



© CC BY Коллектив авторов, 2026
УДК 616-074/078-053 : 614.12
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-115-125>

Д. П. Пискунов^{1,2*}, А. А. Кокшаров³, А. С. Пушкин¹⁻³, Т. А. Ахмедов¹⁻³,
М. А. Городнова³, В. Л. Эмануэль^{1,3}

¹ Городская многопрофильная больница № 2

194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

КОРРЕКЦИЯ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Поступила в редакцию 29.01.2026 г.; принята к печати 04.03.2026 г.

Резюме

Введение. Использование универсальных референсных интервалов биохимических показателей без учета возраста может приводить к систематическим ошибкам интерпретации результатов у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно в условиях многопрофильного стационара.

Целью исследования явилась разработка возраст-зависимых референсных интервалов для ключевых биохимических показателей — креатинина, мочевины и общего белка у пациентов многопрофильного стационара.

Методы и материалы. Работа выполнена на базе клинично-диагностической лаборатории Городской многопрофильной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга с использованием ретроспективного анализа данных за 2024 г. В исследование включено более 5500 пациентов, разделенных на три возрастные группы: 35 – 59, 60 – 74 и 75 лет и старше. Определение аналитических показателей проводилось на анализаторе Abbott Architect с8000 стандартными методами. Для расчета референсных интервалов применялись усовершенствованный метод Хоффманна, Kosmic-модель с учетом ковариат.

Результаты. Полученные интервалы показали значимое смещение границ относительно референсов производителя, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. С возрастом выявлено повышение уровней креатинина и мочевины и снижение общего белка ($p < 0,01$ для всех показателей). Результаты подтверждают необходимость внедрения возрастнo-специфических референсных интервалов в лабораторную практику.

Заключение. Использование адаптированных значений позволит повысить точность интерпретации биохимических данных, снизить риск диагностических ошибок и обеспечить соответствие стандарту ISO 15189.

Ключевые слова: референсные интервалы, reflimR, возрастные особенности, креатинин, мочевина, общий белок, RStudio

Для цитирования: Пискунов Д. П., Кокшаров А. А., Пушкин А. С., Ахмедов Т. А., Городнова М. А., Эмануэль В. Л. Коррекция референсных интервалов биохимических показателей с учетом возрастных особенностей в условиях многопрофильного стационара. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2026;33(1):115 – 125. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-115-125>.

* **Автор для связи:** Дмитрий Павлович Пискунов, Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5. E-mail: dmi6141@gmail.com.

Dmitry P. Piskunov^{1, 2*}, Anton A. Koksharov³, Aleksandr S. Pushkin¹⁻³,
Timur A. Ahmedov¹⁻³, Marina A. Gorodnova³, Vladimir L. Emanuel^{1, 3}

¹ City Multidisciplinary Hospital № 2

5, Uchebny per., Saint Petersburg, Russia, 194354

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

3, Dynamo pr., Saint Petersburg, Russia, 197110

³ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

CORRECTION OF BIOCHEMICAL REFERENCE INTERVALS TAKING INTO ACCOUNT AGE CHARACTERISTICS IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Received 29.01.2026; accepted 04.03.2026

Summary

Introduction. The use of universal reference intervals for biochemical parameters without considering age may lead to systematic errors in the interpretation of laboratory results in elderly and senile patients, especially in the setting of a multidisciplinary hospital.

The objective of this study was to develop age-specific reference intervals for key biochemical parameters – creatinine, urea, and total protein – in patients of a multidisciplinary hospital.

Methods and materials. The research was conducted at the Clinical Diagnostic Laboratory of the City Multidisciplinary Hospital № 2 in St. Petersburg using retrospective data from 2024. More than 5,500 patients were included and divided into three age groups: 35 – 59, 60 – 74, and 75 years and older. Analytical measurements were performed on the Abbott Architect c8000 analyzer using standard methods. Reference intervals were calculated using the improved Hoffmann method, and the Kosmic model with covariate adjustment.

Results. The obtained intervals demonstrated a significant shift of boundaries compared with the manufacturer's reference ranges, especially in elderly and senile patients. With increasing age, creatinine and urea levels increased, while total protein values decreased ($p < 0.01$ for all parameters). These results confirm the necessity of revising and implementing age-specific reference intervals in clinical laboratory practice.

Conclusion: The use of locally adapted reference values will improve the accuracy of biochemical data interpretation, reduce diagnostic errors, and ensure compliance with ISO 15189 requirements.

Keywords: reference intervals, reflimR, age-related features, creatinine, urea, total protein, RStudio

For citation: Piskunov D. P., Koksharov A. A., Pushkin A. S., Ahmedov T. A., Gorodnova M. A., Emanuel V. L. Correction of biochemical reference intervals taking into account age characteristics in a multidisciplinary hospital. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2026;33(1):115–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-115-125>.

* **Corresponding author:** Dmitry P. Piskunov, City Multidisciplinary Hospital № 2, 5, Uchebny per., Saint Petersburg, Russia, 194354. E-mail: dmi6141@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Референсные интервалы являются фундаментальным инструментом в лабораторной медицине, позволяя клиницистам корректно интерпретировать результаты анализов и принимать обоснованные диагностические и терапевтические решения [1]. Они представляют собой диапазон значений лабораторных показателей, характерных для здоровой популяции, и служат основой для выявления патологических изменений [1]. Правильное установление и использование референсных интервалов имеет решающее значение для повышения качества медицинской помощи и безопасности пациентов [2].

Согласно международному стандарту ISO 15189, медицинские лаборатории обязаны регулярно пересматривать и верифицировать используемые референсные интервалы в соответствии с актуальными данными об обследуемой популяции, методах анализа и оборудовании [3]. Учет региональных и популяционных особенностей, таких как возраст, пол, этническая принадлежность и образ жизни, позволяет обеспечить высокую точность и клиническую значимость результатов [4].

Возраст является одним из ключевых факторов, влияющих на физиологические параметры и биохимические показатели организма [5]. Функции органов и систем, метаболизм белков и других веществ изменяются на протяжении жизни человека, что отражается на уровнях различных аналитов в крови [6]. Поэтому разработка специфических референсных интервалов для различных возрастных групп является необходимым условием для корректной интерпретации результатов лабораторных исследований.

Одним из ключевых биохимических показателей организма человека является общий белок периферической крови, уровень которого зависит от возраста и отражает как синтетическую функцию печени, так и общее состояние белкового обмена. У новорожденных и детей раннего возраста значения общего белка, как правило, ниже по сравнению со взрослыми, что связано с особенностями обмена и незрелостью функциональных систем организма. В пожилом возрасте также может отмечаться снижение уровня белка вследствие возрастных изменений печени, сопутствующих заболеваний и недостаточного питания [7].

Мочевина является продуктом белкового обмена и маркером выделительной функции почек. Ее концентрация в крови варьирует в зависимости от возраста: у детей показатели ниже, что связано с относительно меньшей интенсивностью катаболизма белков, тогда как у лиц пожилого возраста концентрация мочевины может повышаться в силу снижения клубочковой фильтрации и возрастных изменений почечной функции [8]. Таким образом, использование универсальных референсных интервалов для этого показателя может привести к диагностическим ошибкам.

Наибольшее внимание специалистов всех клинических дисциплин сосредоточено на референсных значениях концентрации креатинина в крови, поскольку эта величина повсеместно используется для расчета скорости клубочковой фильтрации — основной маркер хронической болезни почек (ХБП). Наличие этого надпочечного синдрома тесно связано с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Глобальный уровень смертности от ХБП среди лиц всех возрастов увеличился на 53 % в период с 1990 по 2022 г., и ее распространенность составляет около 11 % [9].

Креатинин является конечным продуктом метаболических процессов, обеспечивающих функционирование мышечной ткани. Концентрация креатинина в крови отражает баланс скорости его образования и скорости его элиминации из организма с мочой. Интенсивность образования креатинина определяется объемом мышечной массы и интенсивностью ее функционирования, поэтому имеет гендерные, возрастные и расовые отличия, а также несколько зависит от характера питания, т. е. потребления эндогенного креатинина, получаемого с пищей с мясными продуктами.

У новорожденных его уровень может быть относительно высоким в первые дни жизни, что связано с переходом от материнского к самостоятельному метаболизму [10]. В детском возрасте концентрация креатинина остается низкой, постепенно увеличиваясь по мере роста мышечной массы. У пожилых пациентов наблюдается обратная ситуация: уровень креатинина может оставаться в пределах «нормы» при сниженной функции почек, что связано с уменьшением мышечной массы, и в этих случаях требуется пересмотр референсных интервалов с учетом возраста и пола [11].

Несмотря на понятные физиологические и патогенетические процессы, влияющие на динамику концентраций указанных аналитов в течение жизни человека, в ряде случаев это не влияет на коррекцию общепопуляционных референсных интервалов. Чаще всего клинико-диагностические лаборатории ограничиваются обособленными референсными интервалами для педиатрии, не выделяя в отдельные группы средний, пожилой и старческий возраст, предоставляя для них общий интервал [12].

Методы установления референсных интервалов делятся на прямые и непрямые в зависимости от способа сбора данных [13]. В случае прямого метода осуществляется целенаправленный подбор и набор референтных участников для проведения анализа. В отличие от этого, непрямой метод основывается на использовании уже существующих данных, накопленных в медицинских или лабораторных информационных системах. В текущих рекомендациях CLSI предпочтительным способом установления референсных интервалов является прямой метод [14]. Однако непрямой метод также используется, несмотря на некоторые недостатки этого метода: ограниченная информация о референтной группе, необходимость статистического исключения нездоровых участников, а также недостаточный контроль на преаналитической и аналитической стадиях. Специалисты комитета IFCC допускают применение непрямого метода в ситуациях, когда сложно набрать достаточное количество здоровых участников для прямого исследования, например, при установлении референсных интервалов для детской, пожилой или беременной популяции [15]. К преимуществам непрямого метода можно отнести сокращение затрат, связанных с подбором и анализом биоматериалов от референтных лиц; использование данных, непосредственно отражающих характеристики обслуживаемой популяции; а также получение результатов в условиях, близких к рутинной практике лаборатории, как на преаналитическом, так и на аналитическом этапах. Таким образом, выбор между прямым и непрямым методами определения референсных интервалов зависит от специфики исследуемой группы и доступных ресурсов, при этом непрямой подход может быть эффективным решением в условиях ограниченных возможностей для проведения прямых исследований. Специалисты комитета по референтным интервалам и пределам принятия решений (C-RIDL (IFCC)) считают, что косвенные методы весьма ценны как в качестве самостоятельных инструментов, так и в качестве дополнения к другим подходам, и что лаборатории следует поощрять к использованию этих методов и дальнейшей разработке инструментов для применения в этой области [15].

Современные требования к качеству лабораторной диагностики обуславливают необходимость регулярного обновления и валидации референсных интервалов для таких ключевых показателей, как общий белок, креатинин и мочевина [16]. Это позволит повысить точность диагностики, эффективность лечения и мониторинга различных заболеваний, а также обеспечить соответствие лабораторных процессов стандарту ISO 15189 [3].

Цель исследования — разработать и обосновать возраст-зависимые референсные интервалы биохимических показателей у пациентов многопрофильного стационара с использованием актуальных статистических методов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проведено на базе клинико-диагностической лаборатории Городской многопрофильной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты пациентов, обращавшихся в приемное отделение офтальмологии за период с 01.01.2024 г. по 31.12.2024 г. В соответствии с методами пациенты, данные которых включены в исследование, были отобраны случайным образом, без учета клинических характеристик и анамнеза.

Исследуемые анализы были определены на автоматическом биохимическом анализаторе Abbott Architect с8000. Используются следующие методы определения: креатинин — пикратный метод, измерение оптической плотности при длине волны 500 нм; общий белок — биуретовый метод, измерение оптической плотности при длине волны 660 нм; мочевины — уреазный метод, измерение оптической плотности при длине волны 340 нм.

Для устранения выбросов данных перед расчетами применялся критерий Шовене. Перед расчетом референсных интервалов распределение каждого анализа анализировали визуально (гистограммы, Q-Q графики) и с использованием коэффициента асимметрии Боули. Для мочевины (во всех группах) отмечалась выраженная правосторонняя асимметрия и нелинейность Q-Q графика, поэтому для расчетов методом Хоффмана была проведена логарифмическая трансформация, обеспечившая приближение распределения к нормальному, с последующим обратным преобразованием. Оценка референсных интервалов осуществлялась с помощью усовершенствованного метода Хоффмана, метода Kosmic. Метод Хоффмана, в усовершенствованной модификации, был выбран ввиду его устойчивости к отклонениям распределения от нормального и способности корректно оценивать границы референсных интервалов при наличии смещенных или асимметричных данных. Метод Kosmic был включен в анализ благодаря его способности учитывать влияние ковариат (возраст, пол) на распределение лабораторных показателей. В отличие от классических методов, Kosmic использует подход статистического моделирования и позволяет получать более гибкие и адаптивные референсные интервалы.

Статистическая обработка проводилась с использованием RStudio на языке программирования R, Microsoft Excel 2024, Bellview, SPSS Statistics 20, онлайн-версии ПО для Kosmic.

Для сравнения возрастных групп применялся критерий Манна — Уитни как метод статистической обработки для непараметрических данных в несвязанных группах.

Квантильная регрессия (пакет quantreg для R) использовалась для оценки зависимости 2,5-го, 50-го и 97,5-го перцентилей уровней аналитов от возраста. Стандартные ошибки и 95 % доверитель-

ные интервалы коэффициентов были получены методом бутстрепа (percentile bootstrap, $R=2000$).

Для достижения цели исследования были сформированы 3 группы согласно возрасту пациентов: группа 1 — пациенты в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст II половина); группа 2 — пациенты в возрасте от 60 до 74 лет (пожилой возраст), группа 3 — пациенты старше 75 лет (старческий возраст).

Выборка для расчета РИ для креатинина включала 5606 пациентов, 2519 мужчин и 3087 женщин; средний возраст выборки составил 64,7 года (95 % ДИ: 64,1 — 65,3). Группа 1 включала 670 мужчин, 451 женщин; группа 2 — 1098 мужчин, 1241 женщину, группа 3 — 751 мужчину, 1395 женщин.

Выборка для расчета РИ для мочевины включала 5594 пациента, 2503 мужчин и 3091 женщину; средний возраст выборки составил 67,1 год (95 % ДИ: 66,7 — 67,5). Группа 1 включала 1132 пациента, группа 2 — 2330 пациентов, группа 3 — 2132 пациента.

Выборка для расчета РИ для общего белка включала 5702 пациента, 2544 мужчин и 3158 женщин; средний возраст выборки составил 67,1 год (95 % ДИ: 66,7 — 67,5). Группа 1 включала 1157 пациента, группа 2 — 2389 пациентов, группа 3 — 2156 пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обработки данных и проведенных расчетов были получены новые референсные интервалы для каждого анализа.

Креатинин. Полученные референсные интервалы по креатинину увеличиваются с возрастом, особенно у мужчин. У женщин рост менее выражен. Для большинства популяционных групп диапазон от производителя и диапазоны, полученные методами Hoffmann, reflimR и Kosmic, согласуются. Исключение — мужчины 75+: здесь reflimR (56 — 135) и Kosmic (56 — 133) дают заметно более высокий верхний предел по сравнению с производителем (62 — 115) и методом Хоффмана (63 — 97), что может отражать возрастное снижение функции почек и высокую межиндивидуальную вариабельность (табл. 1).

Мочевина. Полученные референсные интервалы мочевины значительно увеличиваются с возрастом. Наблюдается рост нижней и выраженное повышение верхней границы. Рост наблюдается у обоих полов, но особенно выражен у мужчин и женщин старше 75 лет. В отличие от РИ производителя, РИ, полученные методами Hoffmann, reflimR и Kosmic, показывают существенное расширение интервалов с возрастом. Между методами есть некоторые расхождения в абсолютных значениях, однако их тренд одинаковый (табл. 2).

Общий белок. Полученные референсные интервалы общего белка показывают тенденцию снижения уровней с возрастом, однако менее

Таблица 1

Сравнение референсных интервалов креатинина

Table 1

Comparison of creatinine reference intervals

Метод/Возраст	Мужчины			Женщины		
	35–59	60–74	75 и старше	35–59	60–74	75 и старше
Производитель	53–115	62–115	62–115	44–97	44–106	44–106
Хоффманн	59–92	61–92	63–97	53–76	53–81	54–87
reflimR (+95 % ДИ)	57–92 [55,2–60,3] – [88,5–93,6]	60–95 [58,6– 61,7] – [92,0 – 97,5]	56–135 [53,7–60,5] – [125,2–141,3]	52–75 [50,8–55,1] – [72,6–76,9]	53–78 [52,2–54,8] – [76,6–79,2]	55–87 [53,5–56,0] – [84,5–88,4]
Kosmic	58–100	60–91	56–133	54–75	54–80	55–85

Таблица 2

Сравнение референсных интервалов мочевины

Table 2

Comparison of urea reference intervals

Метод\Возраст	Мужчины			Женщины		
	35–59	60–74	75 и старше	35–59	60–74	75 и старше
Производитель	2,1–7,1	2,9–8,2	2,9–8,2	2,1–7,1	2,9–8,2	2,9–8,2
Хоффманн	2,4–7,7	3,3–9,3	4,0–11,3	2,6–7,6	3,1–9,4	3,6–11,4
reflimR (+95 % ДИ)	2,9–7,1 [2,67–3,30] – [6,78–7,41]	3,5–8,7 [3,36–3,72] – [8,19–9,07]	3,85–11,7 [3,63–4,23] – [10,63–12,40]	2,8–7,3 [2,61–3,11] – [6,51–7,78]	3,3–8,6 [3,19–3,52] – [8,10–8,95]	3,6–11,4 [3,47–3,88] – [10,68–11,94]
Kosmic	2,7–7,5	3,9–7,0	3,5–9,0	2,8–6,8	3,3–8,5	4,0–10,0

Таблица 3

Сравнение референсных интервалов общего белка

Table 3

Comparison of total protein reference intervals

Метод	Возраст		
	35–59	60–74	75 и старше
Производитель	64–83	62–81	62–81
Хоффманн	68–84	66–83	65–82
reflimR (+95 % ДИ)	68–84 [67,5–69,2] – [83,0–84,7]	66–83 [65,9–67,2] – [82,6–83,8]	65–82 [64,5–65,8] – [81,6–82,9]
Kosmic	69–84	68–80	66–80

выраженную, чем у других аналитов. Диапазон от производителя и диапазоны, полученные методами Hoffmann, refflimR и Kosmic, очень близки между собой во всех половозрастных группах (табл. 3).

При сравнении выборок с повышением возраста наблюдается снижение значений у общего белка и повышение значений у мочевины и креатинина. При попарном сравнении возрастных групп для всех показателей наблюдается статистически значимое отличие в полученных значениях (асимптотическая значимость <0,01) (табл. 4).

Для оценки вклада возраста в варибельность результатов аналитов использовалась квантильная регрессия.

Креатинин. Для мужчин медиана и верхний (97,5-й) перцентиль уровня креатинина достоверно увеличиваются с возрастом, тогда как нижний (2,5-й) перцентиль не демонстрирует статистически значимой динамики. Для женщин все три исследованных перцентилей (2,5-й, 50-й и 97,5-й) достоверно увеличиваются с возрастом.

Мочевина. Анализ показал статистически значимое увеличение уровня мочевины с возрастом у мужчин и женщин во всех исследованных перцентилей (2,5-й, 50-й и 97,5-й).

Как в случае креатинина, так и мочевины, наиболее выраженный возрастной эффект наблюдается в области высоких значений показателя.

Таблица 4

Сравнение медиан результатов анализов внутри возрастных групп

Table 4

Comparison of median analyte results within age groups

Группа	Возраст		
	35–59 (группа 1)	60–74 (группа 2)	75+ (группа 3)
<i>Общий белок</i>			
Me (Q1; Q3)	76,3 (73,2; 79,0)	74,8 (72,0; 77,9)	73,7 (70,7; 76,9)
Асимптотическая значимость	Группа 1/Группа 2	Группа 2/Группа 3	Группа 1/Группа 3
	<0,01	<0,01	< 0,01
<i>Мочевина (мужчины)</i>			
Me (Q1; Q3)	5,1 (4,1; 6,0)	5,5 (4,7; 6,7)	6,7 (5,6; 8,1)
Асимптотическая значимость	Группа 1/Группа 2	Группа 2/Группа 3	Группа 1/Группа 3
	<0,01	<0,01	< 0,01
<i>Мочевина (женщины)</i>			
Me (Q1; Q3)	4,45 (3,7; 5,4)	5,4 (4,5; 6,5)	6,4 (5,3; 7,8)
Асимптотическая значимость	Группа 1/Группа 2	Группа 2/Группа 3	Группа 1/Группа 3
	<0,01	<0,01	< 0,01
<i>Креатинин (мужчины)</i>			
Me (Q1; Q3)	77,0 (70,0; 85,0)	78,0 (71,0; 90,0)	87,0 (74,0; 102,5)
Асимптотическая значимость	Группа 1/Группа 2	Группа 2/Группа 3	Группа 1/Группа 3
	<0,01	<0,01	< 0,01
<i>Креатинин (женщины)</i>			
Me (Q1; Q3)	64,0 (60,0; 68,0)	67,0 (62,0; 73,0)	71,0 (64,0; 80,5)
Асимптотическая значимость	Группа 1/Группа 2	Группа 2/Группа 3	Группа 1/Группа 3

Общий белок. Уровень общего белка статистически значимо снижается с возрастом во всех перцентилях распределения, при более выраженном снижении нижнего (2,5-й) перцентиля.

Результаты квантильной регрессии приведены в табл. 5.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают необходимость пересмотра и адаптации референсных интервалов биохимических показателей с учетом возрастных особенностей обследуемой популяции. Сравнение рассчитанных значений с интервалами, предложенными производителем, показало значимые расхождения, особенно в старших возрастных группах.

Для креатинина установлено смещение верхней границы референсного интервала у мужчин и женщин, что согласуется с литературными данными о возрастных изменениях функции почек и различиях, связанных с полом. Патогенетически это объясняется несколькими факторами. Уровень креатинина напрямую зависит от мышечной массы и интенсивности метаболизма креатинфосфата. У мужчин, обладающих большей мышечной массой, образование креатинина выше, что отражается на более высоких значениях по сравнению

с женщинами. Также выведение креатинина определяется скоростью клубочковой фильтрации, которая с возрастом снижается вследствие уменьшения числа функционирующих нефронов, склеротических изменений в клубочках и нарушения внутрипочечной гемодинамики. Это приводит к накоплению креатинина в крови и смещению верхних границ референсных интервалов. В то же время у пожилых пациентов выраженная саркопения снижает продукцию креатинина, что может маскировать истинное ухудшение почечной функции, формируя так называемое «ложное нормальное» значение. Дополнительное значение имеют половые гормоны: у женщин в постменопаузе снижение уровня эстрогенов способствует ускоренной утрате мышечной массы, тогда как у мужчин более длительное сохранение андрогенной стимуляции мышечной ткани поддерживает относительно высокие значения креатинина.

Поэтапная трансформация здравоохранения к принципам «Медицины 5П», основанном на профилактике заболеваний, предусматривает и углубление представления о референсных интервалах homo sapiens к динамике индивидуальных значений на протяжении всей жизни. Поэтому особенно

Таблица 5

Результаты квантильной регрессии

Table 5

Quantile regression results

<i>Креатинин (мужчины)</i>			
τ	Оценка наклона, единиц/год	95 % ДИ	p-value
0,025	0,077	0,00 – 0,158	0,083
0,50	0,224	0,177 – 0,261	< 0,001
0,975	0,633	0,453 – 0,929	< 0,001
<i>Креатинин (женщины)</i>			
τ	Оценка наклона, единиц/год	95 % ДИ	p-value
0,025	0,067	0,025 – 0,111	< 0,001
0,50	0,172	0,154 – 0,192	< 0,001
0,975	0,941	0,562 – 1,000	< 0,001
<i>Мочевина (мужчины)</i>			
τ	Оценка наклона, единиц/год	95 % ДИ	p-value
0,025	0,044	0,033 – 0,055	< 0,001
0,50	0,042	0,036 – 0,046	< 0,001
0,975	0,090	0,069 – 0,108	< 0,001
<i>Мочевина (женщины)</i>			
τ	Оценка наклона, единиц/год	95 % ДИ	p-value
0,025	0,033	0,026 – 0,040	< 0,001
0,50	0,052	0,048 – 0,056	< 0,001
0,975	0,092	0,070 – 0,108	< 0,001
<i>Общий белок</i>			
τ	Оценка наклона, единиц/год	95 % ДИ	p-value
0,025	– 0,068	– 0,08 – – 0,05	< 0,001
0,50	– 0,061	– 0,070 – – 0,054	< 0,001
0,975	– 0,053	– 0,079 – – 0,022	< 0,001

актуальным является методический подход к определению скорости клубочковой фильтрации у детей [17].

В отношении мочевины выявлена выраженная тенденция к повышению ее уровней с возрастом. Особенно заметно это в группе старше 75 лет, где нижние и верхние границы интервалов оказались выше по сравнению с производителем. Указанные изменения согласуются с известными физиологическими процессами, такими как снижение скорости клубочковой фильтрации и возрастные метаболические перестройки [18]. Повышение концентрации мочевины обусловлено несколькими взаимосвязанными механизмами. С возрастом уменьшается количество функционирующих нефронов, нарастает склероз почечной паренхимы и снижается эффективная скорость клубочковой фильтрации и наблюдаются изменения внутрипочечной гемодинамики, что приводит к замедленному выведению мочевины [19] и продуктов

азотистого обмена. Существенную роль играет и характер питания: снижение калорийности и вариабельность потребления белка могут формировать нестабильность показателей, но при высоком белковом рационе возрастает нагрузка на почки и концентрация мочевины в крови. Также отмечается влияние сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, эндокринные нарушения), которые усугубляют возрастное снижение экскреторной функции почек.

Анализ общего белка показал менее выраженные отклонения от интервалов производителя реактивов, однако выявлена устойчивая тенденция к снижению медианных значений с возрастом. Эти результаты соотносятся с данными [20], где продемонстрировано снижение уровней общего белка у лиц старше 65 лет. Потери общего белка с возрастом обусловлены многофакторными механизмами, как правило, коморбидных пациентов,

связанными с физиологическими изменениями и хроническими состояниями у пожилых людей. Ключевым фактором является снижение синтетической функции печени, обусловленное возрастными структурными и функциональными изменениями этого органа. С возрастом наблюдается уменьшение массы печени, снижение количества гепатоцитов и ухудшение регенеративных способностей, что приводит к снижению продукции основных сывороточных белков, таких как альбумин и глобулины. Хронические воспалительные процессы, часто встречающиеся у пожилых пациентов, также способствуют изменению метаболизма белков и усилению катаболических процессов [21]. Патологические состояния, такие как хронические заболевания печени, почек или желудочно-кишечного тракта, усугубляют снижение уровня общего белка, поскольку они нарушают как синтез, так и всасывание белковых компонентов. Кроме того, у пожилых людей может наблюдаться ухудшение пищеварительной функции и недостаточное поступление белка с пищей, что дополнительно способствует гипопроteinемии. Таким образом, снижение уровня общего белка у лиц пожилого возраста является результатом комплексного воздействия возрастных изменений на печень, метаболизм белков и состояние питания. Эти факторы взаимосвязаны и усиливают друг друга, приводя к стабильному снижению концентрации сывороточных белков с возрастом.

Статистически значимые различия между возрастными группами для всех трех показателей подтверждают клиническую обоснованность выделения возрастных интервалов. Полученные данные согласуются с современными рекомендациями по пересмотру референсных интервалов в соответствии с требованиями стандарта ISO 15189 и подчеркивают необходимость внедрения локально адаптированных значений в практику многопрофильных стационаров.

Современные инструменты для непрямого определения РИ отличаются удобством и простотой использования. Язык программирования R позволяет подбирать и использовать готовые специализированные пакеты, комбинировать их в соответствии с задачами исследования, а также предоставляет развитые средства визуализации данных и результатов. Кроме того, большинство специализированных пакетов имеют детально расписанную документацию, включающую описание каждого этапа анализа и дополнительных возможностей. Это значительно упрощает практическое применение R, снижает порог «входа» и позволяет быстрее осваивать необходимые инструменты, сохраняя качество статистического анализа.

Такие алгоритмы, как *kosmic* и *reflimR*, выполняют все необходимые этапы вычисления РИ (включая проверку распределения, автоматическую трансформацию данных, исключение выбросов,

выделение условно здоровой популяции, построение графиков и расчет итоговых границ интервалов), что существенно снижает влияние человеческого фактора и повышает объективность анализа.

Пакет *reflimR* также автоматически вычисляет доверительные интервалы, что облегчает интерпретацию результатов и повышает статистическую надежность выводов.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует важность возрастной адаптации референсных интервалов для ключевых биохимических показателей. Применение обновленных значений позволит повысить точность интерпретации лабораторных данных, снизить риск диагностических ошибок и улучшить клиническую значимость результатов лабораторной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что использование универсальных референсных интервалов для креатинина, мочевины и общего белка не отражает реальной клинической картины у пациентов разных возрастных групп. Установленные различия подтверждают необходимость регулярного пересмотра интервалов с учетом пола, возраста и региональных особенностей обследуемой популяции. Анализ данных продемонстрировал, что с возрастом у пациентов происходит повышение уровней креатинина и мочевины и снижение общего белка, что согласуется с известными физиологическими изменениями функций почек и печени. Наиболее надежные результаты в нашем исследовании показали методы Хоффманна и *Kosmic*, обеспечившие согласованность с референсами производителя и клиническую применимость полученных значений. Полученные результаты подчеркивают важность внедрения локально адаптированных возраст- и пола-специфических референсных интервалов в практику многопрофильных стационаров. Это позволит повысить точность интерпретации лабораторных данных, снизить риск диагностических ошибок и обеспечить соответствие современным требованиям стандарта ISO 15189, что в конечном итоге способствует повышению качества медицинской помощи.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Вклад авторов

Пискунов Д. П. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Кокшаров А. А. — получение данных для анализа, статистическая обработка; Пушкин А. С. — концепция и дизайн исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Ахмедов Т. А. — проверка критически важного содержания, редактирование; Городнова М. А. — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания; Эмануэль В. Л. — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации

Author contributions

Piskunov D. P. — analysis and interpretation of the data, writing the text of the manuscript; Koksharov A. A. — obtaining the data for analysis, statistical processing; Pushkin A. S. — concept and design of the research, processing, analysis and interpretation of the data, writing the text of the manuscript; Akhmedov T. A. — verification of critical content, editing; Gorodnova M. A. — concept and design of the research, verification of critical content; Emanuel V. L. — concept and design of the research, verification of critical content, editing, approval of the manuscript for publication

ЛИТЕРАТУРА

1. Doyle K., Bunch D. R. Reference intervals: past, present, and future // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2023. – Vol. 60, № 6. – P. 466–482. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2196746>.
2. Ha M., Suh Y. D., Ahmed S. et al. Serum biochemical reference interval determination in wild Siberian weasel (*Mustela sibirica*) // *Veterinari medicina*. – 2023. – Vol. 68, № 3. – P. 122–128. <https://doi.org/10.17221/102/2022-VETMED>.
3. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119946> (дата обращения: 02.04.2026).
4. Airhihenbuwa C. O., Tseng T. S., Sutton V. D., Price L. Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings // *Preventing chronic disease*. – 2021. – Vol. 18. – P. E33. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210055>.
5. Sikaris K. A. Physiology and its importance for reference intervals. *The Clinical biochemist* // *Reviews*. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 3–14.
6. Li Z., Zhang Z., Ren Y. et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 165–187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>.
7. Harris S., DePalma J., Barkoukis H. Protein and Aging: Practicalities and Practice // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17, № 15. – P. 2461. <https://doi.org/10.3390/nu17152461>.
8. Weinstein J. R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes // *Advances in chronic kidney disease*. – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 302–307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>.
9. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Национальная Ассоциация нефрологов. 2024.

URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 02.04.2026).

10. Nada A., Bonachea E. M., Askenazi D. J. Acute kidney injury in the fetus and neonate // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001>.
11. Cala A., Ahmed M. S., Menon V. B. et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 348–354. <https://doi.org/10.2215/CJN.02870707>.
12. Багров А. П., Бала А. М., Баранов В. В. *Helixbook. Справочник по медицинским лабораторным исследованиям*. – М. : Практическая медицина, 2016. – 1320 с.
13. Евгина С. А., Савельев Л. И. Современные теория и практика референтных интервалов // *Лабораторная служба*. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 36–44. <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>.
14. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI; 2010.
15. Jones G., Haeckel R., Loh T. et al. Indirect methods for reference interval determination — review and recommendations // *CCLM*. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 20–29. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0073>.
16. Ma S., Yu J., Qin X., Liu J. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2023. – Vol. 60, № 6. – P. 427–441. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2195496>.
17. Аверьянов С. Н., Амчеславский В. Г., Багаев В. Г., Тепаев Р. Ф. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы // *Педиатрическая фармакология*. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 218–223. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1901>.
18. Musch W., Verfaillie L., Decaux G. Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 1, № 5. – P. 909–914. <https://doi.org/10.2215/CJN.00320106>.
19. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Ленинград: Наука. – 1974. – 59 с.
20. Tian C. R., Qian L., Shen X. Z. et al. Distribution of serum total protein in elderly Chinese // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e101242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101242>.
21. Antuña E., Cachán-Vega C., Bermejo-Millo J. C. et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 15039. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>.

REFERENCES

1. Doyle K., Bunch D. R. Reference intervals: past, present, and future // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2023;60(6):466–482. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2196746>.
2. Ha M., Suh Y. D., Ahmed S. et al. Serum biochemical reference interval determination in wild Siberian weasel (*Mustela sibirica*) // *Veterinari medicina*. 2023;68(3):122–128. <https://doi.org/10.17221/102/2022-VETMED>.
3. National standard of the Russian Federation GOST R ISO 15189-2015 «Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence». (In Russ.). URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119946> (accessed: 02.04.2026).

4. Airhihenbuwa C. O., Tseng T. S., Sutton V. D., Price L. Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings // *Preventing chronic disease*. 2021;18:E33. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210055>.
5. Sikaris K. A. Physiology and its importance for reference intervals. *The Clinical biochemist // Reviews*. 2014;35(1):3–14.
6. Li Z., Zhang Z., Ren Y. et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. 2021;22(2):165–187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>.
7. Harris S., DePalma J., Barkoukis H. Protein and Aging: Practicalities and Practice // *Nutrients*. 2025;17(15):2461. <https://doi.org/10.3390/nu17152461>.
8. Weinstein J. R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes // *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(4):302–307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>.
9. National Association of Nephrologists. Chronic kidney disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.) URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 02.04.2026).
10. Nada A., Bonachea E. M., Askenazi D. J. Acute kidney injury in the fetus and neonate // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(2):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001>.
11. Cala A., Ahmed M. S., Menon V. B. et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(2):348–354. <https://doi.org/10.2215/CJN.02870707>.
12. Bagrov A. P., Bala A. M., Baranov V. V. *Helixbook. Handbook of medical laboratory research*. Moscow: Practical Medicine, 2016. 1320 p. (In Russ.).
13. Evgina S. A., Saveliev L. I. Current theory and practice of reference interval36 // *Laboratory Service*. 2019;8(2):36–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>.
14. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline – third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI; 2010.
15. Jones G., Haeckel R., Loh T. et al. Indirect methods for reference interval determination — review and recommendations. *CCLM*. 2018;57(1):20–29. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0073>.
16. Ma S., Yu J., Qin X., Liu J. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2023;60(6):427–441. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2195496>.
17. Averyanov S. N., Amcheslavskiy V. G., Bagaev V. G., Tepaev R. F. Choosing the optimal method for measuring glomerular filtration rate in pediatric intensive unit // *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):218–223. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1901>.
18. Musch W., Verfaillie L., Decaux G. Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(5): 909–914. <https://doi.org/10.2215/CJN.00320106>.
19. Natochin Yu. V. *Physiology of the kidney: formulas and calculations*. Leningrad, Nauka, 1974, 59 p. (In Russ.).
20. Tian C. R., Qian L., Shen X. Z. et al. Distribution of serum total protein in elderly Chinese // *PLoS One*. 2014;9(6):e101242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101242>.
21. Antuña E., Cachán-Vega C., Bermejo-Millo J. C. et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):15039. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>.

Информация об авторах

Пискунов Дмитрий Павлович, кандидат биологических наук, зав. отделом биохимических исследований клинико-диагностической лаборатории, Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург, Россия), научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9752-2539; SPIN: 9496-8847; **Кокшаров Антон Андреевич**, ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0002-0809-397X; **Пушкин Александр Сергеевич**, доктор биологических наук, доцент, зав. отделом экстренных исследований клинико-диагностической лаборатории, врач клинической лабораторной диагностики, Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2875-9521, SPIN: 8934-2969; **Ахмедов Тимур Артыкович**, доктор биологических наук, доцент, зав. КДЛ, Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3105-4322, SPIN: 5333-0721; **Городнова Марина Андреевна**, руководитель Центра Лабораторной Диагностики, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-9982-1420; **Эмануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач КДЛ, Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2079-0439.

Information about authors

Piskunov Dmitry P., Cand. of Sci. (Biol.), Head of Department of Biochemical Research of the Clinical and Diagnostic Laboratory, City Multidisciplinary Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), Research Fellow of the Laboratory of Age-related Clinical Pathology, **Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology** (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-

0002-9752-2539; SPIN: 9496-8847; **Koksharov Anton A.**, Resident of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0002-0809-397X; **Pushkin Aleksandr S.**, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Emergency Researches of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, City Multidisciplinary Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Laboratory of Age-related Clinical Pathology of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, **Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology** (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2875-9521, SPIN: 8934-2969; **Ahmedov Timur A.**, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, City Multidisciplinary Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, **Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology** (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3105-4322, SPIN: 5333-0721; **Gorodnova Marina A.**, Head of the Laboratory Diagnostics Center, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-9982-1420; **Emanuel Vladimir L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, City Multidisciplinary Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2079-0439.