

РАСЧЕТ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОБЗОР ПРОЕКТОВ

Ж. В. Гришина [✉], С. О. Ключников, В. С. Фещенко, А. В. Жолинский

Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

В обзоре существующих на сегодняшний день проектов по расчету референтных интервалов показателей крови на больших выборках детей разного пола и возраста обсуждены актуальные вопросы расчета педиатрических референтных интервалов для биохимических маркеров, проведено сравнение значений референтных интервалов, полученных в разных проектах. Представлены ограничения, будущие перспективы и гармонизация педиатрических референтных интервалов, в том числе для несовершеннолетних спортсменов.

Ключевые слова: референтные интервалы, показатели крови, педиатрия, дети, несовершеннолетние спортсмены, спортивная медицина

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Разработка методических рекомендаций по повышению эффективности мероприятий медико-биологического обеспечения несовершеннолетних спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр «Дети-22»), государственный контракт ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России № 107.002.22.14 от 11.07.2022.

Вклад авторов: Ж. В. Гришина, С. О. Ключников — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; В. С. Фещенко, А. В. Жолинский — редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Жанна Валерьевна Гришина
ул. Б. Дорогомиловская, д. 5, г. Москва, 121059, Россия; grinzanetk@gmail.com

Статья получена: 02.03.2023 **Статья принята к печати:** 17.03.2023 **Опубликована онлайн:** 26.03.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.008

CALCULATION OF REFERENCE INTERVALS OF BLOOD PARAMETERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: PROJECTS REVIEW

Grishina ZhV [✉], Klyuchnikov SO, Feshchenko VS, Zholinskiy AV

Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The review of the currently existing projects focused on calculating the reference intervals of blood parameters in large samples of children of different gender and age discusses the urgent issues of calculating pediatric reference intervals of biochemical markers, the paper provides comparison of the reference intervals established within the framework of different projects. The limitations, future prospects and harmonization of pediatric reference intervals, including for juvenile athletes, are provided.

Keywords: reference intervals, blood parameters, pediatrics, children, juvenile athletes, sports medicine

Funding: the study was performed as part of the applied research project "Developing the Guidelines on Increasing the Efficiency of the Measures for Medical and Biological Support of Juvenile Athletes of Russian National Teams" (code "Deti-22"), the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency State Assignment №107.002.22.14 of 11.07.2022.

Author contribution: Grishina ZhV, Klyuchnikov SO — data acquisition and processing, manuscript writing, editing; Feshchenko VS, Zholinskiy AV — editing, approval of the manuscript final version.

✉ **Correspondence should be addressed:** Zhanna V. Grishina
B. Dorogomilovskaya, 5, Moscow, 121059, Russia; grinzanetk@gmail.com

Received: 02.03.2023 **Accepted:** 17.03.2023 **Published online:** 26.03.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.008

Детский организм отличается от организма взрослого не только физической кондицией, но и зрелостью органов, особенностями метаболизма, реактивностью иммунной и эндокринной систем и др. Динамические физиологические процессы в детском организме сопровождаются существенными изменениями концентрации многих биомаркеров в крови, в том числе гормонов [1].

На практике объективная оценка и последующая интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований с учетом определенных возрастных периодов ребенка нередко достаточно сложны и не всегда однозначны, что негативно отражается при определении тактики ведения детей и организации лечебно-профилактических мероприятий [2, 3]. Помощь в решении этих проблем могут оказать референтные интервалы — базовый инструмент в медицине, позволяющий правильно интерпретировать результаты анализа крови и отличать нормальные физиологические изменения от дебюта патологических процессов в организме ребенка [2].

С точки зрения статистики, референтный интервал (РИ) — это предельные значения диапазона, в который входит

определенный процент значений (обычно 95%) здоровой популяции. Контрольные пределы определяются путем расчета 2,5-го и 97,5-го перцентилей результатов анализа [2, 4, 5]. Исходя из этого, 5% результатов могут быть интерпретированы как отклонение от нормы.

Согласно нормативным документам, выбор статистического метода расчета референтного интервала обусловлен характером распределения в ряду референтных значений: при наличии нормально распределенных данных применяют параметрические методы, при отсутствии предварительных гипотез касательно распределения данных используют непараметрические методы. Определение 95%-го доверительного интервала возможно при нормальном распределении референтных значений; в свою очередь при расчете референтных интервалов для выборок, которым свойственны распределения значений в референтных группах здоровых субъектов, отличающиеся от нормального распределения, применяют непараметрические методы, и, в частности, ранговый метод [5].

При «прямом» традиционном подходе РИ обычно определяют как интервал между двумя «эталонными»

Таблица. Проекты по расчету референтных интервалов показателей крови, основанных на популяции здоровых детей и подростков

Проект	Страна	Возрастные группы	Пол	Методы статистики, рассчитанные параметры	Исследуемые биомаркеры	Ссылки
AABC	Австралия и Новая Зеландия	Все	М, Ж	Прямой метод, РИ	Ферменты и ионы	12, 13
Caliper	Канада	До 18 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ	Показатели общего анализа крови, эндокринные маркеры, онкомаркеры, витамины, биомаркеры отклонений в метаболизме	8, 10, 14, 15–22
CHILDX	США	0,5–17 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ	Ферменты, гормоны, витамины, маркеры костного обмена, показатели коагулограммы	23–28
COPENHAGEN	Дания	5–20 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ	Показатели биохимического анализа крови	29
KiGGS	Германия	До 18 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ, медианы	Биохимические маркеры, иммунологические маркеры, гормоны щитовидной железы, маркеры неинфекционных заболеваний	30–34
LOOK	Австралия	8, 10, 12 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ, медианы	Кардиологические маркеры, показатели общего анализа крови	35, 36
NHANES	США	все	М, Ж	Косвенный метод, 2,5; 25; 50; 75; 97,5-й центили	Липидный профиль, иммунологические и гематологические маркеры, витамины, маркеры воспаления	37–44
NORIP	Скандинавские страны	До 18 лет	М, Ж	Прямой метод, РИ	Онкомаркеры, показатели общего биохимического анализа крови	45–48
Референт-20	Россия	Профессиональные спортсмены 14–17 лет	М, Ж	Косвенный метод, РИ; 5; 10; 25; 50; 75; 90; 95-й центили	Показатели общего анализа крови, маркеры метаболизма	11, 49, 50

Примечания: AACB (Australasian Association of Clinical Biochemists) — Австралийская ассоциация клинических биохимиков; CALIPER (Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals) — инициатива канадской лаборатории по педиатрическим РИ; CHILDX (Children's Health Improvement through Laboratory Diagnostics) — улучшение здоровья детей с помощью лабораторной диагностики; COPENHAGEN (The Copenhagen Puberty Study) — копенгагенское исследование полового созревания; KiGGS (German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents) — немецкий опрос и исследование здоровья детей и подростков; LOOK (Lifestyle of Our Kids) — Образ жизни наших детей; NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) — Национальное исследование здоровья и питания; NORIP (Nordic Reference Interval Project) — скандинавский проект о референтных интервалах.

пределами (2,5 и 97,5-й процентиля), полученными из выборки эталонной популяции [4, 5].

На сегодняшний день широкое распространение получили также косвенные методики установления РИ, в которых анализируют базы данных лабораторных параметров. Главной проблемой, ограничивающей применение косвенной методики, является наличие сложных статистических алгоритмов, необходимых для создания и применения критериев исключения нездоровых субъектов.

Следует отметить, что расчет и верификация РИ довольно сложные процессы. В 2008 г. сотрудниками института стандартов клинических лабораторий (CLSI) и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) было создано руководство (C28-A3) для определения и проверки РИ [6]. Точно установленные РИ имеют решающее значение для корректной постановки диагноза и выбора метода лечения, тогда как общепопуляционные и неадаптированные для детей РИ показателей крови могут привести к постановке ошибочного диагноза, неадекватного лечения, более высоких расходов на здравоохранение и т. д.

Анализ литературных данных о педиатрических РИ выявил основные направления современных исследований по расчету РИ показателей крови у детей: костные маркеры [7], маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и риска возникновения метаболического синдрома [8], гормоны щитовидной железы и соматотропный гормон [9], а также врожденные особенности метаболизма [10].

За рубежом в последние годы были опубликованы итоги нескольких масштабных проектов по расчету РИ показателей крови на многочисленных выборках здоровых

детей (таблица). К сожалению, в нашей стране до настоящего времени подобных проектов нет. Исключением является реализованный в 2020 г. в ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России проект по расчету РИ показателей крови у несовершеннолетних спортсменов, который по объему выборки может сравниться с зарубежными проектами, указанными выше [11].

Проект KiGGS

В Европе одним из наиболее масштабных проектов по расчету РИ показателей крови у детей и подростков стал проект KiGGS, реализованный в институте Роберта Коха (RKI) в Германии. В рамках KiGGS на выборке здоровых детей были определены РИ для многочисленных лабораторных параметров сыворотки крови и мочи [30–34]. Выборка состояла из 17 641 образцов крови и мочи детей и подростков в возрасте 0–17 лет. Были изучены 43 показателя крови, разделенных на три основные категории в зависимости от их связи с питанием, риском неинфекционных заболеваний и иммунного статуса. Рассчитаны медиана и РИ для таких показателей, как общий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, кальцидиола. Для тиреоидных гормонов были определены значения медианы, 25-го и 75-го перцентилей у 12 756 субъектов старше трехлетнего возраста. В KiGGS, кроме того, изучали взаимосвязь биомаркеров. Например, была выявлена положительная взаимосвязь между тиреотропным гормоном и концентрацией показателей липидного обмена, за исключением ЛПВП.

Важной задачей проекта KiGGS было набрать большое число участников (получить репрезентативную выборку), чтобы иметь возможность разделить их на возрастные группы для дифференцированной оценки с достаточной статистической значимостью. Определенной проблемой стало включение в выборку детей и подростков разных национальностей, проживающих в Германии, большая численность которых была способна исказить результаты расчета РИ показателей крови для европейской популяции. В результате формирования выборки доля детей и подростков без немецкого гражданства в выборке составила 8,4%, что является незначительным показателем. Авторы планируют продолжить проект и рассчитать РИ показателей крови детей, дифференцированные по полу и возрасту, федеральным землям Германии, статусу мигранта и т. д.

Проект NORIP

Другим проектом по расчету педиатрических норм является скандинавский проект NORIP, инициированный еще в 1998 г. [45–48]. Общим критерием включения в выборку для расчета РИ показателей крови были здоровые лица младше 18 лет. Сыворотка крови, образцы плазмы и цельной крови были получены от 3036 здоровых детей в Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии и Швеции. РИ были рассчитаны для 25 показателей сыворотки крови, включая ферменты. Выборка была дифференцирована по возрасту и полу.

Проект COPENHAGEN

В проекте COPENHAGEN (2006–2008 гг.) исследователи анализировали 21 показатель крови на основе 1421 образца крови здоровых детей (596 мальчиков и 825 девочек) в возрасте 5–20 лет [29]. Для расчета РИ использовали методы непараметрической статистики. РИ были получены для обоих полов и шести возрастных групп. Кроме того, было проведено сравнение РИ самой старшей по возрасту группы детей проекта COPENHAGEN с результатами самой младшей группы проекта NORIP. Многие рассчитанные значения РИ были схожи между этими проектами, некоторые различия наблюдались для таких показателей, как щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа и креатинин. Эти различия вполне закономерны, поскольку данные показатели увеличиваются или уменьшаются с возрастом по мере роста ребенка. Особенность проекта COPENHAGEN заключалась в том, что выборку детей формировали из здоровых школьников без жалоб и отклонений в состоянии здоровья, тогда как в других проектах образцы крови брали у детей, которые находились на амбулаторном лечении. Кроме того, рассчитанные в этом проекте РИ сравнивали между собой с учетом метода измерения.

Проект CHILDX

В США с 2002 г. реализовывали проект CHILDX, в котором педиатрические РИ рассчитывали на основе здоровой когорты детей, в возрасте от 6 месяцев до 17 лет [23–28]. Были определены РИ для целого ряда показателей крови: витаминов, ферментов, гормонов, коагуляционных параметров и маркеров костной ткани. В 2005 г. в проекте CHILDX на основе образцов крови 902 здоровых детей и подростков

в возрасте 7–17 лет определяли РИ для показателей свертывающей системы крови (протромбиновое время; частичное тромбопластиновое время; факторы VIII, IX и XI; антиген фактора фон Виллебранда). В итоге обнаружено несколько существенных различий между РИ показателей свертывающей системы крови у детей и взрослых, что еще раз подтверждает необходимость расчета РИ, адаптированных для детей. Например, медиана протромбинового времени детей составила 14,0 с, что почти на 1 с больше, чем среднее значение для взрослых, равное 13,2 с.

Другое исследование CHILDX, проведенное в 2011 г., было посвящено расчету РИ таких показателей крови, как ферменты, преальбумины и мочевая кислота, на основе образцов сыворотки крови 1765 здоровых детей и подростков [25]. Выборка включала разные возрастные группы. Рассчитывали среднее значение, медиану и статистически значимые различия между возрастными и половыми группами (половые различия были определены примерно для 35% показателей). Например, для показателя альдолазы установлены гендерные различия в возрасте 6–8, 12–14 и 15–17 лет. Только уровень фермента амилаза не имел существенных гендерных различий ни в одной из исследованных возрастных групп. Наряду с этим церулоплазмин и мочевая кислота различались между группами детей 12–14 и 15–17 лет. У показателя креатинкиназы выявлены статистически значимые гендерные различия во всех возрастных группах, за исключением группы 6–8 лет.

Проект NHANES

В проекте NHANES, тоже реализованном в США, изучали влияние возраста, пола, индекса массы тела, социально-экономического статуса и этнической принадлежности на различные параметры здоровья, включая показатели крови. Для него собирали данные лабораторных исследований и опросов, а также набирали тысячи дополнительных участников каждый год [37–44]. Например, в исследовании, опубликованном в 2000 г., рассматривали верхний 95-й перцентиль концентрации С-реактивного белка (CRP) в выборке из более чем 22 000 здоровых детей и взрослых с учетом возраста, пола и этнической принадлежности [43]. Женщины, как правило, имели более высокую концентрацию CRP по сравнению с мужчинами. Его уровень был также выше у пожилых людей по сравнению с детьми. Кроме того, в 2004 г. в рамках данного проекта рассчитывали РИ показателей крови на основе 25 000 здоровых людей в возрасте 10–75 лет, разделенных по возрасту, полу и этнической принадлежности [41]. Кроме этого, определяли РИ содержания витаминов и липидного обмена для разных этнических групп.

Проект LOOK

В проведенном в Австралии масштабном исследовании «Образ жизни наших детей» (LOOK) изучали влияние физической активности на здоровье 3528 здоровых детей и подростков. В одном из наиболее значимых исследований, проведенных в рамках этого проекта, на основе выборки из 852 здоровых детей, разделенных по полу и возрасту, были рассчитаны РИ и медианы для 37 показателей крови [36]. Образцы крови собирали у одних и тех же детей в 8, 10 и 12 лет. Среди важных обнаруженных закономерностей были следующие:

- активность фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) у девочек выше, чем у мальчиков, в 8 и 10 лет, но к 12 годам у мальчиков она становилась выше;

- активность креатинкиназы у мальчиков выше, чем у девочек, во всех возрастах;

- уровень холестерина выше у девочек, чем у мальчиков, в возрасте 10 и 12 лет, в то время как уровень ЛПВП выше у мальчиков во всех возрастах. Концентрация триглицеридов выше у девочек во всех возрастах;

- уровень уратов значительно выше у мальчиков в возрасте 12 лет;

- уровень ферритина выше у мальчиков, чем у девочек, в возрасте 12 лет (во время забора крови у 50 из 256 девушек была менструация, чем можно объяснить данное различие);

- концентрация глюкозы практически одинакова у мальчиков и девочек и прогрессивно возрастала у обоих полов с возрастом. Концентрация инсулина у девочек выше, чем у мальчиков, и у обоих полов прогрессивно возрастала с возрастом.

В работе LOOK 2012 г. данные 854 детей использовали при расчете РИ для NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide B-type, аминокотерминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида типа В) в крови [36]. Медиану, доверительные интервалы и РИ рассчитывали в зависимости от пола и для трех возрастных групп (8, 10 и 12 лет). Было показано, что в возрасте 8–12 лет концентрация NT-proBNP у здоровых детей снижается.

Проект AACB

В проекте по адаптации общих РИ, рассчитанных на образцах крови здоровых людей, используемых в больницах Австралии и Новой Зеландии (AACB), 123 лаборатории в 2014 г. представили РИ, используемые каждой лабораторией, а также новые результаты анализов крови с разделением по полу [12, 13]. С помощью этих данных выявляли различия в РИ и аналитических методах, используемых каждой лабораторией. Применяя линейную регрессию, сравнивали результаты расчета верхних и нижних пределов РИ. Группа AACB определяла расположение значений нового образца относительно РИ каждой лаборатории, и его относительное расположение от верхнего и нижнего пределов РИ. Затем результаты сравнивали между лабораториями. Этот проект предоставил ценную информацию об используемых РИ показателей крови в Австралии и Новой Зеландии.

Проект CALIPER

Одним из масштабных проектов по расчету педиатрических РИ показателей крови является проект «Инициатива Канадской лаборатории по педиатрическим референтным интервалам» (CALIPER), который направлен на создание базы данных по педиатрическим РИ для использования в детских центрах на национальном и глобальном уровнях [8, 10, 14, 15–22]. В этом проспективном исследовании у тысяч здоровых детей и подростков рассчитывали дифференцированные по полу и возрасту РИ для многих рутинных и специализированных биохимических маркеров. На начальных этапах проект CALIPER включал 2809 образцов сыворотки и плазмы крови от внешне здоровых и метаболически стабильных детей из амбулаторных клиник. Было проанализировано более 50 показателей крови методами биохимического и

иммуноферментного анализа. На основании полученных данных разработаны предварительные РИ в соответствии с CLSI и рекомендациями IFCC C28-A3.

На начальном этапе были установлены РИ для пяти возрастных групп, разделенных по полу. Данный этап послужил основой для дальнейших проектов в рамках CALIPER. Однако, как указано в руководстве CLSI/IFCC C28-A3, для установления РИ выборка должна состоять по меньшей мере из 120 здоровых людей по каждому показателю. В первоначальных пилотных исследованиях CALIPER принимали участие внешне здоровые дети из амбулаторных клиник, но имеющие заболевание, которое могло оказать влияние на показатели крови. Кроме того, выборка была недостаточного объема на один показатель крови. Затем исследователи усовершенствовали места сбора образцов, помимо клиник забор крови стали осуществлять и в общественных центрах, детских садах, церквях и школах. Первое из этих исследований было посвящено установлению РИ по возрастным группам для более чем 40 часто определяемых показателей крови. Этот этап проекта был первым из многих исследований CALIPER, который позволил начать заполнять пробелы в педиатрических РИ для показателей крови, включая маркеры костной ткани, маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболизма [8].

Результаты исследования показали, что РИ многих показателей крови различаются в зависимости от возрастных диапазонов. При этом возрастные диапазоны не обязательно коррелируют с общепринятыми возрастными этапами развития. Например, при расчете РИ было выявлено, что для ЩФ требуется разбить выборку на семь возрастных диапазонов (от 0 до 14 дней, от 15 дней до < 1 года, от 1 года до < 10 лет, от 10 до < 13 лет, от 13 до < 15 лет, от 15 до < 17 лет и от 17 до < 19 лет), в то время как для аланинаминотрансферазы (АЛТ) достаточно трех возрастных диапазонов (от 0 до < 1 года, от 1 года до < 13 лет, от 13 до < 19 лет) [8].

Что касается эндокринных маркеров, то в 2013 г. в рамках проекта CALIPER была собрана выборка здоровых детей и подростков для расчета РИ семи половых гормонов. В этом исследовании были определены РИ половых гормонов, специфичных для конкретной стадии развития по Таннеру (эстрадиол, тестостерон, прогестерон, глобулин, связывающий половые гормоны, пролактин, фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон). Стадии развития по Таннеру используют для мониторинга полового созревания у детей. Особенно важно иметь РИ для половых гормонов, специфичных для стадии развития по Таннеру, поскольку каждый ребенок вступает в период полового созревания в разном возрасте. Стадии развития по Таннеру основаны на пятиступенчатой шкале, где I ступень соответствует препубертатному развитию, а V ступень — взрослому развитию. Развитие по Таннеру было определено субъективным методом: участникам исследования показывали изображения стадий развития по Таннеру от I до V, и они оценивали свое развитие относительно этих изображений [14].

После расчета РИ половых гормонов были установлены педиатрические РИ для других биохимических маркеров, а также возрастная специфика стероидных гормонов, РИ для витаминов А и Е [15], и витамина D [16]. В дополнение к этим крупным этапам в рамках проекта CALIPER проводили и более мелкие, но практически актуальные исследования. В них анализировали влияние условий замораживания на образцы и стабильность аналитов, суточные колебания в

крови концентраций маркеров, и влияние голодания на концентрацию некоторых биомаркеров [17–19].

Для дальнейшего расширения базы данных CALIPER были установлены возрастные и половые РИ для онкомаркеров, биомаркеров метаболических заболеваний, индексов тестостерона и специализированных биохимических маркеров. На сегодняшний день CALIPER создал всеобъемлющую и надежную базу РИ для педиатрии с учетом возраста и пола для более чем 100 показателей крови [20–22].

Рассмотренные проекты по расчету РИ показателей крови у детей и подростков широко изучают концентрации показателей крови в зависимости от возраста и пола. Однако влияние дополнительных параметров, таких как этническая принадлежность, индекс массы тела (ИМТ), объем физической нагрузки и т. д., на концентрацию показателей до сих пор недостаточно изучены.

Еще одной актуальной темой при расчете РИ показателей крови является ожирение в детском возрасте. Необходимо учитывать, как изменяются концентрации веществ в крови в зависимости от ИМТ [51]. Референтная популяция должна состоять из субъектов, репрезентативных для местного населения, но некоторые факторы, например ИМТ, постоянно меняются с течением времени, что усложняет получение репрезентативной выборки. По мере того как средний показатель ИМТ в выборке увеличивается, РИ для показателей крови, зависящих от ИМТ, могут тоже изменяться. Поэтому важно понимать, на какие показатели крови оказывает значительное влияние ИМТ, и являются ли эти изменения физиологическими или имеют клиническое значение, указывая, например, на субклиническое прогрессирование метаболического синдрома [51].

Проект «Референт-20»

Среди проектов по расчету педиатрических РИ показателей крови отметим проект «Референт-20», выполненный в 2020 г. в Федеральном научно-клиническом центре спортивной медицины ФМБА России (ФНКЦСМ ФМБА России). Исследование проводили на многотысячной выборке несовершеннолетних профессиональных спортсменов (2986 мальчиков и 2181 девочек), сформированной на основе результатов углубленного медицинского обследования (УМО) членов спортивных сборных команд России в 2015–2019 гг. на базе клиники ФНКЦСМ ФМБА России [11, 49, 50]. В рамках проекта были рассчитаны РИ для маркеров крови, характеризующих отдельные звенья метаболизма, а также для показателей общего анализа крови, всего 26 показателей.

Спортсмены были разбиты на группы по полу, возрасту (14–15 и 16–17 лет) и спортивным специализациям: циклические (группа «выносливость» (стайеры) и группа «скорость + выносливость» (спринтеры), скоростно-силовые (технические виды легкой атлетики), сложно-координационные, игровые и единоборства. При расчете РИ для анализируемых параметров крови были исключены результаты обследования спортсменов, не допущенных к учебно-тренировочному процессу в результате прохождения УМО по уровню функциональных возможностей организма и состоянию здоровья [11, 49].

После формирования выборки с учетом всех критериев исключения проводили проверку типа распределения данных, исключали статистические выбросы и рассчитывали РИ изучаемых в рамках УМО биохимических

маркеров крови. Учитывая отсутствие нормального распределения по целому ряду изучаемых показателей крови, для построения соответствующих РИ использовали центильный метод, относящийся к непараметрическим методам [11, 49].

В результате сравнения РИ для некоторых показателей крови, например, маркеров переносимости физических нагрузок, рассчитанных на выборке несовершеннолетних спортсменов, с РИ этих же показателей, полученных в рамках зарубежных педиатрических проектов, мы пришли к выводу о различиях как в ширине самого референтного диапазона, так и в его максимальных и минимальных значениях [11]. Например, при сравнении РИ содержания креатинина в крови, рассчитанных на выборке несовершеннолетних спортсменов (PI sport) с РИ, рассчитанными в рамках проектов Caliper/Norip, было обнаружено, что в выборке спортсменов мальчиков 14–15 лет максимальные значения РИ для этого показателя на 30% больше, чем РИ Caliper/Norip-мальчиков, тогда как в 16–17-летнем возрасте они практически идентичны. В выборке спортсменок 14–15 лет максимальные значения РИ содержания креатинина больше на 13%, а в 16–17-летнем возрасте — на 16%, чем РИ Caliper\Norip. В спорте содержание креатинина в крови также используют как маркер переносимости физических нагрузок. Увеличение максимальных значений РИ содержания креатинина у несовершеннолетних спортсменов по сравнению с обычными подростками может быть обусловлено значительными физическими нагрузками и повышенным потреблением белковой пищи [11].

В данном проекте было также показано, что максимальные и минимальные значения РИ для кортизола, рассчитанные на выборке несовершеннолетних спортсменов, выше на 58–67%, чем у нетренированных детей. Причем у мальчиков и девочек, занимающихся спортом, одного возраста рассчитанные РИ кортизола схожи. Если сравнивать рассчитанные РИ для кортизола в проекте «Референт-20» и в проекте Caliper/Norip, то можно отметить следующее: у мальчиков 14–15 лет, занимающихся спортом, максимальные значения РИ для кортизола на 64,7% больше по сравнению с максимальными значениями РИ для кортизола у мальчиков в проекте Caliper/Norip, а в возрасте 16–17 лет максимальные значения РИ для кортизола больше на 67,2%. У девочек 14–15 лет, занимающихся спортом, максимальные значения РИ кортизола на 64,8% больше по сравнению с максимальными значениями РИ для кортизола у девочек в проекте Caliper/Norip, а в возрасте 16–17 лет — на 66,7%. Полученные данные о более высоких максимальных значениях РИ для кортизола у несовершеннолетних спортсменов могут быть обусловлены уровнем стресса, который они испытывают при занятиях профессиональным спортом [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ мировой и отечественной литературы свидетельствует о том, что в последние годы предприняты весьма успешные попытки по установлению РИ для показателей крови в популяции несовершеннолетних детей и подростков. Однако остается открытым вопрос по расчету педиатрических РИ для показателей крови у отдельных когорт детей, например, спортсменов или детей из различных этнических групп или детей с разным ИМТ. Необходимы дальнейшие

исследования по определению РИ для маркеров крови несовершеннолетних спортсменов с учетом не только их пола и возраста, но и специфики спортивной нагрузки, профессионального стажа и спортивной результативности.

Данные, полученные в результате этих исследований, помогут врачам по спортивной медицине своевременно планировать и проводить коррекционные мероприятия по оптимизации функционального состояния.

Литература

1. Дёмин В. Ф., Ключников С. О., Балыковой Л. А., Самойлова А. С., редакторы. Авторские лекции по педиатрии. Детская спортивная медицина. 2017; 10: 81–99.
2. Tahmasebi H, Higgins V, Fung A, Truong D, White-Al Habeeb N, Adeli K. Pediatric reference intervals for biochemical markers: gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives. 2017; 28 (1): 43–63.
3. Дудникова Э. В., редактор. Физиологические константы у детей: учеб.-методическое пособие. Ростов-н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016; 46 с.
4. Евгина С. А., Савельев Л. И. Современные теория и практика референтных интервалов. Лабораторная служба. 2019; 8 (2): 36–44.
5. ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов». М.: Стандартинформ, 2009; 22 с.
6. Boyd JC. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline, CLSI document C28-A3. 2010; 28 (3).
7. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. Clin Biochem. 2006; 39: 561–8.
8. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, 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. Clin Chem. 2012; 58: 854–68.
9. Delvin EE, Laxmi Grey V, Vergee Z, CALIPER Working Group. Gap analysis of pediatric reference intervals related to thyroid hormones and the growth hormone-insulin growth factor axis. Clin Biochem. 2006; 39: 588–94.
10. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, 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. Clin Chem. 2013; 59: 1215–27.
11. Гришина Ж. В., Ключников С. О., Яшин Т. А., Макарова Г. А., Ломазова Е. В., Бушуева И. Е. и др. Референтные интервалы биохимических показателей крови у юных спортсменов. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17 (1): 71–78.
12. Tate JR, Sikaris KA, Jones GR, Yen T, Koerbin G, Ryan J, et al. Harmonising adult and paediatric reference intervals in australia and new zealand: an evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. Clin Biochem Rev. 2014; 35: 213–35.
13. Jones GR, Koetsier SD. RCPAQAP First Combined Measurement and Reference Interval Survey. Clin Biochem Rev. 2014; 35: 243–50.
14. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, 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. Clin Chem. 2013; 59: 1393–405.
15. Raizman JE, Cohen AH, Teodoro-Morrison T, Wan B, Khun-Chen M, Wilkenson C, et al. Pediatric reference value distributions for vitamins A and E in the CALIPER cohort and establishment of age-stratified reference intervals. Clin Biochem. 2014; 47: 812–5.
16. Yazdanpanah M, Bailey D, Walsh W, Wan B, Adeli K. Analytical measurement of serum 25-OH-vitamin D(3), 25-OH-vitamin D(2) and their C3-epimers by LC-MS/MS in infant and pediatric specimens. Clin Biochem. 2013; 46: 1264–71.
17. Brinc D, Chan MK, Venner AA, Pasic MD, Colantonio D, Kyriakopoulou L, et al. Long-term stability of biochemical markers in pediatric serum specimens stored at –80 degrees C: a CALIPER Substudy. Clin Biochem. 2012; 45: 816–26.
18. Bailey D, Bevilacqua V, Colantonio DA, Pasic MD, Perumal N, Chan MK, et al. Pediatric within-day biological variation and quality specifications for 38 biochemical markers in the CALIPER cohort. Clin Chem. 2014; 60: 518–29.
19. Pasic MD, Colantonio DA, Chan MK, Venner AA, Brinc D, Adeli K. Influence of fasting and sample collection time on 38 biochemical markers in healthy children: a CALIPER substudy. Clin Biochem. 2012; 45: 1125–30.
20. Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Armbruster D, Schodin B, Adeli K. Pediatric population reference value distributions for cancer biomarkers and covariate-stratified reference intervals in the CALIPER cohort. Clin Chem. 2014; 60: 1532–42.
21. Teodoro-Morrison T, Kyriakopoulou L, Chen YK, Raizman JE, Bevilacqua V, Chan MK, et al. Dynamic biological changes in metabolic disease biomarkers in childhood and adolescence: A CALIPER study of healthy community children. Clin Biochem. 2015; 48: 828–36.
22. Raizman JE, Quinn F, Armbruster DA, Adeli K. Pediatric reference intervals for calculated free testosterone, bioavailable testosterone and free androgen index in the CALIPER cohort. Clin Chem Lab Med. 2015; 53: e239–e243.
23. Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. Clin Chem. 2005; 51: 1738–42.
24. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Owen WE, Bunker AM, et al. Development and performance evaluation of a tandem mass spectrometry assay for 4 adrenal steroids. Clin Chem. 2006; 52: 1559–67.
25. Clifford SM, Bunker AM, Jacobsen JR, Roberts WL. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. Clin Chim Acta. 2011; 412: 788–90.
26. Johnson-Davis KL, Moore SJ, Owen WE, Cutler JM, Frank EL. A rapid HPLC method used to establish pediatric reference intervals for vitamins A and E. Clin Chim Acta. 2009; 405: 35–38.
27. Meikle AW, Kushnir MM, Rockwood AL, Pattison EG, Terry AH, Sandrock T, et al. Adrenal steroid concentrations in children seven to seventeen years of age. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20: 1281–91.
28. Wyness SP, Roberts WL, Straseski JA. Pediatric reference intervals for four serum bone markers using two automated immunoassays. Clin Chim Acta. 2013; 415: 169–72.
29. Hilsted L, Rustad P, Akglaede L, Sorensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest. 2013; 73: 1–9.
30. Kohse KP. KiGGS — the German survey on children's health as data base for reference intervals and beyond. Clin Biochem 2014; 47: 742–3.
31. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath RA. The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): sample design, response and nonresponse analysis. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007; 50: 547–56.
32. Kohse KP, Thamm M. KiGGS-the German survey on children's health as database for reference intervals. Clin Biochem. 2011; 44: 479.

33. Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C. Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 757–70.
34. Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NB, Volzke H. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and serum lipids in children and adolescents: a population-based study of german youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2090–97.
35. Southcott EK, Kerrigan JL, Potter JM, Telford RD, Waring P, Reynolds GJ, et al. Establishment of pediatric reference intervals on a large cohort of healthy children. *Clin Chim Acta*. 2010; 411: 1421–7.
36. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apostoloska S, Telford RD, Hickman PE. NTproBNP concentrations in healthy children. *Clin Biochem*. 2012; 45: 1158–60.
37. Mortensen ME, Caudill SP, Caldwell KL, Ward CD, Jones RL. Total and methyl mercury in whole blood measured for the first time in the U.S. population: NHANES 2011–2012. *Environ Res*. 2014; 134: 257–64.
38. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA, Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2016.
39. Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, Erwin D, Reichman ME, Ziegler RG, et al. Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States. *Ann Epidemiol*. 1999; 9: 254–61.
40. Patel MA, Mener DJ, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Agrawal Y, Lin SY. Tobacco smoke exposure and eustachian tube disorders in US children and adolescents. *PLoS One*. 2016; 11: e0163926.
41. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol*. 2004; 10: 42–53.
42. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *Vital Health Stat*. 2005; (247): 1–156.
43. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2351–9.
44. Kant AK, Graubard BI. Race-ethnic, family income, and education differentials in nutritional and lipid biomarkers in US children and adolescents: NHANES 2003–2006. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 601–12.
45. Rustad P, Felding P, Lahti A, Hyltoft Petersen P. Descriptive analytical data and consequences for calculation of common reference intervals in the Nordic Reference Interval Project 2000. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004; 64: 343–70.
46. Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Martensson A, et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004; 64: 271–84.
47. Urdal P, Bolann B, Marstein S, Rustad P, Steensland H, Asberg A. Updated reference intervals for clinical chemical components. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2004; 124: 1515–7.
48. Rustad P, Felding P, Lahti A. Nordic Reference Interval Project 2000. Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: 783–91.
49. Макарова Г. А., Гришина Ж. В., Чернуха С. М., Базанович С. А., Ядгаров М. Я., Фещенко В. С. Центильные градации морфологических и биохимических показателей крови у спортсменов: особые подходы к анализу и оценке. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2020; 1 (155): 14–21.
50. Гришина Ж. В., Макарова Г. А., Базанович С. А., Чернуха С. М., Ядгаров М. Я., Фещенко В. С. и др. Скрытые нарушения метаболизма у высококвалифицированных спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2020; 10 (4): 64–75.
51. Wilasco MI, Goldani HA, Dornelles CT, Maurer RL, Kielling CO, Porowski M, et al. Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution. *Regul Pept*. 2012; 173: 21–26.

References

1. Dyomin VF, Klyuchnikov SO, Balykovej LA, Samojlova AS, redaktory. *Avtorskie lekciy po pediatrii. Detskaya sportivnaya medicina*. 2017; 10: 81–99. Russian.
2. Tahmasebi H, Higgins V, Fung A, Truong D, White-Ai Habeeb N, Adeli K. Pediatric reference intervals for biochemical markers: gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives. 2017; 28 (1): 43–63.
3. Dudnikova EhV, redaktor. *Fiziologicheskie konstanty u detej: ucheb.-metodicheskoe posobie*. Rostov-n/D: Izd-vo RostGMU, 2016; 46 s. Russian.
4. Evgina SA, Savelev LI. *Sovremennye teoriya i praktika referentnykh intervalov. Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8 (2): 36–44. Russian.
5. GOST R 53022.3-2008 «*Texnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskix laboratornyx issledovanij. Ch. 3. Pravila ocenki klinicheskoy informativnosti laboratornyx testov*». M.: Standartinform, 2009; 22 c.
6. Boyd JC. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline, CLSI document C28-A3*. 2010; 28 (3).
7. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem*. 2006; 39: 561–8.
8. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, 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. *Clin Chem*. 2012; 58: 854–68.
9. Delvin EE, Laxmi Grey V, Vergee Z, CALIPER Working Group. Gap analysis of pediatric reference intervals related to thyroid hormones and the growth hormone-insulin growth factor axis. *Clin Biochem*. 2006; 39: 588–94.
10. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, 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. *Clin Chem*. 2013; 59: 1215–27.
11. Grishina ZhV, Klyuchnikov SO, Yashin TA, Makarova GA, Lomazova EV, Bushueva IE, i dr. *Referentnye intervaly bioximicheskix pokazatelej krvi u yunyx sportsmenov. Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (1): 71–78. Russian.
12. Tate JR, Sikaris KA, Jones GR, Yen T, Koerbin G, Ryan J, et al. Harmonising adult and paediatric reference intervals in australia and new zealand: an evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. *Clin Biochem Rev*. 2014; 35: 213–35.
13. Jones GR, Koetsier SD. RCPAQAP First Combined Measurement and Reference Interval Survey. *Clin Biochem Rev*. 2014; 35: 243–50.
14. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, 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. *Clin Chem*. 2013; 59: 1393–405.
15. Raizman JE, Cohen AH, Teodoro-Morrison T, Wan B, Khun-Chen M, Wilkenson C, et al. Pediatric reference value distributions for vitamins A and E in the CALIPER cohort and establishment of age-stratified reference intervals. *Clin Biochem*. 2014; 47: 812–5.
16. Yazdanpanah M, Bailey D, Walsh W, Wan B, Adeli K. Analytical measurement of serum 25-OH-vitamin D(3), 25-OH-vitamin D(2) and their C3-epimers by LC-MS/MS in infant and pediatric specimens. *Clin Biochem*. 2013; 46: 1264–71.
17. Brinc D, Chan MK, Venner AA, Pasic MD, Colantonio D,

- Kyriakopolou L, et al. Long-term stability of biochemical markers in pediatric serum specimens stored at -80 degrees C: a CALIPER Substudy. *Clin Biochem.* 2012; 45: 816-26.
18. Bailey D, Bevilacqua V, Colantonio DA, Pasic MD, Perumal N, Chan MK, et al. Pediatric within-day biological variation and quality specifications for 38 biochemical markers in the CALIPER cohort. *Clin Chem.* 2014; 60: 518-29.
 19. Pasic MD, Colantonio DA, Chan MK, Venner AA, Brinc D, Adeli K. Influence of fasting and sample collection time on 38 biochemical markers in healthy children: a CALIPER substudy. *Clin Biochem.* 2012; 45: 1125-30.
 20. Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Armbruster D, Schodin B, Adeli K. Pediatric population reference value distributions for cancer biomarkers and covariate-stratified reference intervals in the CALIPER cohort. *Clin Chem.* 2014; 60: 1532-42.
 21. Teodoro-Morrison T, Kyriakopolou L, Chen YK, Raizman JE, Bevilacqua V, Chan MK, et al. Dynamic biological changes in metabolic disease biomarkers in childhood and adolescence: A CALIPER study of healthy community children. *Clin Biochem.* 2015; 48: 828-36.
 22. Raizman JE, Quinn F, Armbruster DA, Adeli K. Pediatric reference intervals for calculated free testosterone, bioavailable testosterone and free androgen index in the CALIPER cohort. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53: e239-e243.
 23. Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem.* 2005; 51: 1738-42.
 24. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Owen WE, Bunker AM, et al. Development and performance evaluation of a tandem mass spectrometry assay for 4 adrenal steroids. *Clin Chem.* 2006; 52: 1559-67.
 25. Clifford SM, Bunker AM, Jacobsen JR, Roberts WL. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 788-90.
 26. Johnson-Davis KL, Moore SJ, Owen WE, Cutler JM, Frank EL. A rapid HPLC method used to establish pediatric reference intervals for vitamins A and E. *Clin Chim Acta.* 2009; 405: 35-38.
 27. Meikle AW, Kushnir MM, Rockwood AL, Pattison EG, Terry AH, Sandrock T, et al. Adrenal steroid concentrations in children seven to seventeen years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 1281-91.
 28. Wyness SP, Roberts WL, Straseski JA. Pediatric reference intervals for four serum bone markers using two automated immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2013; 415: 169-72.
 29. Hilsted L, Rustad P, Aksglaede L, Sorensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013; 73: 1-9.
 30. Kohse KP. KiGGS — the German survey on children's health as data base for reference intervals and beyond. *Clin Biochem* 2014; 47: 742-3.
 31. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath RA. The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): sample design, response and nonresponse analysis. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007; 50: 547-56.
 32. Kohse KP, Thamm M. KiGGS-the German survey on children's health as database for reference intervals. *Clin Biochem.* 2011; 44: 479.
 33. Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpete B, Kahl H, Scheidt-Nave C. Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007; 50: 757-70.
 34. Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NB, Volzke H. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and serum lipids in children and adolescents: a population-based study of german youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2090-97.
 35. Southcott EK, Kerrigan JL, Potter JM, Telford RD, Waring P, Reynolds GJ, et al. Establishment of pediatric reference intervals on a large cohort of healthy children. *Clin Chim Acta.* 2010; 411: 1421-7.
 36. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apostoloska S, Telford RD, Hickman PE. NTproBNP concentrations in healthy children. *Clin Biochem.* 2012; 45: 1158-60.
 37. Mortensen ME, Caudill SP, Caldwell KL, Ward CD, Jones RL. Total and methyl mercury in whole blood measured for the first time in the U.S. population: NHANES 2011-2012. *Environ Res.* 2014; 134: 257-64.
 38. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA, Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2016.
 39. Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, Erwin D, Reichman ME, Ziegler RG, et al. Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States.* *Ann Epidemiol.* 1999; 9: 254-61.
 40. Patel MA, Mener DJ, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Agrawal Y, Lin SY. Tobacco smoke exposure and eustachian tube disorders in US children and adolescents. *PLoS One.* 2016; 11: e0163926.
 41. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol.* 2004; 10: 42-53.
 42. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. *Vital Health Stat.* 2005; (247): 1-156.
 43. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2351-9.
 44. Kant AK, Graubard BI. Race-ethnic, family income, and education differentials in nutritional and lipid biomarkers in US children and adolescents: NHANES 2003-2006. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 601-12.
 45. Rustad P, Felding P, Lahti A, Hyltoft Petersen P. Descriptive analytical data and consequences for calculation of common reference intervals in the Nordic Reference Interval Project 2000. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64: 343-70.
 46. Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Martensson A, et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64: 271-84.
 47. Urdal P, Bolann B, Marstein S, Rustad P, Steensland H, Asberg A. Updated reference intervals for clinical chemical components. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004; 124: 1515-7.
 48. Rustad P, Felding P, Lahti A. Nordic Reference Interval Project 2000. Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42: 783-91.
 49. Makarova GA, Grishina ZhV, Chernuxa SM, Bazanovich SA, Yadgarov MYa, Feshhenko VS. Centil'nye gradacii morfologicheskix i bioximicheskix pokazatelej krovi u sportsmenov: osobye podxody k analizu i ocenke. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina.* 2020; 1 (155): 14-21. Russian.
 50. Grishina ZhV, Makarova GA, Bazanovich SA, Chernuxa SM, Yadgarov MYa, Feshhenko VS, i dr. Skrytye narusheniya metabolizma u vysokokvalificirovannyx sportsmenov. *Sportivnaya medicina: nauka i praktika.* 2020; 10 (4): 64-75. Russian.
 51. Wilasco MI, Goldani HA, Dornelles CT, Maurer RL, Kieling CO, Porowski M, et al. Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution. *Regul Pept.* 2012; 173: 21-26.