

**ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ НОРМАТИВНЫХ ДИАПАЗОНОВ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ
КРОВИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

Семикина Е. Л.^{1, 2},

Топтыгина А. П.^{3, 4},

Копыльцова Е. А.¹,

Петричук С. В.¹,

Акулова С. С.¹,

Курбатова О. В.¹,

Ноздрачева А. В.⁵

¹ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

² Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России.

³ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора.

⁴ ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

⁵ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

**THE PROBLEMS OF ASSESSING THE NORMATIVE RANGES OF
INDICATORS OF THE MAIN SUBPOPULATIONS OF BLOOD
LYMPHOCYTES IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES**

Semikina E. L. ^{a, b},

Toptygina A. P. ^{c, d},

Kopyltsova E. A. ^a,

Petrichuk S. V. ^a,

Akulova S. S. ^a,

Kurbatova O. V. ^a,

Nozdracheva A. V. ^e

^a Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

^b I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

^c G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.

^d Lomonosov Moscow State University.

^e Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Резюме

Возрастная динамика состава основных субпопуляций лимфоцитов крови у детей изучена достаточно хорошо, но вопрос о границах нормы, особенно в раннем возрасте, остается актуальным. В работе проанализированы данные прямой выборки из 624 образцов крови здоровых детей возраста от 1 недели жизни до 17 лет 11 мес., жителей Москвы и центральных регионов России, которым при проведении профилактических осмотров выполнялся общий клинический анализ крови. Основным критерием включения ребенка в исследование была достоверная информация об отсутствии у него острых и хронических заболеваний. Абсолютное число лимфоцитов определялось в комплексе показателей автоматизированного анализа крови, применялась 5 Diff- технология проточной гемоцитометрии с флюоресцентным окрашиванием нуклеиновых кислот. Из остаточного объема крови методом проточной цитофлюорометрии с 3-4 цветным окрашиванием определены процентные и абсолютные показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, соотношение хелперы:цитотоксические лимфоциты, а также процент и абсолютные числа В-лимфоцитов и естественных киллеров. Сформировано 14 возрастных групп с числом наблюдений в каждой от 40 до 64. Методом Колмогорова-Смирнова подтверждено нормальное распределение полученных показателей как в общей группе, так и в отдельных возрастных группах. В статье приведены подробные результаты обработки полученных данных методами непараметрической (медиана, межквартильный интервал, диапазон от 10 до 90 центиля) и параметрической статистики (средняя и стандартное отклонение). На основании оценки интервала 10-90 центилей рассчитаны границы нормы для процентных и абсолютных показателей перечисленных субпопуляций лимфоцитов. Подтверждена известная динамика постепенного снижения по мере взросления детей абсолютного числа лимфоцитов и абсолютных показателей для всех основных субпопуляций, а также относительно более высокие показатели соотношения хелперы:цитотоксические лимфоциты у детей раннего возраста. Подтвержден более высокий процентный уровень В-лимфоцитов у детей в возрастном диапазоне от 2 месяцев до 2 лет, что вместе с высоким общим числом лимфоцитов определило достаточно высокие абсолютные показатели В-клеток в этих возрастных группах. Предложенные нормы валидированы на независимой группе 75 детей возраста от 2 до 18 лет. Индивидуальные показатели детей группы валидации вышли за границы нормы в 4 случаях (5,3 % при допустимом уровне расхождений до 10%), что позволяет считать нормы валидированными. Наиболее дискуссионные результаты об относительно высоком абсолютном уровне В-лимфоцитов у детей раннего возраста хорошо согласуются с пулированными данными мета-анализа мировой литературы. Предлагаемые нормы оформлены в виде, удобном для практического использования.

Ключевые слова: дети, лимфоциты крови, основные субпопуляции, нормальные показатели.

Abstract.

The age-related dynamics of the main subsets of blood lymphocytes in children has been studied quite well, but the question of the limits of the normal ranges, especially at an early age, remains actual and important. The paper analyzes results of a direct study dataset of 624 blood samples of healthy children aged 1 week to 17 years and 11 months, residents of Moscow and the central regions of Russia, who underwent a clinical complete blood count during routine checkups. The main criterion for the inclusion of a child in the study was reliable information about the absence of acute and chronic diseases. The absolute number of lymphocytes was determined in a complex of indicators of automated blood analysis, using 5 Diff technology of flow hemocytometry with fluorescent staining of nucleic acids. The percentage and absolute values of T-lymphocytes, T-helper cells, T-cytotoxic cells, the ratio of helper/cytotoxic lymphocytes, as well as the percentage and absolute numbers of B-lymphocytes and natural killers were determined using the residual blood volume by flow cytometry with 3-4 color staining. 14 age groups were formed with the number of observations in each from 40 to 64. The Kolmogorov-Smirnov method confirmed the normal distribution of the obtained numerical indicators both in the general group and in all separate age groups. The article provides detailed results of processing the data obtained using nonparametric (median, interquartile range, range from 10 to 90 centiles) and parametric (mean and standard deviation) statistics methods. Based on an estimate of the range of 10-90 centiles, the normal limits for the percentage and absolute values of the main subpopulations of lymphocytes were calculated. The well-known dynamics of a gradual decrease in the absolute number of lymphocytes and absolute values for all major subpopulations, as well as relatively higher indicators of the helper/cytotoxic ratio in early age groups, have been confirmed. A higher percentage of B-lymphocytes was detected in children in the age groups from 2 months to 2 years, which, together with a high total number of lymphocytes, determined fairly high absolute B-cell counts in these age groups. The proposed normal ranges were validated on an independent group of 75 children aged 2 to 18 years. The individual indicators of the children in the validation group exceeded the norm in 4 cases (5.3% with an acceptable level of discrepancies up to 10%), which allows us to consider the norms validated. The most debatable results are about the relatively high absolute level B-lymphocytes in young children are in good agreement with the pooled data of the meta-analysis of the world literature. The proposed normal ranges are designed in a form that is convenient for practical use.

Keywords: children, blood lymphocytes, main subpopulations, normal indicators.

1 Введение

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в настоящее время является достаточно распространенным иммунологическим исследованием, которое выполняется по широким клиническим показаниям пациентам любого возраста с самыми разными заболеваниями. При этом основной задачей все чаще становится выявление не только и не столько иммунодефицитных состояний, сколько оценка реактивных изменений системы клеточного иммунитета. Вопрос о показателях нормы остается актуальным, особенно для детского возраста, для различных возрастных периодов которого характерно значительное своеобразие состава лимфоцитов [8, 9, 11, 16, 37], существенно отличающееся от показателей взрослых людей [7, 18, 24, 33, 38, 39]. Имеющиеся в литературе данные о нормальных диапазонах показателей состава основных субпопуляций лимфоцитов у детей, особенно раннего возраста, немногочисленны, что по-видимому связано со сложностями формирования репрезентативных групп иммунологически здоровых детей, а также с трудоемкостью и экономическими затратами проведения большого количества исследований. Варианты нормальных показателей, приводимые в руководствах по клинической иммунологии, вероятно, ориентированы на диагностику иммунодефицитных состояний и часто существенно отличаются от данных, опубликованных разными группами исследователей по результатам оригинальных исследований границ нормы здоровых детей [8]. Широко обсуждаются возможные вариации показателей в зависимости от географических и климатических особенностей и этнического состава жителей разных регионов [19, 24, 25, 26, 39]. В связи с этим нам представляется актуальным анализ показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови у практически здоровых детей разного возраста.

2 Материалы и методы

Исследовано 624 образца крови здоровых детей различных возрастов (от раннего неонатального периода до 17 лет 11 мес), у которых при проведении профилактических осмотров выполнялся общий клинический анализ крови, остаточный объем которой использован для оценки субпопуляций лимфоцитов. От родителей или официальных представителей было получено согласие на проведение исследований, данные собирались и анализировались обезличено (без использования персональных данных ребенка), работа одобрена локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, протокол №12 от 05.12.2024.

Основным критерием включения в исследование было наличие достоверной информации о состоянии здоровья обследованных детей. Дети раннего возраста наблюдались в течение 1,5-2 лет на нескольких педиатрических участках двух городских поликлиник г. Москвы. Дети старшего возраста обследованы в рамках профилактических осмотров (в том числе выездных) в различных детских учреждениях Москвы, Московской области и нескольких регионов Центральной России. Профилактические

осмотры проводились группой специалистов различного профиля (включая педиатра, ЛОР-врача, аллерголога, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.), в программу осмотра также входили электрокардиография и ультразвуковое обследование брюшной полости. Лабораторное обследование при профилактических осмотрах включало общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение основных биохимических показателей крови. Все перечисленное позволило провести полную оценку состояния здоровья и выбрать для исследования субпопуляций лимфоцитов детей без острых и хронических заболеваний. У детей возраста младше 4 лет исследована капиллярная кровь, остаточный объем которой составлял не менее 120 мкл. В более старших возрастных группах исследована венозная кровь. Исследование субпопуляций лимфоцитов проведено методом проточной цитофлуориметрии, вариант пробоподготовки - окрашивание цельной крови с последующим лизированием с отмывкой. Пробоподготовка и настройка проточного цитофлуориметра проводились в соответствии с требованиями стандартизированной технологии «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» [6]. В связи с этическими требованиями для детей раннего возраста стандартизированная технология допускает скрининговое исследование субпопуляций лимфоцитов из капиллярной крови; с учетом возрастного лимфоцитоза даже небольшой доступный объем материала позволяет собрать достаточное количество клеток для получения достоверных результатов (не менее 10 тыс. событий в лимфоидном регионе). Ранее нами было показано, что у здоровых людей нет значимых различий между капиллярной и венозной кровью, как в основных параметрах клинического анализа крови, так и в основных субпопуляциях лимфоцитов [3].

В качестве группы валидации использовали когорту из 75 практически здоровых детей возраста от 2 до 17 лет, обследованных при планировании вакцинации; дети сгруппированы в 6 возрастных групп, количество наблюдений в группе составило от 10 до 18.

Определение основных субпопуляций лимфоцитов проведено с использованием анализатора и реактивов BD Biosciences (США): проточный цитофлуориметр BD FACSCalibur, BD FACSCanto II, программа сбора и обработки информации CellQuest и FACS Diva соответственно. В различные периоды работы использовались варианты коммерческих моноклональных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56 с 3-4 цветным окрашиванием.

Полученные данные обработаны общепринятыми статистическими методами. Оценка нормальности распределения параметров проводилась методом Колмогорова-Смирнова. Подтвержденное нормальное распределение полученных нами показателей как в общей группе, так и в отдельных возрастных группах, позволило применить методы параметрической статистики с определением средней, среднеквадратичного

отклонения и ошибки средней. Однако при проведении клинических исследований детей с различными отклонениями в состоянии здоровья как правило распределение каких-либо параметров иммунитета отличается от нормального, поэтому чаще всего применяются методы непараметрической статистики, в связи с чем мы также провели определение медианы, межквартильного интервала и диапазона 10-90 центилей.

3 Результаты исследований

Результаты обследования 624 детей при обработке были сгруппированы в соответствии с возрастом в 14 групп, количество наблюдений в каждой группе колебалось от 40 до 64, подробное количество обследованных в каждой группе указано в таблицах 1 и 2. Статистические данные о процентных и количественных показателях лимфоцитов основных субпопуляций приведены в таблице 1 (абсолютное число лимфоцитов, процент и абсолютные показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток и соотношение Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам) и в таблице 2 (абсолютное число лимфоцитов, процент и абсолютные показатели В-лимфоцитов и естественных киллеров).

(таблица 1, таблица 2)

Для определения границ возрастных норм мы выбрали диапазон 10-90 центилей, так как именно такие критерии чаще всего встречаются в научных публикациях по данной проблеме. Однако точные цифры статистической обработки с точностью до целых чисел не очень удобны для практического использования в качестве границ нормы. Для получения более приемлемых чисел мы провели округление показателей до десятков; для того, чтобы из диапазонов нормы не выпадали близкие значения, округление проведено не традиционным математическим подходом, а с незначительным расширением границ до целых чисел для процентов и до десятков для абсолютных показателей. При оценке возрастной динамики рассчитываемых диапазонов нормы нами отмечено, что процентные показатели для многих возрастных групп оказались близкими, что позволило объединить группы и рассчитать общие процентные границы. Для абсолютных показателей, которые имеют более выраженную возрастную динамику, объединение групп оказалось возможным только в единичных случаях и на всем массиве данных не проводилось. Предлагаемые диапазоны нормы, которые могли бы быть удобны для практического использования, приведены в таблице 3. (таблица 3).

Для проверки корректности рассчитанных нормативных диапазонов мы сопоставили наши данные с результатами независимой группы валидации. Данные о минимальных и максимальных показателях детей группы валидации приведены в таблице 4, вместе с рассчитанными нами диапазонами нормы для этих же возрастных групп. (таблица 4).

Согласно алгоритмам валидации, референсные интервалы корректны, если выход за их границы встречается менее чем у 10% независимой здоровой когорты [20]. За пределы рассчитанных нами нормативных диапазонов вышли 4 показателя из 5 оцененных субпопуляций у 75 детей (в табл. 4 выделены

жирным шрифтом). В 1 случае это было повышение абсолютного числа Т-хелперов (1596/мкл при верхней границе нормы 1590/мкл), в 1 случае – повышение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов (1064 при верхней границе нормы 1050/мкл), оба случая в возрастной группе 4-5 лет. В 2 случаях за границы предлагаемой нормы вышло абсолютное число В-лимфоцитов (513/мкл при верхней границе нормы 510/мкл в возрастной группе 6-7 лет и 414/мкл при верхней границе нормы 400/мкл в возрастной группе 15-18 лет). Как видно, превышение составило всего несколько клеток.

4 Обсуждение полученных результатов

Несмотря на то, что исследования основных субпопуляций лимфоцитов давно вошли в обще-клиническую практику, единого взгляда на диапазоны нормальных показателей у детей разного возраста нет. В литературе обсуждаются вопросы о региональных и этнических различиях, а также различиях в уровне жизни и инфекционной заболеваемости разных стран. По мнению многих авторов, перечисленные факторы отражаются на составе циркулирующих лимфоцитов и должны учитываться при разработке региональных норм [18, 19, 23, 27, 28]. При обсуждении вопроса о том, могут ли нормы одной страны копироваться другими (даже близкими по этническим и климатическим особенностям), чаще всего высказывается мнение о целесообразности определения собственных диапазонов нормы [24].

При анализе открытых источников литературы удастся проанализировать достаточно много вариантов нормальных диапазонов, разработанных в различных странах мира. Первые диапазоны нормы опубликованы в начале 1990х годов, но сделаны на небольших выборках [17, 29]. К настоящему времени лишь некоторые страны перешли от описания локальных норм к публикации результатов мультицентровых исследований [15, 19, 36, 38, 39]. Важно отметить, что в программу исследований в настоящее время включается анализ более широкого перечня субпопуляций – не только основные, но и различное количество малых Т и/или В-субпопуляций, и в разных странах проведено достаточно много таких работ [9, 10, 11, 15, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 33, 36, 37]. Однако при этом объем выборки чаще всего находится в диапазоне 150-350 исследований, и при разделении детей по возрасту количество наблюдений в каждой группе редко превышает 30 человек. Такие выборки позволяют охарактеризовать общий уровень и возрастную динамику изучаемых субпопуляций, однако, с нашей точки зрения, такой выборки недостаточно для корректной разработки референсных показателей. Обследовать когорты, репрезентативные для описания нормы для «малых» субпопуляций, до настоящего времени удалось единичным группам исследователей [9, 18, 36].

Мы также в течение ряда лет ведем работу по оценке состава «малых» и регуляторных субпопуляций Т и В-лимфоцитов у детей, объем проведенных исследований позволил нам сформировать собственный взгляд на возрастную динамику ряда показателей [2, 4, 5]. Однако с нашей точки зрения собранных данных пока недостаточно для обоснованного расчета референсных

интервалов «малых» популяций. В данной работе мы сосредоточились на анализе границ нормы для 5 основных субпопуляций лимфоцитов, которые чаще всего оцениваются в общей клинической практике.

При анализе публикаций разных групп исследователей из разных стран безусловно можно отметить, что мнения о нормальных диапазонах даже для основных субпопуляций лимфоцитов вариабельны. Различия иногда достаточно значительны, в основном в отношении абсолютного числа лимфоцитов и показателей В-клеток. В ряде публикаций авторы не проводят детальную статистическую обработку для формирования референсных диапазонов, но сосредотачиваются на оценке возрастной динамики показателей основных субпопуляций лимфоцитов, в отношении направленности возрастных изменений точки зрения очень близки. Встречаются публикации, в которых обработаны большие массивы данных – результаты исследования субпопуляций лимфоцитов большого числа детей разного возраста, проведенного по разным поводам, исключая только пациентов с доказанными иммунодефицитными состояниями и злокачественными заболеваниями крови – то есть использовали непрямую выборку. При этом авторы предполагают, что статистическая обработка нивелирует крайние отклоняющиеся показатели [26]. Такой подход приемлем для описания возрастной динамики и гендерных особенностей, но не позволяет рассчитать нормативные диапазоны. Расчет референсных интервалов по непрямой выборке возможен только при использовании для статистической обработки специальных методов – Хофмана, Бхаттачарья и др. [30, 31, 32, 35]. Достоинством такого подхода безусловно является возможность обработки данных больших групп людей, однако специальные методы статистической обработки достаточно сложны и не получили широкого распространения. В публикациях, посвященных методологии расчета референсных диапазонов, отмечается возможность использования стандартных статистических методов при обработке данных прямой выборки [30, 35]. В нашем исследовании мы поставили задачу собрать достаточный объем наблюдений за здоровыми детьми методом прямой выборки, для которых подтверждено отсутствие существенных отклонений в состоянии здоровья на момент проведения исследования. При обработке полученных данных о показателях 624 детей разных групп методом Колмогорова-Смирнова подтверждено нормальное распределение показателей как во всей обследованной когорте, так и в каждой возрастной группе. Это дало возможность использовать при обработке общепринятые статистические методы как непараметрической, так и параметрической статистики. В большинстве клинических наблюдений статистическая обработка проводится непараметрическими методами. Однако показатели параметрической статистики также присутствуют во многих публикациях. При обработке данных мы использовали обе методологии и приводим в статистических таблицах результаты как непараметрической статистики (как наиболее корректные), так и параметрической статистики, которые могут быть удобны

для сравнения результатов разных групп исследователей. Косвенным признаком корректности применения обоих способов анализа является полученная нами хорошая согласованность диапазонов параметрической средней и непараметрической медианы (таблица 1, 2). И все же основным статистическим подходом к обработке данных о нормальном составе субпопуляций лимфоцитов, является применение непараметрических методов статистики, в основном приводятся диапазон 10-90 центилей и 95-центильный интервал (то есть 2,5 - 97,5 центили), первый подход встречается в литературе несколько чаще. С нашей точки зрения, диапазон 10-90 центилей лучше нивелирует крайние отклоняющиеся значения. По нашему впечатлению, разброс показателей иммунной системы у клинически здоровых людей может быть достаточно широк, ведь это отражает постоянное течение иммунных реакций. Иммунная система никогда не отдыхает, и чем более активны и подвижны ее реакции, тем более стабильно состояние здоровья ее обладателя.

Возрастная динамика общего числа лейкоцитов в детском возрасте достаточно хорошо известна – более высокие показатели в раннем возрасте, постепенное снижение по мере взросления. Основной вклад в высокий уровень лейкоцитов у детей вносят клетки лимфоидной дифференцировки. Верхняя граница нормы абсолютного числа лимфоцитов у детей раннего возраста по мнению многих авторов составляет до 9-9,5тыс./мкл. Полученные нами медианы абсолютного числа лимфоцитов и интервал 10-90 центилей в целом согласуются с известными нормальными диапазонами [8, 11, 16, 18, 37].

В ряде публикаций, в том числе ранее проведенных в нашем центре исследованиях [1], высказана точка зрения об отсутствии значительной динамики числа лимфоцитов в возрастных группах 61-120 мес (5-10 лет) и старше 120 мес (10 лет), однако вычисленные на тот момент границы нормы в этих возрастных группах оказались достаточно широкими. Возможно, для оценки показателей общего клинического анализа крови небольшие изменения у детей старшего возраста не имеют большого практического значения. Однако при обработке данных об абсолютных числах лимфоцитов крови достаточно репрезентативной когорты здоровых детей в данной работе мы считаем изменения абсолютного числа лимфоцитов в старших возрастных группах значимыми, так как они влияют на диапазоны абсолютных показателей субпопуляций лимфоцитов. При сопоставлении данных о процентных показателях для многих возрастных групп получены близкие результаты, что дало нам возможность объединить процентные показатели, что удобно с практической точки зрения.

Полученные нами диапазоны нормы для процентного состава основных субпопуляций лимфоцитов в целом согласуются с данными других групп исследователей из центральной Европы и Турции [11, 25, 26, 37]. С абсолютными числами картина более вариабельная. При согласованности общей динамики – снижения абсолютного числа клеток всех субпопуляций, существенно более высокое число В-лимфоцитов в раннем возрасте, более высокое соотношение Т-хелперы:Т-цитотоксические клетки в раннем возрасте

– диапазоны абсолютных чисел часто показывают существенные отличия. При сопоставлении рассчитанных нами диапазонов нормы с данными литературы наибольшие расхождения касаются в основном наиболее сложного для изучения раннего детского возраста, когда ребенок существенно расширяет контакты с внешним миром, когда активно выполняется вакцинальный календарь, возможно, некоторую роль играет и расширение диеты, все перечисленные факторы несомненно способствуют возникновению реактивных изменений. Наибольшая вариабельность (по данным литературы) и наиболее существенные расхождения полученных нами данных с опубликованными нормативными диапазонами отмечена для показателей В-лимфоцитов. Накопленный в мировой литературе массив данных позволил Borello с соавт. опубликовать в 2022 г. результаты мета-анализа, в ходе которого рассчитаны пулированные данные о процентных и абсолютных уровнях В-лимфоцитов у детей раннего возраста, при этом анализировались среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазон 2,5-97,5 перцентилей [12]. Мы провели расчет тех же показателей, сформировав аналогичные по возрасту группы. Сопоставление результатов показало хорошее согласование наших данных с результатами изученного пула (таблица 5). Рассчитанные средние и медианы оказались очень близки для процентных показателей. Для абсолютных чисел расхождения более заметны, однако находятся в рамках разумного соответствия. Для возрастных групп 0-6 мес. и 6-12 мес. рассчитанное нами стандартное отклонение оказалось меньше, а диапазон 2,5-97,5 центилей - несколько более узким по сравнению с пулированными данными. (таблица 5).

С нашей точки зрения, вариабельность показателей, полученных разными группами исследователей, может быть связана не только с различиями в формировании обследованных когорт, но и с уже упомянутой нами физиологической особенностью иммунной системы – ее постоянной активной работой, несомненно приводящей к вариабельности показателей у клинически здоровых людей, и тем более – у детей.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили сформировать интервалы нормы для параметров основных субпопуляций лимфоцитов у детей разного возраста от первых дней после рождения до 18 лет. Проведенная статистическая обработка и анализ литературных источников по изучаемой проблеме показали хорошее совпадение, несмотря на различия в подборе групп обследуемых детей, оценке их состояния здоровья, количестве наблюдений в каждой группе и национальных особенностях обследованных. Все перечисленное, включая результаты валидации предлагаемых нормальных диапазонов на независимой когорте детей, позволяет нам считать разработанные нами интервалы нормы пригодными для практического применения.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Статистические показатели нормального состава Т-лимфоцитов у детей.

Table 1. Statistical indicators of the normal ranges of T-lymphocytes in children.

Воз- раст, n Age group, N	Показа тели indicato rs	Lym, cells/ □L	CD3+ %Lym	CD3+ cells/ □L	CD3+4 + %Lym	CD3+4 + cells/ L	CD3+8 + %Lym	CD3+ 8+ cells/ □L	CD4+ / CD8+ ratio
1-7 дней, n=40 1-7 days, N=40	Median	5200	70,3	3700	49,9	2610	17,8	901	2,8
	Q1-Q3	3700 - 6400	61,7 - 75,7	2559 - 4565	44,5 - 56,3	1750 - 3578	14,1 - 21,3	633 - 1271	2,3 - 3,6
	10-90 percenti les	2960 - 7826	56,9 - 81,3	1857 - 5655	38,0 - 63,0	1238 - 3924	12,2 - 26,0	450 - 1404	1,5 - 4,0
	Mean	5316	68,5	3688	49,7	2660	18,3	943	2,9
	Std. Deviati on	1865	9,1	1330	9,4	1061	6,1	411	1,1
1-1,5 мес n=64	Median	5707	69,0	3789	52,0	2757	19,0	979	2,5
	Q1-Q3	4300 - 7170	64,6 - 79,0	3048 - 5161	43,0 - 58,0	2061 - 3931	16,4 - 24,0	694 - 1371	2,0 - 3,1

1-1,5 months, N=64	10-90 percentiles	3307 - 8057	56,5 - 82,0	2023 - 6330	34,8 - 62,0	1338 - 4723	12,6 - 25,9	559 - 1584	1,4 - 3,8
	Mean	5697	70,3	4059	50,4	2971	20,1	1072	2,6
	Std. Deviation	1866	10,6	1554	11,7	1296	5,4	445	1,0
2-5 мес n=64; 2-5 months, N=64	Median	6040	65,0	3859	46,0	2612	16,2	871	2,8
	Q1-Q3	5152 - 6900	60,8 - 69,0	3135 - 4596	40,5 - 49,2	2271 - 3270	13,8 - 19,9	723 - 1191	2,2 - 3,5
	10-90 percentiles	4291 - 7723	54,7 - 75,7	2279 - 5354	34,1 - 61,3	1890 - 3480	12,1 - 26,0	560 - 1570	1,4 - 4,0
	Mean	6029	64,1	3862	45,2	2706	17,1	991	2,8
	Std. Deviation	1369	6,7	943	6,5	669	5,0	453	0,8
6-8 мес n=48; 6-8 months, N=48	Median	6435	66,0	4216	46,9	3094	18,6	1242	2,4
	Q1-Q3	5928 - 7800	61,7 - 71,0	3463 - 5020	41,2 - 50,2	2531 - 3673	15,7 - 23,0	898 - 1523	2,0 - 3,0
	10-90 percentiles	5385 - 8220	53,8 - 75,0	3292 - 5815	36,9 - 56,2	2156 - 4135	12,3 - 25,9	794 - 1934	1,7 - 4,0
	Mean	6711	66,2	4337	46,8	3115	19,2	1286	2,6

	Std. Deviation	1162	7,7	1012	7,0	775	4,9	429	0,8
9-12 мес, n=40; 9-12 months, N=40	Median	5620	70,0	4116	47,0	2815	17,4	1013	2,8
	Q1-Q3	4780 - 6400	63,8 - 73,9	3078 - 4638	42,4 - 54,3	2130 - 3253	15,6 - 23,9	805 - 1243	2,0 - 3,3
	10-90 percentiles	4026 - 7374	58,8 - 76,9	2556 - 5605	36,9 - 57,0	1608 - 3812	12,9 - 26,1	713 - 1623	1,7 - 4,0
	Mean	5693	69,4	4039	48,1	2782	19,2	1111	2,7
	Std. Deviation	1524	7,1	1233	7,7	871	5,2	475	0,9
1г1мес-2 года, n=51; 1y1mo - 2 years, N=51	Median	4460	68,0	2945	45,6	1961	20,9	905	2,2
	Q1-Q3	3855 - 5035	63,0 - 75,4	2546 - 3580	38,0 - 50,7	1547 - 2473	18,0 - 24,0	776 - 1098	1,9 - 2,6
	10-90 percentiles	3332 - 6480	58,1 - 76,9	1997 - 4109	36,0 - 56,2	1260 - 3019	16,0 - 28,3	622 - 1270	1,5 - 2,8
	Mean	4641	67,8	3109	44,8	2099	20,9	974	2,2
	Std. Deviation	1262	7,9	934	7,7	737	4,3	352	0,6
	Median	3449	66,0	2451	41,6	1458	21,9	794	1,8

2г1 мес -3 года n=45; 2у1m о – 3 years, N=45	Q1-Q3	2784 - 4353	62,3 - 73,4	1962 - 2773	35,1 - 45,0	1079 - 1633	19,0 - 25,8	624 - 952	1,5 - 2,3
	10-90 percenti les	2280 - 4987	59,3 - 78,4	1566 - 3427	32,7 - 49,0	961 - 2025	16,0 - 29,0	513 - 1200	1,4 - 2,8
	Mean	3658	67,7	2404	40,6	1431	22,7	815	1,9
	Std. Deviati on	1082	7,0	794	7,4	489	5,7	274	0,5
4-5 лет n=45; 4-5 years, N=45	Median	3040	70,1	2045	39,0	1122	24,0	710	1,7
	Q1-Q3	2630 - 3540	63,9 - 74,0	1752 - 2500	35,5 - 45,3	1015 - 1383	20,7 - 27,0	589 - 954	1,3 - 1,9
	10-90 percenti les	2097 - 4112	59,1 - 78,3	1514 - 2792	32,1 - 48,2	828 - 1589	17,9 - 30,0	481 - 1049	1,2 - 2,4
	Mean	3131	68,7	2135	39,5	1223	24,3	758	1,7
	Std. Deviati on	845	8,0	590	7,4	396	5,4	238	0,5
6-7 лет n=56; 6-7	Median	2393	69,2	1680	39,0	1018	23,0	593	1,7
	Q1-Q3	2179 - 3014	66,1 - 74,0	1505 - 2090	36,9 - 44,0	859 - 1145	21,1 - 25,6	472 - 673	1,4 - 2,0

years, N=56	10-90 percenti les	1931 - 3470	59,5 - 78,4	1333 - 2396	32,7 - 48,4	772 - 1347	18,0 - 29,6	431 - 893	1,2 - 2,4
	Mean	2640	69,2	1780	39,8	1034	23,8	604	1,8
	Std. Deviati on	694	5,4	403	5,5	226	5,5	167	0,5
8-10 лет n=52; 8-10 years, N=52	Median	2434	69,1	1748	36,7	948	24,2	611	1,5
	Q1-Q3	2198 - 3000	63,7 - 74,1	1520 - 2040	32,1 - 41,1	801 - 1058	22,0 - 26,7	524 - 775	1,2 - 1,9
	10-90 percenti les	1825 - 3295	59,8 - 78,5	1173 - 2314	30,1 - 47,9	585 - 1322	19,1 - 32,6	425 - 896	1,0 - 2,2
	Mean	2565	69,1	1767	37,1	946	25,1	631	1,5
	Std. Deviati on	625	6,8	435	6,9	264	4,9	204	0,4
11-14 лет n=63; 11-13 years, N=63	Median	2396	68,8	1697	37,6	896	24,1	599	1,5
	Q1-Q3	2056 - 2715	63,7 - 74,1	1335 - 1895	32,3 - 40,0	736 - 1046	20,0 - 30,9	447 - 756	1,2 - 1,8
	10-90 percenti les	1852 - 2977	59,3 - 79,0	1187 - 2832	30,7 - 48,0	632 - 1203	19,0 - 32,9	354 - 860	1,0 - 2,2
	Mean	2444	68,8	1695	37,3	912	25,5	636	1,6

	Std. Deviation	509	7,8	444	7,0	231	6,5	245	0,6
15-18 лет n=56; 15-18 years, N=56	Median	2010	69,7	1319	40,6	812	24,6	462	1,6
	Q1-Q3	1685 - 2398	66,9 - 74,0	1144 - 1630	36,3 - 44,4	643 - 933	22,3 - 28,1	393 - 614	1,4 - 1,9
	10-90 percentiles	1570 - 2694	59,9 - 78,4	1003 - 1883	30,5 - 47,3	561 - 1173	19,8 - 32,4	342 - 743	1,0 - 2,1
	Mean	2058	69,6	1393	39,9	821	25,4	515	1,6
	Std. Deviation	473	6,5	311	6,3	232	4,9	166	0,4

Таблица 2. Статистические показатели нормального состава В-лимфоцитов и естественных киллеров у детей.

Table 2. Statistical indicators of the normal ranges of B-lymphocytes and natural killer cells in children.

Воз- раст, n Age group, N	Показатели indicators	Lym, cells/ $\square$	CD19+ %Lym	CD19+ cells/ $\square$	CD16+56+, % Lym	CD16+56+, cells $\square$ L
1-7 дней, n=40 1-7 days, N=40	Median	5200	7,8	358	7,2	416
	Q1-Q3	3700 - 6400	4,9 - 10,9	203 - 600	5,9 - 9,9	275-530
	10-90 percentiles	2960 - 7826	3,9 - 13,0	154 - 770	4,2 - 14,9	158-874
	Mean	5316	8,2	438	8,5	446
	Std. Deviation	1865	4,3	326	3,8	252
1-1,5 мес n=64 1-1,5 months, N=64	Median	5707	12,0	634	7,0	383
	Q1-Q3	4300 - 7170	8,4 - 18,3	488 - 1029	5,5 - 10,0	274 - 516
	10-90 percentiles	3307 - 8057	6,1 - 26,4	245 - 1487	4,7 - 14,3	210 - 722
	Mean	5697	14,4	824	8,1	430
	Std. Deviation	1866	8,9	659	4,1	203
2-5 мес n=64; 2-5 months, N=64	Median	6040	27,2	1576	6,3	384
	Q1-Q3	5152 - 6900	22,8 - 32,4	1217 - 2112	4,5 - 9,1	268 - 533
	10-90 percentiles	4291 - 7723	17,4 - 42,0	920 - 2410	4,1 - 10,5	201 - 728
	Mean	6029	27,8	1682	7,0	415
	Std. Deviation	1369	7,2	634	3,3	203
6-8 мес n=48; 6-8 months, N=48	Median	6435	24,6	1710	7,0	448
	Q1-Q3	5928 - 7800	21,4 - 27,9	1366- 1980	5,7 - 9,0	331 - 559
	10-90 percentiles	5385 - 8220	18,1 - 35,8	1124 - 2493	3,9 - 10,9	209 - 617
	Mean	6711	24,5	1668	7,9	428
	Std. Deviation	1162	6,1	526	4,3	152
	Median	5620	23,4	1373	7,8	374

9-12 мес, n=40; 9-12 months, N=40	Q1-Q3	4780 - 6400	19,9 - 27,5	1118 - 1610	5,9 - 9,1	283 - 515
	10-90 percentiles	4026 - 7374	18,5 - 36,0	851 - 1989	3,9 - 11,0	198 - 615
	Mean	5693	24,0	1411	7,7	395
	Std. Deviation	1524	5,4	486	3,3	178
1г1мес-2 года, n=51; 1y1mo – 2 years, N=51	Median	4460	20,0	1016	10,5	429
	Q1-Q3	3855 - 5035	14,0 - 25,2	620 - 1317	8,0 - 12,0	322 - 563
	10-90 percentiles	3332 - 6480	12,0 - 27,9	545 - 1468	5,7 - 14,6	254 - 770
	Mean	4641	19,9	1015	10,2	480
	Std. Deviation	1262	6,5	386	2,9	201
2г1 мес-3 года n=45; 2y1mo – 3 years, N=45	Median	3449	17,5	614	13,3	439
	Q1-Q3	2784 - 4353	14,0 - 20,8	397 - 767	10,0 - 14,0	334 - 474
	10-90 percentiles	2280 - 4987	10,3 - 24,9	294 - 939	8,2 - 15,6	258 - 569
	Mean	3658	17,3	627	12,2	420
	Std. Deviation	1082	5,8	379	3,1	134
4-5 лет n=45; 4-5 years, N=45	Median	3040	14,5	484	12,1	350
	Q1-Q3	2630 - 3540	11,9 - 16,2	393 - 619	10,0 - 13,6	273 - 471
	10-90 percentiles	2097 - 4112	9,9 - 19,8	288 - 668	8,0 - 15,5	201 - 563
	Mean	3131	15,5	497	11,7	369
	Std. Deviation	845	4,0	158	5,3	130
6-7 лет n=56; 6-7 years, N=56	Median	2393	11,5	327	15,0	381
	Q1-Q3	2179 - 3014	10,0 - 13,8	265 - 410	11,2 - 17,1	267 - 460
	10-90 percentiles	1931 - 3470	9,1 - 19,9	233 - 505	8,6 - 19,0	209 - 538
	Mean	2640	12,2	348	14,1	372
	Std. Deviation	694	3,2	114	2,8	133
8-10 лет n=52;	Median	2434	13,1	326	13,8	348
	Q1-Q3	2198 - 3000	10,0 - 17,1	228 - 407	8,4 - 15,6	283 - 393

НОРМЫ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ
NORMS OF LYMPHOCYTE POPULATIONS IN CHILDREN

10.15789/1563-0625-TPO-2690

8-10 years, N=52	10-90 percentiles	1825 - 3295	9,0 - 19,6	183 - 477	8,2 - 18,7	200 - 514
	Mean	2565	13,8	324	13,3	339
	Std. Deviation	625	4,2	141	3,4	98
11-14 лет n=63; 11-13 years, N=63	Median	2396	10,4	251	14,1	351
	Q1-Q3	2056 - 2715	8,3 - 13,4	215 - 307	10,6 - 16,9	241 - 397
	10-90 percentiles	1852 - 2977	7,3- 18,0	174 - 458	8,1 - 18,3	199 - 516
	Mean	2444	11,2	274	13,2	341
	Std. Deviation	509	3,8	100	4,4	148
15-18 лет n=56; 15-18 years, N=56	Median	2010	10,0	210	13,8	276
	Q1-Q3	1685 - 2398	8,4 - 13.2	185 - 260	11,5 - 16,2	254 - 343
	10-90 percentiles	1570 - 2694	7,4 - 17,2	154 - 353	8,6 - 18,9	165 - 495
	Mean	2058	11,4	219	13,8	294
	Std. Deviation	473	4,6	101	3,8	112

Таблица 3. Нормальные показатели состава основных субпопуляций лимфоцитов крови у детей разных возрастных групп.

Table 3. Normal parameters of the main blood lymphocyte subpopulations in children of different age groups.

воз- раст age group	Lym, cells/ □L	CD3 +, %Lym	CD3+, cells/ L	CD3+4 +, %Lym	CD3+4 +, cells/ L	CD3+8 +, %Lym	CD3+8 +, cells/ L	CD4+/CD 8+	CD19 + %	CD19+ cells/ L	CD16+56 +, %Lym	CD16+56 +, cells/ □L
1-7 дней 1-7 days	2960 - 7830	56 82	1850 - 5660	38 - 63	1230 - 3930	12 - 26	450 - 1410	1,4 - 4,0	4 - 13	150 - 770	4 - 15	150 - 900
1-1,5 мес 1-1,5 months	3300 - 8600		2020 - 6330	34 - 62	1330 - 4730		550 - 1590		6 - 27	250 - 1490		210 - 730
2-5 мес 2-5 months	4290 - 7730	54 75	2850 - 5030		1890 - 3480		560 - 1570	1,7 - 4,0	17 - 42	920 - 2410	4 - 11	200 - 730
6-8 мес 6-8 months	5380 - 8220		3290 - 5820	36 - 57	2150 - 4140		790 - 1940		18 - 36	1120 - 2500		200 - 620

9-12 мес 9-12 months	4020 - 7380	58 77	2550 - 5610		1600 - 3820		710 - 1630			850 - 1900		190 - 620	
1-2 года 1-2 years	3330 - 6480		1990 - 4110		1260 - 3020	16 - 29	620 - 1270	1,4 - 2,8	12 28	540 - 1470	5 - 15	250 - 770	
2-3 года 2-3 years	2280 - 4990	60 79	1560 - 3430	32- 49	960 - 2030		510 - 1200		10 25	290 - 940	8 - 16	250 - 570	
4-5 лет 4-5 years	2090 - 4120		1510 - 2800		820 - 1590		480 - 1050	1,2 - 2,4	9 - 20	280 - 670		200 - 570	
6-7 лет 6- 7 years	1930 - 3470		1330 - 2400		770 - 1350	440 - 900					230 - 510	8 - 19	200 - 540
8-10 лет 8-10 years	1820 - 3300		1170 - 2320		580 - 1330	420 - 900	19 - 33			1,0 - 2,2	180 - 480		200 - 520

11-14 лет 11-14 years	1850 - 3000		1180 - 2330		630 - 1200		350 - 860				170 - 450		200 - 520
15-18 лет 15-18 years	1570 - 2700		1000 - 1890		560 - 1180		340 - 750		7 - 18		150 - 400		170 - 500

Таблица 4. Показатели субпопуляций лимфоцитов крови у детей группы валидации.

Table 4. Indicators of blood lymphocyte subpopulations in the validation group children.

Воз- раст Age group		Lym, cells/ □L	CD3+ % Lym	CD3+, cells/ L	CD3+ CD4+, %Lym	CD3+ CD4+ , cells/ □L	CD3+ CD8+ %Lym	CD3+ CD8+ cells/ L	CD3+CD4 +/ CD3+CD8 +	CD19 + %	CD19 + cells/ □L	CD16 +56+ %Lym	CD16 +56+ cells/ □L
2-3 года 2-3 years	диапазо н нормы normal ranges	2280 - 4990	60 - 79	1560 - 3430	32- 49	960 - 2030	16 - 29	510 - 1200	1,4 - 2,8	10 - 25	290 - 940	8 - 16	250 - 570
	min- max группы валидац ии min- max validatio n group	2400 - 4200	62 - 71	1664 - 2688	37 - 41	960 - 1680	23 - 29	650 - 1134	1,4 - 1,7	17 - 24	425 - 882	10 - 16	260 - 504
4-5 лет 4-5 years	диапазо н нормы normal ranges	2090 - 4120	60 - 79	1510 - 2800	32- 49	820 - 1590	18 - 30	480 - 1050	1,2 - 2,4	9 - 20	280 - 670	8 - 16	200 - 570

	min- max группы min- max валидац ии validatio n group	2200 - 3900	61 73	-	1541 - 2698	35 - 42	836 - 1596	24 - 30	594 - 1064	1,3 - 1,6	15 - 20	390 - 665	9 - 16	216 - 570
6-7 лет 6-7 years	диапазо н нормы normal ranges	1930 - 3470	60 79	-	1330 - 2400	32- 49	770 - 1350	18 - 30	440 - 900	1,2 - 2,4	9 - 20	230 - 510	8 - 19	200 - 540
	min- max группы min- max валидац ии validatio n group	2000 - 2900	63 71	-	1420 - 1943	36 - 41	820 - 1160	25 - 30	567 - 754	1,2 - 1,6	15 - 20	345 - 513	11 - 19	260 - 437
8-10 лет 8-10 years	диапазо н нормы normal ranges	1820 - 3300	60 79	-	1170 - 2320	30 - 48	580 - 1330	19 - 33	420 - 900	1,0 - 2,2	9 - 20	180 - 480	8 - 19	200 - 520

	min- max группы валидац ии min- max validatio n group	1200 - 2100	63 71	-	1224 - 3591	35 - 41	700 - 800	25 - 30	504 - 609	1,2 - 1,5	14 - 19	228 - 361	11 - 18	204 - 378
11- 14 лет 11- 14 years	диапазо н нормы normal ranges	1850 - 3000	60 79	-	1180 - 2330	30 - 48	630 - 1200	19 - 33	350 - 860	1,0 - 2,2	7 - 18	170 - 450	8 - 19	200 - 520
	min- max группы валидац ии min- max validatio n group	1700 - 2400	68 73	-	1190 - 1680	38 - 42	680 - 966	27 - 30	435 - 672	1,3 - 1,6	14 - 17	210 - 374	12 - 16	210 - 336
15- 18 лет	диапазо н нормы normal ranges	1570 - 2700	60 79	-	1000 - 1890	30 - 48	560 - 1180	19 - 33	340 - 750	1,0 - 2,2	7 - 18	150 - 400	8 - 19	170 - 500

15-18 years	min-max группы валидации min-max validation group	1600 - 2600	66 - 72	1056 - 1768	36 - 42	576 - 1014	26 - 31	448 - 728	1,3 - 1,5	14 - 18	252 - 414	11 - 16	208 - 312
-------------	---	-------------	---------	-------------	---------	------------	---------	-----------	-----------	---------	-----------	---------	-----------

Таблица 5. Граница нормы В-лимфоцитов: собственные результаты в сравнении с данными мета-анализа.

Table 5. B-lymphocyte normal ranges: own results in comparison with meta-analysis data.

Показатель/возрастная группа Indicator/age group	0-1 мес 0 -1 months		1-6 мес 1-6 months		6-12 мес 6-12 months	
	Мета-анализ meta-analysis	Наши данные own results	Мета-анализ meta-analysis	Наши данные own results	Мета-анализ meta-analysis	Наши данные own results
Процент В-лимфоцитов B-lymphocytes, percent						
Средняя Mean	12,0	10,4	23,9	25,4	23,5	25,1
станд отклон Std deviation	9,2	7,2	9,2	8,2	9,3	6,7
Медиана Median	10,6	8,0	22,3	24,7	21,9	24,2
2,5 перцентиль 2,5 percentile	3,9	3,3	10,7	9,6	10,4	15,3
97,5 перцентиль 97,5 percentile	28,6	27,8	46,3	42,7	46,2	39,7
Абсолютное число В-лимфоцитов B-lymphocytes, absolute count (cells/ $\square$ L)						
Средняя	508	533	1493	1663	1474	1572

Mean						
станд отклон Std deviation	332	402	925	626	905	547
Медиана Median	425	416	1269	1567	1256	1474
2,5 перцентиль 2,5 percentile	132	116	416	640	426	737
97,5 перцентиль 97,5 percentile	1369	1532	3877	2986	3805	2772

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Семикина Е.Л., д.м.н., заведующая лабораторным отделом, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии;

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;

Педиатрический факультет Первого МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России;

адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д.2. стр 1;

телефон: 8(495)134-03-59;

факс: 8(495)134-04-88;

e-mail: semikinaelena@yandex.ru

Semikina Elena L., PhD, MD (Medicine), Head of Laboratory Department, professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology;

Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Pediatric faculty I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

address: bld. 1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia;

telephone: 8(495)134-03-59;

fax: 8(495)134-04-88

e-mail: semikinaelena@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Топтыгина А. П. д.м.н., руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и

микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии Биологического факультета ФГБОУ ВПО

«Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Toptygina Anna P., DSc (Medicine), Head Research, Head of Laboratory of Cytokines; G.N.Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

Professor, Chair of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University;

e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Копыльцова Е.А., к.м.н., врач клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;

e-mail: Kopyltsova@nczd.ru

Kopyltsova Elena A., PhD, laboratory doctor, Clinical Diagnostic Laboratory,

Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: Kopyltsova@nczd.ru

Петричук С.В., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;
e-mail: cito@list.ru

Petrichuk Svetlana V., PhD, MD (Biology), Professor, Principal Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virusology Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: cito@list.ru

Акулова С.С. к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;
e-mail: docsvetlana@rambler.ru

Akulova Svetlana S., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virusology; Head of Clinical Diagnostic Laboratory; Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: docsvetlana@rambler.ru

Курбатова О.В., к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;
e-mail: putintseva@mail.ru

Kurbatova Olga V., PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory of Experimental Immunology and Virusology; Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: putintseva@mail.ru

Ноздрачева А.В., к.м.н., руководитель лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России;
e-mail: nozdracheva@gamaleya.org

Nozdracheva Anna V., PhD (Medicine), Head of Laboratory of nonspecific prophylaxis of infection diseases Gamaleya National Research Center of

Блок 3. Метаданные статьи

ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ НОРМАТИВНЫХ ДИАПАЗОНОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ
РАЗНОГО ВОЗРАСТА

THE PROBLEMS OF ASSESSING THE NORMATIVE RANGES OF
INDICATORS OF THE MAIN SUBPOPULATIONS OF BLOOD
LYMPHOCYTES IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НОРМЫ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ

NORMS OF LYMPHOCYTE POPULATIONS IN CHILDREN

Ключевые слова: дети, лимфоциты крови, основные субпопуляции, нормальные показатели.

Key words: children, blood lymphocytes, main subpopulations, normal indicators.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 7,

Количество таблиц – 5,

Количество рисунков – 0.

18.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Маянский Н.А., Балабанов А.С., Копыльцова Е.А., Лукоянова О.Л., Мельничук О.С., Блинова Т.А., Семикина Е.Л. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. - Т. 3, № 6. — С. 5–10.	Mayansky N.A., Balabanov A.S., Kopyltsova E.A., Lukoyanova O.L., Melnichuk O.S., Blinova T.A., Semikina E.L. Reference intervals of leukocytes and platelets in children obtained using an automatic hematology analyzer. <i>Voprosy diagnostici v pediatrii = Diagnostic issues in pediatric</i> , 2011, vol. 3, No. 6, pp. 5-10. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17536048
2	Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А., Топтыгина А.П. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология. - 2012. — Т.14, №4-5. — С. 289-294.	Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A., Toptygina A.P. Age-related features of the formation of the humoral component of the immune response in children. <i>Medical immunology (Russia)</i> , 2012, Vol.14, No.4-5. — pp. 289-294. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17918231
3	Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и	S.V. Sennikova, A.P. Toptygina, E.L. Semikina, R.Sh. Zakirov, S.S. Akulova Mononuclear subsets and cytokine	doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391

	цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей // Медицинская иммунология. - 2021. - Т. 23, № 6. - С. 1333-1346.	profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1333-1346. (In Russ.)	
4	Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастная динамика экспрессии изоформ CD45 Т-хелперами и Т-цитотоксическими лимфоцитами крови здоровых людей // Иммунология. – 2014 - Т. 35, № 4 - С. 229-232.	Toptygina A.P., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A. Age-related dynamics of CD45 isoform expression by T helper cells and T cytotoxic lymphocytes in healthy human blood. <i>Immunology</i> . 2014, vol. 35, No. 4, pp. 229-232. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21842747
5	Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // Медицинская иммунология . – 2017 - Т.19, № 4 – С. 409-420	Toptygina A.P., Semikina E.L., Petrichuk S.V., Zakirov R.Sh., Kurbatova O.V., Kopyltsova E.A., Komakh Yu.A. Changes in the level of subpopulations of T-regulatory cells and T-helper 17 cells in the peripheral blood of healthy people depending on age. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2017, Vol. 19, No. 4, pp. 409-420. (In Russ.)	doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-420
6	Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «исследование	Khaidukov S.V., Baidun L.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. Standardized technology "study of the subpopulation	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22801164

	субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов»// Российский иммунологический журнал. – 2014. - Т. 8(17), № 4. - С. 974–992.	composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeter analyzers". <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2014, vol. 8(17), No. 4, pp. 974-992. (In Russ.)	
7	Хайдуков С.В., Зурочка А.В. , Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская Иммунология. – 2009. - Т. 11, № 2-3. - С. 227-238.	Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A., Chereshev V.A. The main and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by multicolored cytometric analysis). <i>Medical Immunology (Russia)</i> . 2009. Vol. 11, No. 2-3. pp. 227-238. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12851261
8	Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Подходы к оценке иммунитета. В кн. Практическое руководство по детским болезням. Иммунология детского возраста. «Медпрактика-М», 2006. – С.66	Shcherbina A.Y., Pashanov E.D., Approaches to the assessment of immunity. In the book. Childhood Immunology, vol. VIII of the Practical Guide to Childhood Diseases, <i>Medpraktika-M</i> , 2006. – p.66. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26450719
9	Amatuni GS, Sciortino S, Currier RJ, Naides SJ, Church JA, Puck JM. Reference Intervals for Lymphocyte Subsets in Preterm and Term Neonates Without Immune Defects. <i>J Allergy</i>		doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.038

	Clin Immunol. , 2019, Vol.144, no. 6, pp. 1674-1683.		
10	Azarsiz E, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. Reference values for B-cell surface markers and co-receptors associated with primary immune deficiencies in healthy Turkish children. Int J Immunopathol Pharmacol., 2017, Vol.30, no. 2, pp. 194-200.		doi: 10.1177/0394632017707609
11	Besci Ö, Başer D, Ögülür İ, Berberoğlu AC, Kiykım A, Besci T, Leblebici A, Ellidokuz H, Boran P, Özek E, Haklar G, Özen A, Barış S, Aydın E. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. Turk J Med Sci, 2021, Vol. 51, pp. 1814-1824.		doi:10.3906/sag-2010-176
12	Borriello F, Pasquarelli N, Law L, Rand K, Raposo C, Wei W, Craveiro L, Derfuss T. Normal B-cell ranges in infants: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol., 2022, Vol.150, no.5, pp. 1216-1224.		doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.006
13	Christensen R.D., Baer V.L., Gordon P.V., Henry E., Whitaker C., Andres R.L., Bennett S.T. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: associations		doi: 10.1542/peds.2011-2661

	between abnormal counts and outcomes. Pediatrics, 2012, Vol.129, no. 5, e1165-e1172.		
14	Doyle K., Bunch D R. Reference intervals: past, present, and future. Crit Rev Clin Lab Sci., 2023, Vol.60, no. 6, pp. 466-482.		doi: 10.1080/10408363.2023. 2196746
15	Duchamp M., Sterlin D., Diabate A., Uring-Lambert B., Guerin-El Khourouj V., Le Mauff B., Monnier D., Malcus C., Labalette M., Picard C. B-cell subpopulations in children: National reference values. Immunity, Inflammation and Disease, 2014, Vol. 2, no. 3, pp. 131–140.		doi: 10.1002/iid3.26
16	Garcia-Prat M, Alvarez-Sierra D, Aguiló-Cucurull A, Salgado-Perandrés S, Briongos-Sebastian S, Franco-Jarava C, Martin-Nalda A, Colobran R, Montserrat I, Hernández-González M, PujolBorrell R, Soler-Palacin P, Martínez-Gallo M. Extended Immunophenotyping Reference Values in a Healthy Pediatric Population. Cytometry Part B, 2019, Vol. 96B, pp. 223–233.		doi: 10.1002/cyto.b.21728
17	Heldrup J, Kalm O, Prellner K. Blood T and B lymphocyte subpopulations in healthy infants and children. Acta Paediatr., 1992, Vol. 81, pp. 125-132.		doi: 10.1111/j.1651- 2227.1992.tb12187.x

18	Jia L, Li J, Zhang Y, Shi Y, Yuan E, Liu J, Wang P, Rong S, Xing J, Tian Y, Li J. Age- and Sex-Related Reference Intervals of Lymphocyte Subsets in Healthy Ethnic Han Chinese Children. Cytometry A, 2015, Vol.87, no.12, pp.1116-1126.		doi: 10.1002/cyto.a.22716
19	Jodhawat N, Bargir UA, Setia P, Taur P, Bala N, Madkaikar A, Yadav RM, Dalvi A, Shinde S, Gupta M, Shelar S, Kambli P, Gowri V, Lokeshwar M, Satoskar P, Desai M, Madkaikar M. Normative data for paediatric lymphocyte subsets: A pilot study from western India. Indian J Med Res., 2023, Vol.158, no. 2, pp. 161-174.		doi: 10.4103/ijmr.ijmr_3282_21.
20	Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, Barth JH, Ozarda Y; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations. Clin Chem Lab Med., 2018, Vol. 57, no. 1, pp.20-29.		doi: 10.1515/cclm-2018-0073.
21	Katayev A, Fleming JK, Luo D, Fisher AH, Sharp TM. Reference intervals data mining: no longer a probability paper method. Am J Clin Pathol., 2015, Vol. 143, no.1, pp.134-142.		doi: 10.1309/AJCPQPRNIB54WFKJ

22	Kverneland AH, Streitz M, Geissler E, Hutchinson J, Vogt K, Boës D, et al. Age and Gender Leucocytes Variances and References Values Generated Using the Standardized ONE-Study Protocol. Cytometry A, 2016, Vol.89, no.6, pp. 543–564.		doi: 10.1002/cyto.a.22855
23	Lerkvaleekul B, Apiwattanakul N, Klinmalai C, Hongeng S, Vilaiyuk S. Age-related changes in lymphocyte subpopulations in healthy Thai children. J Clin Lab Anal., 2020, Vol.34, no. 5, e23156.		doi: 10.1002/jcla.23156.
24	Mandala WL, Ananworanich J, Apornpong T, Kerr SJ, MacLennan JM, Hanson C, Jaimulwong T, Gondwe EN, Rosenblatt HM, Bunupuradah T, Molyneux ME, Spector SA, Pancharoen C, Gelman RS, MacLennan CA, Shearer WT. J Control Lymphocyte Subsets: Can one country's values serve for another's? Allergy Clin Immunol., 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 759-761. e8.		doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.030.
25	Morbach H, Eichhorn EM, Liese JG, Girschick HJ. Reference Values for B Cell Subpopulations From Infancy to Adulthood. Clin Exp Immunol., 2010, Vol. 162, no. 2, pp. 271–279.		doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04206.x

26	Nikulshin S, Kundzina L, Tolstikova I, Gravele D, Prokofjeva T, Gardovska D. Significant age- and gender-related variability of main lymphocyte subsets in paediatric patients: Latvian data. Scand J Immunol., 2018, Vol. 88, no.2, e12696.		doi: 10.1111/sji.12696.
27	Narula G, Khodaiji S, Bableswhar A, Bindra MS. Age-related reference intervals for immunoglobulin levels and lymphocyte subsets in Indian children .Indian J Pathol Microbiol. , 2017, Vol. 60, no 3, pp. 360-364.		doi: 10.4103/IJPM.IJPM_542_16.
28	Niu HQ, Zhao XC, Li W, Xie JF, Liu XQ, Luo J, Zhao WP, Li XF. Characteristics and reference ranges of CD4+ T cell subpopulations among healthy adult Han Chinese in Shanxi Province, North China. BMC Immunol., 2020, Vol. 21:44.		doi: 10.1186/s12865-020-00374-9.
29	Osugi Y, Hara J, Kurahashi H, Sakata N, Inoue M, Yumura-Yagi K, Kawa-Ha K, Okada S, Tawa A. Age-related changes in surface antigens on peripheral lymphocytes of healthy children. Clin Exp Immunol., 1995, Vol. 100, no. 3, pp. 543-548.		doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03735.x.

30	Ozarda Y, Ichihara K, Jones G, Streichert T, Ahmadian R; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Comparison of reference intervals derived by direct and indirect methods based on compatible datasets obtained in Turkey. Clin Chim Acta, 2021, Vol. 520, pp. 186-195.		doi: 10.1016/j.cca.2021.05.030.
31	Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. Biochem Med (Zagreb), 2016, Vol. 26, no. 1, pp. 5-16.		doi: 10.11613/BM.2016.001.
32	Perazzio SF, Palmeira P, Moraes-Vasconcelos D, Rangel-Santos A, de Oliveira JB, Andrade LEC and Carneiro-Sampaio M (2021) A Critical Review on the Standardization and Quality Assessment of Nonfunctional Laboratory Tests Frequently Used to Identify Inborn Errors of Immunity. Front. Immunol., 2021, Vol. 12, article 721289.		doi: 10.3389/fimmu.2021.721289
33	Piątosa B, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Siewiera K, Gałkowska E, Bernatowska E. B Cell Subsets in Healthy Children: Reference Values for Evaluation of B Cell Maturation Process in Peripheral Blood. Cytometry B, Clin Cytom., 2010, Vol. 78, no. 6, pp.372–81.		doi: 10.1002/cyto.b.20536

34	Shahal-Zimra Y, Rotem Z, Chezar J, Shochat T, Ross L, Pickholtz I, Rabizadeh E. Lymphocyte Subset Reference Ranges in Healthy Israeli Adults. Isr Med Assoc J., 2016, Vol.18, no.12, pp. 739-743.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457077/ ; https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2016&month=12&page=739
35	Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queralto JM, Hyltoft Petersen P. The theory of reference values: an unfinished symphony. Clin Chem Lab Med., 2013, Vol.51, no. 1, pp. 47-64.		doi: 10.1515/cclm-2012-0682.
36	Thakar M, Saxena V, Janakiram N, Ravi V, Desai A, Singh S, Shivanna N, Minz RY, Singh A, Chatterjee M, Madkaikar M, Bembalkar S, Mukherjee A, Mahesh V. Reference Ranges of Different Lymphocyte Subsets in Indian Children: A Multi-Centric Study . Indian Pediatr. 2021, Vol.58, no. 5, pp. 424-429.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980728/ ; https://www.indianpediatrics.net/may2021/424.pdf
37	Tosato F., Buccio G., Pantano G., Putti M.C, Sanzari M.C., Basso G., Plebani M. Lymphocytes Subsets Reference Values in Childhood. Cytometry Part A, 2015, Vol. 87A, pp. 81-85.		doi: 10.1002/cyto.a.22520

38	Wei B, Guo Y, Zhang L, Zhong H, Miao Q, Yan L, Bai Y, Feng W, Liu W, Niu Q, Yi Li. Reference ranges of T lymphocyte subsets by single-platform among healthy population in southwest China. BMC Immunol., 2021, Vol. 20;22(1):80		doi: 10.1186/s12865-021-00474-0
39	Zhang K, Wang F, Zhang M, Cao X, Yang S, Jia S, Wang L, Luo J, Deng S, Chen M. Reference Ranges of Lymphocyte Subsets Balanced for Age and Gender from a Population of Healthy Adults in Chongqing District of China. Cytometry B, Clin Cytom., 2016, Vol.90, no 6, pp. 538-542.		doi: 10.1002/cyto.b.21323.