

УДК 612.112.71

**РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ЛЕЙКОЦИТОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ****<sup>1</sup>Зиновьева А.В., <sup>2</sup>Кузьмина О.В., <sup>1</sup>Никулина Е.Г.**<sup>1</sup>*БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, e-mail: zinich160290@mail.ru;*<sup>2</sup>*БУ ХМАО-Югры Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, e-mail: kuzmina.okb @ yandex.ru*

Актуальность проблемы. Промышленное освоение территорий Тюменской области привело к строительству новых городов и поселков, значительную часть населения которых составляют дети. Дети, родившиеся на Севере, – особая часть популяции. Они не обладают теми наследственными качествами, которые присущи коренным жителям, чьи приспособительные механизмы к экологическим условиям Крайнего Севера формировались на протяжении многих поколений. Для повышения информативности и достоверности лабораторных тестов необходима разработка точных педиатрических референсных интервалов, которые смогут выполнять роль стандарта при сравнении с результатами исследования пациентов. Пробелы в существующих педиатрических референсных интервалах могут привести к неверной трактовке полученных результатов и постановке ошибочного диагноза [2, 4, 9]. В настоящей работе с помощью автоматического гематологического анализатора мы исследовали количество лейкоцитов у здоровых детей в возрасте от 2 до 12 месяцев, определили референсные интервалы с помощью современных международных рекомендаций и их в зависимости от возраста и пола.

**Ключевые слова:** клинический анализ крови, референсные интервалы, лейкоциты, здоровые дети, современные методы

**REFERENCE INTERVALS LEUKOCYTES INFANTS****<sup>1</sup>Zinovieva A.V., <sup>2</sup>Kuzmina O.V., <sup>1</sup>Nikulina E.G.**<sup>1</sup>*Khanty-Mansiysk state medical academy, Khanty-Mansiysk, e-mail: zinich160290@mail.ru;*<sup>2</sup>*Okruzhnaya Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, e-mail: kuzmina.okb @ yandex.ru*

Actuality of the problem. Industrial development of the Tyumen region led to the construction of new towns and villages, where most of the population are children. Children born in the North – a special part of the population. They do not have the hereditary qualities that are inherent to indigenous peoples whose adaptive mechanisms to environmental conditions of the Far North has evolved over many generations. To improve the information value and reliability of laboratory tests necessary to develop accurate pediatric reference intervals, which can serve as a standard for comparison with the results of the study patients. Gaps in existing pediatric reference intervals can lead to an incorrect interpretation of the results and misdiagnosis [2, 4, 9]. In this paper, using an automatic hematology analyzer, we investigated the number of leukocytes in healthy children aged 2 to 12 months, defined reference intervals with the help of modern international recommendations and shared reference intervals for children of different age and gender.

**Keywords:** clinical blood, reference intervals, leukocytes, healthy children, modern methods

Актуальность проблемы. Промышленное освоение территорий Тюменской области привело к строительству новых городов и поселков, значительную часть населения которых составляют дети. Дети, родившиеся на Севере, – особая часть популяции. Они не обладают теми наследственными качествами, которые присущи коренным жителям, чьи приспособительные механизмы к экологическим условиям Крайнего Севера формировались на протяжении многих поколений.

Клинический анализ крови входит в перечень обязательных исследований при проведении профилактических осмотров детей. На основе его параметров и в сравнении с референсными интервалами (РИ) делается вывод о состоянии ребенка, принимается определенное клиническое решение.

Соответственно для повышения информативности и достоверности лабораторных

тестов необходима разработка точных педиатрических РИ, которые смогут выполнять роль стандарта при сравнении с результатами исследования пациентов.

К сожалению, большинство РИ лабораторных анализов были установлены более трех десятилетий тому назад, при помощи аналитических технологий, которые во многом уже устарели и не могут считаться актуальными с точки зрения современных методов [6]. Пробелы в существующих педиатрических РИ могут привести к неверной трактовке полученных результатов и постановке ошибочного диагноза [2, 4, 9].

В настоящей работе с помощью автоматического гематологического анализатора мы исследовали количество лейкоцитов у здоровых детей в возрасте от 2 до 12 месяцев, определили РИ с помощью современных международных рекомендаций и разделили их в зависимости от возраста и пола.

Следует отметить, что РИ включают результаты обследования только 95 % популяции «практически здоровых детей», у 5 % пациентов лабораторные показатели будут выходить за границы «нормы». В свою очередь, значения, входящие в РИ, не могут гарантировать отсутствие заболевания [5].

Применение РИ, разработанных в конкретных лабораториях, позволяет применить более дифференцированный подход в оценке состояния детей, снизить тенденцию к гипердиагностике (например, необоснованный отвод при плановой вакцинации, применение дополнительных инвазивных методов исследования) и пр.

Таким образом, РИ можно рассматривать как необходимый ориентир в клинической практике врача – педиатра.

### Материалы и методы исследования

Мы использовали метод локального установления РИ, применив классический способ со строго определенными критериями прямого отбора референсной группы.

Образцы капиллярной крови получили у 937 здоровых детей при проведении профилактических осмотров с диагнозом «Рутинное обследование состояния здоровья детей (Z 00.1)».

Капиллярную кровь использовали вследствие сложности проведения флеботомии у детей и связанных с этим проблем преаналитического этапа.

Соматическую патологию исключали по ретроспективному анализу амбулаторных карт и анкетированию родителей непосредственно перед процедурой.

Из дальнейшего анализа были исключены образцы крови детей:

- с гемолизом или наличием сгустков в пробах [1];
- повторные образцы, направленные на исследование в этот же период (по данным медицинской информационной системы «МИС-пациент»);
- с уровнем гемоглобина ниже 110 г/л согласно рекомендациям ВОЗ;
- с увеличением скорости оседания эритроцитов более 10 мм/час (по методу Панченкова).

Для оценки динамики количества лейкоцитов полученные данные были выделены по полу и возрасту обследованных детей: мальчики и девочки в группах от 2 до 6 месяцев и от 7 до 12 месяцев включительно.

Периферическую кровь собирали в пробирки с КЗ-ЭДТА («Microvette», Sarstedt, Германия). Образцы крови получали непосредственно в лаборатории

и исследовали в течение 2 часов с момента взятия. Исследование проводили в марте – июле 2013 г., что позволило минимизировать погрешности, связанные с изменением настроек анализатора.

Анализ образцов крови соответствовал рутинной процедуре исследования общего анализа крови, в т.ч. режим работы гематологического анализатора, сервисное обслуживание прибора, проведение калибровки и процедуры внутрिलाбораторного контроля качества с использованием сертифицированных контрольных материалов при удовлетворительных результатах в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований [1].

Количество лейкоцитов исследовали с помощью автоматического гематологического анализатора ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.

Для определения РИ использовали «Правила установления референтных интервалов и пределов» ГОСТ Р 53022.3-2008 [1] и современные протоколы Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [8].

Исходя из предпосылки, что характер распределения в ряду количества лейкоцитов в группах здоровых детей отличался от нормального распределения, были применены непараметрические методы.

Из дальнейшего анализа были исключены статистические выбросы по методу Тьюки на основе интервала «нормальных» значений [5].

Полученные результаты были представлены как среднее значение (Хср), 95 % доверительный интервал для среднего (ДИ 95 %), стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (StEr), и 2,5, 5, 50, 95, 97,5 процентиля распределения.

РИ ограничили референтными пределами, между которыми располагается 95 % всех референтных значений. Ряд значений РИ расположен между 2,5 и 97,5 ‰ [3].

Для сравнения показателей в группах детей использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Для расчета РИ мы использовали показатели количества лейкоцитов 884 детей, минимальный возраст обследованных составил 2 месяца, максимальный – 12 месяцев.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Расчет РИ представлен в табл. 2 в виде 2,5–97,5 ‰.

Таблица 1

Количество лейкоцитов у детей первого года жизни

Параметр	Пол	n	Хср	ДИ95 %	StEr	SD	2,5‰	5‰	50‰	95‰	97,5‰
Количество лейкоцитов у детей в возрасте от 2 до 6 месяцев											
WBC x 10 <sup>9</sup> /л	м	276	8,76	0,27	0,14	2,34	5,08	5,51	8,47	13,01	14,12
	ж	266	8,94	0,27	0,14	2,30	5,36	5,79	8,67	12,97	14,01
Количество лейкоцитов у детей в возрасте от 7 до 12 месяцев											
WBC x 10 <sup>9</sup> /л	м	163	9,01	0,32	0,16	2,13	5,52	5,95	8,77	12,93	13,93
	ж	179	9,20	0,36	0,18	2,47	5,33	5,79	8,89	13,65	14,82

Таблица 2

Расчет количества лейкоцитов у детей первого года жизни

Референсные интервалы лейкоцитов у детей в возрасте от 2 до 6 месяцев					
Параметр	Мальчики (n = 276)		Девочки (n = 266)		U-критерий Манна-Уитни (p)
	способ расчета	РИ	способ расчета	РИ	
WBC x 10 <sup>9</sup> /л	2,5 – 97,5 ‰	5,08 – 14,12	2,5 – 97,5 ‰	5,36 – 14,01	0,484
Референсные интервалы лейкоцитов у детей в возрасте от 7 до 12 месяцев					
Параметр	Мальчики (n = 163)		Девочки (n = 179)		U-критерий Манна-Уитни (p)
	способ расчета	РИ	способ расчета	РИ	
WBC x 10 <sup>9</sup> /л	2,5 – 97,5 ‰	5,52 – 13,93	2,5 – 97,5 ‰	5,33 – 14,82	0,684

Таблица 3

Mayo Medical Laboratories [12]		
Пол	Возраст 2–5 месяцев	Возраст 6 месяцев – 2 года
м	5,0–15,0x10 <sup>9</sup> /л	6,0–11,0x10 <sup>9</sup> /л
ж	5,0–15,0x10 <sup>9</sup> /л	6,0–11,0x10 <sup>9</sup> /л
ARUP Laboratories [13]		
Пол	Возраст 61–180 дней	Возраст 6 месяцев – 23 месяца
м	6,9–15,7x10 <sup>9</sup> /л	6,2–14,5x10 <sup>9</sup> /л
ж	6,8–16,0x10 <sup>9</sup> /л	6,4–15,0x10 <sup>9</sup> /л

Данные приведены для капиллярной крови. Необходимо учитывать, что при исследовании капиллярной крови количество лейкоцитов выше, чем в венозной примерно на 3–12% [7, 10].

Для выявления возможной разницы показателей в группах девочек и мальчиков мы использовали U-критерий Манна-Уитни. Учитывая значения p, представленные в табл. 2, признавать различия достоверными оснований нет.

Для сравнения современные лабораторные указания указывают следующие данные табл. 3.

### Заключение

В результате проведенных исследований была выполнена оценка динамики общего количества лейкоцитов в периферической крови детей разного пола и возраста с определением РИ.

Сравнивая полученные значения в группах девочек и мальчиков, было доказано отсутствие достоверной разницы в зависимости от пола.

Результаты проведенного исследования определили высокую значимость выполненной нами работы над уточнением достоверных педиатрических РИ и натолкнули нас на мысль о необходимости более детального и широкомасштабного подхода к изучению проблемы в современных условиях.

Материалы исследований можно использовать в клинической практике для по-

вышения информативности лабораторных данных при исследовании анализа крови и рекомендовать для применения в других лабораториях [1] при работе на гематологических анализаторах ADVIA 2120 с помощью отбора и обследования ограниченной референсной группы (20 человек).

### Список литературы

- ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. – М., 2008. – С. 2–23.
- Джанг Б. Референсные интервалы лабораторных исследований в педиатрии : проект КАЛИПЕР / Б. Джанг, Х. Адели // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 6–13.
- Казакова М.С. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения / М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 43–49.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – Москва, 2007. – С. 1–30.
- Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора / Н.А. Маянский, А.С. Балабанов, Е.А. Копыльцова, [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
- Справочник педиатра : справочное руководство / под ред. Н.П. Шабалова. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 644 с.
- Bellamy G.J. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age / G.J. Bellamy, R.F. Hinchliffe, K.C. Crawshaw, A. Finn, F. Bell // Clinical Laboratory Haematology. – 2000. – Apr 22(2). – P. 81–87.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the

Clinical Laboratory: Approved Guideline – Third Edition CLSI document. – 2008. – P. 71–76.

9. Jung B. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The CALIPER initiative / B. Jung, K. Adeli // *Clinical Biochemistry*. – 2009. – № 42. – P. 1589–1595.

10. Ozyürek E. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns / E. Ozyürek, S. Cetintaş, T. Ceylan, [etc.] // *Clinical Laboratory Haematology*. – 2006. – Apr. 28 (2). – C. 97–104.

### References

1. GOST R53022.3-2008. Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu laboratornykh issledovaniy. Pravila otsenki klinicheskoy effektivnosti laboratornykh testov. – Moskva, 2008. pp. 2–23.

2. Dzhang B. Referensnye intervaly laboratornykh issledovaniy v pediatrii : proekt KALIPER / B. Dzhong, K.H. Adeli // *voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009. no 3. pp. 6–13.

3. Kazakova M.S. Referensnye znachenlya pokazateley obshchego analiza krovi vzoslogo robotayuschego naseleniya / M.S. Kazakova, S.A. Iugovskaya, V.V. Dolgov // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012. no 6. pp. 43–49.

4. Kishkun, A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki / A.A. Kishkun. – Moskva, 2007. pp. 1–30.

5. Referensnye intervaly leykothitov I trombothitov u detey, poluchennye s pomoschyu avtomaticheskogo gematologicheskogo analizatora / N.A. Mayanskiy, A.S. Balabanov, E.A. Kopyltsova, [I dr.] // *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011. no 6. pp. 5–10.

6. Spravochnik peditra : spravochnoe rukovodstvo / pod red. N.P. Shabaiova. – Sakh-piterburg : Piter, 2005. – 644 p.

7. Bellamy G.J. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age / G.J. Bellamy, R.F. Hinchliffe, K.C. Crawshaw, A. Finn, F. Bell // *Clinical Laboratory Haematology*. 2000. Apr 22(2). pp. 81–87.

8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory : Approved Guideline – Third Edition CLSI document. 2008. pp. 71–76.

9. Jung B. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics : The CALIPER initiative / B. Jung, K. Adeli // *Clinical Biochemistry*. 2009. no 42. pp. 1589–1595.

10. Ozyürek E. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns / E. Ozyürek, S. Cetintaş, T. Ceylan, [etc.] // *Clinical Laboratory Haematology*. –2006. Apr. 28 (2). pp. 97–104.

### Рецензенты:

Литовченко О.Г., д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии медицинского института, проректор по научной и инновационной работе ГБОУ ВПО «Сургутского государственного университета ХМАО-Югры», г. Сургут;

Лапшина Е.Д., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой биологии Югорского государственного университета, г. Ханты-Мансийск.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.