

# РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ РЕФЕРЕНСНОГО ИНТЕРВАЛА КОНЦЕНТРАЦИИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

В.С. Кузнецова<sup>1</sup>, Н.Н. Киселева<sup>1</sup>, Е.В. Ламскова<sup>1</sup>, Д.А. Вошинкина<sup>1</sup>, В.П. Мудров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ *Диагностический клинический центр №1 ДЗМ, г.Москва, Россия*

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО *РМАНПО Минздрава России, г.Москва, Россия*

## Резюме

Референсный интервал (РИ) представляет собой ограниченный референсными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определённого анализата, полученных при обследовании группы лиц, отобранных по специальным критериям. Детский организм является растущим, что объясняет динамическое изменение многих показателей. На практике у врачей возникают сложности интерпретации результатов лабораторных исследований детей из-за применения РИ для взрослых. Гормон роста — основной регулятор физического развития. При проведении ретроспективного анализа результатов соматотропина, полученных на анализаторе Beckman Coulter DxI 800 выполнен расчет РИ для детей разных возрастов. Были разработаны РИ для 3 групп: с 2 до 7 лет, с 7 до 14 лет и с 14 до 19 лет. При сравнении с программой CALIPER совпали РИ по 2 группам возрастов (с 2 до 7 лет и с 14 до 19 лет). Для каждой лаборатории важно самостоятельно разрабатывать РИ для анализатов, что связано с особенностями обследуемой популяции. Для корректной интерпретации результатов необходима разработка РИ для каждой лаборатории, а не полагаться только на РИ, предоставляемые производителем набора реагентов. Установленные в нашей работе РИ значений СТГ для трех возрастных групп позволяют использовать их в качестве скрининга возможной патологии развития в детском возрасте и оказать поддержку в принятии клинических решений.

**Ключевые слова:** референсный интервал, соматотропный гормон, возраст, CALIPER.

DOI: 10.58953/15621790\_2023\_14\_3-4\_57

## DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THE REFERENCE RANGE OF SOMATOTROPIC HORMONE CONCENTRATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE CLINICAL DIAGNOSTIC LABORATORY

V.S. Kuznetsova<sup>1</sup>, N.N. Kiselyova<sup>1</sup>, E.V. Lamskova<sup>1</sup>, D.A. Voshchinkina<sup>1</sup>, V.P.Mudrov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Diagnostic Clinical Center No.1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia*

## Summary

The reference interval (RI) is a range of values limited by reference limits and statistically characterized by the results of laboratory tests of a certain analyte obtained during the examination group of persons selected according to special criteria. The child's body is growing, which explains the dynamic change in many indicators. In practice, doctors have difficulties interpreting the results of laboratory tests due to the use of RI for adults. Growth hormone is the main regulator of physical development. When conducting a retrospective analysis of the somatotropin results obtained with the Beckman Coulter DxI 800 analyzer, the calculation of RI for children was performed. 3 RI groups were developed for ages from 2 to 7 years old, from 7 to 14 years old and from 14 to 19 years old. When compared with the CALIPER program, RI matched for 2 age groups (from 2 to 7 years old and from 14 to 19 years old). It is important for each laboratory to independently develop RI for each analyte, which is related to the characteristics of the studied population. For the correct interpretation of the results, it is necessary to develop their own RI for each laboratory, and not rely only on RI provided by the manufacturer of the reagent kit. The RI established in our work for the study of STH for three age groups make it possible to use them as a screening for possible developmental pathology in childhood and to support clinical decision-making.

**Keywords:** reference interval, somatotropic hormone, age, CALIPER.

## Введение

Лабораторные исследования предоставляют врачам объективные данные, которые помогают в диагностике заболеваний, принятии клинических решений и наблюдении за пациентами [4]. На протяжении длительного времени в качестве эталона приводились нормальные значения, «нормы», полученные эмпирическим путем, однако точного определения понятия нормы не было. В 1969 г. R. Grasbeck и N. Saris предложили термины «референсное значение» (РЗ) и «референсный интервал» (РИ), развившиеся в последующие 10 лет в теорию референсных значений.

РИ представляют собой диапазоны концентраций аналитов, установленные для здоровой популяции, и используются в интерпретации результатов исследований и диагностике [1,2]. Такие значения служат ориентирами, связанными со здоровьем, с которыми сравниваются индивидуальные значения анализов пациента, что необходимо для точной интерпретации результатов лабораторных анализов. Уровни многих биомаркёров могут варьировать в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности; таким образом, референсные значения, зависящие от возраста и пола, имеют решающее значение для надлежащей интерпретации результатов теста [3,9,12,13,16].

В соответствии с рекомендациями международного Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) по работе клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ) необходима разработка и принятие РИ для каждого исследования, выполняемого в КДЛ [7].

Во всем мире проводятся различные исследования для установки РИ для конкретной популяции или группы лиц. Особые сложности связаны с разработкой РИ для детей и подростков, поскольку включение их в исследование требует соблюдения определенных этических норм и согласия родителей. Для определения РИ в группе здоровых детей необходимы большие финансовые и временные затраты, что приводит к малому количеству качественных исследований в данной области и распространению неадекватных педиатрических РИ для многих аналитов [15].

Зачастую во многих лабораториях применяют РИ для взрослых при интерпретации результатов анализов у детей, это является одним из основных источников постаналитических ошибок, которые могут привести к постановке некорректного диагноза пациенту и неправильному решению о лечении [6,11,14,17]. Для устранения данной проблемы предложено несколько программ. Одной из самых распространённых и применяемых на данный момент баз данных, содержащих педиатрические РИ, является программа CALIPER.

Программа CALIPER (канадская лабораторная ини-

циатива по педиатрическим РИ [18] — система взаимодействия педиатрических центров Канады, задача которой заключается в устранении существующих пробелов в наличии педиатрических РИ. На сегодняшний день CALIPER сформирована обширная база данных педиатрических возрастных и гендерных РИ [5,8,10].

В качестве основной аналитической системы в исследованиях CALIPER применяют Abbott Architect. При использовании других аналитических систем надёжной и удобной альтернативой является перенос РИ. В руководствах CLSI подчеркивается целесообразность переноса РИ, установленных в одной лаборатории («донор»), на другие лаборатории («реципиенты»). Первый этап переноса — сравнение характеристик двух систем — не требует исследований образцов здоровых добровольцев, лаборатории могут использовать выполненные в процессе рутинной работы значения аналитов сыворотки крови педиатрических пациентов, получить которые значительно легче. Второй этап — верификация перенесенных РИ — включает анализ выборки здоровых участников исследования, для него может быть достаточно всего 20 образцов из референсной группы [7]. При невозможности переноса норм лаборатория производит расчет РИ самостоятельно в соответствии с требованиями ISO 15189, CLSI и ГОСТ Р 53022.3–2008.

Детский организм является растущим, что объясняет динамическое изменение многих показателей с возрастом. Одним из основных регуляторов физического развития ребёнка является гормон роста (СТГ), секретруемый передней долей гипофиза (аденогипофизом) [9]. На практике у врачей возникают сложности интерпретации результатов лабораторных исследований. Различные методы, используемые для определения концентрации СТГ, и различные референсные диапазоны приводят к некорректной клинической оценке состояния пациента и неадекватной терапии. Для корректной диагностики и своевременного лечения врачам необходимо иметь адекватные педиатрические РИ аналита.

**Цель исследования:** расчёт и верификация референсного интервала концентрации соматотропного гормона у детей и подростков в сравнении с исследованием CALIPER для педиатрической популяции.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ полученных в лабораторном отделении ДКЦ № 1 ДЗМ результатов определения концентрации СТГ, выполненных на Beckman Dxl 800 у 358 пациентов в возрасте до 19 лет в период с 01.10.2022 по 01.10.2023 (Табл. 1). В исследование не включали пробы пациентов с подтвержденными диагнозами, связанными с нарушением

Таблица 1.

**Перечень пациентов, включенных в исследование**

Возраст	Количество пациентов	Мальчики	Девочки
0 – < 3 месяца	3	2	1
3 месяца – < 2 лет	5	3	2
2 года – < 7 лет	40	20	20
7 лет – < 12 лет	109	56	55
12 лет – < 14 лет	87	52	36
14 лет – < 19 лет	114	74	40

выработки или механизма действия СТГ (карликовость, акромегалия и др.). В соответствии с исследованием CALIPER для СТГ пациенты были разбиты на 6 возрастных групп (Табл.1).

В соответствии с ГОСТ Р 53022.3–2008 произведен расчёт полученных РИ по возрастным группам, аналогичным с исследованием CALIPER (с учетом пола пациентов). Проведен статистический анализ данных, выявлены и удалены выбросы и единичные экстремально высокие или низкие значения концентраций гормона.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics (IBM, США), версия 27.0. При отсутствии нормального распределения данных использовали непараметрические критерии, в качестве критерия достоверности – статистический критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для двух несвязанных групп и Краскелла-Уоллеса – для трех и более несвязанных групп.

в группе 3 (возраст от 2 до 7 лет) не отличались у мальчиков и девочек (Табл. 2). Значения РИ, отличные у мальчиков и девочек выявлены в группах 4 (от 7 до 12 лет),  $p < 0,001$ , группе 5 – (от 12 до 14 лет),  $p < 0,001$  и в группе 6 (от 14 до 19 лет),  $p < 0,001$ . При многопараметрическом сравнении отдельно по критерию пол в соответствии с возрастными группами 4 (7–12 лет), 5 (12–14) лет и 6 (14–19) было обнаружено совпадение диапазона РИ для 4 и 5 групп (как в группе мальчиков, так и в группе девочек). В соответствии с полученными данными для расчета РИ выбран возрастной диапазон от 7 до 14 лет (Табл. 2).

При сравнении РИ, полученных при расчете в лаборатории, с программой CALIPER для данного анализа получено соответствие только по двум возрастным группам – от 2 до 7 лет и от 14 до 19 лет. На уровень соматотропного гормона влияют различные факторы, такие как возраст, пол, системное заболевание, этническая принадлежность и тип аналитического метода.

Таблица 2.

**Референсные интервалы концентрации СТГ, нг/мл**

Возраст	Кол-во	Девочки		Мальчики	
		Минимум	Максимум	Минимум	Максимум
2 года - < 7 лет	39	0,05	5,2	39	5,2
7 лет - < 14 лет	90	0,03	6,11	106	3,81
14 лет - < 19 лет	40	0,03	5,87	74	3,97

**Результаты и обсуждение**

Возрастные группы 1 (от 0 до 3 месяцев) и 2 (от 3 месяцев до 2 лет) были исключены из дальнейших расчетов РИ из-за недостаточного количества пациентов. РИ рассчитаны в группах детей от 2 до 19 лет отдельно для мальчиков и девочек.

Согласно полученным результатам, значения РИ

Следовательно, определение РИ необходимо с учетом этих факторов для интерпретации значений СТГ в каждой популяции. В связи с этим, необходим дальнейший подбор пациентов для расчета и верификации РИ в других возрастных группах. Для корректной интерпретации результатов необходима разработка РИ для каждой лаборатории, не полагаться только на РИ, предоставляемые производителем набора реагентов.

## Заключение

Установленные в нашей работе РИ концентрации СТГ для трех возрастных групп позволяют использовать их в качестве скрининга возможной патологии развития в детском возрасте. Представленные РИ определяют будущий предел клинических решений, но для более точной характеристики риска развития патологии могут потребоваться дальнейшие уточнения. Для каждой лаборатории важно самостоятельно разрабатывать РИ для каждого анализата, что связано с особенностями исследуемой популяции.

## Список литературы

1. ГОСТ Р 53022.3-2008. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3 Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов // <https://base.garant.ru/70218414/> (дата обращения 25.09.2023.)
2. Творогова М. Г. Нормальные значения или референсные интервалы – как правильно? // Справочник заведующего КДЛ. – 2018. – № 12. – С. 17–23.
3. Adeli K. Closing the gaps in pediatric reference intervals: the CALIPER initiative // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 44. – P. 480–482. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.02.017.
4. Adeli K., Higgins V., Trajcevski K., White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2017. – Vol. 54. – P. 358–413. DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945
5. Bailey D., Colantonio D., Kyriakopoulou L. et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort // *Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 59. – P. 1393–1405. doi: 10.1373/clinchem.2013.204222.
6. Brinc D., Chan M., Venner A. et al. Long-term stability of biochemical markers in pediatric serum specimens stored at -80 °C: a CALIPER Substudy // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 45. – P. 816–826. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.029.
7. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline -- Third Edition. CLSI document C28-A3. Wayne (DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008 // <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/> (дата обращения 25.09.2023.)
8. Colantonio D., Kyriakopoulou L., Chan M. et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 58. – P. 854–868. doi: 10.1373/clinchem.2011.177741.
9. Delvin E., Grey V., Vergee Z. et al. Gap analysis of pediatric reference intervals related to thyroid hormones and the growth hormone-insulin growth factor axis // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 588–594. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.03.006.
10. Konforte D., Shea J., Kyriakopoulou L. et al. Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals // *Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 59. – P. 1215–1227. doi: 10.1373/clinchem.2013.204123.
11. Kyriakopoulou L., Yazdanpanah M., Colantonio D. et al. A sensitive and rapid mass spectrometric method for the simultaneous measurement of eight steroid hormones and CALIPER pediatric reference intervals // *Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 45. – P. 1125–1130. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.002.
12. Lepage N., Li D., Kavsak P. et al. Incomplete pediatric reference intervals for the management of patients with inborn errors of metabolism // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 595–599.
13. Mansoub S., Chan M., Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 569–587. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.02.013.
14. Pasic M., Colantonio D., Chan M. et al. Influence of fasting and sample collection time on 38 biochemical markers in healthy children: a CALIPER substudy // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 45. – P. 1125–1130. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.089.
15. Ridefelt P., Hellberg D., Aldrimer M., Gustafsson J. Estimating reliable paediatric reference intervals in clinical chemistry and haematology // *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. – 2014. – Vol. 103. – P. 10–15. doi: 10.1111/apa.12438.
16. Yang L., Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 561–568. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.015.
17. Yip P., Chan M., Nelken J. et al. Pediatric reference intervals for lipids and apolipoproteins on the VITROS 5,1 FS Chemistry System // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 978–983. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.06.012.
18. <http://www.caliperdatabase.com/cdb/> (дата обращения 25.09.2023.)