

РЕГИОНАЛЬНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПОДРОСТКОВ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

На основании описания центральных тенденций параметров иммунограммы, полученной при обследовании 105 здоровых подростков, проживающих в Новосибирской области, выведены нормативные интервалы для использования в клинической практике. Предполагается наличие «жестких» нормативных диапазонов, характеризующих здоровую популяцию, и так называемых переходных значений, отражающих некоторое напряжение адаптационных механизмов. Показано существование определенных различий в субпопуляционном составе мононуклеаров периферической крови у мальчиков и девочек.

Ключевые слова: иммунограмма, нормативные интервалы, подростки

Введение. В настоящее время для Сибирского региона не существует детских нормативных интервалов параметров иммунограммы, определяемой методом иммунофенотипирования на проточном цитофлуориметре. Вместе с тем выведение нормативных диапазонов представляется особенно актуальным в свете данных об увеличении детской иммунопатологии — вторичных иммунодефицитов, аллергических заболеваний и т.д. Кроме того, рекомендованные для клиницистов иммунологические нормативные интервалы, используемые в Европейской части России [7], могут применяться лишь с известными допущениями. Так, в частности, они не учитывают генетические особенности коренного населения, социально-экономические и климатогеографические условия Западной Сибири.

В связи с этим целью работы явилось выведение референтных нормативных интервалов иммунологических параметров для использования в региональной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 школьников г. Новосибирска и г. Бердска (53 мальчика и 52 девочки). Основными критериями отбора являлись отсутствие соматических и психических заболеваний, возраст 10-14 лет.

Протокол исследования соответствовал этическим стандартам и был регламентирован комитетом по биоэтике ГУ НИИ КИ СО РАМН в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1975 года и ее пересмотром от 1983 года.

Иммунофенотипирование проводилось методом проточной цитофлуориметрии (FASCCalibur, Beckton Dickinson, USA) с использованием моноклональных антител (Сорбент, Москва) к субпопуляциям мононуклеаров периферической крови ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, экспрессия $CD4^+/DR$, $CD8^+/DR$, HLA DR на моноцитах) по

стандартной методике [7]. Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в плазме крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (МедБиоСпектр, Москва), IgE — иммуноферментным анализом (Промикс, Новосибирск).

Выведение нормативных интервалов иммунологических параметров проводили по стандартной методике, применяемой для разработки референтных величин лабораторных показателей [3]. Нормальность распределения величин оценивали по W критерию Шапиро-Вилка [5].

Математический анализ проводили с использованием статистических пакетов SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., USA), STATISTICA 5.5 for Windows (StatSoft, USA). Применялась внутренняя процедура языка SPSS: Z — факторизация (z-score), позволяющая убрать из анализа «выпадающие» значения, выходящие за границы трех стандартных отклонений ($M \pm 3SD$).

Полученные результаты. Нами выведены нормативные диапазоны иммунологических параметров для здоровых детей 10-14 лет, проживающих в Новосибирской области.

При оценке параметров нормирования иммунограммы в генеральной совокупности обнаружено, что показатели, характеризующие количество $CD3^+$ (%), $CD3^+$ (кл/мкл), $CD4^+$ (%), $CD4^+$ (кл/мкл), $CD8^+$ (%), $CD8^+$ (кл/мкл), $CD20^+$ (%) лимфоцитов; иммунорегуляторный индекс ($ИРИ = CD4^+/CD8^+$); а также долю высокоэкспрессирующих HLA DR моноцитов (DR total) — имеют гауссово распределение. Для остальных параметров наблюдается отклонение от нормального распределения (таблица 1).

Для каждого параметра условно выведены два интервала — широкий ($M \pm 2SD$; 5-95%) и узкий ($M \pm 1SD$; 25-75%). Для параметров, имеющих нор-

мальное распределение, используются $M \pm 2SD$ и $M \pm 1SD$ интервалы, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — интервалы 5-95% и 25-75% (таблица 2).

Выведенные широкие диапазоны включают в себя переходные значения, соответствующие «пограничным» состояниям (рис. 1).

Проведенный нами анализ иммунологических показателей детей 10-14 лет выявил наличие некоторых особенностей, связанных с полом ребенка. Так, у девочек достоверно выше количество $CD3^+$ (%), $CD4^+$ (%) и ниже $CD8^+$ (%), $CD16^+$ (кл/мкл) лимфоцитов, а также ниже концентрация IgA в плазме крови в сравнении с мальчиками. Найденные различия позволяют обоснованно подойти к выделению нормативных интервалов по указанным выше иммунологическим параметрам отдельно у мальчиков и девочек (таблица 3).

Обсуждение. Понятие нормы в медицине всегда было предметом дискуссии. В настоящее время существуют разные методики определения границ референтных интервалов для лабораторных показателей [3, 5]. Наиболее распространенными являются статистические подходы. Так, в частности, гауссово определение нормы основано на измерениях, проведенных на здоровой популяции. В случае, если показатели нормально распределены, норма определяется как интервал исследуемого признака, включающего по два средних квадратических отклонения от среднего значения. При этом интервал включает центральные 95% всех измерений. Недостатком данного подхода к определению нормы является то, что необычные результаты (верхние и нижние 2,5% объектов) не обязательно означают заболевание, а нормальные не обязательно означают его отсутствие. По данным ряда авторов, большинс-

Таблица 1

Характер распределения параметров иммунограммы детей 10-14 лет, проживающих в Новосибирской области

Исследуемые показатели	n	$M \pm SD$; Me (LQ-UQ)	Асимметрия	Эксцесс	Шапиро-Вилка W	p
Абс. лимфоцитоз	91	2069 \pm 624	0,05	-0,32	0,99	0,38
$CD3^+$ (%)	98	65,7 \pm 6,9	-0,27	-0,26	0,98	0,12
$CD3^+$ (кл/мкл)	86	1339 (970-1642)	0,19	-0,48	0,99	0,47
$CD4^+$ (%)	90	35,3 \pm 6,0	-0,05	-0,55	0,98	0,25
$CD4^+$ (кл/мкл)	79	737 (536-895)	0,50	0,33	0,98	0,18
$CD8^+$ (%)	96	27 \pm 4,9	-0,01	-0,52	0,99	0,50
$CD8^+$ (кл/мкл)	84	527(424-657)	0,30	-0,25	0,98	0,38
ИРИ	86	1,34 \pm 0,38	0,31	-0,48	0,98	0,25
$CD20^+$ (%)	94	12,4 \pm 3,3	0,05	-0,79	0,97	0,07
$CD20^+$ (кл/мкл)	82	228 (170-321)	0,61	-0,31	0,96	0,00
$CD16^+$ (%)	95	12 (9-18)	0,47	-0,19	0,97	0,04
$CD16^+$ (кл/мкл)	83	246 (160-369)	1,06	1,00	0,92	0,00
$CD4^+/DR$	67	2,01 (1,47-2,54)	0,45	-0,23	0,96	0,05
$CD8^+/DR$	79	1,35 (1,0-2,1)	0,65	-0,50	0,94	0,00
Моноциты HLA DR	98	90 (86-92)	-0,31	-0,68	0,97	0,01
Моноциты HLA DR ^{high}	97	0,45 \pm 0,01	0,03	-0,36	0,99	0,50
IgA	90	1,4 (0,9-2,1)	0,65	-0,10	0,96	0,01
IgG	105	11,8 (9,4-14,4)	2,17	7,49	0,82	0,00
IgM	78	1,5 (1,0-2,1)	1,71	4,90	0,88	0,00
IgE	56	58 (21,3-128,3)	2,08	2,99	0,60	0,00

Примечание: абс. лимфоцитоз — абсолютное количество лимфоцитов (тыс./мл); относительное количество $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ лимфоцитов (%); абсолютное количество $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ лимфоцитов (кл/мкл); ИРИ — иммунорегуляторный индекс (у.е.); $CD4^+/DR$ — экспрессия HLADR на $CD4^+$ лимфоцитах (у.е.); $CD8^+/DR$ — экспрессия HLADR на $CD8^+$ лимфоцитах (у.е.); моноциты HLA DR — процент экспрессирующих HLA DR моноцитов (%); моноциты HLA DR^{high} — доля высокоэкспрессирующих HLA DR моноцитов (у.е.); IgA — концентрация иммуноглобулинов A (г/л); IgG — концентрация иммуноглобулинов G (г/л); IgM — концентрация иммуноглобулинов M (г/л); IgE — концентрация иммуноглобулинов E (МЕ/мл); n — количество человек в группе; $M \pm SD$ — значение среднего и стандартного отклонения; Me (LQ-UQ) — медиана и интерквартильный размах; асимметрия — коэффициент асимметрии; эксцесс — коэффициент эксцесса; W — критерий Шапиро-Вилка; p — уровень значимости, соответствующий данному критерию W (при $p < 0,05$ параметр имеет отклонение от нормального распределения). NB! Для параметров, имеющих нормальное распределение в столбце $M \pm SD$; Me (LQ-UQ) указаны значения среднего и стандартного отклонения; для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — значение медианы и интерквартильного размаха.

Таблица 2

Диапазоны иммунологических норм для детей 10-14 лет Новосибирской области

Исследуемые показатели	M±2SD	M±1SD	5-95%	25-75%
Абс. лимфоцитоз	821-3317	1445-2693	—	—
CD3+ (%)	52-80	58,7-72,6	—	—
CD3+ (кл/мкл)	470-2224	908-1785	—	—
CD4+ (%)	23-47	29,3-41,4	—	—
CD4+ (кл/мкл)	175-1292	454-1013	—	—
CD8+ (%)	17-37	22,1-31,9	—	—
CD8+ (кл/мкл)	200-892	373-719	—	—
ИРИ	0,6-2,1	0,96-1,72	—	—
CD20+ (%)	6,0-19	9,0-15,7	—	—
CD20+ (кл/мкл)	—	—	112-440	171-320
CD16+ (%)	—	—	6-23	9-18
CD16+ (кл/мкл)	—	—	87-588	160-369
CD4+/DR	—	—	0,87-3,69	1,47-2,54
CD8+/DR	—	—	0,53-3,19	1,0-2,1
Моноциты HLA DR	—	—	82-96	86,0-92,3
Моноциты HLA DR ^{high}	0,36-0,54	0,4-0,5	—	—
IgA	—	—	0,5-3,0	0,9-2,1
IgG	—	—	7,3-19,8	9,4-14,4
IgM	—	—	0,6-2,9	1,0-2,1
IgE	—	—	8,9-982,5	21,3-128,3

Примечание: абс. лимфоцитоз — абсолютное количество лимфоцитов (тыс./мл); относительное количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ лимфоцитов (%); абсолютное количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ лимфоцитов (кл/мкл); ИРИ — иммунорегуляторный индекс (у.е.); CD4+/DR — экспрессия HLA DR на CD4⁺ лимфоцитах (у.е.); CD8+/DR — экспрессия HLA DR на CD8⁺ лимфоцитах (у.е.); моноциты HLA DR — процент экспрессирующих HLA DR моноцитов (%); моноциты HLA DR^{high} — доля высокоэкспрессирующих HLA DR моноцитов (у.е.); IgA — концентрация иммуноглобулинов А (г/л); IgG — концентрация иммуноглобулинов G (г/л); IgM — концентрация иммуноглобулинов М (г/л); IgE — концентрация иммуноглобулинов Е (МЕ/мл). M±2SD — интервал, включающий по два среднеквадратических отклонения от среднего значения; M±1SD — интервал, включающий по одному среднему квадратическому отклонению от среднего значения; 5-95% — интервал, включающий размах от 5 до 95 перцентиля; 25-75% — интервал, включающий интерквартильный размах от 25 до 75 перцентиля.

Таблица 3

Особенности иммунологических параметров детей 10-14 лет, проживающих в Новосибирской области, с учетом половых различий

Исследуемые показатели	Мальчики				Девочки			
	M±ДИ; Me (LQ-UQ)	M±2SD	5-95%	M±1SD	M±ДИ; Me (LQ-UQ)	M±2SD	5-95%	M±1SD
CD3+ (%)	64,4±1,8*	51,2-77,6	—	57,8-71,0	67,4±2,2	53,3-81,5	—	60,4-74,5
CD4+ (%)	34,1±1,5*	20,1-45,1	—	28,6-39,6	36,9±2,1	24,1-49,8	—	30,5-43,4
CD8+ (%)	27,8±1,3*	18,3-37,3	—	23,1-32,5	25,8±1,6	15,9-35,7	—	20,9-30,8
CD16+ (кл/мкл)	276 (203-398)*	—	97-609	—	—	183 (123-290)	77-537	—
ИРИ	1,24±0,1*	0,58-1,9	—	0,9-1,6	1,46±0,1	0,7-2,3	—	1,1-1,9
IgA	1,7 (1,1-2,4)*	—	0,7-3,5	—	1,1 (0,9-1,5)	—	0,3-2,4	—

Примечание: * — статистически значимые различия между группами по F-критерию ANOVA, $p < 0,05$. Относительное количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов в %; абсолютное количество CD16⁺ лимфоцитов (кл/мкл); ИРИ — иммунорегуляторный индекс (у.е.); IgA — концентрация иммуноглобулинов А (г/л). M±ДИ — значение средней и 95% доверительного интервала; M±2SD — интервал, включающий по два средних квадратических отклонения от среднего значения; 5-95% — интервал, включающий центральный диапазон от 5 до 95 перцентиля. M±1SD — интервал, включающий по одному среднему квадратическому отклонению от среднего значения. NB! Для абсолютного количества CD16⁺ лимфоцитов и ИРИ, имеющих отклонения от нормального распределения, в столбце M±ДИ; Me (LQ-UQ) указаны значения медианы и интерквартильного размаха (соответствующего узкому нормативному диапазону).

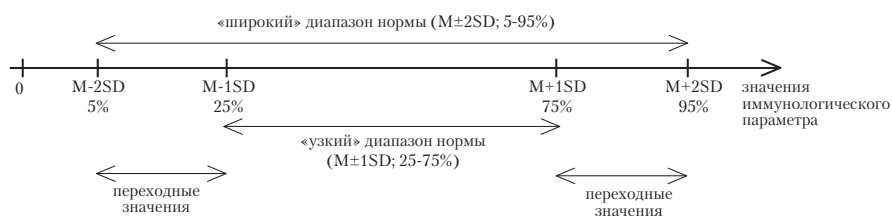


Рис. 1. Диапазоны иммунологических параметров

тво количественных биологических признаков (до 80%) имеют отклонения от нормального распределения [2], в этом случае используют процентильное определение нормы, отражающее интервал значений между установленными произвольно нижними или верхними процентильми общего диапазона.

Выведенные нами нормативные диапазоны иммунологических параметров, вмещающие 95% объема выборки, включают в себя, как видно из рисунка 1, диапазоны переходных значений, соответствующие «пограничным» состояниям. Данные диапазоны переходных значений в некоторых случаях перекрываются со значениями иммунологических параметров при различных иммунопатологических состояниях, что в ряде случаев делает иммунограмму неэффективной в качестве лабораторной верификации иммунологических признаков заболевания. По отношению к узкому нормативному интервалу ($M \pm 1SD$ и 25-75%) значения ниже и выше, но в рамках широких диапазонов норм ($M \pm 2SD$ и 5-95%) предлагается расценивать как значения, информирующие о типологических особенностях личности, напряжении адаптационных возможностей (активность отделов вегетативной нервной системы), а также о компенсированном снижении общей резистентности или клинико-лабораторной ремиссии при хронических воспалительных заболеваниях [1, 4, 6]. Так, в частности, в случае наличия клинических признаков иммунопатологического состояния, требующих назначения иммуномодуляторов, предложенный узкий нормативный диапазон ($M \pm 1SD$; 25-75%) позволит проследить иммунологический эффект терапии.

Кроме того, выявленные нами особенности иммунограммы, связанные с половыми различиями у детей подросткового возраста, позволяют говорить об обоснованности дифференцированного подхода к анализу иммунограмм с учетом половых различий в исследуемой возрастной группе. Обычно принято выводить общие нормативные интервалы, которые нивелируют различия, связанные с действием половых гормонов. Однако этот подход, по нашему мнению, упрощает реальные межсистемные взаимодействия, происходящие при развитии иммунного ответа и не отражает особенности течения иммунопатологических процессов у мальчиков и девочек в отдельности.

Таким образом, в настоящей работе на основании описания центральных тенденций параметров иммунограммы, полученной при обследовании здоровых детей 10-14-летнего возраста, проживающих в Новосибирской области, выведены и предлагаются для использования в клинической практике региональные диапазоны нормативных параметров иммунограммы.

Regional normative intervals of the immune parameters in teenagers

O.V. Sorokin, E.V. Markova, V.S. Kozhevnicov, V.V. Abramov, V.A. Kozlov

Based on description of the central tendencies of the immune parameters, received at inspection of 105 healthy teenagers, living in the Novosibirsk region, normative intervals for use in clinical practice are deduced. Presence of the «rigid» normative ranges, describing healthy population and so-called transitive values, adaptable mechanisms reflecting some pressure is supposed. Existence of the certain distinctions in peripheral blood lymphocyte subsets is shown in boys and girls.

Литература

1. Иммунорегулирующие функции вегетативной нервной системы / О.В. Сорокин, С.В. Труфакин, В.С. Кожевников, В.В. Абрамов // Нейроиммунология: XI Всероссийская конференция. — СПб, 2002.
2. Леонов В.П. Применение статистики в медицине и биологии: анализ публикаций за 1990-1997 г.г. / В.П. Леонов, П.В. Ижевский // Сибирский мед. журнал. — 1997. — Т. 3. — № 4. — С. 64-74.
3. Методические рекомендации по разработке референтных величин лабораторных показателей. — М., 1983.
4. Новые аспекты участия автономной нервной системы в иммунорегуляции / О.В. Сорокин, Е.В. Маркова, С.В. Труфакин, В.В. Абрамов // Нейроиммунология. — 2003. — Т. 1. — № 2. — С. 136-137.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. — М., 2003. — 312 с.
6. Сорокин О.В. Нейроиммунные взаимоотношения у детей с хроническим тонзиллитом / О.В. Сорокин, Е.В. Маркова, В.В. Абрамов // Иммунология, иммуногенетика, иммунопатология. — Новосибирск, 2003. — С. 200-201.
7. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека: Методические рекомендации // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1. — № 5. — С. 21-43.