



Pediaatrilised referentsväärтused. Probleemid ja väljakutsed.

Sirje Leedo
Ühendlabor

19.05.2022



Giotto
Madonna and Child
(~ 1300 a.)

„homunculus“ – „väike inimene“



Raphael
Tempi Madonna
(1508 a.)

Laps ei ole väike täiskasvanu

- Lapsea arengulised etapid
 - vastsündinud (kuni 4 n)
 - imikuperiood (4 n – 2 a.)
 - lapseiga (2 a. – puberteet)
 - noorukiiga (puberteet – 18.a)



Kasvu- ja arengujärkuldel ei ole selget piiri.

- Biomarkerite dünaamilised muutused esinevad paralleelselt lapse normaalsete kasvu ja arenguga. Laste RI-d peavad neid muutusi kajastama sünnist kuni noorukieani.
- Biomarkerite kontsentratsioonid ei muudu vanusega järsult, vaid pidevalt kogu lapse kasvu ja arengu välitel.
pediaatrilised RI – vanus ei ole pidev muutuja, vaid jaotatud limiteeritud vanuselistesse rühmadesse

Laste laborivastuste tulemuste tõlgendamist mõjutavad faktorid

- enneaegsus
 - RI-d antakse vastavalt kalendaarsele vanusele
 - laboril puudub info korrigeeritud vanuse kohta
 - gestatsiooni- või korrigeeritud vanusele tehtud RI uuringuid väga vähe
- pubertaalne vanus (Tanneri skaala)
 - laboril puudub kliiniline teave Tanner skaala kohta

Kasutada RI, mille puhul on arvestatud laste pubertaalset vanust

- suurenenud KMI mõju
 - maksaensüümid, lipidid, kusihape, raud

(V.Higgins et al, Marked Influence of Adiposity on Laboratory Biomarkers in a Healthy Cohort of Children and Adolescents, J Clin Endocrinol Metab, April 2020)

kilpnäärmefunktsiooni markerid, luumarkerid, D-vit, PTH

(New Reference Intervals for Endocrinological Biomarkers in Pediatric Patients: What Can We Learn from the LIFE Child Study? J.Kratzsch et al. LaboratoriumsMedizin 45, no. 6 , Nov 2021)

Kasutada RI, mis on välja töötatud normaalkaalulistel lastel

Laste referentsväärustuse allikad

- tootjapoolsed meetodipõhised RI-d
- sama või võrreldava metoodikaga teise labori RI-de kasutamine
- publitseeritud uuringud

Probleemid:

- meetodlehel viidatud sageli suhteliselt vanadele/vanema tehnoloogiaga tehtud uuringutele
- alati ei ole teada teise labori aparatuur ega nende RI allikad
- publitseeritud uuringud:
 - ✓ väikesed tervete laste rühmad (ei vasta min.standardnõudele n=120)
 - ✓ laiad vanusejaotused (ei arvesta füsioloogiliste muutustega vanuserühma sees)
 - ✓ ei ole arvestatud pubertaalset vanust, KMI
 - ✓ tehtud haiglapatsientide baasil (nn. „kaevandatud uuringud“ infosüsteemidest)
- ei saa kasutada suuremate kohordiuuringutega saadud RI aparatuuri erinevuse tõttu
- piiratud RI saadavus vastsündinutele ja <1a lastele

Suuremad pediaatriliste RI uuringud

NHANES 1999 - 2004	USA	Lapsed ja täiskasvanud	lipiidid, vitamiinid, põletikumarkerid Immunoloogia hematoloogilised markerid	Coulter S-Plus
CHILDX 2002 , 2011	USA, Utah	0,5 – 17 a.	koagulatsiooni testid Ensüümid, hormoonid, vitamiinid, luumarkerid,	Stago STA-R Roche Modular P
KIGGS 2003 - 2006	Saksamaa	0 – 18 a.	Immunoloogia kilpnäärmehormoonid, lipiidid jt. hematoloogilised markerid, (43 markerit)	Hitachi 917 Elecsys E2010 CellDyn 3500
LOOK 2005 - 2009	Austraalia	8, 10, 12 a.	Kardiaalsed markerid (NTproBNP) Kliiniline keemia (37 markerit)	Roche e411 Abbot Arhitect ci8200
COPENHAGEN 2006 - 2008	Taani	5 – 20 a.	Kliiniline keemia (21 markerit)	Roche Modular
AACB 2013 - 2014	Austraalia ja Uus-Meremaa	Kõik vanusegrupid	Kliiniline keemia (34 markerit)	Erinevad analüsaatorid
PEDREF 2008 - 2016	Saksamaa	0 – 18 a.	Kliiniline keemia (13 markerit) Hematoloogia (9 markerit)	Cobas Integra 800 Sysmex XE2100, Beckman Coulter
HAPPI Kids 2015-2021	Austraalia	0 – 18 a. Enneaegsed vastsündinud 32-36 GN	Hematoloogia, immunoloogia, kliin.keemia	Beckman Coulter Ortho Vitros 5600, Abbott Architect c8000, Roche Cobas c701, Siemens ADVIA 1800

Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals

<https://caliper.research.sickkids.ca/#/>



- Alates 2008. a. >12 000 osaleja (vastsündinud -18 a.), multietniline populatsioon
- Arvestatud on pubertaalset vanust ja KMI mõju
- > 200 testi ref.väärtused (kliiniline keemia, ensüümid, lipiidid, hormoonid, steroidid, vitamiinid, metaboolsete haiguste markerid, hematoloogilised analüüsides)
- kliinilise keemia, immuunanalüüside RI-d esialgselt Abbot Architect'iga, hiljem matemaatiselt üle kantud ja valideeritud erinevatele analüütilistele platvormidele
- lisanduvad RI-d kaasaegsetele analüsaatoritele
 - Sysmex XN, Alinity, Atellica jne.
 - patsiendilähedastele aparaatidele (Radiometer ABL90FLEX PLUS, Nova Biomedical StatStrip glükomeeter)
- Alates 2020 a. rasedate ja <1 aastaste laste uuring (Mother and Child Health Initiative)
- > 80 publikatsiooni
- Põhiliselt diskreetsed RI-d, pidevad RI-d hematoloogilistele markeritele, mõnedele immunoloogilistele markeritele

Leipzig Research Centre for Civilization Disease
LIFE Child Study alates 2010
<https://home.uni-leipzig.de/lifechild/publications/>



- suurim laste kohortuuring Euroopas: > 10 000 lapse ja nooruki, 2000 rasedat
- arvestatud on pubertaalset vanust ja KMI mõju
- kliinilise keemia analüüs Cobas 6000 või 8000 analüsaatoritel
- steroidhormoonid LC-MS/MS
- pidevad RI-d



LIFE Child Study

Pediatric Reference Data of Serum Lipids and Prevalence of Dyslipidemia: Results from a Population-Based Cohort in Germany. A. Dathan-Stumpf et al. Clinical Biochemistry 49, no. 10–11 (July 2016)

Reference Intervals for Iron-Related Blood Parameters: Results from a Population-Based Cohort Study(Life Child). K.Rieger et al. LaboratoriumsMedizin 40, no. 1 (2016)

New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. S.Bussler et al. Hepatology, Vol. 68, No. 4, 2018

Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage.

N. Ziegelasch et al. Pediatric Nephrology (2019)

New Reference Intervals for Endocrinological Biomarkers in Pediatric Patients: What Can We Learn from the LIFE Child Study? J.Kratzsch et al. LaboratoriumsMedizin 45, no. 6 , Nov 2021

Folate and Cobalamin Serum Levels in Healthy Children and Adolescents and Their Association with Age, Sex, BMI and Socioeconomic Status. P. Kreusler et al. Nutrients 13, no. 2, Febr 2021

HbA1c Percentiles and the Association between BMI, Age, Gender, Puberty and HbA1c Levels in Healthy German Children and Adolescents. I.Hovestadt et al. Pediatric Diabetes 23, no. 2, March 2022

Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study) A. Kiess et al. Pediatric Cardiology, March 12, 2022.

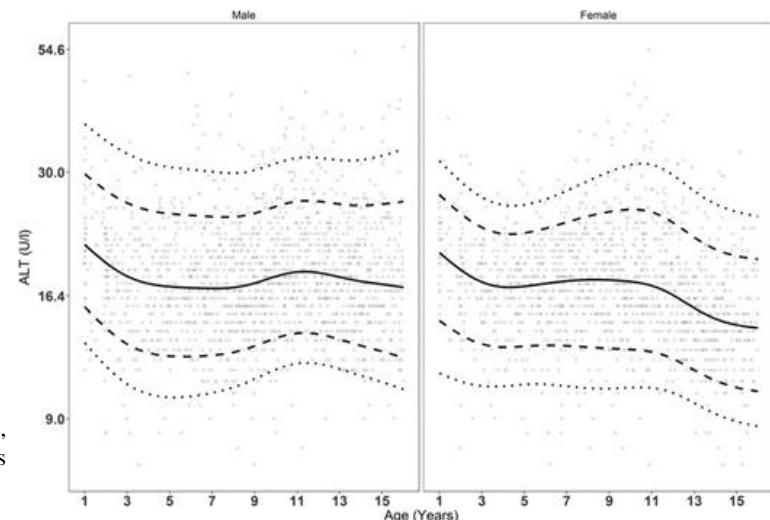
Diskreetsed versus pidevad RI-d

Diskreeted RI – limiteeritud piirväärtsused (2,5 ja 97,5 protsendiili) vanusest ja soost sõltuvalt 95% tõenäosusega

- erinevus külgnedevate võrdlusvahemike vahel võib olla suur
- RI-d toimivad paremini vanuserühma keskpunkti lähedal
ei pruugi sobida lastele, kelle vanus on kehtestatud vanusepiiri lähedal
- sobivad markerite jaoks, mis jäädvad vanusega suhteliselt konstantseks
- ebatäpsem analüüsituulemuste tõlgendamine biomarkerite puhul, mis muutuvad ulatuslikult seoses vanusega

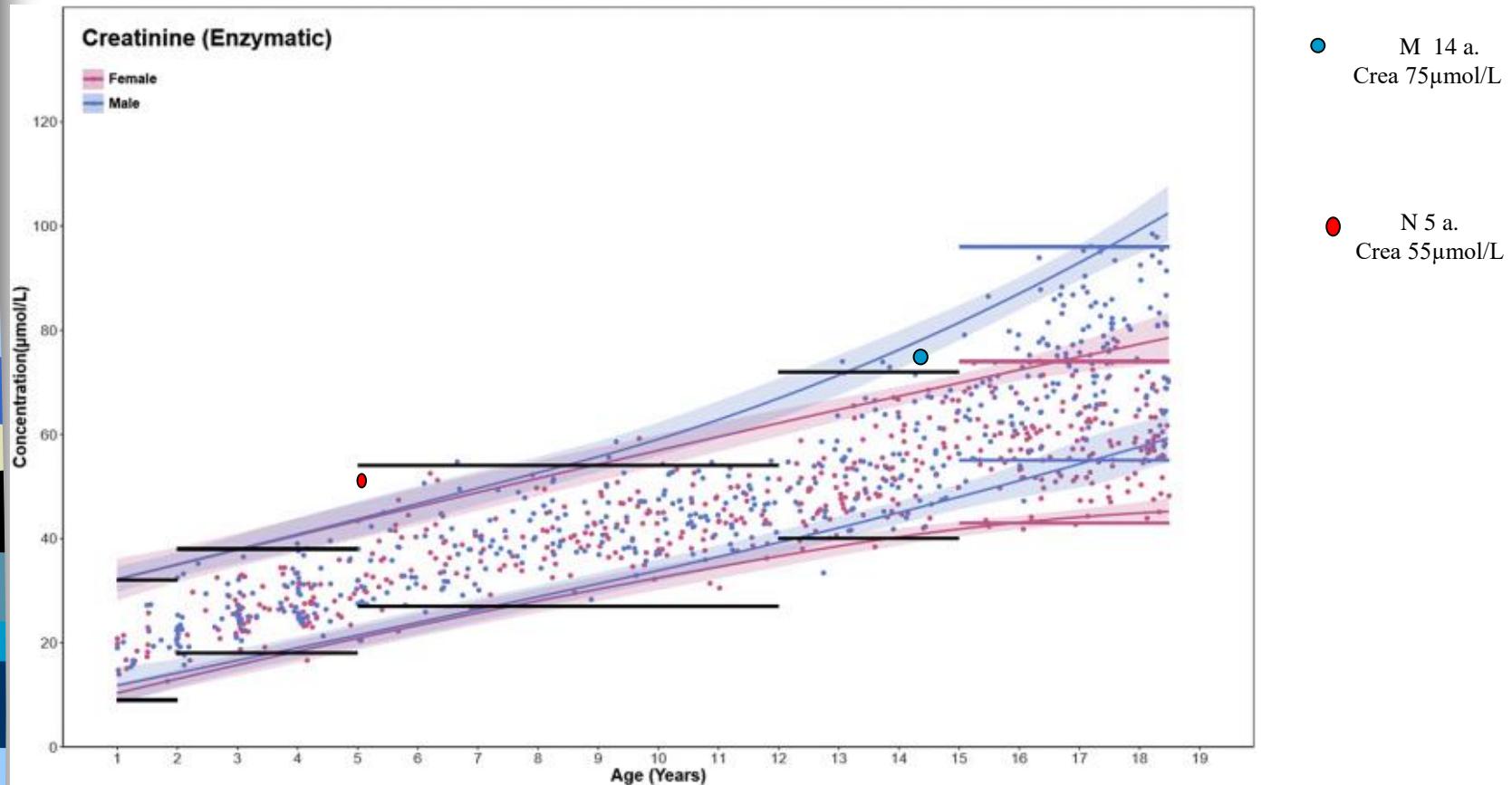
Pidevad RI - dünaamilised kontentratsioonikõverad (2,5 ja 97,5 protsendiili) vanusest ja soost sõltuvalt „smoothed percentiles curves“

- võimaldavad paremini hinnata markerite kontrollvääruste dünaamilisi muutusi
- parem analüüsituulemuste tõlgendamine ja kliiniliste otsuste tegemine
- kasutamiseks ei ole piisavat infotehnoloogilist võimekust
- puuduvad CLSI poolt juhised verifitseerimiseks

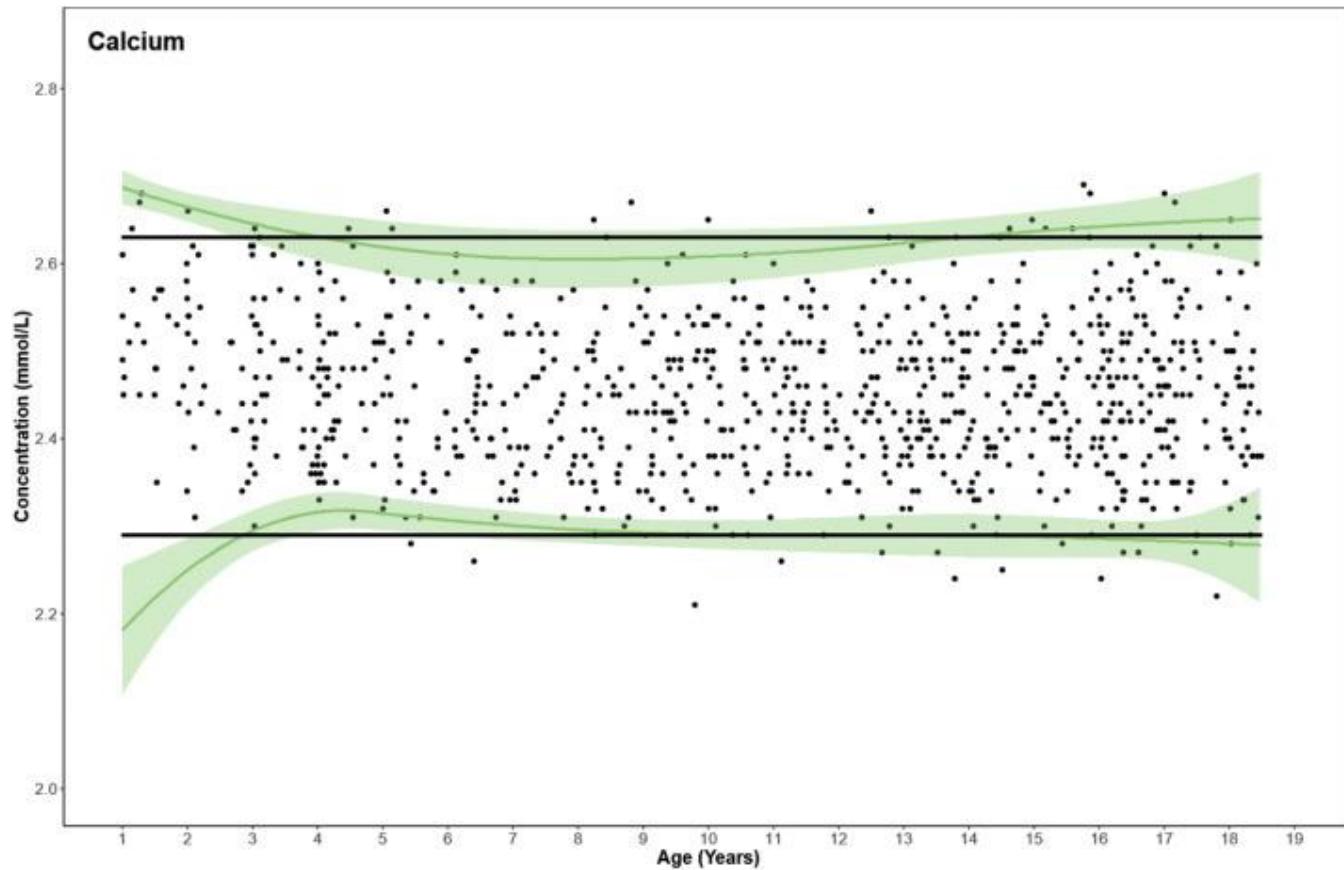


New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. Hepatology, Vol. 68, No. 4, 2018

Diskreetsed versus pidevad RI-d



Female reference values, continuous reference intervals, and partitioned reference intervals are pink; male reference values, continuous reference intervals, and partitioned reference intervals are blue; partitioned reference intervals for both sexes are black. 95% confidence intervals for continuous reference intervals are indicated by the shaded area.



Continuous reference intervals for 38 biochemical markers in healthy children and adolescents: Comparisons to traditionally partitioned reference intervals.S.Asgaria, V.Higgins, C.McCudden, K.Adeli , Clinical Biochemistry Vol 73, Nov 2019

Laste RI: väljakutsed

- Ajakohastamine koos selgete viidetega allikatele
 - Analüsaatori-spetsiifiliste RI-de kasutuselevõtt kui võimalik
 - Laborite vaheline harmoniseerimine
 - meetodite ajakohastamine ja ühtlustamine (näiteks ensüümide metoodikad)
 - analüsaatori-spetsiifiliste RI allikate ühtlustamine
- Bohn et al., Paediatric reference intervals for 17 Roche cobas 8000 e602 immunoassays in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents, Clin Chem Lab Med 2019*
- Bohn et al., Complex biological patterns of hematology parameters in childhood necessitating age- and sex-specific reference intervals for evidence-based clinical interpretation, Int J Lab Hematol., 2020*
- Kas kasutada otseselt või kaudsest saadud RI?
 - Laste RI verfitseerimine on küsitav eetiliste piirangute tõttu
 - Infosüsteemide kohandamine pidevate RI-de kasutamiseks?
 - Võrdlusvahemikke ei tohiks tõlgendada kliiniliste otsuste piiridena

Aitäh kuulamast!

