

Концепция определения референтных интервалов на примере тиреоидной панели

А. П. Ройтман¹, Т. Е. Кузнецова^{1,2}, А. В. Бугров¹, С. А. Евгина³, В. В. Шустов^{1,2}, М. Г. Ламбакахар¹, В. В. Долгов¹, М. А. Годков^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ Ассоциация «Федерация лабораторной медицины», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен обобщению имеющихся зарубежных и отечественных данных о новых подходах к оценке референтных интервалов (РИ) и обоснованию актуальности их применения в лабораторной практике. Обсуждаются преимущества и ограничения разных методов определения РИ. Приведен пример расчета РИ косвенным методом для тиреоидной панели наборами реагентов компании MINDRAY (Китай).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референтные интервалы, непрямой метод, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The concept of reference intervals using the thyroid panel as an example

A. P. Roytman¹, T. E. Kuznetsova^{1,2}, A. V. Bugrov¹, S. A. Evgina³, V. V. Shustov^{1,2}, M. G. Lambakakhar¹, V. V. Dolgov¹, M. A. Godkov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Association of Laboratory Specialists and Organizations «Federation of Laboratory Medicine (FLM), Moscow, Russia

SUMMARY

The review focuses on summarizing information about new approaches to the assessment of reference intervals (RI) and substantiating the relevance of their further application in clinical practice. The article considers the concept of RI using the thyroid panel as an example. The advantages and limitations of alternative methods for determining RI are discussed kits MINDRAY.

KEYWORDS: reference intervals, indirect method, markers of thyroid gland, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Референтный интервал (РИ) представляет собой статистически охарактеризованный диапазон значений, полученных для конкретного лабораторного анализа у определенной группы здоровых лиц [1–3], он играет важную роль в медицинской практике [4]. Определение РИ осуществляется с помощью прямых и непрямых (косвенных) методов. Принципиальное различие между прямыми и косвенными методами заключается в том, что при прямых методах включают конкретных людей после того, как сбор индивидуального анамнеза и медицинское обследование подтвердили отсутствие патологических состояний. Совокупность этих лиц составляет референтную популяцию. При применении косвенных методов подбор контингента референтных индивидуумов осуществляется из смешанной популяции уже обследованных пациентов с помощью статистической обработки [5].

Создание надежных РИ – сложная задача для клинико-диагностических лабораторий, требующая тщательного отбора референтных индивидуумов, контроля за преаналитическим этапом исследования, включая различные аспекты физиологии и метаболизма, и корректного статистического анализа полученных данных. В качестве возможного решения в 1996 году Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC&LM) впервые издано международное руководство «Определение, установление и верификация референтных интервалов в клинической лаборатории» (последняя версия 2010 года обозначается как CLSI/IFCC EP28-A3c (ранее – C28-A3) [2, 6]. Практическое применение рекомендаций обнаружило ряд затруднительных аспектов: ограничения параметрического и непараметрического методов для разных выборок, обоснования исключения скрытых аномальных значений у пациентов, универсальности расчета для всех аналитов и др. [7–9].

В зависимости от масштабов усилий, предпринимаемых производителем медицинских изделий IVD для установления РИ, роль отдельной клинической лаборатории при переносе РИ может варьироваться от переноса РИ путем сравнения аналитических систем или популяций до противоположной крайности – проведения полного независимого установления РИ прямым методом [2, 7]. С ростом популярности непрямых моделей стало очевидно, что требуются дальнейшие стратегии для минимизации риска ошибочной классификации пациентов [7].

Цель работы

Обобщить имеющиеся научные данные по зарубежным и отечественным литературным источникам о новых подходах к оценке референтных интервалов (РИ) и обосновать актуальность их применения в лабораторной практике; провести расчет РИ косвенным методом для тиреоидной панели.

Материалы и методы

Поиск статей осуществляли с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRARY и Кокрановской библиотеки, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Изучены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, мета-анализы и обзорные статьи. Поиск литературы ограничивали исследованиями, опубликованными на русском и английском языках. Источники, содержащие только абстракты, тезисы или не отвечающие задачам настоящего исследования, не использовали. В результате в описательный обзор включена информация из 35 литературных источников.

Лабораторные маркеры функции щитовидной железы (ЩЖ) измеряли в периферической крови (сыворотка венозной крови) 120 здоровых добровольцев (18–75 лет), проживающих в европейской части России, у которых при анкетировании, первичном врачебном осмотре и по данным ультразвукового исследования патологии ЩЖ не обнаружено. Аналитические измерения проводили на автоматическом анализаторе Mindray CL-6000i с применением реагентов для количественного определения тиреотропного гормона (ТТГ), общего (Т3) и свободного трийодтиронина (Т3св), общего (Т4) и свободного тироксина (Т4св), а также тиреоглобулина (ТГ) иммунохемилюминесцентным методом. Первым этапом РИ рассчитывали с использованием непараметрических подходов, описанных в CLSI EP28-A3C, (n=120). Затем, производили расчет РИ косвенным методом, основанным на гомеостатической точке. Для расчета использовали результаты единичных измерений в группе референтных лиц (n=20) и общую вариацию популяционной гомеостатической точки (population set point = PSP), полученную на основе комбинации биологической и аналитической вариаций. Данные о биологической вариации для приведенных аналитов получены из базы данных Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины [10]. Информация об аналитической вариации взята из инструкции к реагентам. Сравнение репрезентативности ширины диапазонов РИ

проведено при помощи индекса референтных интервалов, значение которого близкое к 1 свидетельствует о совпадении диапазонов РИ.

Эволюция представлений о референтном интервале

Концепция РИ разработана R. Gräsbeck и N.-E. Saris в конце 1960-х годов и представлена на конгрессе Клинической лабораторной медицины в 1969 году [11]. Ранее РИ назывались «нормальными значениями» или «нормальными диапазонами», однако эти понятия недостаточно точны [12]. В ранних рекомендациях особое внимание уделялось формализации терминов, качеству образцов и стандартному обращению с пробами.

Комитет IFCC&LM по РИ и пороговым значениям (C-RIDL) и CLSI стандартизировали передовую практику в 2000-е годы, подготовив руководство CLSI C28-A. Рабочая группа опубликовала научные рекомендации, касающиеся наиболее важных аспектов концепции формирования РИ:

- 1) отбор и размер референтной популяции (120–200 человек);
- 2) стратификация на основе биологических переменных, таких как возраст, пол, этническая принадлежность и физиологический статус (например, беременность);
- 3) непараметрические методы – метод процентилей;
- 4) параметрические подходы – вычисление арифметического среднего значения ± 2 стандартных отклонения;
- 5) повышение качества данных посредством исключения аномальных значений – выбросов методом Тьюки (Tukey);
- 6) контроль условий хранения и транспортировки образцов биологического материала;
- 7) периодический (каждые 5–10 лет) повторный пересмотр РИ, с учетом демографических изменений в структуре населения;
- 8) указание доверительных интервалов, характеризующих неопределенность в РИ [2, 13].

Результаты лабораторных исследований не имеют смысла вне контекста определения РИ. Для интерпретации результатов и повышения качества медицинской помощи необходимы надежно установленные РИ. Прямые методы требуют привлечения здоровых людей для тестирования – процесс ресурсоемкий, сложный (особенно для редких демографических групп) и часто непрактичный для отдельных лабораторий. К 2010 году формируется несколько крупных исследовательских инициатив для устранения проблем РИ у отдельных групп населения (например, CALIPER, PRINCE) [14, 15]. В наше время глобальные сообщества продолжают прикладывать усилия по стандартизации передовой практики и финансированию крупных многоцентровых исследований для устранения этих недостатков [16].

Начиная с 2020-х годов наблюдается переход к анализу больших данных, развитие непрямых подходов к определению РИ, появление персонализированных РИ, масштабируются исследования, посвященные непрерывным эталонным РИ.

Благодаря накоплению больших данных клинических лабораторий появляется возможность «добывать» (data mining) необходимую информацию для расчета РИ на основе уже имеющихся результатов анализов. В обзоре Yang и соавт. рекомендуют дополнительно проверять РИ, установленные различными непрямыми методами на предмет клинической прикладной ценности. К ограничениям непрямого подхода авторы относят отсутствие стандартизации, ограниченную поддержку CLSI/IFCC, неоднородность данных. К достоинствам такого подхода относят масштабируемость, экономичность, возможность охвата разных возрастных, географических и демографических групп. Основная задача – обеспечить методологическое единообразие, стандартизацию и верификацию РИ [17].

Активно разрабатываются не прямые методы оценки применимости РИ из метаанализа совокупных данных. Siegel и соавт. предлагают три подхода к оценке РИ: частотный, байесовский и эмпирический. Каждый метод может применяться к метаанализу как совокупных данных, так и результатов отдельных пациентов. Такие подходы легко масштабируемы и потенциально могут заполнить демографические и географические пробелы, оставленные традиционными подходами [4].

Популяционные РИ (popRI) определяются для определенной группы людей с учетом демографических, возрастных, половых и этнических особенности [18, 19]. Однако, результаты исследований пациента предпочтительно сравнивать с его собственными, т.е. персонализированным РИ, полученными в результате предыдущих обследований. Это позволяет обеспечить более высокую чувствительность к обнаружению незначительных индивидуальных изменений.

Особое внимание должно уделяться интеграции электронных медицинских карт для определения субпопуляционных или персонализированных РИ.

Непрерывные РИ – это динамическая модель, отражающая постепенные и непрерывные изменения лабораторных показателей с возрастом, полом, образом жизни или другими факторами, вместо использования статических дискретных групп (например, 0–1 год и т.п.). Моделирование позволяет установить, как меняется РИ «плавно» с возрастом, используя статистические методы (например, непараметрическую квантильную регрессию). Непрерывные РИ отражают истинную динамическую зависимость между возрастом и значениями лабораторных показателей и, следовательно, обеспечивают более точную интерпретацию результатов исследований в популяциях, где наблюдаются выраженные возрастные изменения [14, 20].

Эволюция отражает тенденцию: от упрощенных «нормальных диапазонов» к строгим, индивидуализированным и основанным на больших данных парадигмам эталонных интервалов.

Расчет РИ для тиреоидной панели

В последние десятилетия наблюдается тенденция к пересмотру существующих РИ для лабораторных параметров, характеризующих состояние щитовидной железы.

Отчасти это связано с развитием лабораторных методов, увеличением чувствительности и специфичности тестов, изменениями в образе жизни и здоровье популяций разных стран [21–23]. Ошибки в установлении РИ могут привести к неверным диагнозам, гипер- или гиподиагностике заболеваний щитовидной железы [24, 25].

Одним из важных факторов, влияющих на определение РИ, является возраст. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), связанного (Т3) и свободного трийодтиронина (Т3св), связанного (Т4) и свободного тироксина (Т4св) в сыворотке меняются с возрастом, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов. Например, у новорожденных и детей уровни гормонов щитовидной железы могут значительно отличаться от таковых у взрослых, что необходимо учитывать при установлении РИ для этой возрастной группы [26, 27].

Пол также оказывает влияние на сывороточные уровни гормонов щитовидной железы. В исследовании 2025 года, в котором приняли участие более 300 тысяч человек, у женщин отмечались более высокие уровни Т4 в сыворотке [26].

Физиологические состояния, такие как беременность, могут значительно влиять на уровни гормонов щитовидной железы. У женщин в первом и втором триместрах беременности уровни ТТГ могут быть выше, а Т4св ниже в сыворотке, что также нужно учитывать при оценке лабораторных данных [28]. Использование стандартных РИ для пациенток в таком физиологическом состоянии может привести к неверным диагнозам. Например, повышение уровня ТТГ у беременных женщин может быть интерпретировано как гипотиреоз, что не всегда соответствует действительности.

Одним из основных факторов, от которого зависит РИ, является метод исследования. В последние годы совершенствование лабораторных технологий, расширение внедрения иммунохимического анализа, появление жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией позволяют повысить точность измерений. Однако даже при наличии этих технологий существует проблема стандартизации методов, что ведет к различиям в результатах, получаемых из разных лабораторий и исследовательских центров [29].

Определение РИ для гормонов щитовидной железы является важной частью диагностики и мониторинга заболеваний этого органа. Для обеспечения точности диагностики и адекватного выбора лечения существенно, чтобы РИ измерялись современными методами с учетом всех влияющих факторов. В будущем продолжение исследований и совершенствование методов расчета РИ будут стимулировать повышение точности диагностики и эффективности лечения заболеваний щитовидной железы.

Особенности у беременных и новорожденных

Как правило, физиологическая беременность протекает на фоне эутиреоза матери, при нормальных уровнях ТТГ, Т4 и Т3 в крови. Тем не менее, функциональная активность ЩЖ во время беременности имеет свои

особенности. В I триместре беременности повышение синтеза эстрадиола в трофобласте (плаценте) приводит к усилению синтеза тироксинасвязывающего глобулина (ТСГ) в печени, поэтому уровни общих Т4 и Т3 во время беременности возрастают. Кроме того, из-за мимикрической стимуляции хорионическим гонадотропином (ХГЧ) уровень Т4 увеличивается, а уровень ТТГ уменьшается. У 20 % беременных уровень ТТГ находится в диапазоне ниже референтных значений небеременных. Именно поэтому нижнюю границу РИ ТТГ нельзя использовать у беременных. Определение общих тиреоидных гормонов для оценки функции ЩЖ во время беременности неинформативно, так как их уровень зависит от ТСГ, содержание которого в сыворотке крови увеличивается в I триместре беременности и остается высоким до родов. Концентрация Т4св к концу I триместра беременности увеличивается и может превышать верхнюю границу РИ небеременных, определяя снижение уровня ТТГ. Концентрация Т3св также повышается, но обычно не превышает РИ. На протяжении II–III триместра уровни Т4св, Т3св и ТТГ постепенно возвращаются к исходному уровню. На поздних сроках беременности может определяться низконормальный уровень Т4св при нормальном уровне ТТГ. В I триместре беременности примерно у 2 % женщин уровень Т4св превышает верхнюю границу РИ, а уровень ТТГ снижается. Это состояние определяется как транзиторный гестационный гипертиреоз. Это физиологическое состояние, которое не требует назначения лечения.

Тиреоидная система плода начинает функционировать между 10–12 неделями беременности. В эти сроки ткань железы накапливает йод, и ТТГ появляется в крови плода. Окончательное формирование тиреоидной системы завершается к 14-й неделе беременности. Уровни тиреоидных гормонов в крови матери и плода различаются. Примерно 1/3 материнского Т4 проникает через плаценту к плоду, он играет существенную роль в его развитии, особенно его головного мозга, до того момента, пока у плода не начнется синтез собственных тиреоидных гормонов. Плод с гипофункцией ЩЖ может быть частично защищен до момента рождения материнским Т4, если ЩЖ матери находится в состоянии эутиреоза, однако в случае гипотиреоза у матери может возникать риск развития поражения нервной системы у плода, поэтому рекомендуется определять и нормализовать уровень тиреоидных гормонов матери до планируемой беременности и в течение беременности. Того количества Т4, которое проникает через плаценту, обычно недостаточно для того, чтобы повлиять

на диагностику врожденного гипотиреоза у новорожденного. Субклинический гипотиреоз – повышение ТТГ при нормальном уровне Т4св. Манифестный гипотиреоз – повышение ТТГ и снижение уровня Т4св.

В момент рождения происходит резкое высвобождение ТТГ с пиковой концентрацией в сыворотке крови через 30 мин после рождения у доношенных младенцев. В течение последующих суток происходит быстрое снижение его уровня. Резкое повышение уровня ТТГ вызывает значительное повышение уровней Т4 и Т3, затем Т4 постепенно снижается в течение первых 2 недель жизни, Т3 снижается в течение первой недели жизни. У недоношенных младенцев изменения функции ЩЖ после рождения сходны по качеству с таковыми у доношенных детей, однако в количественном выражении они меньше [30].

Собственные данные

Прямым методом получены достоверные референтные интервалы (РИ), характеризующие тиреоидную функцию: тиреотропного гормона 0,64–4,36 мкМЕ/мл, свободного Т3 2,39–3,79 пг/мл и общего трийодтиронина 0,66–1,28 нг/мл, свободного Т4 0,62–1,13 нг/дл и общего тироксина 5,04–9,54 мкг/дл, тиреоглобулина 2,04–48,2 нг/мл в образцах крови взрослой популяции европейской части РФ (18–78 лет) (табл. 1).

Методом на основе биологической вариации (БВ) получены следующие РИ (n=20): ТТГ 0,75–1,78 мкМЕ/мл, Т3 0,87–1,07 нг/мл и Т3св. 2,82–2,93 пг/мл, Т4 6,83–7,11 мкг/дл и Т4св. 0,82–0,97 нг/дл, ТГ 2,03–31,51 нг/мл. Индекс референтных интервалов составил: ТТГ – 0,61; Т3–0,63; Т3св.– 0,69; Т4–0,76; Т4св.– 0,64; ТГ – 0,86 (табл. 2).

Таблица 1
РИ для тиреоидной группы, рассчитанные прямым методом

Показатель	Единицы измерения	Количество образцов (n)	Пол М+Ж	Хср±ст.откл	Медиана
ТТГ	мкМЕ/мл	263*	101+162	2,1 ±0,95	1,92
общий Т ₃	нг/мл	269	103+166	0,90 ±0,16	0,87
общий Т ₄	мкг/дл	269	103+166	7,07 ±1,2	7,0
свободный Т ₃	пг/мл	269	103+166	2,97 ±0,37	2,94
свободный Т ₄	нг/дл	269	103+166	0,86 ±0,13	0,85
ТГ	нг/мл	258**	96+159	18,6 ±11,3	16,5

Примечание. * – из анализа исключались, с учетом объема выборки, аномальные (высокие) результаты измерения ТТГ – «выбросы» (значение критерия Шовене, z>3, ТТГ более 5,6 мкМЕ/мл); ** – из анализа исключены, с учетом объема выборки, аномальные (высокие) результаты измерения ТГ – «выбросы» (значение критерия Шовене, z>3, ТГ более 55 нг/мл).

Таблица 2
РИ для тиреоидной группы, рассчитанные прямым способом и методом на основе биологической вариации

Аналит	Единицы измерения	РИ прямой метод (n=120)	РИ непрямой метод (n=20)	Индекс РИ
ТТГ	мкМЕ/мл	0,73–3,34	0,75–1,78	0,61
Т3	нг/мл	0,68–1,13	0,87–1,07	0,63
Т3св.	пг/мл	2,43–3,56	2,82–2,93	0,69
Т4	мкг/дл	5,33–8,70	6,83–7,11	0,76
Т4св.	нг/дл	0,67–1,06	0,82–0,97	0,64
ТГ	нг/мл	1,27–36,03	2,03–31,51	0,86

Таким образом, нами проведен расчет РИ методом на основе биологической вариации, что может сократить затраты небольших лабораторий. Для применения данной модели расчета для маркеров тиреоидной функции рекомендовано обследовать не менее 20 референтных индивидуумов. Поскольку ответственность за выбор и последующую верификацию РИ остается за специалистами лабораторной медицины, необходимо помнить о важности информирования лечащих врачей о принципах установления РИ и вытекающих из этого ограничений клинического применения.

Обсуждение

РИ – самый распространенный, но не единственный способ интерпретировать результаты лабораторных тестов. Для оценки значимости серийных измерений лабораторных параметров более 40 лет назад Harris и Yasaka предложили параметр, называемый критической разницей или Reference Change Value (RCV) [31]. Дальнейшее развитие этого показателя произошло в работах Fraser, предложившего подход, основанный на расчете RCV, как альтернативу РИ для мониторинга состояния пациента [32]. Концепция РИ, как основной принцип интерпретации результатов количественных исследований, имеет ограничения. Целесообразно опираться на РИ при первичном обследовании пациента. Объективная интерпретация динамики показателей РИ при повторном исследовании в целях динамического наблюдения, подбора дозы лекарственного препарата или контроля эффективности терапии зачастую затруднена без статистического механизма, учитывающего величины биологической и аналитической вариаций. Достоверность полученных изменений можно оценить при помощи критерия RCV.

Наряду с РИ в клинической практике применяются пороговые значения (ПЗ). Различия между РИ и ПЗ приведены в обзоре комитета IFCC [6] и в отечественном руководстве [19], ключевым из которых является их предназначение, т.к. ПЗ применяются для принятия клинического решения. Например, ПЗ для начала заместительной терапии левотироксином натрия рекомендуется при повышении уровня ТТГ в сыворотке более 10000 мкМЕ/мл, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4000–10000 мкМЕ/мл [33].

Персонализированные РИ более чувствительны к выявлению значимых изменений, чем популяционные, определение РИ очень важно для различных групп населения. Перед внедрением их в клиническую практику необходимо дополнительно изучить некоторые аспекты, такие как: доступность и качество лабораторных данных, обеспечение инфраструктуры для интеграции лабораторных информационных систем и электронных медицинских карт пациентов [34, 35].

Заключение

В будущем концепция РИ, возможно, будет развиваться в двух основных направлениях: развитии не прямых методов, использующих большие пулы данных из крупных лабораторий, и внедрению персонализированных

РИ в отдельных региональных центрах. Использование статистического метода расчета РИ на основе данных о биологической вариации актуально для небольших лабораторий, так как не требует дополнительных материальных затрат при условии наличия надежных данных о биологической вариации для исследуемых аналитов и организованной надлежащим образом системы внутрилабораторного контроля качества. Независимо от применяемого подхода, обеспечение качества преаналитической и аналитической фазы с учетом биологических переменных и других интерферирующих факторов имеет важное значение.

Список литературы / References

- ГОСТ Р 53022.3–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18 декабря 2008 г. N 557-ст).
GOST R 53022.3–2008 "Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory studies. Part 3. Rules for assessing the clinical information content of laboratory tests" (approved by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation dated December 18, 2008 N 557-st).
- IFCC, CLSI, EP28-A3c document, Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline, 3rd ed., vol. 28, No. 30, 2010.
- Национальное руководство: клиническая лабораторная диагностика / под ред. Долгова В.В., Годкова М.А., Вавиловой Т.В. – 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 672 с.: ил. – DOI:10.33029/9704–8930–7-CLD-2025-1-672
National guidelines: clinical laboratory diagnostics / edited by Dolgov V. V., Godkov M. A., Vavilova T. V. – 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media, 2025. – 672 p.: ill. – DOI: 10.33029/9704–8930–7-CLD-2025-1-672
- Siegel L, Murad MH, Riley RD, Bazerbachi F, Wang Z, Chu H. A Guide to Estimating the Reference Range From a Meta-Analysis Using Aggregate or Individual Participant Data. *Am J Epidemiol*. 2022 Mar 24; 191 (5): 948–956. DOI: 10.1093/aje/kwac013. PMID: 35102410; PMCID: PMC9431652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35102410/>
- Haecel R & Wosniok, Werner & Streichert, Thomas. (2021). Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. *Journal of Laboratory Medicine*. 45, 35–53. DOI: 10.1515/labmed-2020-0131. <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/labmed-2020-0131/html>
- Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep; 55 (6): 420–431. DOI: 10.1080/10408363.2018.1482256. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30047297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047297/>
- Miller WG, Horowitz GL, Ceriotti F, Fleming JK, Greenberg N, Katayev A, Jones GR, Rosner W, Young IS. Reference Intervals: Strengths, Weaknesses, and Challenges. *Clin Chem*. 2016 Jul; 62 (7): 916–23. DOI: 10.1373/clinchem.2016.256511. Epub 2016 May 26. PMID: 27230874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230874/>
- Larsen JB, Hoffmann-Lücke E, Aaslo PH, Jørgensen NR, Greibe E. Automated Interlaboratory Comparison of Therapeutic Drug Monitoring Data and Its Use for Evaluation of Published Therapeutic Reference Ranges. *Pharmaceutics*. 2023 Feb 16; 15 (2): 673. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020673. PMID: 36839995; PMCID: PMC9964937. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839995/>
- Ichihara K, Boyd JC; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Nov; 48 (11): 1537–51. DOI: 10.1515/CCLM.2010.319. PMID: 21062226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062226/>
- Aarsand AK et al. The EFLM Biological Variation Database. <https://biological-variation.eu/>
- Gräsbeck R, Fellman J. Normal values and statistics. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968; 21 (3): 193–5. DOI: 10.3109/00365516809076984. PMID: 5708691. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5708691/>
- Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (7): 692–7. DOI: 10.1515/CCLM.2004.118. PMID: 15327001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327001/> <https://moscow.sci-hub.ru/3942/d1452122b-350d155a08efe1aa2a85d44/10.1515@CCLM.2004.118.pdf?download=true>
- Wright EM, Royston P. Calculating reference intervals for laboratory measurements. *Stat Methods Med Res*. 1999 Jun; 8 (2): 93–112. DOI: 10.1177/096228029900800202. PMID: 10501648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10501648/>
- Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative. *Clin Biochem*. 2009 Nov; 42 (16–17): 1589–95. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.025. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19591815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591815/>
- Ni X, Song W, Peng X, Shen Y, Peng Y, Li Q, Wang Y, Hu L, Cai Y, Shang H, Zhao M, Jiang H, Huang Y, Mu R, Chen W, Peng M, Zhang C, Zeng J, Li C, Yang H, Jiang Y, Xu J, Li G, Chen H, Xiang Y, Cao S, Guo Z, Chen D; study group of Pediatric Reference Intervals in China (PRINCE). Pediatric reference intervals in China (PRINCE): design and rationale for a large, multicenter collaborative cross-sectional study. *Sci Bull (Beijing)*. 2018 Dec 30; 63 (24): 1626–1634. DOI: 10.1016/j.scib.2018.11.024. Epub 2018 Dec 1. PMID: 36658854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658854/>

16. Doyle K, Bunch DR. Reference intervals: past, present, and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023 Sep; 60 (6): 466–482. DOI: 10.1080/10408363.2023.2196746. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036018/>
17. Yang D, Su Z, Zhao M. Big data and reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2022 Feb 15; 527: 23–32. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.001. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34999059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999059/>
18. Coşkun A, Sandberg S, Unsul I, et al. Personalized and Population-Based Reference Intervals for 48 Common Clinical Chemistry and Hematology Measurands: A Comparative Study. *Clin Chem*. 2023;69(9):1009–1030. DOI: 10.1093/clinchem/hvad113 Personalized and Population-Based Reference Intervals for 48 Common Clinical Chemistry and Hematology Measurands: A Comparative Study – PubMed.
19. Качество лабораторных исследований для эффективной диагностики / В.В. Долгов, М.А. Годков, Л.П. Зенина [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-9456-1.
20. Yan R, Peng Y, Hu L, Zhang W, Li Q, Wang Y, Peng X, Song W, Ni X. Continuous reference intervals for 21 biochemical and hematological analytes in healthy Chinese children and adolescents: the PRINCE study. *Clin Biochem*. 2022 Apr;102:9–18. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.004. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35108586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108586/>
21. Evered DC, Vice PA, Green E, Appleton D. Assessment of thyroid hormone assays. *J Clin Pathol*. 1976;29(12):1054–1059. DOI: 10.1136/jcp.29.12.1054 Assessment of thyroid hormone assays – PubMed.
22. Anand A, Su FY, Chen TH, Chen YF, Chen YT. Ultrasensitive Quantification of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroxine by Nanoelectronic SnS₂ Transistor Sensors. *ACS Sens*. 2025;10(6):4095–4104. DOI: 10.1021/acssensors.5c00115 Ultrasensitive Quantification of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroxine by Nanoelectronic SnS₂ Transistor Sensors – PubMed.
23. Ayala-Moreno MR, Guerrero-Hernández J, Vergara-Castañeda A, Salazar-Aceves G, Cruz-Mercado DE. Thyroid function in pediatric population with different nutritional status. *Función tiroidea en población pediátrica con diferente estado nutricional*. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(5):279–286. DOI: 10.24875/BMHIM.M18000036 Thyroid function in pediatric population with different nutritional status – PubMed.
24. Jansen HL, Dirks NF, Hillebrand JJ, et al. Age-Specific Reference Intervals for Thyroid-Stimulating Hormones and Free Thyroxine to Optimize Diagnosis of Thyroid Disease. *Thyroid*. 2024;34(11):1346–1355. DOI: 10.1089/thy.2024.0346 Age-Specific Reference Intervals for Thyroid-Stimulating Hormones and Free Thyroxine to Optimize Diagnosis of Thyroid Disease – PubMed.
25. Fu J, Wang Y, Liu Y, Song Q, Cao J, Peichang W. Reference intervals for thyroid hormones for the elderly population and their influence on the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Med Biochem*. 2023;42(2):258–264. DOI: 10.5937/jomb0-39570 Reference intervals for thyroid hormones for the elderly population and their influence on the diagnosis of subclinical hypothyroidism – PubMed.
26. Li Q, Tang Y, Yu X, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med*. Published online May 6, 2025. DOI: 10.7326/ANNALS-24-01559 Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study – PubMed.
27. Ziegler GM, Slaughter JL, Chaudhari M, Singh H, Sánchez PJ, Bunch DR. Preterm to term infant postmenstrual age reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Pediatr Res*. 2022; 91 (5): 1130–1135. DOI: 10.1038/s41390-021-01838-3 Preterm to term infant postmenstrual age reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine – PubMed.
28. Osinga JAJ, Derakhshan A, Palomaki GE, et al. TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (10): 2925–2933. DOI: 10.1210/clinem/dgac425 TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis – PubMed.
29. Martínez Brito D, Leogrande P, Donati F, de la Torre X, Botrè F. Quantification of thyroid hormones and analogs by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Preliminary results in athletes and non-athletes serum samples. *Drug Test Anal*. 2022; 14 (8): 1438–1450. DOI: 10.1002/dta.3269 Quantification of thyroid hormones and analogs by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Preliminary results in athletes and non-athletes serum samples – PubMed.
30. Селиванова, А.В. Интерпретация лабораторных исследований при патологии щитовидной железы / А.В. Селиванова, В.В. Долгов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-7686-4. DOI: 10.33029/9704-7686-4-ILT-2023-1-112 Selivanova, A. V. Interpretation of laboratory tests for thyroid pathology / A. V. Selivanova, V. V. Dolgov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 112 p. – ISBN 978-5-9704-7686-4. DOI: 10.33029/9704-7686-4-ILT-2023-1-112
31. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem*. 1983 Jan; 29 (1): 25–30. PMID: 6848276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6848276/>
32. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (7): 758–64. DOI: 10.1515/CCLM.2004.128. PMID: 15327011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327011/>
33. Клинические рекомендации «Гипотиреоз», 2024. Clinical guidelines «Hypothyroidism», 2024.
34. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr; 51 (4): 741–51. DOI: 10.1515/cclm-2013-0075. PMID: 23435100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435100/>
35. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan; 25 (1): 44–56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617339/>

Вклад авторов. Ройтман А.П. – разработка концепции и дизайна работы, редактирование текста рукописи (25%); Кузнецова Т.Е. – написание текста рукописи (30%); Бугров А.В. – написание текста рукописи (15%); Евгина С.А. – написание текста рукописи (10%); Шустов В.В. – написание текста рукописи (5%); Ламбакахар М.Г. – написание текста рукописи (5%); Долгов В.В. – редактирование текста рукописи (5%); Годков М.А. – редактирование текста рукописи (5%).

Authors' contribution. Roytman A.P. – development of the concept and design of the work, editing the manuscript text (25%); Kuznetsova T.E. – writing the manuscript text (30%); Bugrov A.V. – writing the manuscript text (15%); Evgina S.A. – writing the manuscript text (10%); Shustov V.V. – writing the manuscript text (5%); Lambakhar M.G. – writing the manuscript text (5%); Dolgov V.V. – editing the manuscript text (5%); Godkov M.A. – editing the manuscript text (5%).

Статья поступила / Received 31.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Ройтман Александр Польевич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 5400-7815. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Кузнецова Татьяна Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики², старший лаборант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 2927-6952. ORCID: 0009-0002-1063-9492

Бугров Алексей Викторович, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 4321-6433. ORCID: 0000-0003-1404-4699

Евгина Светлана Александровна, к.б.н., программный директор³. SPIN-код: 6492-3974. ORCID: 0000-0002-4945-7269

Шустов Валерий Валерьевич, врач клинической лабораторной диагностики², заведующий клинической лабораторией Клиники имени профессора Ю.Н. Касаткина¹. SPIN-код: 7474-5516. ORCID: 0000-0002-9624-5883

Ламбакахар Мария Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 6833-8104. ORCID: 0009-0003-9534-2520

Долгов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-1537-7444

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., заведующий научным отделом лабораторной диагностики², заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 4871-6150. ORCID: 0000-0001-9612-6705

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ВУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ Ассоциация «Федерация лабораторной медицины», Москва, Россия

Автор для переписки: Кузнецова Татьяна Евгеньевна. E-mail: kuznetsova@bk.ru

Для цитирования: Ройтман А.П., Кузнецова Т.Е., Бугров А.В., Евгина С.А., Шустов В.В., Ламбакахар М.Г., Долгов В.В., Годков М.А. Концепция определения референтных интервалов на примере тиреоидной панели. Медицинский алфавит. 2025; (22): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-8-13>

About authors

Roytman Alexander P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN code: 5400-7815. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Kuznetsova Tatyana E., physician of clinical laboratory diagnostics², senior laboratory assistant at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 2927-6952. ORCID: 0009-0002-1063-9492

Bugrov Alexey V., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN code: 4321-6433. ORCID: 0000-0003-1404-4699

Evgina Svetlana A., PhD Bio, program director³. SPIN-code: 6492-3974. ORCID: 0000-0002-4945-7269

Shustov Valery V., physician of clinical laboratory diagnostics², head of Clinical Laboratory of Yu. N. Kasatkin Clinic¹. SPIN-code: 7474-5516. ORCID: 0000-0002-9624-5883

Lambakhar Maria G., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 6833-8104. ORCID: 0009-0003-9534-2520

Dolgov Vladimir V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. ORCID: 0000-0003-1537-7444

Godkov Mikhail A., DM Sci (habil.), head of Scientific Dept of Laboratory Diagnostics², head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 4871-6150. ORCID: 0000-0001-9612-6705

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Association of Laboratory Specialists and Organizations «Federation of Laboratory Medicine (FLM), Moscow, Russia

Corresponding author: E-mail: kuznetsova@bk.ru

For citation: Roytman A.P., Kuznetsova T.E., Bugrov A.V., Evgina S.A., Shustov V.V., Lambakhar M.G., Dolgov V.V., Godkov M.A. The concept of reference intervals using the thyroid panel as an example. *Medical alphabet*. 2025; (22): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-8-13>

