внутриутробного развития синтезируются гемоглобины Gower I и Gower II, Portland. Фетальный гемоглобин начинает синтезироваться на 3-м месяце эмбрионального развития и остается основным типом гемоглобина до рождения ребенка. У новорожденных фетальный гемоглобин составляет 70-90%. На первом году жизни ребенка, между 3 и 6 месяцем, начинается синтез гемоглобина А. В эритроцитах взрослых людей на HbA (альфа-2, бета-2)

приходится 95-98%; 2-3% – на HbA₂ (альфа-2, дельта-2); 1-2% – HbF (альфа-2, гамма-2) [1,4].

Таблица 1. Содержание гемоглобина взрослого и фетального типа у детей различного возраста (% общего уровня гемоглобина).

Возраст	Фетальный гемоглобин HbF	Гемоглобин взрослого типа HbA	Гемоглобин A (HbA ₂)
Пуповинная кровь	75,0	25,0	0,0
1-7 дней	71,0	29,0	0,0
8-21 дней	65,4	34,6	0,0
22-30 дней	60,0	40,0	0,0
1-2 мес	56,1	43,4	0,5
2-3 мес	38,3	60,9	0,8
3-5 мес	22,5	75,3	2,2
6-9 мес	9,1	88,2	2,7
9-12 мес	4,3	92,8	2,9
1-3 года	1,6	94,9	3,5
3-7 лет	0,8	94,9	4,3
7-14 лет	0,7	94,9	4,4

Повышенный эритроцитопоз у детей первых часов жизни является ответом на активное разрушение эритроцитов (эритродиерез), гипоксию в родах и сочетается с высоким уровнем эритропоэтина в крови, далее же синтез эритропоэтина снижается и уменьшается продукция эритроцитов [3].

Таблица 2. Показатели красной крови (капиллярная кровь) у доношенных новорожденных в течении первых 12 недель жизни (M±δ) (Luchtman-Jones L., Schwartz A.L., Wilson D.B.).

Возраст	Гемоглобин, %	Эритроциты, $\times 10^6$ в 1 мкл	Гематокрит, %	Средний объем (MCV), фл	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	Ретикулоциты, % (M±δ)
Дни жизни						
1	19,0±2,2	5,14±0,7	61±7,4	119±9,4	31,6±1,9	3,2±1,4
2	19,0±1,9	5,15±0,8	60±6,4	115±7,0	31,6±1,4	3,2±1,3
3	18,8±2,0	5,11±0,7	62±9,3	116±5,3	31,6±2,8	2,8±1,7
4	18,6±2,1	5,00±0,6	57±8,1	114±7,5	32,6±1,5	1,8±1,1
5	17,6±1,1	4,97±0,4	57±7,3	114±8,9	30,9±2,3	1,2±0,2
6	17,4±2,2	5,00±0,7	54±7,2	113±10,0	32,2±1,6	0,6±0,32
7	17,9±2,5	4,86±0,6	56±9,4	118±11,2	32,0±1,6	0,5±0,4
Недели жизни						
1-2	17,3±2,3	4,80±0,8	54±8,3	112±19,0	32,1±2,9	0,5±0,3
2-3	15,6±2,6	4,20±0,6	46±7,3	111±8,2	33,9±1,9	0,8±0,6
3-4	14,2±2,1	4,00±0,6	43±5,9	105±7,5	33,5±1,6	0,6±0,3
4-5	12,7±1,6	3,60±0,4	36±4,8	101±8,1	34,9±1,6	0,9±0,8
5-6	11,9±1,5	3,55±0,4	36±6,2	102±10,2	34,1±1,6	1,0±0,7
6-7	12,0±1,5	3,40±0,4	36±4,8	105±12,0	33,8±2,3	1,2±0,7

7-8	11,1±1,1	3,40±0,5	33±3,7	100±13,0	33,7±2,6	1,5±0,7
8-9	10,7±0,9	3,40±0,4	31±2,5	93±2,0	34,1±2,2	1,8±1,0
9-10	11,2±0,9	3,60±0,3	32±2,7	91±9,0	34,3±2,9	1,2±0,6
10-11	11,4±0,9	3,70±0,4	34±2,1	91±7,7	33,2±2,4	1,2±0,7
11-12	11,3±0,9	3,70±0,3	44±3,3	88±7,9	34,8±2,2	0,7±0,3

Неонатальный гранулоцитопоз

В костном мозге из общего предшественника миелопоэза образуются коммитированные клетки-предшественники – КОЕ-ГМ, КОЕ-Г (колониеобразующие единицы грануломоноцитопоза, гранулоцитопоза), которые в результате дифференцировки и созревания превращаются в клетки гранулоцитарного ряда. В костном мозге выделяют два пула клеток гранулоцитарного ряда – пролиферирующий, состоящий из миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов и пул созревающих клеток – метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов. Процесс созревания представляет собой изменение морфологии клеток: уменьшение размеров ядра, уплотнение хроматина, исчезновение ядрышек, сегментация ядра, увеличение объема цитоплазмы, исчезновение ее базофилии, появление в цитоплазме специфической зернистости. Регуляция гранулоцитопоза до конечной стадии созревания гранулоцитов обеспечивается колониестимулирующими грануло- и грануломоноцитарными факторами (ГМ- КСФ, Г-КСФ) [1].

Миелобласт – первая морфологически различимая клетка гранулоцитарного ряда размерами 12-20 мкм в диаметре, округлой формы. На поверхности миелобласта располагаются следующие кластеры дифференцировки: CD45; CD13; CD33; CD34; CD38, антигены главного комплекса гистосовместимости HLA-DR. В норме количество миелобластов в среднем составляет 1% всех миелокариоцитов. Промиелоцит имеет размеры 18-25 мкм в диаметре и является самой крупной клеткой гранулоцитарного ряда. Для стадии промиелоцита характерны следующие кластеры дифференцировки: CD45; CD13; CD33; CD15. Содержание промиелоцитов в костном мозге в норме составляет 1-4%. Миелоцит – клетка следующей стадии созревания гранулоцитов имеет размеры 12-18 мкм в диаметре, округлой или овальной формы. Кластеры дифференцировки миелоцита – CD45; CD13; CD15; CD33; CD11b/11c. Миелоцит – последняя клетка гранулоцитарного ряда, способная к делению. Содержание миелоцитов в костном мозге колеблется от 7 до 12%. В периферической крови новорожденных 0-4 в зависимости от суток жизни. Метамиелоцит имеет размеры 10-16 мкм в диаметре, округлую или слегка овальную форму. Кластеры дифференцировки метамиелоцита такие же, как и у миелоцита. Содержание метамиелоцитов в костном мозге – 8-15%, в периферической крови 0-5. Палочкоядерный гранулоцит имеет размеры 10-14 мкм в диаметре, округлую форму. На стадии палочкоядерного гранулоцита заканчивается процесс формирования специфической зернистости. Кластеры дифференцировки палочкоядерного гранулоцита – CD45; CD13; CD15; CD11b/11c. Увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови является чаще всего следствием воспаления, бактериальной инфекции. Сегментоядерный гранулоцит имеет размеры 9-15 мкм в диаметре, округлой формы. Процесс формирования зрелого нейтрофила из миелобласта занимает 10-12 дней. Зрелые нейтрофильные гранулоциты не сразу выходят в периферическое русло, а образуют костномозговой резерв (составляет 60-70% всех нейтрофилов), в котором в течение 5-7 дней повышается их функциональная активность. В кровоток поступают только зрелые

полностью дифференцированные клетки, имеющие полный набор поверхностных рецепторов (в том числе молекул, являющихся рецепторами для хемотаксических сигналов), цитоплазматических гранул и биологически активных веществ. Основными маркерами зрелых нейтрофилов являются - CD45; CD50; CD32; CD33; CD18; CD16; CD13; CD11c; CD10, специфическим маркером зрелых нейтрофилов является сочетание нескольких гликопротеинов на мембране CDw18, образующий мембранный гликопротеиновый комплекс. В периферическом русле часть нейтрофилов располагается пристеночно, образуя пристеночный или маргинальный пул, часть образует циркулирующий пул. Соотношение пристеночного пула к циркулирующему пулу составляет 1,5-2,0:1. Нейтрофильные гранулоциты периферического русла составляют примерно 1% от всех нейтрофилов. В норме зрелая клетка циркулирует в кровотоке 8-24 часов, а затем поступает в ткани, образуя тканевый пул, клетки которого составляют 30-40% от всех нейтрофильных гранулоцитов. В тканях протекает главный этап нейтрофилов – выполнение своих функций. Продолжительность жизни нейтрофилов в тканях составляет 2-3 дня, затем происходит их гибель по механизму апоптоза. Клеточная мембрана нейтрофилов имеет множество рецепторов, которые регулируют функциональную активность нейтрофилов и обуславливают связь нейтрофилов с их микроокружением. На поверхности нейтрофилов расположены рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, компонентов комплемента (C3, C5a, CR1), а также интегрины, селектины, которые обеспечивают взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками и последующую миграцию нейтрофилов из кровеносного русла в ткани. Под клеточной мембраной располагается сеть микротрубочек, миофиламентов, которые обеспечивают подвижность нейтрофилов. Цитоплазма нейтрофилов имеет несколько видов гранул – первичные «неспецифические», вторичные «специфические» и третичные, содержимое гранул включает следующие вещества: - пероксидазу, более 20 различных протеолитических ферментов, бактерицидные белки (лактоферрин, дефензины, катионные антимикробные белки – катепсин G, азуроцидин A), лизоцим, кислую, щелочную фосфатазу, обуславливающие протеолиз и переваривание микроорганизмов; - эластазу – фермент, который при увеличении количества нейтрофилов, может приводить к деструкции тканей в очаге воспаления; - металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа), которые могут вызвать разрушение внеклеточного матрикса и другие. Нейтрофилы относятся к неспецифическим факторам защиты от внешних и внутренних агентов, действие которых направлено на поддержание постоянства внутренней среды организма. Основной функцией нейтрофилов является фагоцитоз, который проходит в несколько этапов. Интегрины – молекулы адгезии, к которым нейтрофилы экспрессируют рецепторы на поверхности мембраны, способствуют прикреплению нейтрофилов к эндотелию сосудов. Под действием цитокинов происходит быстрая миграция нейтрофилов в ткани через сосудистую стенку и их хемоаттрактантная активация (направленное движение к очагу воспаления). В тканях, после встречи нейтрофилов с антигеном, происходит захват чужеродного объекта. Нейтрофилы захватывают только

опсонизированные (с помощью опсонинов адсорбированные на поверхность) частицы. Опсонины (некоторые компоненты системы комплемента, иммуноглобулины, фибронектин, липополисахарид-связывающий белок и другие) обволакивают антигены, готовя их к фагоцитозу. Затем нейтрофил путем инвагинации мембраны формирует фагосому, которая окружает и замыкает объект в полости. В результате контакта лизосом с фагосомой, гранулы нейтрофилов проникают в фагосому, где происходит их внутриклеточная дегрануляция, и далее киллинг объекта фагоцитоза. Последняя стадия фагоцитоза – переваривание. В результате эффективного фагоцитоза нейтрофил разрушается путем физиологической, генетически запрограммированной смерти – апоптоза. Нейтрофильные гранулоциты выполняют дезинтоксикационную функцию, так как вырабатывают ферменты против конкретных токсинов и веществ (например, липоксины – противовоспалительные медиаторы, ацилоксиацилгидралазу – фермент, разрушающий липид А, являющийся активным компонентом грам-отрицательной микрофлоры) [1,3].

Нейтрофилы синтезируют и секретируют целый ряд цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), колониестимулирующих факторов (ГМ - КСФ, Г-КСФ, М – КСФ, TGF β), которые участвуют в их созревании, обеспечивают их функциональную активность, участие в реакции воспаления, а также определяют влияние нейтрофилов на эффекторные функции других клеток; Кроме того, нейтрофилы принимают участие в реакциях свертывания крови, так как являются источниками мембранного активатора внутреннего пути свертывания, выделяют прекалликреин, входят в состав белого тромба [1].

Выход клеток из костного мозга приводит к увеличению циркулирующего пула нейтрофилов и параллельному снижению пристеночного пула. Активация системы комплемента, выработка интерлейкинов и повышенная трансмиграция клеток в ткани повышает пролиферацию костным мозгом клеток гранулоцитарного ряда. Распознавание клеток этой линии начинается на стадии миелоцита, когда активно формируются специфические гранулы. Далее эозинофилы проходят все последующие стадии дифференцировки, не отличающиеся от таковых у нейтрофильных гранулоцитов. Процесс образования эозинофилов в костном мозге занимает 5-7 суток, где также, как и у нейтрофильных гранулоцитов различают два пула – пролиферирующий и созревающий. Ростовым фактором эозинофилов является ИЛ-5. В отличие от нейтрофилов, зрелые неделящиеся клетки эозинофильного ряда созревают быстрее и сразу же выходят в периферическое русло, где циркулируют 6-12 часов, не образуя маргинального пула. Затем эозинофилы мигрируют в ткани, продолжительность жизни тканевых эозинофилов составляет 4-30 часов. Тканевый пул эозинофилов значительно превышает их количество в сосудистом русле. Эозинофилы в тканях распределены неравномерно. Наибольшее количество эозинофилов находится в подслизистом слое дыхательного, пищеварительного и частично мочеполового тракта. По некоторым данным эозинофилы способны возвращаться из тканей в периферическую кровь, тем самым увеличивая период

полужизни в крови до 44 часов. Продукция эозинофилов в костном мозге и их выход в кровь стимулируется цитокинами - ИЛ-3, ИЛ-5. На поверхности мембраны эозинофилов имеются кластеры дифференцировки CD52; CD69; CD40 и другие; рецепторы к Fc-фрагменту молекулы иммуноглобулина, рецепторы для компонентов комплемента, молекулы адгезии, рецепторы к гистамину и другим вазоактивным кининам. В цитоплазме эозинофилов содержатся гранулы. На стадии промиелоцита наблюдаются 2 вида гранул: преобладающие первичные крупные почти базофильные и вторичные эозинофильные. Вторичные гранулы более выражены на стадии миелоцита и обуславливают специфичность эозинофильного гранулоцита. Основными компонентами гранул зрелых эозинофилов являются – главный щелочной белок (катионный белок), также перекиси, обладающие бактерицидным действием. Помимо катионного белка гранулы эозинофилов содержат кислую фосфатазу, коллагеназу, эластазу, катепсин, простагландины, гистаминазу, фосфолипазу, арилсульфатазу и другие. Главный щелочной белок обладает цитотоксическим действием, повреждает некоторые личинки гельминтов, нейтрализует гепарин. Простагландины препятствуют дегрануляции тучных клеток, ферменты гранул эозинофилов инактивируют гистамин, гепарин и тем самым нейтрализуют продукты секреции тучных клеток. Арилсульфатаза подавляет анафилактические вещества, уменьшая реакцию гиперчувствительности немедленного типа. Функциональными активаторами эозинофилов являются липиды (лейкотриены), белки (иммуноглобулины, в частности Ig G), компоненты комплемента (C3a, C5a), цитокины (ИЛ-3, ИЛ-5) и колониестимулирующий фактор для грануло-моноцитопоза (КСФ - ГМ). Движение эозинофилов в тканях к месту поражения обусловлено такими хемоаттрактантами, как гистамин, иммунные комплексы, ИЛ-8, воспалительный белок макрофагов (MIP-1a). Одним из основных хемотаксических факторов для эозинофилов является регулятор активации, экспрессируемый и секретируемый Т-лимфоцитами (RANTES), который наиболее эффективно мобилизует эозинофилы в очаг поражения [1].

Базофильные гранулоциты - базофилы и мастоциты дифференцируются из колониобразующих единиц тучных клеток (Mast-CFC). Дифференцировка базофилов в костном мозге происходит под действием ростовых факторов – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ГМ - КСФ и занимает от 1,5 до 5 суток. В ходе дифференцировки выделяют два пула - пролиферирующий и созревающий. Количество базофильных бластов, промиелоцитов и миелоцитов в миелограмме составляет 0,1-0,5%, т.е. это довольно редкие клетки костного мозга. Созревшие базофилы из костного мозга поступают в периферическую кровь, где циркулируют около 6 часов, затем мигрируют в ткани, где через 1-2 суток, после дегрануляции и выполнения основной эффекторной функции, погибают. Гранулы базофилов содержат гистамин, гистидин, гепарин, хондроитинсульфат А и С, серотонин, ферменты (трипсин, химотрипсин, пероксидазу, РНКазу, арилсульфатазу, бета-глюкуронидазу), лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, фактор хемотаксиса нейтрофилов, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО-

альфа, ГМ-КСФ и другие. В развитии тучных клеток принимают участие ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11, гамма-интерферон (ИНФ-гамма), трансформирующий рост фактор, ГМ-КСФ, IgE [1].

Мастоциты на поверхности мембраны экспрессируют рецепторы к IgE, IgG, CD28, CD34 – маркер ранних миелоидных предшественников, CD123 – специфический маркер мастоцитов, молекулы адгезии. Тучные клетки локализуются в эпителии, подслизистом слое дыхательного, урогенитального и желудочно-кишечного тракта, в коже, соединительной ткани, серозных оболочках. На формирование окончательного фенотипа тучных клеток влияет микроокружение. На дифференцировку, активность, продолжительность жизни мастоцитов оказывают влияние белки внеклеточного матрикса. Тучные клетки в отличие от базофилов способны к делению, кроме того, продолжительность жизни в тканях у тучных клеток больше и может составлять месяцы и годы [1].

Общее количество лейкоцитов довольно высокое в течении первого часа жизни, и, вероятно, связано с демаргинацией из-за стресса при рождении. Циркулирующие нейтрофилы выживают в течении 8 часов. Те, которые мигрируют во внесосудистые ткани, могут выжить в течении дополнительных 24 часов, после чего происходит их апоптоз [4].

В костном мозге новорожденного содержится расширенная популяция клеток-предшественников, и базальные пролиферативные показатели их почти максимальны. У новорожденного отсутствует достаточное количество миелоидных клеток-предшественников и снижена скорость пролиферации миелоидов, что приводит к снижению способности высвобождать и мобилизовать нейтрофилы из пулов хранения. Депо нейтрофилов у новорожденных меньше, чем у взрослого, и может быстро истощаться при сепсисе, что создает высокую потребность в них и приводит к нейтропении при серьезной инфекции. Во время состояний повышенной потребности в клетках крови, таких как бактериальный сепсис, количественный дефицит активности предшественников миелоидных клеток и сниженная доступность высоко зрелых эффекторных клеток нейтрофилов предрасполагают новорожденных к высокой частоте возникновения инфекции. Это приводит к непрерывному каскаду событий, ведущих к увековечению инфекции при отсутствии адекватного клеточного иммунитета, приводящего к серьезному сепсису и смерти. Нарушение регуляции экспрессии и продукции гемопоэтических цитокинов приводит к количественным и качественным дефектам в фагоцитах и способствует инфекционным осложнениям у новорожденных [3].

Таблица 3. Картина периферической крови у здоровых новорожденных (Тур А.Ф., Шабалов Н.П.)

Возраст	Лейкоциты, $\times 10^3$ в 1 мкл ($M \pm \delta$)
1-й час	16,0 $\pm$ 4,4
12-й час	16,7 $\pm$ 5,3
2-й день	15,0 $\pm$ 4,9
3-й день	11,5 $\pm$ 3,7

4-й день	10,6±3,0			
5-й день	10,8±2,8			
6-й день	11,5±3,2			
7-й день	11,2±3,1			
8-й день	11,1±2,8			
9-15-й день	11,2±3,0			
Возраст	Лейкоцитарная формула, %			
	Миелоциты	Метамиелоциты	Палочкоядерные	Сегментоядерные
1-й час	0-4	0-4	5,9±5,4	61,7±10,3
12-й час	0-1,5	0-4	6,6±5,8	61,3±11,6
2-й день	0-2,5	0-5	5,9±5,4	58,0±11,1
3-й день	0-1	0-4	3,8±2,8	52,5±11,0
4-й день	0-0,5	0-3	3,3±2,1	47,5±11,5
5-й день	0-2	0-4	3,2±1,9	43,2±10,8
6-й день	0-2	0-3	2,8±1,7	42,5±12,0
7-й день	0-1	0-4	3,0±1,6	38,0±9,0
8-й день	0-1	0-4	2,9±1,7	38,9±9,5
9-15-й день	0-0,05	0-4	2,5±1,6	36,9±10,6
Возраст	Лейкоцитарная формула, %			
	Лимфоциты (М±δ)	Моноциты (М±δ)	Эозинофилы (М±δ)	Базофилы (М±δ)
1-й час	24,7±8,6	6,3±3,2	3,0±2,0	0-1
12-й час	23,6±8,1	7,3±3,2	2,6±1,9	0-1
2-й день	26,7±8,1	8,4±3,7	2,9±2,1	0-1
3-й день	31,1±9,2	10,1±4,2	3,7±2,0	0-1
4-й день	36,6±9,9	10,3±4,7	3,9±2,3	0-1
5-й день	40,3±9,6	10,4±4,0	3,9±2,1	0-1
6-й день	42,6±9,9	10,5±3,7	3,9±2,4	0-1
7-й день	45,8±9,3	10,5±4,4	3,7±2,0	0-1
8-й день	46,2±9,2	10,1±4,1	3,6±2,1	0-1
9-15-й день	47,9±9,9	10,5±4,3	4,1±2,0	0-1

Неонатальный моноцитопоз

Ранние предшественники мононуклеарных фагоцитов развиваются из полипотентных стволовых кроветворных клеток (СКК), коммитированных в общие предшественники грануломоноцитопоза (КОЕ - ГМ). Коммитированные общие предшественники грануломоноцитопоза дают начало колониеобразующим единицам макрофагов (КОЕ – М), дифференцирующимся и пролиферирующим в монобласты и промоноциты. В костном мозге клетки моноцитарного ряда представлены преимущественно пролиферирующим пулом, лишь небольшое количество моноцитов дифференцируется в резидентные или оседлые макрофаги костного мозга. В костном мозге количество моноцитов составляет 1-2% от всех миелокариоцитов. Процесс регуляции роста и дифференцировки клеток моноцитарной линии осуществляется рядом ростовых факторов – стимуляторов (ИЛ-3, ГМ-КСФ, М-КСФ) и ингибиторов (интерферон – альфа и бета, простогландины, ИЛ-10). По мере дифференцировки монобласта в промоноцит, моноцит и далее в макрофаг клетка претерпевает целый ряд морфологических и функциональных изменений [1].

Дифференцировка моноцитов из монобласта в костном мозге занимает 5-10 дней, после чего они, не образуя костномозгового резервного пула, поступают в кровоток, где распределяются в виде двух пулов – пристеночного и циркулирующего. Соотношение этих пулов составляет 2,5-3,5:1 соответственно. Моноциты циркулируют в периферическом русле от 36 до 104 часов, затем покидают сосудистое русло, вне которого происходит их окончательная специализация, они образуют субпопуляцию дифференцированных органо- и тканеспецифических макрофагов. Миграция моноцитов через сосудистую стенку обусловлена наличием на моноцитах и эндотелиальных клетках специализированных адгезивных молекул, благодаря которым моноциты прилипают к активированным эндотелиоцитам и выходят в ткани. Этот процесс является обычной стадией жизненного цикла моноцитов. Тканевый пул мононуклеарных фагоцитов в 25 раз больше количества моноцитов в крови. Наибольшее количество макрофагов содержится в печени – клетки Купфера (56%), легких (15%), селезенке (15%), перитонеальной полости (8%), несколько меньше макрофагов содержится в центральной нервной системе (клетки микроглии и астроциты), костной ткани (остеокласты) и других тканях. Продолжительность жизни тканевых макрофагов исчисляется от нескольких часов до нескольких месяцев, лет. Тканевые макрофаги при необходимости способны делиться, в результате чего образуются такие формы макрофагов, как эпителиоидные клетки, многоядерные клетки инородных тел. Кроме того, макрофаги способны возвращаться в периферическую кровь в виде своеобразных моноцитоподобных клеток – гистиоцитов. Единичные гистиоциты в норме могут встречаться в мазке крови здоровых людей [1].

Неонатальный мегакариопоэз

Клеточные элементы мегакариоцитарного ростка дифференцируются и созревают в костном мозге из коммитированных клеток-предшественников мегакариоцитарноэритроидных клеток-предшественников (MEP) и мегакариоцитарных колониеобразующих клеток (Meg-CFC). Основными стимуляторами мегакариопоэза являются: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, фактор стволовых клеток, ГМ – КСФ, Г – КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин, ингибиторами - тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста бета-1, интерфероны - альфа и - гамма и другие. Регуляция мегакариопоэза осуществляется по принципу обратной связи: избыток тромбоцитов в крови тормозит тромбоцитопоэз, тромбоцитопения стимулирует образование тромбоцитов [1].

В костном мозге клеточные элементы мегакариоцитарного ростка претерпевают несколько морфологически дифференцируемых стадий. Среди них различают следующие стадии: мегакариобласта, промегакариоцита и мегакариоцита. Количество мегакариоцитов составляет 75-85% всей популяции клеток мегакариоцитарного ростка, на долю мегакариобластов приходится около 10%, промегакариоцитов – около 15%. Процесс дифференцировки и созревания мегакариобласта в мегакариоцит занимает 24 часа. Отличительной особенностью мегакариопоэза является способность мегакариоцитов к эндомитозу. В результате последовательного удвоения хромосомного набора - полиплоидизации (деление ядра без разделения цитоплазмы и деления клетки) образуется клетка гигантских размеров. Количество эндомитозов может достигать от 3 до 6, что соответствует плоидности зрелого мегакариоцита 76 от 8 до 64 гаплоидных наборов хромосом (n). Время созревания мегакариоцита, т.е. время достижения максимальной плоидности (128 n), составляет 54 часа, после чего эндомитоз прекращается и происходит апоптоз клетки [1].

Созревание мегакариоцитов сопровождается накоплением в цитоплазме гранул. Гранулы содержат большое количество белков: фактор Виллебранда, тромбоспондин, тромбоцитарный фактор 4, фибронектин, тромбоцитарный ростовой фактор, IV и V факторы свертывания крови и другие. Тромбоцитарная пероксидаза присутствует на всех стадиях созревания клеток мегакариоцитарного ряда, включая тромбоциты. Основной функцией мегакариоцитов является репопуляция тромбоцитов, отшнуровка тромбоцитов от цитоплазмы и поддержание их количества в кровотоке на постоянном уровне. От одного мегакариоцита отшнуровывается до 5000 тромбоцитов, при этом происходит полное растрачивание цитоплазмы, остаются голые ядра мегакариоцитов. В дальнейшем происходит фрагментация ядер и их фагоцитоз макрофагами костного мозга. В норме функционально активными, т.е. отшнуровывающими тромбоциты, являются 60-70% мегакариоцитов. Ежедневно мегакариоцитарная линия производит до 10^{11} тромбоцитов. Тромбоциты не депонируются в костном мозге – около 80% из них циркулируют в крови, а около 20% – находятся в красной пульпе селезенки. В кровеносном русле тромбоциты распределяются в виде двух пулов – пристеночного и циркулирующего.

Продолжительность их жизни в сосудистом русле составляет 7-11 суток. Количество различных форм тромбоцитов отражено в формуле, согласно которой в норме зрелых тромбоцитов содержится 90-95%, юных – 0-0,8%, старых – 2,2-5,6%, форм раздражения – 0,8-2,3%, дегенеративных форм – 0-0,2% [1].

Таблица 4. Нормативные показатели тромбоэластографии в раннем неонатальном периоде (Rachel M., Edwards C.).

Показатели		Нормативы
R, мин	Время свертывания, факторы свертывания	5,3±1,3
K, мин	Время образования сгустка, характеризует скорость образования тромбина	1,6±0,4
Angle, угол α°	Угол α	67,2±4,5
МА, мм	Максимальная амплитуда	61,8±4,6

Неонатальный лимфоцитопоз

Лимфоциты и миелоидные элементы имеют общую клетку предшественника на уровне стволовой кроветворной клетки, затем они приобретают независимую линию дифференцировки. Начальные этапы дифференцировки проходят в костном мозге. Лимфоциты представлены тремя основными клеточными линиями – В-, Т-, НК-клетками с общей клеткой – предшественником, коммитированной в направлении лимфопоэза. В костном мозге из общего числа кариоцитов на долю лимфоидных клеток приходится 10-15%. Из них около 60% составляют созревающие элементы лимфатического ряда, остальные – зрелые клетки, которые либо мигрировали в костный мозг из крови, либо готовые к эмиграции. В костном мозге формируются ранние предшественники Т-лимфоцитов, которые затем мигрируют в тимус и далее заселяют периферические лимфоидные органы. Наиболее ранними маркерами Т-клеток являются CD7, CD10, позже появляются CD5, CD2 маркеры. Основным и наиболее специфичным маркером зрелых Т-лимфоцитов является CD3. Незрелые протимоциты экспрессируют CD45, но не имеют HLA- II, TdT(терминальная дезоксирибонуклеотидтрансфераза), CD3. В тимусе под влиянием микроокружения создаются необходимые условия для дальнейшей дифференцировки Т - клеточной популяции лимфоцитов. Незрелые тимоциты проходят определенные этапы дифференцировки, в ходе которых формируется Т - клеточный рецептор (TcR), служащий для распознавания антигена. В зависимости от варианта клеточного рецептора различают альфа-бета- Т-клетки и гамма-дельта –Тклетки. Альфа-бета- Т-клеточная популяция лимфоцитов подразделяется на две субпопуляции. Клетки одной из них несут на своей поверхности CD4 и способствуют осуществлению иммунного ответа или индуцируют его. Эта субпопуляция получила название Т-хелперы. Среди Т-хелперов выделяют Т-хелперы первого и второго порядка (Th1, Th2), которые помогают развитию клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно. Клетки другой субпопуляции несут маркер CD8 и относятся к цитотоксическим Т-лимфоцитам, так как обладают цитотоксическими свойствами. Гамма-дельта-Т-клеточная популяция может усиливать иммунный ответ, секретируя гамма-интерферон, фактор некроза опухолей (альфа-ФНО), хемокины, играет важную роль в противоопухолевом ответе, восстановлении эпителия и поддержании гомеостаза. Кроме того, эта популяция может быть вовлечена в развитие некоторых иммунопатологических состояний (бронхиальная астма, сахарный диабет, болезнь Бехчета и другие). Зрелые Т-клетки эмигрируют из тимуса в периферическое русло через кортикостероидные зоны и входят в состав единого пула рециркулирующих Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты периферических лимфоидных органов эмигрируют в лимфу (из селезенки – с током крови). Т-лимфоциты проходят 2 фазы дифференцировки. Первая фаза дифференцировки не связана с действием антигена и завершается формированием в кровотоке популяции зрелых наивных Т-лимфоцитов. Каждый такой Т-лимфоцит может отвечать только на «свой» антиген. В результате активации антигеном наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Т-лимфоциты памяти. Они имеют разную продолжительность жизни, период их обновления может

составлять недели, месяцы, годы. Т-лимфоциты принимают участие в реализации клеточного иммунного ответа, который проявляется в 2 формах: в виде цитотоксического ответа (разрушение Т-хелперами клеток-мишеней) и в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа (направленная Т-хелперами реакция макрофагов). Среди Т-хелперов различают популяцию Т-лимфоцитов CD4+, CD25+, фактор транскрипции FOXP3 +, так называемых Т-лимфоцитов супрессоров. Они регулируют Т - клеточный гомеостаз, препятствуют развитию аутоиммунных заболеваний, аллергии, реакции «трансплантат против хозяина», предотвращают гиперчувствительность. В то же время снижают противоопухолевый иммунитет и иммунитет к инфекциям [1].

Дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге, в окружении клеток стромы, под действием молекул межклеточного матрикса, гуморальных факторов (гаммаинтерферон, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-7) до зрелых В-лимфоцитов экспрессирующих на поверхности специфические Ig D-, Ig Mрецепторы. Дифференцировка носит антигеннезависимый характер. В дальнейшем в процессе иммунного ответа на поверхности В-лимфоцитов последовательно появляются другие рецепторы. К моменту завершения формирования рецепторного комплекса В-лимфоциты приобретают способность взаимодействовать с антигенами. Общими маркерами В-лимфоцитов являются CD19, CD 20, CD 22. Зрелые В-лимфоциты из костного мозга эмигрируют в периферическое русло, а также заносятся в лимфоидные органы, где выполняют свои функции, располагаясь в краевой зоне белой пульпы селезенки, в наружных слоях коры лимфатических узлов. В-лимфоциты, встречаясь с антигенами, проходят этап антигензависимой дифференцировки. В отсутствии антигенной стимуляции продолжительность жизни В-лимфоцитов составляет несколько месяцев. Главным источником обновления популяции В-лимфоцитов является костный мозг. Среди В-лимфоцитов выделяют три основные субпопуляции: CD5+ В-лимфоциты (В-1); CD5- В-лимфоциты (В-2); В-клетки памяти. Главной функцией В-лимфоцитов является реализация гуморального иммунного ответа, в основе которого лежит активация В-клеток и их дифференцировка в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины. Антитела опсонизируют клетки-мишени фагоцитов, естественных киллеров, активируют комплемент, связываясь со свободными антигенами, образуют комплексы и тем самым нейтрализуют их. В ходе иммунного ответа образуются В-клетки памяти, которые обеспечивают развитие вторичного иммунного ответа. Активность субпопуляция В-лимфоцитов ассоциирована с продукцией аутоантител и аутоиммунными процессами. Обладая большой продолжительностью жизни и способностью к рециркуляции, они обеспечивают длительное сохранение иммунитета к чужеродным агентам. При отсутствии активирующих сигналов, при действии некоторых факторов, а также после выполнения своих функций все лимфоциты подвергаются апоптозу [1].

Среди клеток лимфатического ряда выделяют фракцию естественных или натуральных киллеров (НК-клетки). Естественные киллеры являются важными

компонентами врожденной иммунной системы. Они обладают цитолитической активностью, вызывая контактный цитолиз клетки-мишени, принимают участие в регуляции врожденного и адаптивного иммунных ответов с помощью секреции хемокинов и цитокинов. Выделяют несколько подтипов этих клеток: пре-НК-клетки, зрелые НК-клетки и активированные. НК-клетки, которые в периферическом русле составляют 5-20% от всех лимфоцитов. Зрелые циркулирующие НК-клетки имеют фенотип CD56+, CD16+, в отличие от Т-клеток не имеют рецептора CD3, в отличие от В-клеток – никогда не экспрессируют мембранные иммуноглобулины. Активированные НК-клетки имеют поверхностные активационные маркеры (CD25, CD18, CD29), антигены (HLA-DR, CD71, CD69). Среди популяции циркулирующих НК - клеток выделяют две основные субпопуляции:

1. Первая популяция НК-клеток экспрессирует CD16 и с низкой плотностью CD56. Эта популяция составляет 80-90% НК-клеток периферической крови, слабо секретирующих цитокины, но обладающих высокой цитолитической активностью.

2. Вторая популяция экспрессирует CD56 и с низкой плотностью CD16, она занимает 10-20% общего количества НК-клеток. Клетки этой популяции обладают высокой секреторной способностью и слабой цитолитической активностью.

Морфология клеток лимфатического ряда Лимфобласт – самая молодая клетка лимфоидного ряда округлой формы, размерами 15-20 мкм в диаметре. Морфология лимфоцитов может меняться в зависимости от функционального состояния, поэтому популяция лимфоцитов в периферическом русле морфологически неоднородна. Например, под действием антигена или иного стимула лимфоциты, трансформируясь в делящиеся бластные клетки, могут давать клоны новых лимфоидных клеток, появляться в периферическом русле на разных стадиях стимуляции. К активированным лимфоцитам относятся так называемые широкоцитоплазматные лимфоциты, которые могут встречаться в норме в небольшом количестве. При раздражении иммунной системы количество широкоцитоплазматных лимфоцитов в периферическом русле возрастает и в этом случае возникает необходимость указывать на их присутствие. В-лимфоциты после стимуляции антигеном превращаются в плазматические клетки, которые проходят последовательно стадии: плазмобласта, проплазмоцита и плазмоцита. В норме при подсчете лейкоцитарной формулы количество лимфоцитов составляет 18-37% или в абсолютных числах – $1,2-3,0 \times 10^9$ /л, а плазмоцитов – до 5%. Увеличение количества лимфоцитов в периферическом русле более 40% или в абсолютных цифрах более $5,0 \times 10^9$ /л называется лимфоцитозом [1].

Низкая интенсивность лимфоцитопоэза в первые дни жизни относительна по отношению к интенсивному разрушению лимфоцитов в тканях. Гибнущие лимфоциты выполняют трофическую функцию для тканей, в которые они мигрировали, способствуют активации компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс (рождение) [8].

Заключение

Система гемопоза у новорожденных обладает специфичностью, связанной с возрастными сменами периодов кроветворения, внутриутробной и постнатальной адаптацией.

Таким образом, понимание неонатального гемопоза для врача-неонатолога является одним из важных моментов в практической деятельности врача.

Библиографический список

1. Стемпень Т.П., Лелевич С.В. Клиническая лабораторная гематология : пособие для студентов медико-диагностического факультета (специальность «Медико-диагностическое дело») с приложением на компакт-диске – Гродно : ГрГМУ, 2016 – 232 с.
2. Клинические рекомендации. Анемии новорожденных диагностика, профилактика, лечение. 2015.
3. Шабалов Н.П., Неонатология [Электронный ресурс] / Н.П. Шабалов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 736 с. - ISBN 978-5-9704-3795-7 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970437957.html>
4. Fetal & Neonatal Hematology, Oncology and Immunology. 2017. 298-299
5. Неонатология : учебник / Ткаченко А.К. [и др.] ; под ред. Ткаченко А.К., Устинович А.А. – Минск : Высшая школа, 2017. – 608 с.: ил.