

перенесенного ВЖК 3-й степени отмечалась у 3 недоношенных детей, из них у 1 ребенка 1-й группы и 2 детей 2-й группы. Анемия недоношенных была документирована перед переводом из ОРИТ в ОПН у 12 детей 1-й группы и у 14 2-й (контрольной) группы без статистически значимых различий. Анемия была нетяжелая, и дети не нуждались в гемотрансфузиях. Ретинопатию 1-й, 2-й степени зарегистрировали у 13 пациентов (у 3 детей из 1-й группы $6,5 \pm 3,6\%$, у 10 – из 2-й группы – $23,8 \pm 6,6\%$; $p \leq 0,05$). Случаев некротического энтероколита не наблюдалось ни у одного ребенка. В единичных случаях отмечалась желтуха, обусловленная нарушением конъюгационной функции печени.

Таким образом, повторное введение витамина K_1 в комбинации с посиндромной терапией приводило к укорочению продолжительности госпитализации в ОРИТ, нормализации показателей гемостаза, снижению риска развития геморрагического синдрома, улучшало прогноз у недоношенных детей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
2. Лобанов А.И., Лобанова О.Г. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 1: 167–71.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee, 2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2013; 62(45): 901–2.
4. Wariyar U., Hilton S., Pagan J., Tin W., Hey E. Six years experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2000; 82(1): F64–8.
5. Darlow B.A., Phillips A.A., Dickson N.P. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998–2008. *J. Paediatr. Child. Health.* 2011; 47(7): 460–4. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01995.x.
6. Крастелёва И.М., Шишко Г.А., Севрук О.В., Тимошина Л.А. Проблемы лечения геморрагической болезни у новорожденных. *Медицинские новости*. 2014; 9: 60–2.
7. Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2015; 3: 74–82.
8. Ozdemir MA, Karakucu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patisroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(2): 247–51.
9. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr. Int.* 2011; 53(6): 897–901.
10. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (4): CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776.

REFERENCES

1. Shabalov N.P. *Neonatology*. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (in Russian)
2. Lobanov A.I., Lobanova O.G. Hemorrhagic disease of newborns with late debut. *Current Pediatrics. Russian Journal (Voprosy Sovremennoi Pediatrii)*. 2011; 1: 167–71 (in Russian).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee, 2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2013; 62(45): 901–2.
4. Wariyar U., Hilton S., Pagan J., Tin W., Hey E. Six years experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2000; 82(1): F64–8.
5. Darlow B.A., Phillips A.A., Dickson N.P. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998–2008. *J. Paediatr. Child. Health.* 2011; 47(7): 460–4. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01995.x.
6. Krastel'eva I.M., Shishko G.A., Sevruk O.V., Timoshina L.A. Problems of treatment of hemorrhagic disease in newborn. *Medical news. Russian journal (Meditsinskie novosti)*. 2014; 9: 60–2. (in Russian)
7. Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeve L.E. Vitamin K deficient hemorrhagic syndrome in newborns and young infants. *Neonatology: news, opinions, training. Russian journal (Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye)*. 2015; 3: 74–82. (in Russian)
8. Ozdemir MA, Karakucu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patisroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(2): 247–51.
9. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr. Int.* 2011; 53(6): 897–901.
10. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (4): CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776.

Поступила 22.12.15

Принята к печати 17.07.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.112.083:615.471

Петрова О.В., Шабанова Г.Р., Егорова Т.Г.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ И ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА SYSMEX XT 2000i

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, 411011, г. Астрахань, Россия

Современные международные стандарты рекомендуют каждой лаборатории разработать свои или подтвердить имеющиеся в литературе референтные интервалы для каждого лабораторного показателя. Цель работы – установить референтные интервалы количества лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения Астраханской области на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i. У 375 практически здоровых мужчин и женщин, жителей Астрахани и Астраханской области, определяли количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i с помощью проточной цитометрии и цитофлуориметрии. Установлено, что средние значения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы не зависят от пола. Установленные нами интервалы лейкоцитов и лейкоцитарной формулы могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань), в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i).

Ключевые слова: референтный интервал; лейкоциты; лейкоцитарная формула; взрослое население; Астраханская область; автоматический гематологический анализатор Sysmex XT 2000i.

Для цитирования: Петрова О.В., Шабанова Г.Р., Егорова Т.Г. Референтные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 153–156. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156

Petrova O.B., Shabanova G.R., Egorova T.G.

REFERENCE INTERVALS FOR THE WHITE BLOOD CELL AND DIFFERENTIAL WHITE BLOOD CELL COUNT IN THE ADULT POPULATION AT THE USE OF THE AUTOMATIC HEMATOLOGY ANALYZER SYSMEX XT 2000i

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, 414011, Russian Federation

Modern international standards recommend to each laboratory to develop or to confirm the reference intervals for laboratory parameters. The purpose of the study was to establish reference intervals for the quantity of white blood cell and differential white blood cell count in the adult population of the Astrakhan region at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000i. In the group of 375 healthy people there

were determined the white blood cell and differential white blood cell count by the flow cytometry and the cytofluorometry. The reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count didn't depend on a gender.

Key words: reference interval; leukocytes; leukogram; Astrakhan region; automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000i.

For citation: Petrova O.B., Shabanova G.R., Egorova T.G. Reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count in the adult population at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000i. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(3): 153-156. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156

Acknowledgments. The authors express gratitude to Tarasova D.G., Shashina S.A. for assistance in the organization of research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 23 Nov 2015

Accepted 12 May 2016

В понятие «общеклиническое исследование крови» входят определение концентрации гемоглобина, подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы. Количество лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарная формула имеют диагностическое значение. На основании исследования данных показателей крови можно оценить тяжесть состояния пациента, эффективность проводимой терапии, а иногда установить клинический диагноз [1–4].

Для определения количества лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формулы используют гематологические автоматические анализаторы разных фирм-производителей.

Оценку результата лабораторного исследования проводят с помощью референтного интервала (РИ).

Клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к наборам реактивов или руководствах по эксплуатации анализаторов, полученные при обследовании населения стран-производителей реактивов с их расовыми, этническими и географическими особенностями. Использование РИ, установленных на другой популяции, может привести к ошибкам при интерпретации результатов исследования [5–7].

В связи с этим зарубежные и отечественные сообщества по клинической лабораторной диагностике рекомендуют каждой лаборатории установить РИ для каждого лабораторного параметра или подтвердить имеющиеся в справочной литературе данные о РИ [8–10].

Цель работы – установить РИ количества лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения Астраханской области на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i.

Материал и методы

Для установления РИ использовали классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, расчет РИ [11–17].

Критерий включения в исследование – практически здоровые лица. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций, аллергических реакций, беременности, прием лекарственных препаратов, влияющих на количество лейкоцитов в периферической крови и показатели лейкоцитарной формулы.

Исследования проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань). Все участники исследования дали свое информированное согласие.

Референтная группа была сформирована из 150 мужчин и 250 женщин, здоровых жителей города Астрахани и Астраханской области, в возрасте от 21 года до 60 лет (средний возраст $37,59 \pm 0,88$ года).

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена инструкциями для медицинского персонала (инструкция по подготовке пациентов к лабораторным исследованиям, инструкция по правилам взятия крови для лабораторных исследований, хранения и транспортировки биологического материала).

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с K_2 -ЭДТА («Sarstedt», Германия).

Для корреспонденции:

Петрова Ольга Владимировна, кандидат мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, 414011, г. Астрахань, Россия. E-mail: students_asma@mail.ru.

For correspondence:

Petrova Olga V., MD, PhD., head of the laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, 414011, Russian Federation. E-mail: students_asma@mail.ru.

Information about authors:

Petrova O.V., <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>; Shabanova G.R., <http://orcid.org/0000-0003-2233-7002>; Egorova T.G., <http://orcid.org/0000-0002-4660-6329>.

Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венопункции и анализировали в течение 30–35 мин с момента поступления.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию на наличие сгустков. При проведении исследования в каждом случае использовали первичную пробирку и систему автоматической подачи образцов.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i («Sysmex Corporation», Япония);
- ежедневной проверкой стабильности аналитической системы с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества, согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества лабораторных исследований;
- наличием лабораторной информационной системы [18].

Исследование количества лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$) в периферической крови проводили с помощью проточной цитометрии, согласно инструкции производителя, на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i.

Автоматическую дифференцировку лейкоцитарной формулы проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i с помощью проточной цитофлюориметрии.

При дифференцировке лейкоцитарной формулы определяли: абсолютное (Neut, $10^9/\text{л}$) и относительное количество нейтрофилов (Neut, %); абсолютное (Lymph, $10^9/\text{л}$) и относительное количество лимфоцитов (Lymph, %); абсолютное (Mono, $10^9/\text{л}$) и относительное количество моноцитов (Mono, %); абсолютное (EO, $10^9/\text{л}$) и относительное количество эозинофилов (EO, %); абсолютное (Baso, $10^9/\text{л}$) и относительное количество базофилов (Baso, %); абсолютное (IG, $10^9/\text{л}$) и относительное количество незрелых гранулоцитов (IG, %).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Вычисляли $\bar{X}$ – среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали t -критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Для определения РИ использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [11].

На первом этапе исследования определяли и исключали из дальнейшего исследования статистические выбросы при исследовании количества лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формулы. Выбросы определяли с помощью метода Тьюки [11] на основе интервала нормальных значений: $[Q_1 - 1,5 \times IQR, Q_3 + 1,5 \times IQR]$, где Q_1 , Q_3 – границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q_3 - Q_1$ – межквартильный размах. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 25 результатов определения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, что составило 6,25%.

В связи с имеющимися сведениями о половых различиях количества лейкоцитов в периферической крови и показателей лейкоцитарной формулы [1–3, 19, 20] на втором этапе исследования мы рассчитали $\bar{X}$ и SD этих показателей у мужчин и женщин раздельно (табл. 1), однако статистически значимых различий не выявлено. В связи с этим для получения единых РИ количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы у мужчин и женщин объединили в одну группу для расчета $\bar{X}$ и SD .

Согласно стандартам, способ (метод) расчета РИ зависит от численности референтной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном» распределении лабораторных показателей используют расчет РИ в виде 5–95%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10% здоровых лиц «ненормальные». При численности группы

Таблица 1

Среднее значение (X) и стандартное отклонение (SD) количества лейкоцитов в периферической крови и показателей лейкоцитарной формулы у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины ($n = 140$)		Женщины ($n = 235$)	
	X	SD	X	SD
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	5,93	1,0	5,9	1,32
Neut, $\times 10^9/\text{л}$	3,15	0,58	3,47	0,1
Lymph, $\times 10^9/\text{л}$	1,92	0,44	1,82	0,40
Mono, $\times 10^9/\text{л}$	0,61	0,14	0,57	0,13
EO, $\times 10^9/\text{л}$	0,16	0,13	0,13	0,12
Baso, $\times 10^9/\text{л}$	0,31	0,013	0,30	0,02
Neut, %	54,31	6,14	57,5	5,54
Lymph, %	31,9	3,06	29,9	4,51
Mono, %	9,7	0,75	9,33	1,7
EO, %	1,79	0,73	1,94	1,14
Baso, %	0,55	0,28	0,5	0,33
IG, $\times 10^9/\text{л}$	0,004	0,0065	0,004	0,0065
IG, %	0,03	0,06	0,03	0,06

Примечание. Здесь и в табл. 2: IG – незрелые гранулоциты (immature granulocytes).

больше 120 человек и «нормальном» распределении лабораторных показателей используют расчет РИ в виде $X_{\text{ср}} \pm 1,96SD$, согласно которому у 95% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и 5% здоровых лиц – «ненормальные» [11].

В нашем исследовании распределение изучаемых показателей было «нормальным», и численность референтной группы составила 375 человек, следовательно, РИ должен быть рассчитан по формуле $X_{\text{ср}} \pm 1,96SD$ [11].

Расчетные X , SD количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, РИ, полученные нами и указанные в справочной литературе, представлены в табл. 2.

Сопоставить полученные нами РИ с РИ, указанными в справочной литературе [1–3, 19, 20], не представляется возможным, так как в справочной литературе не указана численность референтных групп и не указан способ (автоматический подсчет или подсчет в камере Горяева) определения количества лейкоцитов и дифференцировки лейкоцитарной формулы (автоматический или в мазке крови).

Обсуждение

Общеклиническое исследование крови является одним из наиболее доступных и информативных исследований, которое востребовано клиницистами всех специальностей. В последние годы автоматизированный анализ крови пришел на смену ручных методик. Автоматизированные гематологические анализаторы в отличие от ручных методик используют стандартизированные химические и физические методы, в том числе и проточную цитометрию с флуоресцентным красителем.

Использовать РИ, указанные в инструкции по эксплуатации гематологического анализатора, не представляется возможным, так как они установлены на другой популяции.

Кроме того, использовать в работе РИ, указанные в современных отечественных справочниках по лабораторной диагностике, также нельзя, так как авторы ссылаются на работы 1950–1980-х годов [1, 2].

Отсутствие региональных РИ показателей гемограммы затрудняет использование современных автоматических анализаторов. В связи с чем мы установили РИ количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы у взрослого населения Астраханской области на автоматическом гематологическом анализаторе.

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что мы не выявили статистически значимых различий в средних значениях количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы у мужчин и женщин Астраханской области. Полученные нами данные совпадают с данными других авторов [2–4], также анализировавших результаты исследования гемограммы у 233 доноров, полученные на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC [21].

Таким образом, РИ количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы не зависят от пола, и для взрослого населения могут быть рассчитаны единые РИ.

Таблица 2

Среднее значение (X), стандартное отклонение (SD) количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у взрослого населения Астраханской области, РИ, полученные нами и указанные в справочной литературе

Показатель	X	SD	РИ, полученные нами	РИ, указанные в справочной литературе [1–3, 19, 20]
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	5,91	1,29	3,38–8,44	4–8,8
Neut, $\times 10^9/\text{л}$	3,43	0,96	1,55–5,31	1,8–7,7
Lymph, $\times 10^9/\text{л}$	1,83	0,40	1,05–2,61	1–4,5
Mono, $\times 10^9/\text{л}$	0,57	0,13	0,32–0,82	0–0,8
EO, $\times 10^9/\text{л}$	0,14	0,12	0–0,38	0–0,45
Baso, $\times 10^9/\text{л}$	0,03	0,017	0–0,06	0–0,2
Neut, %	57,0	9,71	38–76	45–75
Lymph, %	30,13	4,4	21,5–38,8	25–55
Mono, %	9,37	1,61	6,2–11	0–12
EO, %	1,92	1,09	0–4,06	1–5
Baso, %	0,51	0,32	0–1,14	0–2
IG, $\times 10^9/\text{л}$	0,004	0,0065	0–0,017	0–0,06
IG, %	0,03	0,06	0–0,15	0–0,6

В нашем исследовании выборка референтной группы была 375 человек (140 мужчин и 235 женщин), и распределение значений было «нормальным», и согласно CLSI C28-A3 [11] РИ лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы был рассчитан и представлен в виде $X_{\text{ср}} \pm 1,96SD$. РИ в виде $X_{\text{ср}} \pm 1,96SD$ указывает на то, что у 95% здоровых лиц наблюдаются значения количества лейкоцитов и показателей лейкоформулы в пределах нормы, а 5% здоровых лиц имеют отклонения от нормы.

Сопоставить полученные нами РИ количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы с указанными в справочной литературе [1–3, 19, 20, 21] не представляется возможным, так как РИ получены на разных популяциях, разных выборках, разных методиках исследования.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- средние значения количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы не зависят от пола;
- установленные интервалы лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань), так как они были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизацией всех этапов лабораторных исследований;
- приведенные нами интервалы лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах, в частности на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 2000i.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Тарасову Д.Г., Шашину С.А. за помощь в организации исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алан Г.Б. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам*. М.: Лабора; 2013.
- Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 6: 43–9.
- Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007.
- Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Значение незрелых гранулоцитов в диагностике инфекционно-воспалительных процессов у кардиохирургических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 5: 25–40.
- Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Захарова Л.Р. Опыт внедрения ЛИС PSM в клинико-диагностической лаборатории. *Поликлиника*. 2011; 4(2): 36–7.
- Казакова М.С., Луговская С.А. Референтные интервалы при применении современных гематологических анализаторов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 9: 10–11.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Alan H.B. Tietz clinical guide to laboratory tests. Moscow: Labora; 2013. (in Russian)
2. Kazakova M.S., Lugovskaya S.A., Dolgov V.V. Reference interval of indicators of the total blood analysis of the adult working population. *Clinical laboratory diagnostics. Russian journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2012; 6: 43–9. (in Russian)
3. Kishkun A.A. *Guide to laboratory methods of diagnostics*. Moscow: GEOTAR-media; 2007. (in Russian)
4. Petrova O.V., Shashin S.A., Tarasov D.G. Value of unripe granulocytes in diagnostics of infectious and inflammatory processes at cardiac patients. *Clinical laboratory diagnostics. Russian journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2014; 5: 25–40. (in Russian)
5. Shaw J.L., Cohen A., Konforte D., Binesh-Marvasti T., Colantonio D.A., Adeli K. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin. Biochem.* 2014; 47(3): 166–72. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.008.
6. Ridefelt P., Hellberg D., Aldrimer M., Gustafsson J. Estimating reliable pediatric reference intervals in clinical chemistry and haematology. *Acta Paediatr.* 2014; 103(1): 10–5. doi: 10.1111/apa.12438.
7. Sinclair L., Hall S., Badrick T. A survey of Australian haematology reference intervals. *Pathology*. 2014; 46(6): 538–43. doi: 10.1097/PAT.0000000000000148.
8. Bosco Gahutu J. Clinical chemistry reference intervals in a Rwandan population. *Br. J. Medicine Medical Res.* 2013; 3(3): 532–42. doi: 10.9734/bjmmr/2013/2741.
9. Henry E., Christensen R.D. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin. Perinatol.* 2015; 42(3): 483–97. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.005.
10. Zierk J., Arzideh A., Haeckel R., Rascher W., Rauh M., Metzler M. Indirect determination of pediatric blood count reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(4): 863–72. doi: 10.1515/cclm-2012-0684.
11. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. CLSI C28-A3. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008. Available at: <http://www.clsi.org>
12. Bertholf R.L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals. *Lab. Medicine*. 2006; 37(5): 306–10. doi:10.1309/cbm-prfn-lulx-a4xv.
13. Bolann B.J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(11): e279–81. doi:10.1515/cclm-2013-0356.
14. Daly C.H., Liu X., Grey V.L., Hamid J.S. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals. *Clin. Biochem.* 2013; 46(13–14): 1220–27. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.058.
15. Blankenstein M.A. Reference intervals – does it meet a normal person? *Ann. Clin. Biochem.* 2015; 52(Pt 1): 5–6. doi: 10.1177/0004563214561503. Available at: <http://www.acb.sagepub.com>
16. Katayev A., Balciza C., Secombe D.W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133(2): 180–6. doi: 10.1309/ajcpn5bmtsfldcyp.
17. Horowitz G.L. Estimating reference intervals. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133(2): 175–7. doi: 10.1309/AJCPQ4N7BRZQVHAL.
18. Petrova O.V., Tarasov D.G., Zakharova L.R. Experience of introduction of LIS PSM in cliniko-diagnostic laboratory. *Poliklinika*. 2011; 4(2): 36–7. (in Russian)
19. Melzer S., Zachariae S., Bocsi J., Engel C., Löffler M., Tarnok A. Reference intervals for leukocyte subsets in adults: Results from a population-based study using 10-color flow cytometry. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2015; 88(4): 270–81. doi: 10.1002/cyto.b.21234.
20. Lim E.M., Cembrowski G., Cembrowski M., Clarke G. Race-specific WBC and neutrophil count reference intervals. *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32(6, Pt 2): 590–7. doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01223.x.
21. Kazakova M.S., Lugovskaya S.A. Reference interval of indicators of the total blood analysis at use of the automatic hematology analyzer. *Clinical laboratory diagnostics. Russian journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2014; 9: 10–1. (in Russian)

Поступила 23.11.15

Принята к печати 12.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.153.979.733-036.11-092:612.015.34]:575.08

Лучинина Ю.А.¹, Гончарова М.В.¹, Сурин В.Л.¹, Иващенко Т.Э.²,
Пустовойт Я.С.¹, Карпова И.В.¹, Кравченко С.К.¹

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Россия

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) обусловлена частичным дефицитом порфобилиноген-деаминазы (ПБГД), одного из ферментов цепи биосинтеза гема. Пенетрантность мутантного гена ПБГД невысока и составляет в среднем 10–15%. Какие-либо дополнительные генетические факторы, сочетание которых с мутантным аллелем гена ПБГД приводит к клиническому проявлению ОПП, в настоящее время не известны. Изучена возможная ассоциация аллельных вариантов генов фазы 1: CYP1A1 (A2455G), CYP2E1 (G-1259C) и четырех генов фазы 2: NAT2 (C481T, G590A G857A), mEPHX1: Tyr113His – 3-й экзон, His139Arg – 4-й экзон, GSTM1 (Del), GSTT1 (Del) с клиническим проявлением ОПП. Установлено, что гомозиготное носительство «быстрого» аллеля гена ацетилтрансферазы (генотип N/N) ассоциировано с латентным течением заболевания. Сочетание «функционально ослабленных» генотипов глутатион-трансфераз класса Т и М (GSTT10/0, GSTM10/0) можно рассматривать как неблагоприятный генетический фактор, связанный с клиническим проявлением ОПП. Сравнительный анализ частот генотипов и полиморфных аллелей генов CYP1A1, CYP2E1 и mEPHX1 не выявил статистически значимых различий между выборками больных ОПП и асимптомных носителей заболевания.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острые печеночные порфирии; acute porphyria hepatica; система детоксикации; бессимптомное носительство генетических заболеваний.

Для цитирования: Лучинина Ю.А., Гончарова М.В., Сурин В.Л., Иващенко Т.Э., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Кравченко С.К. Ассоциация аллельных вариантов генов системы детоксикации с клиническим проявлением острой перемежающейся порфирии. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 156–160. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-156-160

Luchina Yu.A.¹, Goncharova M.V.¹, Surin V.L.¹, Ivashchenko T.E.², Pustovoyt Ya.S.¹, Karpova I.V.¹, Kravchenko S.K.¹

ASSOCIATION OF ALLELIC VARIANTS OF GENES OF DETOXIFICATION SYSTEM WITH CLINICAL PRESENTATION OF ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

¹National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, St-Petersburg, 199034, Russian Federation

Acute intermittent porphyria (AIP) is caused by the partial deficiency of porphobilinogen deaminase (PBGD), one of the enzymes of the heme biosynthetic pathway. The penetrance of the mutant gene PBGD is not high and averages of 10–15%. Any additional genetic factors, the combination of which with the mutant allele of the PBGD gene leads to the clinical manifestation of AIP is not currently known. The eventual associations of allelic variants