

# Особенности клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных при различных вариантах острой и хронической гипоксии плода

Н.Н.Зими́на<sup>1</sup>, С.А.Румы́нцев<sup>2</sup>, О.А.Майорова<sup>2</sup>, М.В.Яковлева<sup>3</sup>, М.А.Курцер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития, Москва;

<sup>3</sup>Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения г. Москвы

Статья посвящена особенностям клеточного состава 1004 образцов пуповинной крови доношенных новорожденных (37–41-я нед гестации) при различных вариантах острой и хронической гипоксии плода. Показано, что при острой гипоксии плода в родах достоверно увеличиваются число эритроцитов, уровни гемоглобина и гематокрита; кроме того, уровень гематокрита повышается при увеличении длительности 2-го периода родов. Происходят статистически достоверные изменения баланса между дифференцировкой и самообновлением стволовых клеток: число CD34<sup>+</sup>-клеток увеличивается при острой и снижается при хронической внутриутробной гипоксии плода. Эффективность клонирования и уровень спонтанного апоптоза повышаются при хронической внутриутробной гипоксии плода. Последняя, в отличие от острой гипоксии плода, приводит к достоверному увеличению числа нормобластов в пуповинной крови. При острой гипоксии плода жизнеспособность лейкоцитов и гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови остается неизменной.

*Ключевые слова:* пуповинная кровь, гипоксия плода, стволовые клетки, колониеобразующие единицы, эффективность клонирования, спонтанный апоптоз

## Specific features of cell composition of umbilical cord blood of the full-term neonate in various forms of acute and chronic fetal hypoxia

N.N.Zimina<sup>1</sup>, S.A.Rumyantsev<sup>2</sup>, O.A.Mayorova<sup>2</sup>, M.V.Yakovleva<sup>3</sup>, M.A.Kurtser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Department of Health, Moscow;

<sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;

<sup>3</sup>Stem Cell Bank, Moscow Department of Health

The article deals with specific features of the cell composition of 1004 samples of umbilical cord blood of full-term neonate (37<sup>th</sup>–41<sup>st</sup> wk of gestation) in various forms of acute and chronic fetal hypoxia. As has been shown, in acute fetal hypoxia at childbirth the number of red blood cells, the hemoglobin and hematocrit levels increase significantly; besides, the hematocrit level increases in a longer duration of the 2nd period of childbirth. Statistically significant changes of the balance between differentiation and self-renewing of stem cells occur: the number of CD34<sup>+</sup>-cells increases in acute and decreases in chronic intrauterine fetal hypoxia. The cloning efficiency and the level of spontaneous apoptosis increase in chronic intrauterine fetal hypoxia. The latter, contrary to acute fetal hypoxia, leads to a significant increase of the number of normoblasts in cord blood. In acute fetal hypoxia the viability of leukocytes and hemopoietic stem cells of umbilical cord blood remain unchanged.

*Key words:* umbilical cord blood, fetal hypoxia, stem cells, colony-forming units, cloning efficiency, spontaneous apoptosis

Гипоксия является мощным фактором стресса и, предположительно, должна приводить к компенсаторному увеличению не только числа эритроцитов, но и других кле-

ток крови, как следствие цитокиновой мобилизации в ответ на процесс родов.

В ряде работ было показано, что выраженная гипоксия (концентрация O<sub>2</sub> = 0,9–1%) *in vitro* способствует самообновлению мышинных и человеческих гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), но не ведет к их дифференцировке [1–2]. Ответом на гипоксию (концентрация O<sub>2</sub> = 3%) *in vitro* было деление CD34<sup>+</sup>-клеток пуповинной крови [3]. Количество CD34<sup>+</sup>-клеток, инкубированных в условиях гипоксии (концентрация O<sub>2</sub> = 1%) было значительно больше, чем в культурах,

### Для корреспонденции:

Зими́на Наталья Николаевна, заведующая родильным отделением перинатального медицинского центра Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы

Адрес: 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24а  
Телефон: (499) 744-6894

Статья поступила 18.01.2010 г., принята к печати 20.05.2010 г.

инкубированных без гипоксии [4]. Таким образом, баланс между дифференцировкой и самообновлением стволовых клеток сдвинут в сторону последнего.

Показано также, что концентрация кислорода регулирует дифференцированную экспрессию белков cd34FL и cd34TFmRNA; этот факт может объяснить лучшую выживаемость примитивных гемопоэтических клеток при низкой концентрации кислорода [5].

При культивировании CD34<sup>+</sup>-клеток хронического миелолейкоза в условиях гипо- (концентрация O<sub>2</sub> = 0,9–1%) и нормоксии (концентрация O<sub>2</sub> = 20%) было обнаружено, что гипоксия уменьшает фосфорилирование тирозинкиназ, в свою очередь способствующих снижению влияния ростовых факторов непосредственно на ГСК [6].

Многочисленные исследования доказали, что гипоксия индуцирует клеточную смерть, активируя как апоптотический, так и некротический путь в зависимости от типа клеток [7–9]. При исследовании влияния аноксии в течение 24 ч на апоптоз CD34<sup>+</sup>-клеток пуповинной крови (ПК) было обнаружено, что клетки, инкубированные в условиях аноксии, менее подвержены апоптозу и некрозу, чем те клетки, инкубация которых проходила в условиях нормоксии [10]. Объяснением этого может быть экспрессия на CD34<sup>+</sup>-клетках пуповинной крови антиапоптотических Bcl-2 и Bcl-Xl [11], гиперэкспрессия которых блокирует индуцированный гипоксией апоптоз [9, 11]. Это доказывает, что CD34<sup>+</sup>-клетки ПК относительно устойчивы к действию гипоксии.

Появившиеся в последнее время сообщения показали зависимость клеточного состава ПК от способа родоразрешения, пола и массы тела новорожденного, а также от времени, прошедшего после окончания родов и сбора крови до начала процесса ее обработки. Тем не менее, остается неясной возможность влияния других факторов на клеточный состав ПК и, как следствие, на эффективность заготовки трансплантационного материала [12–15].

Цель исследования – изучение влияния различных вариантов острой и хронической гипоксии плода на количество и жизнеспособность лейкоцитов и ГСК пуповинной крови у доношенных новорожденных.

## Пациенты и методы

Материалом служила ПК 1004 доношенных новорожденных, которую получали при самопроизвольных родах и плановых кесаревых сечениях при доношенных беременностях (37–41-я нед гестации). Обязательным условием включения в исследование было информированное согласие матери и отсутствие стандартных противопоказаний.

После пережатия и пересечения пуповины производили пункцию сосудов пуповины специальной системой для забора ПК, содержащей 35,5 мл антикоагулянта CPDA (Green Cross, Южная Корея).

Сбор крови осуществляли в течение 2–15 мин после родов: менее 5 мин – 847 (84,4%); от 5 до 10 мин – 89 (8,7%) и более 10 мин – 68 случаев (6,9%).

В 993 случаях (98,5%) собрать ПК удавалось до отделения плаценты. В случае сбора крови после отделения плаценты (15 родов – 1,5%) плаценту помещали в специальную стерильную стойку; процедура сбора ПК была аналогичной.

Полученный материал хранили в темном месте при комнатной температуре и подвергали анализу не позднее 18 ч после сбора.

Из 1004 новорожденных 585 родились в результате первых родов, 340 – вторых, 63 – третьих. В 12 случаях роды были четвертые, в 2 – пятые и еще в 2 – шестые. Мальчиков было 524 (52,2%), девочек – 480 (47,8%).

Медиана длительности безводного промежутка составила 5 ч (от 20 мин до 19 ч 20 мин). Этот же показатель длительности 2-го периода родов был равен 30 мин (от 10 мин до 1 ч 35 мин).

Самопроизвольных родов было 961; плановое кесарево сечение имело место в 43 случаях.

Средняя масса тела новорожденных была достоверно выше у мальчиков 3629,24 ± 18,25 г и колебалась от 2270 до 5000 г; этот же показатель у девочек был равен 3467,23 ± 18,17 г; от 2300 до 4650 г.

У 112 новорожденных была диагностирована хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 90 – острая в родах.

Подсчет клеток крови производили двумя методами:

- все образцы ПК были подвергнуты анализу автоматическим счетчиком клеток крови ABX Pentra 60 C+ в режиме автоматической аспирации с определением 26 параметров, включая расчетные показатели красной крови и тромбоцитов, гистограммы распределения эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов по объему. Двумерная диаграмма отражала плотность популяции лейкоцитов и ее состав; производилась также дифференцировка лейкоцитов не только по 5 параметрам (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты), но и выявление атипичных лимфоцитов (ALY), больших незрелых клеток (LIC) и нормобластов (NRBC);

- для точной морфологической характеристики клеток ПК использовали мазки пуповинной крови, окрашенные по методу Паппенгейма–Крюкова (комбинация фиксатора-красителя Мая–Грюнвальда и краски Романовского). Лейкоцитарную формулу (дифференцированный подсчет лейкоцитов) считали, используя иммерсионные объективы (×40 и ×100); при подсчете лейкоцитарной формулы анализировали не менее 200 клеток.

Количество нормобластов определяли при подсчете лейкоцитарной формулы на 200 последовательно встречающихся лейкоцитов с дальнейшим пересчетом на 100 лейкоцитов (нормобласты/100 лейкоцитов).

Степень разведения образцов ПК антикоагулянтом была различна и зависела от объема собранной крови. Объем антикоагулянта в системе постоянный и составляет 35,5 мл, объем собранной крови колебался в пределах от 20,0 до 170,0 мл. Пересчет результатов автоматического анализа крови проводился с учетом степени разведения каждого образца для каждого показателя.

Количество субпопуляций лейкоцитов и гемопоэтических стволовых клеток определяли по экспрессии мембранных маркеров, или кластеров дифференциации (CD – clusters of differentiation) в реакции прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD16, CD19, CD25, CD30, CD31, CD33, CD34, CD38, CD44, CD45, CD56, CD61, CD62L, CD62E, CD71, CD90, CD106, CD117, CD133, HLA-DR фирмы Becton Dickinson (США) при

помощи проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США).

Колониеобразующую активность лейкоцитарной фракции ПК определяли при культивировании в течение 14 сут в метилцеллюлозе (готовая среда, содержащая факторы роста «MethoCult 4338», StemCellTehnologies, Canada). Подсчитывали количество гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц (КОЕ-ГМ), гранулоцитарных колониеобразующих единиц (КОЕ-Г), макрофагальных колониеобразующих единиц (КОЕ-М) и эритроидных колониеобразующих единиц (КОЕ-Э), а также количество мешанных колониеобразующих единиц (КОЕ-mix).

Эффективность клонирования (ЭК) определяли как общее число КОЕ на  $10^5$  эксплантированных клеток.

Для определения абсолютного количества гемопоэтических предшественников в 1 мл ПК полученные величины эффективности клонирования умножали на число мононуклеарных клеток в 1 мл крови.

Уровень некроза и спонтанного апоптоза лейкоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов ПК проводили при помощи проточной цитофлуориметрии двумя методами:

- определение количества клеток с гиподиплоидным содержанием ДНК при окрашивании Propidium iodid (PI);
- определение числа локусов связывания мембранного фосфатидил-серина в реакции прямой иммунофлуоресценции с использованием Annexin V FITC (Phar Mingen, США), согласно инструкциям производителей.

Результаты реакции анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Уровень спонтанного апоптоза лейкоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов клеток ПК определяли как сумму клеток PI+/Annexin V<sup>+</sup> и PI-/Annexin V<sup>+</sup>, а уровень некроза как количество PI+/Annexin V<sup>-</sup>-клеток.

Статистическую обработку данных производили, используя программы Excel 2002 Pro, STATISTICA for Windows 8.0 и Biostat for Windows.

## Результаты исследования и их обсуждение

Из 1004 новорожденных у 90 имела место острая гипоксия в родах (обвитие пуповиной). Изучаемые показатели ПК представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, при острой гипоксии достоверно увеличивается число лейкоцитов за счет увеличения абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

В «красной крови» достоверно увеличено число эритроцитов, повышены уровни гемоглобина и гематокрита. На эритроцитарные индексы и число тромбоцитов острая гипоксия влияния не оказывает.

При острой гипоксии абсолютное число CD34<sup>+</sup>-клеток также достоверно увеличивается (табл. 2).

Эффективность клонирования ПК при острой гипоксии изменяется следующим образом: незначительно увеличивается число КОЕ-ГМ, КОЕ-Г, КОЕ-М и суммарное число колоний при подсчете на  $10^5$  эксплантированных клеток, а при пересчете на 1 мл образца – также незначительно общее число колоний за счет КОЕ-mix и КОЕ-ГМ. Уровень спонтанного апоптоза и некроза лейкоцитов ПК остается неизменным.

Достоверных изменений всех измеряемых параметров ПК в зависимости от наличия или отсутствия фетоплацентарной недостаточности в различных периодах беременности обнаружено не было, включая уровни спонтанного апоптоза и некроза лейкоцитов и лимфоцитов.

Из 1004 новорожденных с известным анамнезом у 112 имела место хроническая внутриутробная гипоксия плода (табл. 3). При сравнении параметров ПК были обнаружены следующие различия: у детей с внутриутробной гипоксией достоверно увеличено число лейкоцитов (за счет увеличения абсолютного количества нейтрофилов), лимфоцитов и базофилов. Остальные показатели («красная кровь», тромбоциты, процентное и абсолютное содержание CD34<sup>+</sup>-клеток) соответствовали таковым у пациентов без внутриутробной гипоксии.

Таблица 1. Показатели пуповинной крови у новорожденных с острой гипоксией (а, n = 90) и без гипоксии (б, n = 914)

Показатель	Среднее значение		Стандартная ошибка среднего		Минимальное значение		Максимальное значение		p
	а	б	а	б	а	б	а	б	
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	18,69	16,45	0,61	0,27	7,20	8,24	34,59	41,92	менее 0,0001
Лейкоцитарная формула, $\times 10^9$ г/л:									
нейтрофилы	9,12	8,09	0,38	0,16	3,26	2,52	19,50	19,43	менее 0,004
лимфоциты	6,02	5,26	0,24	0,10	2,38	2,19	18,65	17,36	менее 0,0001
моноциты	2,61	2,27	0,12	0,05	0,99	0,88	8,02	6,79	0,03
эозинофилы	0,69	0,62	0,05	0,02	0,06	0,12	2,43	2,06	0,127
базофилы	0,21	0,20	0,01	0,01	0,02	0,02	0,78	2,01	0,601
Эритроциты, $\times 10^{12}$ г/л	4,55	4,35	0,05	0,02	3,51	2,87	6,41	5,65	менее 0,001
Гемоглобин, г/л	162,2	156,1	1,70	0,90	127,8	105,3	224,3	209,2	0,01
Гематокрит, %	32,98	31,86	0,46	0,24	18,70	19,2	43,50	41,90	0,027
Средний объем эритроцита, фл	105,71	105,85	0,40	0,22	93,0	92,0	114,0	117,0	0,76
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	35,73	35,90	0,13	0,08	31,0	30,50	38,9	39,50	0,297
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	338,1	339,2	0,60	0,30	319,0	326,0	352,0	354,0	0,086
Распределение эритроцитов по объему, %	12,71	12,73	0,08	0,04	11,20	11,30	15,00	14,40	0,815

Таблица 2. Количество CD34<sup>+</sup>-клеток в пуповинной крови у новорожденных с острой гипоксией (а, n = 90) и без гипоксии (б, n = 914)

Показатель	Среднее значение		Стандартная ошибка среднего		Минимальное значение		Максимальное значение		p
	а	б	а	б	а	б	а	б	
CD34 <sup>+</sup> -клетки, $10^3/\text{мм}^3$	0,131	0,101	0,014	0,005	0,009	0,012	0,484	0,460	0,013
CD34 <sup>+</sup> -клетки, %	1,027	0,867	0,095	0,042	0,130	0,120	3,780	2,940	0,087

Таблица 3. Лейкоцитарная формула пуповинной крови у новорожденных с хронической внутриутробной гипоксией (а, n = 112) и без нее (б, n = 892)

Показатель	Среднее значение		Стандартная ошибка среднего		Минимальное значение		Максимальное значение		p
	а	б	а	б	а	б	а	б	
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	18,84	16,72	0,92	0,26	10,77	7,20	41,92	34,59	0,008
Лейкоцитарная формула, $\times 10^9$ г/л:									
нейтрофилы	9,40	8,19	0,44	0,16	5,45	2,52	15,55	19,50	0,01
лимфоциты	6,05	5,35	0,40	0,10	3,18	2,19	17,36	18,65	0,026
моноциты	2,49	2,33	0,16	0,05	1,0	0,88	6,67	8,02	0,287
эозинофилы	0,61	0,64	0,06	0,02	0,17	0,06	2,01	2,43	0,614
базофилы	0,30	0,19	0,05	0,01	0,08	0,02	2,01	0,92	менее 0,0001

Однако в группе пациентов с хронической внутриутробной гипоксией плода по сравнению с группой без гипоксии была отмечена тенденция к повышению числа КОЕ-ГМ ( $1974,36 \pm 886$  и  $946,87 \pm 79$ ) и КОЕ-М ( $1313,41 \pm 651,8$  и  $549,04 \pm 60$ , соответственно) в 1 мл ПК (рис. 1), а также общего числа колоний ( $7260,48 \pm 2343$  и  $4675,46 \pm 277$ , соответственно).

Анализ уровня спонтанного апоптоза клеток ПК при внутриутробной гипоксии плода по сравнению с группой без гипоксии показал незначительное увеличение некроза лимфоцитов ( $4,72 \pm 1,07$  против  $2,62 \pm 0,39$ ); процент некроза лейкоцитов также несколько возрастает (рис. 2).

Длительность 2-го периода родов (период изгнания) у всех 1004 рожениц колебалась от 10 мин до 1 ч 15 мин; медиана – 30 мин. В соответствии с этим роженицы были разделены на 3 группы: длительность 2-го периода родов менее 15 мин; 15–30 мин и более 30 мин.

При сравнении параметров ПК между группами были получены следующие достоверные результаты: увеличение длительности этого периода увеличивало число лейкоцитов (с  $15,23 \pm 0,72$  – менее 15 мин до  $18,29 \pm 0,6 \times 10^9/л$  – более 30 мин) в основном за счет абсолютного количества лимфоцитов (с  $4,7 \pm 0,24$  – менее 15 мин до  $6,24 \pm 0,3$ , – более 30 мин соответственно) и моноцитов (с  $2,06 \pm 0,11$  до  $2,52 \pm 0,09$  соответственно); повышался также и уровень гематокрита (с  $31,53 \pm 0,72$  до  $33,58 \pm 0,51\%$  соответственно). Среди остальных показателей достоверных изменений отмечено не было.

Эффективность клонирования и уровня спонтанного апоптоза и некроза клеток ПК не зависели от длительности 2-го периода родов.

Количество нормобластов в ПК, определенное в 339 образцах, составило в среднем  $5,62 \pm 0,33$  на 100 лейкоцитов. При сравнении этого показателя в различных группах новорожденных выявлено достоверное его увеличение только в группе пациентов, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию:  $11,94 \pm 1,42$  против  $5,42 \pm 0,53$  у новорожденных без гипоксии. Вероятней всего это можно объяснить тем, что на острую гипоксию плода система крови не успевает ответить повышением пролиферации эритроидного ростка кроветворения.

Таким образом, при острой гипоксии плода происходит увеличение числа эритроцитов, повышение концентрации гемоглобина и уровня гематокрита; кроме того, последний достоверно возрастает при удлинении 2-го периода родов.

Количество CD34<sup>+</sup>-клеток статистически значимо выше при острой гипоксии плода и ниже при хронической гипоксии плода.

При внутриутробной гипоксии повышается как эффективность клонирования, так и уровень спонтанного апоптоза лейкоцитов ПК. При острой гипоксии плода жизнеспособность лейкоцитов и гемопоэтических стволовых клеток ПК не изменяется.

При повышении степени зрелости плаценты эффективность клонирования имеет тенденцию к снижению, а уровень спонтанного апоптоза – к повышению.

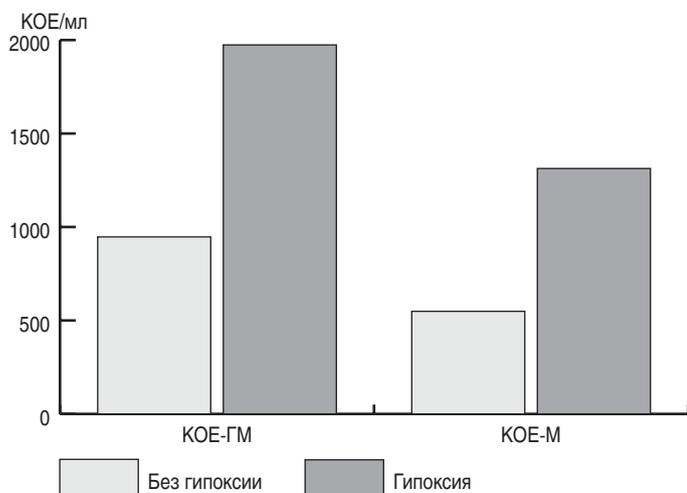


Рис. 1. Эффективность клонирования пуповинной крови в зависимости от наличия хронической внутриутробной гипоксии плода (количество КОЕ в 1 мл ПК).

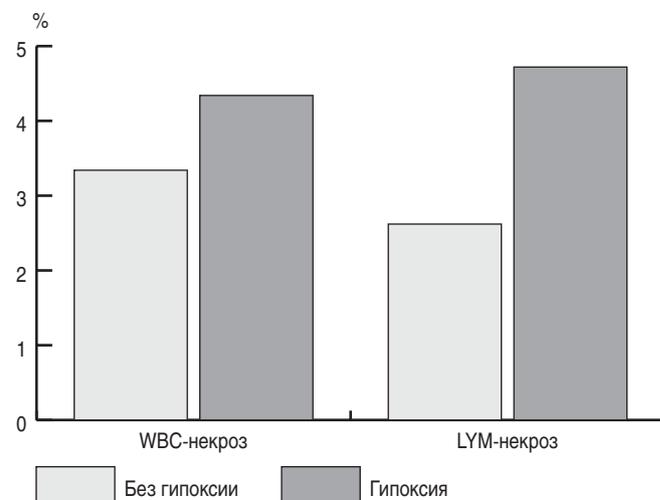


Рис. 2. Уровень некроза лейкоцитов пуповинной крови в зависимости от наличия хронической внутриутробной гипоксии плода.

Внутриутробная гипоксия приводит к увеличению количества нормобластов. На количество нормобластов влияет только состояние хронической гипоксии плода, так как при острой гипоксии система кроветворения не успевает ответить пролиферацией эритроидных предшественников.

## Литература

1. Ivanovic Z., Belloc F., Faucher J.-L., et al. Hypoxia maintains and interleukin-3 reduces the pre-colony-forming cell potential of dividing CD34+ murine bone marrow cells. *Exp Hematol* 2002; 30: 67–73.
2. Ivanovic Z., Dello Sbarba P.D., Trimoreau F., et al. Primitive human HPCs are better maintained and expanded in vitro at 1 percent oxygen than at 20 percent. *Transfusion* 2000; 40: 1482–8.
3. Ivanovic Z., Hermitte F., de la Grange P.B., et al. Simultaneous maintenance of human cord blood SCID-repopulating cells and expansion of committed progenitors at low O<sub>2</sub> concentration (3%). *Stem Cells*. 2004; 22(5): 716–24.
4. Sun B., Bai C.X., Feng K., et al. Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of CD34(+) hematopoietic stem/progenitor cells and their response to cytokines. *Sheng Li Xue Bao*. 2000; 52(2): 143–6.
5. Brunet De La Grange P., Barthe C., Lippert E., et al. Oxygen concentration influences mRNA processing and expression of the cd34 gene. *J Cell Biochem*. 2006; 97(1): 135–44.
6. Desplat V., Faucher J.L., Mahon F.X., et al. Hypoxia modifies proliferation and differentiation of CD34(+) CML cells. *Stem Cells*. 2002; 20(4): 347–54.
7. Tsujimoto Y., Shimizu S., Eguchi Y., et al. Bcl-2 and Bcl-xL block apoptosis as well as necrosis: possible involvement of common mediators in apoptotic and necrotic signal transduction pathways. *Leukemia* 1997; 11 (Suppl. 3): 380–2.
8. Ura H., Hirata K., Katsuramaki T. Mechanisms of cell death in hypoxic stress. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1999; 100: 656–62.
9. Shimizu S., Eguchi Y., Kamiike W., et al. Induction of apoptosis as well as necrosis by hypoxia and predominant prevention of apoptosis by Bcl-2 and Bcl-XL. *Cancer Res* 1996; 56: 2161–6.

10. Saxonhouse M.A., Rimsza L.M., Christensen R.D., et al. Effects of anoxia on megakaryocyte progenitors derived from cord blood CD34pos cells. *Eur J Haematol*. 2003; 71(5): 359–65.
11. Mang Xiao, Douglas C. Dooley: Assessment of Cell Viability and Apoptosis in Human Umbilical Cord Blood Following Storage. *J of Hematotherapy & Stem Cell Research*. 2003; 12(1): 115–22.
12. Aroviita P., Teramo K., Hiilesmaa V., Kekomaki R. Cord blood hematopoietic progenitor cell concentration and infant sex. *Transfusion* 2005; 45(4): 613–21.
13. Maconi M., Rolfo A., Cardaropolo S., et al. Haematologic values in healthy and small for gestational age newborns. *Lab hematol*. 2005; 11(2): 152–6.
14. McCarthy J.M., Capullari T., Thompson Z., et al. Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *J Perinatol*. 2006; 26(2): 89–92.
15. Perri T., Ferber A., Digli A., et al. Nucleated Red Blood Cells in Uncomplicated Prolonged Pregnancy. *Obstetrics Gynecology* 2004; 104: 372–6.

## Информация о соавторах:

Румянцев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной и экспериментальной гематологии, онкологии и иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии  
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2  
Телефон: (495) 395-6656

Майорова Ольга Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией трансфузиологии с банком стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии  
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2  
Телефон: (495) 395-6656

Яковлева Мария Валерьевна, кандидат медицинских наук, директор Банка стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы  
Адрес: 115541, Москва, ул. Бакинская, 31  
Телефон: (495) 327-1853

Курцер Марк Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы  
Адрес: 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24, корп. 1  
Телефон: (495) 918-2070

## МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Врожденные меланоцитарные невусы встречаются у 1–6% новорожденных. По данным некоторых исследований, невусы клинически, дерматоскопически и гистологически идентичные врожденным меланоцитарным, обнаруживаются более, чем у 15% детей старшего возраста и взрослых, что указывает на отсроченное появление невусов, запрограммированных при рождении. Продолжают обсуждаться вопросы о степени риска развития меланомы и других осложнений, ассоциированных с врожденными меланоцитарными невусами разных размеров, и оптимальная тактика ведения таких пациентов. Изучено естественное течение невусов, включая образование пролиферативных узелков и эрозий в грудном возрасте, нейротизацию и спонтанную регрессию, а также клинические варианты, включая пятнистый и врожденный голубой невусы. Риск меланомы при наличии невусов малых (менее 1,5 см) и средних размеров оценивается как низкий (менее 1% в течение жизни), и практически отсутствует до наступления пубертатного периода. По современным данным, меланома (кожная или внекожная) развивается приблизительно у 5% пациентов с большими врожденными меланоцитарными невусами (более 20 см), в половине случаев – в течение первых пяти лет жизни. Меланома и врожденный нейродермальный меланоцитоз более вероятны у пациентов с невусами диаметром более 40 см, многочисленными сателлитными невусами, и при локализации на туловище. У трети пациентов с нейродермальным меланоцитозом отмечались множественные невусы среднего размера. Детям, имеющим риск развития нейродермального меланоцитоза, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии с гадолинием, желательно до 6-месячного возраста, и последующее наблюдение неврологом. Тактика ведения пациентов с врожденными меланоцитарными невусами зависит от многих факторов, более тщательного наблюдения требуют большие, темные, плотные невусы. Пациенты с невусами требуют пожизненного наблюдения. Периодическое дерматологическое обследование необходимо всем пациентам с врожденными невусами больших размеров, даже после полного удаления такого невуса.

Price H.N., Schaffer J.V.

*Congenital melanocytic nevi—when to worry and how to treat: Facts and controversies.*  
*Clin Dermatol.* 2010; 28(3): 293–302.