

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 006.9,616-71

DOI: 10.17816/pmj432132-146

ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА: СРАВНЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ В КЛИНИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

*Н.А. Ковязина**, *Н.А. Алхутова*, *С.С. Алексанин*

*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

MEASUREMENT OF TOTAL PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN CONCENTRATION: COMPARISON OF ANALYTICAL SYSTEMS IN A CLINICAL CONTEXT

*N.A. Koviazina**, *N.A. Alkbutova*, *S.S. Aleksanin*

*The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg,
Russian Federation*

Цель. Оценить приемлемость аналитических характеристик системы Snibe для референтных сведений системы Beckman Coulter и в диапазоне низких концентраций.

Материалы и методы. Концентрацию общего простатспецифического антигена (ПСА) измеряли с использованием аналитической системы «Snibe: автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор MAGLUMI 2000 Plus»; набор реагентов *in vitro* для количественного определения общего простат-специфического антигена методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматических

© Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Алексанин С.С., 2026

e-mail: nakovzn@gmail.com

[Ковязина Н.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунохимического анализа, ORCID: 0000-0002-0482-0802; Алхутова Н.А. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-6268-8969; Алексанин С.С. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-1669].

© Koviazina N.A., Alkbutova N.A., Aleksanin S.S., 2026

e-mail: nakovzn@gmail.com

[Koviazina N.A. (*contact person) – DSc in Medicine, Head, Laboratory of Immunochemical Analysis, ORCID: 0000-0002-0482-0802; Alkbutova N.A. – PhD in Biology, Senior Researcher, Research Department of Laboratory Diagnostics, ORCID:0000-0002-6268-8969; Aleksanin S.S. – DSc in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID: 0000-0001-6998-1669].

анализаторах MAGLUMI (MAGLUMI Total PSA, (CLIA), калибратор WHO 96/670 и аналитической системы Beckman Coulter: автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор Access 2; набор реагентов Access Hybritech PSA, Access Hybritech PSA calibrators.

На первом этапе исследования материалом для оценки прецизионности и относительной оценки правильности использовали пробы сыворотки крови, трехуровневый контрольный материал Lyphochek Tumor Marker Plus Control, Bio-Rad и контрольные образцы системы внешней оценки качества Bio-Rad (External Quality Assurance Services, EQAS). Стандартную неопределенность измерения (u) принимали равной коэффициенту вариации в условиях воспроизводимости EQAS, согласованному с внутрилабораторным долгосрочным межсерийным коэффициентом вариации.

Материалом второго этапа исследования служили пробы сыворотки крови 93 мужчин. Взятие крови для исследования выполняли с 7.00 до 10.00 натошак. Сыворотку крови отделяли центрифугированием 3000 об/мин в течение 10 мин. Концентрацию измеряли в первичных вакуумных пробирках в день взятия пробы крови.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (лицензия AXA009K287210FAACD-B). Статистическую значимость устанавливали при уровне $p < 0,05$. При описании полученных данных указывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), минимальное и максимальное значения. При сравнении результатов измерения, полученных с использованием разных аналитических систем, применяли: коэффициент корреляции Пирсона (r) для оценки силы и направления линейной связи, средний коэффициент вариации как относительную меру различия между парными измерениями, регрессионный анализ по методу Пассинга – Баблока для выявления постоянного и пропорционального смещения, анализ согласованности Бланд – Алтмана для количественной оценки согласия в клинически значимых диапазонах концентраций, таблицу сопряженности (2×2) для оценки влияния смещения на клиническую интерпретацию.

Результаты. В клинически значимом диапазоне 1–10 нг/мл представление результатов в виде интервала концентрации, учитывающего расширенную неопределенность измерения обеих аналитических систем, обеспечивает их сопоставимость при оценке относительно популяционного референтного интервала ($< 4,0$ нг/мл). Однако для индивидуального мониторинга и принятия решений на основе конкретных пороговых значений необходим учет выявленного смещения. Аналитическая система Snibe-WHO характеризуется низкой прецизионностью измерения следовых количеств ПСА (до 141 % в условиях повторяемости), что ограничивает возможности лабораторного наблюдения за пациентами после радикальной простатэктомии.

Выводы. Полученные данные послужили в нашей лаборатории основанием для установления стандартной неопределенности измерения ВС-Hybr 9,4 % в диапазоне концентраций $< 0,1$ нг/мл (условно заниженной, по данным оценки прецизионности в условиях повторяемости) и повышения нижнего предела количественного обнаружения Snibe-WHO до 0,1 нг/мл.

Ключевые слова. ПСА, сравнительная верификация, референтный диапазон, неопределенность измерения, сравнение методов.

Objective. To evaluate the acceptability of the analytical characteristics of the Snibe system for the reference values of the Beckman Coulter system and in the low-concentration range.

Materials and methods. Total prostate-specific antigen (PSA) concentration was measured using the Snibe analytical system (MAGLUMI 2000 Plus automated immunochemiluminescence analyzer; MAGLUMI Total PSA (CLIA) in-vitro reagent kit for quantitative determination of total PSA by immunochemiluminescent analysis on MAGLUMI automated analyzers; WHO 96/670 calibrator) and the Beckman Coulter analytical system (Access 2 automated immunochemiluminescence analyzer; Access Hybritech PSA reagent kit; Access Hybritech PSA calibrators).

In the first phase of the study, blood serum samples, the three-level control material Lyphochek Tumor Marker Plus Control (Bio-Rad), and control samples from the Bio-Rad External Quality Assurance Services (EQAS) program were used to assess precision and relative accuracy. The standard measurement uncertainty (u) was assumed to be equal to the coefficient of variation under EQAS reproducibility conditions, consistent with the within-laboratory long-term inter-series coefficient of variation.

The material of the second phase of the study was blood serum samples from 93 men. Blood was collected between 7.00 and 10.00 a.m. on an empty stomach. Serum was separated by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes. The concentration was measured in primary vacuum tubes on the day of blood collection. Statistical analysis was performed using "Statistica 10.0" software (license AXA009K287210FAACD-B). Statistical significance was set at $p < 0.05$. When describing the data obtained, arithmetic mean (M), standard deviation (SD), median (Me), minimum and maximum values were indicated. To compare results obtained with the two analytical systems, the following methods were used: Pearson correlation coefficient (r) to assess the strength and direction of linear association, mean coefficient of variation as a relative measure of difference between paired measurements; Passing-Bablok regression analysis to identify constant and proportional bias, Bland-Altman consistency analysis to quantify agreement in clinically relevant concentration ranges; and a 2x2 contingency table to assess the effect of bias on clinical interpretation.

Results. In the clinically relevant range of 1–10 ng/mL, presenting results as a concentration interval that incorporates the expanded measurement uncertainty of both analytical systems ensures their comparability when assessed against the population reference interval (< 4.0 ng/mL). However, for individual monitoring and decision-making based on specific thresholds, the identified bias must be taken into account. The Snibe-WHO analytical system shows low precision when measuring trace amounts of PSA (up to 141 % under repeatability conditions), which limits the possibilities of laboratory monitoring of patients after radical prostatectomy.

Conclusions. The data obtained in our laboratory served as the basis for establishing the standard measurement uncertainty for BC-Hybr as 9.4 % in the concentration range < 0.1 ng/mL (conventionally underestimated, according to repeatability precision data) and increasing the lower limit of quantitation for Snibe-WHO to 0.1 ng/mL.

Keywords. PSA, comparative verification, reference range, measurement uncertainty, comparison of methods.

ВВЕДЕНИЕ

Количественный иммунохемилюминесцентный анализ – это лабораторный метод косвенного измерения концентрации вещества, основанный на формировании и выявлении иммунного комплекса с применением хемилюминесцентной метки. Специфичное иммунное связывание и усиление сигнала на этапе люминометрии позволяют достичь очень высокой аналитической чувствительности – до пикограмм аналита в миллилитре объема. Такая характеристика делает метод незаменимым инструментом в диагностике и мониторинге заболеваний, поскольку позволяет достоверно выявлять даже следовое количество вещества и минимальный прирост концентрации. Однако при измерении уровня аналита в биологической пробе с использованием разных систем реагентов результаты могут существенно отличаться. Это объясняется прежде всего различиями в специ-

фичности связывания антител при формировании иммунных комплексов, наличием сложных конформационных связей молекул белка и его связями с переносчиками, а также химической интерференцией участников иммунного взаимодействия с компонентами биологической пробы и влиянием реакционной среды. Поскольку создание аналитической системы (набор реагентов и автоматический анализатор) – это многокомпонентный и постоянно совершенствующийся технологический процесс, аналитические системы разных производителей и разных поколений выпуска не взаимозаменяемы. Следовательно, важным принципом клинического применения метода является использование референтных сведений, соответствующих конкретной аналитической системе. Это относится как к популяционным референтным интервалам, так и к пороговым значениям.

Наиболее значительная роль в обеспечении сопоставимости результатов измере-

ния при использовании разных аналитических систем принадлежит образцу вещества, который принимается в качестве основы для сравнения в иерархии калибровок. В качестве наилучшего варианта для количественного иммунохемилюминесцентного анализа калибратором наивысшего уровня служит стандартный образец (первичный референтный калибратор), утвержденный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Вторая по значимости роль принадлежит стандартизации способов передачи единицы измерения – вплоть до калибраторов, предназначенных для настройки аналитической системы в условиях медицинской лаборатории (рабочих калибраторов). Погрешности измерения, вносимые иерархией последовательных калибровок, могут быть выражены посредством неопределенности (u) значения, приписанного калибратору системы реагентов, и могут быть в дальнейшем учтены в суммарной неопределенности (U) результата измерения концентрации аналита в пробе. Однако информирование медицинской лаборатории о точности калибраторов аналитической системы еще не стало общепринятым со стороны производителей. Кроме того, это имеет клинически значимый смысл только в том случае, если референтные сведения (популяционный интервал, пороговое значение, предыдущие результаты при динамическом наблюдении) для рутинной аналитической системы были получены с применением калибраторов более высокого иерархического уровня. Общий принцип таков: в целях обеспечения достоверности клинико-лабораторного исследования точность измерения в медицинской лаборатории должна соответствовать точности аналитического метода, с использованием которого получены референтные сведения.

В частности, в третьей редакции руководства (октябрь 2010 г.) Defining, Estab-

lishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, EP28-A3¹ особо отмечено, что если в качестве референтных сведений используются консенсуальные границы принятия клинического решения, то медицинские лаборатории обязаны обеспечивать точность результата измерения, сопоставимую с точностью измерения референтных лабораторий. Также лаборатория должна верифицировать популяционный референтный интервал, если он был получен с использованием других аналитических систем и в другой популяции.

Общий простатспецифический антиген/Total Prostate-Specific Antigen (ПСА_{o/t}/PSA) служит основным лабораторным маркером состояния предстательной железы. Это макромолекулярный белок семейства химотрипсиновых протеаз, который вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками выводных протоков предстательной железы и в небольшом количестве проникает в кровяное русло, циркулируя в свободном и связанном с ингибиторами состоянии. Причиной повышения концентрации ПСА_o в сыворотке крови может стать воспалительный процесс или механическое повреждение предстательной железы, а также истинное увеличение продукции ПСА_o за счет опухолевого роста. Особо важным можно считать диапазон концентраций от 2,5 до 10 нг/мл, который с разной вероятностью может характеризовать как здоровую, так и воспаленную, гиперплазированную и малигнизированную ткань предстательной железы. Принципиальное значение имеет также обнаружение следового количества ПСА_o и прирост концентрации маркера в качестве

¹ Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guidelines, CLSI document C28-A3. 2008; 28 (3), available at: https://www.researchgate.net/publication/281239796_Defining_Establishing_and_Verifying_Reference_Intervals_in_the_Clinical_Laboratory_Approved_Guidelines_CLSI_document_C28-A3_Vol_28_No_3 (дата обращения: 24.12.2025).

Таблица 1

Пороговые значения концентрации ПСА₀, измеренной методом Beckman Coulter по калибровкам Hybritech и WHO 96/670 (редакция авторов статьи)

| Концентрация ПСА ₀ , нг/мл | | Трактовка в отношении рака предстательной железы |
|---------------------------------------|-----------------------|--|
| калибровка Hybritech | калибровка WHO 96/670 | |
| 2,5 | 2,0 | Минимальный, средний и максимальный пределы, указывающие на необходимость биопсии [2; 3] |
| 4,0 | 3,1 | |
| 10,0 | 7,8 | |

индикатора эффективности радикального оперативного вмешательства.

В качестве популяционного референтного интервала уровня ПСА₀ чаще всего используется диапазон концентраций < 4,0 нг/мл. Наиболее известные пороговые значения, указывающие на необходимость проведения биопсии (2,5; 4; 10 нг/мл), были установлены в 1999 г. на основании многоцентрового проспективного обследования 6374 мужчин [1; 2]. Тогда измерения уровня ПСА₀ выполнялись с использованием калибратора Hybritech, который обеспечивает одинаковую чувствительность к свободной и связанной с альфа-1-антихимотрипсином формам этого белка. Первым международным образцом ВОЗ стал стандарт WHO 96/670, в котором соотношение связанного и свободного ПСА представлено как 9/1. В 2008 г. компания Beckman Coulter на основании крупного исследования с участием более 6600 мужчин показала, что калибровка аналитической системы по стандарту WHO 96/670 на 20 % занижает результаты измерения относительно Hybritech [1]. Этот факт обуславливает необходимость пересмотра (снижения) пороговых значений, указывающих на необходимость проведения биопсии, при использовании калибровки WHO 96/670 [1].

К настоящему моменту у нас имеется длительный опыт использования аналитической системы «Beckman Coulter: анализатор Access 2»; набор реагентов Access Hybritech PSA, Access Hybritech PSA calibrators (BC-Hybr).

Производитель допускает выполнение измерений с применением калибровки WHO 96/670 (BC-WHO) и в инструкции приводит сопоставление пороговых значений в отношении рака предстательной железы (табл. 1).

Новым для нас методом является исследование уровня ПСА₀ с использованием системы, произведенной компанией Snibe: «Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор MAGLUMI 2000 Plus; набор реагентов *in vitro* для количественного определения общего простат-специфического антигена методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматических анализаторах MAGLUMI (MAGLUMI Total PSA (CLIA), рабочие калибраторы которой прослежены до стандарта WHO 96/670 (Snibe-WHO). Производитель информирует, что популяционные референтные интервалы концентрации ПСА₀ были получены в группе 745 внешне здоровых мужчин в Китае (табл. 2).

Таблица 2

Диапазоны концентраций ПСА₀ в группах внешне здоровых мужчин разного возраста в Китае

| Возраст, лет | Число субъектов | 95%-ный процентиль, нг/мл |
|--------------|-----------------|---------------------------|
| < 40 | 156 | 1,4 |
| 40–49 | 147 | 2,0 |
| 50–59 | 172 | 3,1 |
| 60–69 | 139 | 4,1 |
| ≥ 70 | 131 | 4,4 |
| < 40 – > 70 | 745 | 4,0 |

Без сомнения, ПСА₀ является лишь одним из целого ряда лабораторных, инструментальных и клинических маркеров рака предстательной железы, оцениваемых в комплексе. Вопрос о дискриминационном уровне его концентрации для разных возрастных групп не является острым, а связь между ранним выявлением этой онкологической патологии и увеличением выживаемости не так выражена, как при опухолях другой локализации. Тем не менее любые клинические рекомендации по выявлению и лечению рака предстательной железы содержат информацию о трактовке концентрации ПСА₀. В актуальных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ² указана средняя нормальная концентрация ПСА₀ (2,5 нг/мл), которая может быть использована в качестве порогового значения для мужчин старше 60 лет. Там же опубликованы границы референтных интервалов и средние значения уровня ПСА₀ для различных возрастных групп, а также риски выявления рака в зависимости от концентрации маркера. В Рекомендациях группы европейских и международных ассоциаций и сообществ 2024 г. (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer–2024)³ выделен более широкий критический интервал концентрации ПСА₀

(2–3 нг/мл), который свидетельствует о повышенном риске наличия рака предстательной железы и необходимости лабораторного наблюдения с периодичностью раз в 2–3 года. Там же отмечено, что уровень маркера через 4–8 недель после радикальной операции $\geq 0,1$ нг/мл является неблагоприятным показателем ее эффективности и прогноза заболевания.

В целом состояние проблемы не устлавливает перед лабораторией жестких требований в отношении точности измерения концентрации ПСА₀, который выполняет функцию хотя и важного, но все-таки скринингового маркера. Тем не менее в отношении этого анализа можно выделить как минимум два существенных аспекта ответственности лаборатории при внедрении новой аналитической системы в практику клинической лаборатории. К ним относится обоснованный выбор референтных сведений и оценка точности измерения в диапазоне низких концентраций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрацию ПСА₀ измеряли с использованием аналитической системы Snibe; автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор MAGLUMI 2000 Plus; набор реагентов *in vitro* для количественного определения общего простатспецифического антигена методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматических анализаторах MAGLUMI (MAGLUMI Total PSA, CLIA), калибратор WHO 96/670 и аналитической системы Beckman Coulter: анализатор Access 2; набор реагентов Access Hybritech PSA, Access Hybritech PSA calibrators.

На первом этапе исследования материалом для оценки прецизионности в условиях повторяемости использовали пробы сыворотки крови, взятой в день проведения экс-

² Рак предстательной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (дата обращения: 24.12.2025).

³ Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., Van den Broeck T., Brunckhorst O., Darragh J., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Farolfi A., Gandaglia G., Gillessen S., Grivas N., Henry A.M., Lardas M., van Leenders G.J.L.H., Liew M., Linares Espinos E., Oldenburg J., van Oort I.M., Oprea-Lager D.E., Ploussard G., Roberts M.J., Rouvière O., Schoots I.G., Schouten N., Smith E.J., Stranne J., Wiegel T., Willemsse P.-P.M., Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer – 2024 Update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European Urology* 2024; 86 (2): 148–163. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.027

перимента, с различной концентрацией аналита. Вычисляли коэффициенты вариации (CV, %) шесть повторных измерений в пределах одной аналитической серии. Для каждого диапазона концентрации аналита эксперимент повторяли трижды с интервалом 2–3 недели.

Материалом для оценки промежуточной прецизионности служил трехуровневый контрольный материал Lymphochek Tumor Marker Plus Control, Bio-Rad. С использованием программы внутрилабораторного контроля качества медицинской информационной системы qLIS, СПАРМ и системы межлабораторных сличений UNITY, Bio-Rad оценивали результаты измерений за длительный период (не менее шести месяцев для Snibe-WHO и двух лет для BC-Hybr). Для относительной оценки правильности и внешней оценки промежуточной прецизионности и воспроизводимости использовали ежемесячные контрольные образцы системы внешней оценки качества Bio-Rad (External Quality Assurance Services, EQAS). Расширенную неопределенность (U) вычисляли по формуле: $U = k \cdot u$, где $k = 2$ (коэффициент охвата, соответствующий доверительной вероятности 95 %). Стандартную неопределенность измерения (u) принимали равной CV в условиях воспроизводимости EQAS, согласованному с внутрилабораторным долгосрочным межсерийным CV [4].

Материалом второго этапа исследования служили пробы сыворотки крови 93 мужчин. Первые 50 проб были взяты в течение пяти недель, через шесть месяцев были взяты следующие 43 пробы, что позволило нам при оценке аналитической вариации учесть долгосрочные факторы (в том числе межлотовую вариацию реагентов и техническое состояние автоматического анализатора). Взятие крови для исследования выполняли с 7.00 до 10.00 натошак. Сыворотку крови отделяли центрифугированием 3000 об/мин в течение 10 мин. Кон-

центрацию ПСА₀ измеряли в первичных вакуумных пробирках в день взятия пробы крови.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (лицензия AXA009K287210FAACD-B). Статистическую значимость устанавливали при уровне $p < 0,05$. Соответствие количественных результатов лабораторных исследований нормальному распределению оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. При описании полученных данных указывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), минимальное и максимальное значения. При сравнении результатов измерения, полученных с использованием разных аналитических систем, применяли: коэффициент корреляции Пирсона (r) для оценки силы и направления линейной связи, средний CV как относительную меру различия между парными измерениями, регрессионный анализ по методу Пассинга – Баблока для выявления постоянного и пропорционального смещения, анализ согласованности Бланд – Алтмана для количественной оценки согласия в клинически значимых диапазонах концентраций, таблицу сопряженности (2×2) для оценки влияния смещения на клиническую интерпретацию. При оценке согласованности с учетом неопределенности процент совпадения результатов, представленных в виде интервалов значений, вычисляли как долю проб, для которых интервал результата Snibe-WHO пересекался с интервалом результата BC-Hybr.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе охарактеризовали наивысшую степень метрологической прослеживаемости аналитических систем BC-Hybr, Snibe-WHO и оценили показатели точности измерений в лаборатории.

Оценка метрологической прослеживаемости и правильности. В табл. 3 приведены метрологические характеристики аналитических систем BC-Hybr и Snibe-WHO.

Диапазон концентраций калибраторов рассмотренных аналитических систем сопоставим. Калибровочная кривая в системе BC-Hybr строится непосредственно по результатам шесть измерений в дублях, выполненных анализатором клинико-диагностической лаборатории. Калибраторы системы Snibe-WHO представлены образцами с высокой и низкой концентрацией аналита и служат для корректировки калибровочной кривой, установленной производителем. Наиболее низкая концентрация ПСА₀ (0,2 нг/мл) имеется в первом калибраторе системы Snibe-WHO, в то время как в первом калибраторе систем BC-WHO и ПСА₀ уровень аналита составляет 0,42–0,5 нг/мл (см. табл. 3). Следовательно, очень низкие (< 0,2 нг/мл) концентрации определяются путем экстраполяции в пределах линейности и чувствительности калибровочной кривой, что обуславливает необходимость обязательной оценки точности измерения в этом диапазоне.

В соответствии со сводными данными системы внешней оценки качества EQAS (табл. 4) результаты измерения концентрации ПСА₀ в группе, соответствующей Snibe-WHO, приблизительно на 30 % ниже средних значений в группе сравнения BC-Hybr. Контрольные образцы EQAS с концентрацией ПСА₀ ниже 2,0 нг/мл в 2023–2025 гг. отсутствовали.

К моменту и во время проведения настоящего исследования результаты измерения концентрации ПСА общего в контрольных образцах EQAS в течение двух лет не выходили за пределы $\pm 1,5 Z$ в методзависимой группе, соответствующей BC-Hybr, и в течение шести месяцев в группе, соответствующей Snibe-WHO. На основании этих данных можно заключить, что правильность измерений концентрации ПСА общего с использованием систем BC-Hybr и Snibe-WHO в период проведения настоящего исследования была удовлетворительной, а вклад внутрилабораторного смещения в неопределенность измерения не был основным.

Верификация и оценка прецизионности в условиях повторяемости и на нижнем пределе обнаружения. По данным

Таблица 3

Характеристика калибраторов пользователя аналитических систем BC-Hybr и Snibe-WHO (концентрации могут незначительно меняться в зависимости от лота набора калибраторов)

| Характеристика калибраторов пользователя | Аналитическая система | |
|--|---|---|
| | BC-Hybr | Snibe-WHO |
| Вершина цепочки метрологической прослеживаемости | Рабочий калибратор производителя Hybritech Tandem-R PSA | Международный калибратор WHO 96/670 $U = 0,46 \%$ |
| Концентрации с указанием расширенной неопределенности ($U, k = 2$) | 0,5 нг/мл, $U = 6,4 \%$ 2,0 нг/мл, $U = 6,5 \%$ 10 нг/мл, $U = 7 \%$ 75 нг/мл, $U = 6,5 \%$ 150 нг/мл, $U = 6,5 \%$ | 0,2 нг/мл, $U = 8 \%$ 141,74 нг/мл, $U = 7,4 \%$ |

Таблица 4

Средние значения результатов измерения концентрации ПСА_о в контрольных материалах системы внешней оценки качества EQAS в 2023–2025 гг. Количество лабораторий в каждой группе – более 60. Данные предоставлены Bio-Rad

| Пул образцов, № п/п | Методзависимая группа EQAS | | | |
|------------------------|----------------------------|-------|-----------|-------|
| | BC-Hybr | | Snibe-WHO | |
| | X, нг/мл | CV, % | X, нг/мл | CV, % |
| 1 | 3,7 | 5,9 | 2,5 | 8,8 |
| 2 | 5,8 | 4,7 | 4,2 | 11,2 |
| 3 | 11,7 | 5,4 | 7,4 | 9,9 |
| 4 | 18,6 | 5,3 | 13,0 | 6,1 |
| 5 | 19,6 | 6,0 | 12,1 | 6,5 |
| 6 | 60,5 | 6,14 | 44,8 | 11,0 |

инструкций к обеим аналитическим системам прецизионность измерения в условиях повторяемости в пробах сыворотки крови составляет 4,1 % в диапазоне концентраций ПСА_о от 2,5–5 нг/мл. Показатели прецизионности измерений систем BC-Hybr и Snibe-WHO в условиях повторяемости по данным внутрिलाбораторного эксперимента представлены в табл. 5.

Коэффициенты аналитической вариации BC-Hybr в условиях повторяемости стабильно воспроизвелись в повторных экспериментах, в то время как показатели Snibe-WHO почти трехкратно различались между собой. Особое внимание обращает на себя высокий (17 %) коэффициент аналитической вариации Snibe-WHO в условиях повторяемости в диапазоне очень низких концентраций ПСА_о (0,1–0,2 нг/мл).

Нижний предел количественного обнаружения (LoQ) составляет по данным инструкций к аналитическим системам: BC-Hybr – 0,019 нг/мл с прецизионностью 20 %, Snibe-WHO – 0,0182 нг/мл с прецизионностью 11 %. Для верификации данного показателя мы провели три эксперимента с интервалом в 2–3 недели, в каждом из которых одновременно шесть раз измеряли концентрацию ПСА_о в трех пробах сыворотки крови со следовыми количествами ПСА_о (< 0,1 нг/мл). Коэффициенты вариации составили: 8,2–9,4 % при использовании BC-Hybr и 34–141 % при использовании Snibe-WHO.

Верификация и оценка промежуточной прецизионности и воспроизводимости. Коэффициенты вариации измерения концентрации ПСА_о системами BC-Hybr

Таблица 5

Коэффициенты вариации измерения концентрации ПСА_о в условиях повторяемости в пробах сыворотки крови по данным внутрिलाбораторного эксперимента

| Диапазон концентраций, нг/мл | BC-Hybr, CV, % | Snibe-WHO, CV, % |
|------------------------------|----------------|------------------|
| < 0,1 | 8,2–9,4 | 34–141 |
| 0,1–0,2 | 6,2 | 17,0 |
| 0,2–1,0 | 2,0 | 2,4–4,8 |
| 1,0–2,5 | 2,2 | 1,5–6,4 |
| 2,5–5,0 | 2,8 | 1,9–4,9 |

и Snibe-WHO в контрольных материалах в условиях промежуточной прецизионности и воспроизводимости по данным инструкции к аналитическим системам, внутрилабораторного контроля качества qLIS и системы межлабораторных сличений UNITY приведены в табл. 6.

Наиболее полная оценка промежуточной прецизионности была возможна для измерений концентрации ПСА_о в диапазоне 2,5–10,0 нг/мл. Так, при использовании BC-Hybr долгосрочный внутрилабораторный межсерийный коэффициент вариации (4,6 %) был сопоставим с указанным в инструкции (4,4 %) и был ожидаемо меньше показателя прецизионности в условиях воспроизводимости, установленного в UNITY (10,8 %) и в EQAS (5,9 %) (см. табл. 6). Напротив, при использовании Snibe-WHO внутрилабораторный долгосрочный коэффициент межсерийной вариации (8,8 %) более чем в четыре раза превысил установленный производителем показатель (2,0 %), и при этом был подтвержден несколько большим показателем воспроизводимости в UNITY (9,8 %) и в EQAS (8,8 %).

В диапазоне низких концентраций (0,1–0,2 нг/мл) долгосрочный межсерийный внутрилабораторный коэффициент вариации BC-Hybr (9,8 %) также соответствовал данным UNITY (10,8 %). Аналогичный показатель прецизионности Snibe-WHO составил 18,8 %, однако данные UNITY, соответствую-

щие этому уровню концентрации для используемого лота контрольного материала, отсутствовали. Контрольные образцы EQAS с сопоставимой концентрацией ПСА_о в 2023–2025 гг. также отсутствовали.

Оценка неопределенности измерения. При отсутствии независимых аттестованных контрольных материалов, предназначенных для оценки правильности (с приписанным значением концентрации аналита), мы не имели возможность непосредственно оценить вклад систематической погрешности в неопределенность измерения. Учли, что для медицинских измерений важным критерием приемлемости точности измерения является соответствие внутрилабораторных измерений точности измерения при получении референтных сведений. В этом аспекте неопределенность калибраторов является константой, а оценка неопределенности измерения состоит из двух основных этапов:

- верификация промежуточной прецизионности – основного и наиболее стабильного компонента неопределенности, который в долгосрочном периоде обычно охватывает все причины погрешностей (смена лотов реагентов, изменение условий измерения, техническое состояние анализатора);
- подтверждение приемлемости правильности как части внутрилабораторной точности, оцениваемой относительно согласованного среднего значения в методзависимой группе сравнения межлабораторного сличения.

Таблица 6

Показатели промежуточной прецизионности и воспроизводимости измерения системами BC-Hybr и Snibe-WHO

| Диапазон концентраций, нг/мл | BC-Hybr, CV, % | | | Snibe-WHO, CV, % | | |
|------------------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| | инструкция | внутрилабораторный контроль качества | межлабораторные сличения | инструкция | внутрилабораторный контроль качества | межлабораторные сличения |
| 0,1–0,2 | - | 9,8 | 10,8 | - | 18,8 | - |
| 2,5–10,0 | 4,4 | 4,6 | 5,5 | 2,0 | 8,8 | 9,8 |
| ≥ 10,0 | - | 5,3 | 6,7 | 1,4 | 7,8 | - |

В диапазоне концентраций ПСА₀ 2,5–10 нг/мл, в соответствии с представленными данными EQAS, стандартная межлабораторная неопределенность измерения в группе лабораторий, использующих аналитические системы BC-Hybr и Snibe-WHO, составляет 5,9 и 11,2 % соответственно. Таким образом, с учетом более низких CV внутрилабораторного контроля качества может быть установлена максимальная расширенная ($k = 2$) неопределенность измерения BC-Hybr $\pm 11,8$ % и Snibe-WHO – 22,4 %.

В диапазоне концентраций 0,1–0,2 нг/мл расширенная неопределенность измерения может быть установлена только по данным внутрилабораторного контроля качества и составляет: BC-Hybr $\pm 19,6$ %, Snibe-WHO ± 38 % (табл. 6).

Выводы первого этапа:

- Межлабораторные сличения выявили однонаправленное во всем диапазоне концентраций смещение результатов измерения концентрации ПСА₀, которое при использовании системы Snibe-WHO составило ≈ 30 % относительно BC-Hybr, что подтверждает опубликованные данные [1].

- Неудовлетворительная и нестабильная прецизионность измерения (30–140 %, см. табл. 5) системы Snibe-WHO в условиях повторяемости в диапазоне следовых концентраций ПСА₀ ($< 0,1$ нг/мл) является основанием для установления в лаборатории нижнего предела количественного обнаружения, равного 0,1 нг/мл, в отличие от рекомендованного производителем предела 0,0182 нг/мл.

- Для оценки стандартной неопределенности измерения BC-Hybr в диапазоне очень низких концентраций ($< 0,1$ нг/мл) могут быть использованы данные о прецизионности в условиях повторяемости ($CV_{\max} = 9,4$ %, см. табл. 5), так как контрольные материалы для оценки долгосрочной

прецизионности и относительной правильности в этом диапазоне концентраций лаборатории недоступны. Оцененная таким образом неопределенность измерения является условно заниженной.

- В диапазоне концентраций ПСА₀ 0,1–10,0 нг/мл расширенная неопределенность измерения, выраженная в относительном виде, составляет $\pm 11,8$ % для BC-Hybr и 22,4 % для Snibe-WHO и может быть использована при оценке согласованности Snibe-WHO относительно BC-Hybr.

На втором этапе сравнили результаты измерения концентрации ПСА₀, выполненные системами BC-Hybr и Snibe-WHO в 93 пробах сыворотки крови.

Описательная статистика и корреляционный анализ. Среднее значение и стандартное отклонение, медиана и границы диапазонов результатов составили при измерении BC-Hybr: $4,549 \pm 7,628$ нг/мл, 1,830 [0,008; 45,590] нг/мл, а при измерении Snibe-WHO: $4,337 \pm 7,094$ нг/мл, 1,700 [0,008; 47,700] нг/мл.

Корреляционный анализ Пирсона подтвердил наличие положительной линейной связи высокой силы ($r = 0,989$; $p < 0,001$) между результатами, полученными с использованием двух аналитических систем.

Оценка сходимости. Средний коэффициент вариации в парах результатов измерения составил 23 %. В клинически важном диапазоне концентраций (1–5 нг/мл) этот показатель составил 15,1 % (рис. 1) и примерно в два раза превысил стандартную неопределенность измерения BC-Hybr (5,9 %).

Построение регрессионной модели. Регрессионный анализ по Пассинг – Баблоку (рис. 2) подтвердил взаимосвязь результатов (наклон = 0,984, цель – 1,0) и выявил, что Snibe-WHO в среднем на 1,6 % занижает результаты по сравнению с BC-Hybr.

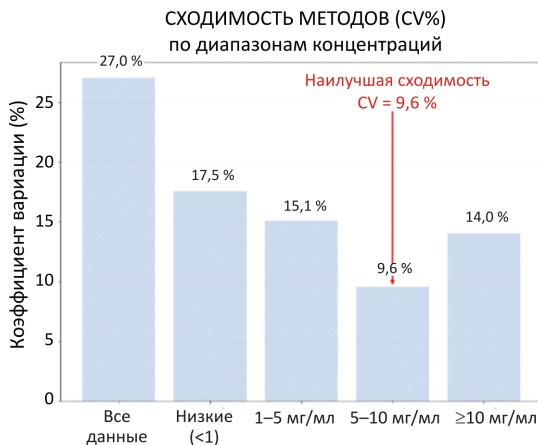


Рис. 1. Средние коэффициенты вариации в парах результатов в разных диапазонах концентрации

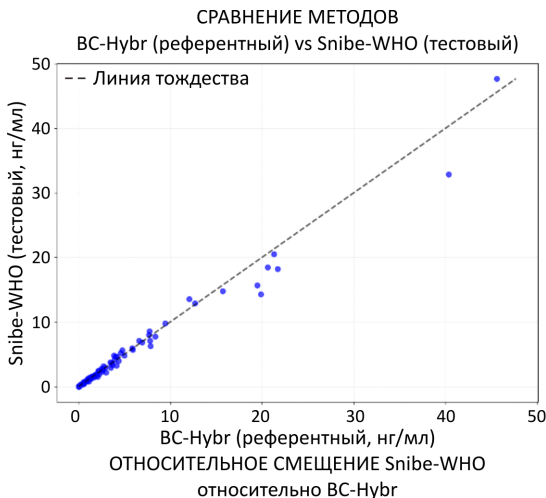


Рис. 2. График математической модели взаимосвязи результатов измерения концентрации ПСА с использованием BC-Hybr и Snibe-WHO: • уравнение: $y = 0,010 + 0,984x$; • наклон (slope): 0,984 (целевое: 1,000); • постоянное смещение (intercept): 0,010 нг/мл (целевое: 0,000); • пропорциональное смещение: -1,6 %

Анализ согласованности результатов. Согласованность результатов измерения BC-Hybr и Snibe-WHO оценивали методом Бланд – Алтмана. Выявили, что результаты Snibe-WHO были в среднем на 0,212 нг/мл

ниже, чем результаты BC-Hybr. Стандартное отклонение разностей составило 1,200 нг/мл, ширина 95%-ного интервала согласия была 4,704 (от -2,564 до 2,140) нг/мл. Детализированный анализ согласованности в разных диапазонах концентрации (табл. 7) показал, что смещение результатов Snibe-WHO относительно BC-Hybr является неоднородным: в диапазоне концентраций > 5,0 нг/мл отмечено систематическое завышение результатов, а в диапазоне 1–5 нг/мл смещение отрицательное (-3,8 %). Статистически значимое смещение в диапазоне < 1,0 нг/мл не выявлено.

Для уточнения клинической значимости выявленного отрицательного смещения в диапазоне 1–5 нг/мл сравнили диагностические оценки результатов измерения BC-Hybr и Snibe-WHO относительно порогового значения 4,0 нг/мл, установленного в проспективном исследовании Beckman Coulter для аналитической системы BC-Hybr (табл. 8).

При использовании для аналитической системы Snibe-WHO предела 4,0 нг/мл (установленного для системы BC-Hybr), был получен 1 % ложноотрицательных диагностических оценок и 2 % ложноположительных оценок относительно диагностических оценок при использовании BC-Hybr. С точки зрения статистических различий процент несовпадений можно считать незначимым.

Мы также оценили, насколько совпадают результаты измерения BC-Hybr и Snibe-WHO, представленные интервалами концентраций, учитывающими расширенную неопределенность измерения. Концепция неопределенности измерения предполагает, что истинное значение является неизвестным, и любое значение внутри интервала неопределенности может быть верным. Выявили, что во всем

Показатели согласованности результатов измерения Snibe-WHO относительно BC-Hybr в клинически значимых диапазонах

| Диапазон | Количество проб | Средняя разность, % (95 % ДИ) | Средняя абсолютная ошибка, % |
|------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|
| < 1 нг/мл | 31 | +25,8 (-10,5 – +62,1) | 86,2 |
| 1–5 нг/мл | 34 | -3,8 (-7,1 – -0,5) | 20,1 |
| 5–10 нг/мл | 13 | +4,0 (+1,0 – +7,0) | 17,6 |
| ≥ 10 нг/мл | 14 | +4,8 (+1,5 – +8,1) | 17,4 |

Таблица 8

Согласованность диагностических оценок относительно предела 4,0 нг/мл, указывающего на необходимость выполнения биопсии

| Концентрация, нг/мл | BC-Hybr | |
|---------------------|-----------|-----------|
| | < 4 | ≥ 4 |
| Snibe-WHO < 4 | 64 (69 %) | 1 (1 %) |
| Snibe-WHO ≥ 4 | 2 (2 %) | 26 (28 %) |

диапазоне концентраций доля перекрывающихся интервалов составила 96,8 %. При этом в диапазоне концентраций ПСА_о 1–10 нг/мл имело место 100%-ное совпадение результатов измерения, полученных с использованием BC-Hybr и Snibe-WHO и представленных в виде интервала концентрации с учетом неопределенности измерения. В этом диапазоне концентраций доля перекрытия интервалов составила 20,4–22,2 %.

Проведенное сравнение результатов измерения концентрации ПСА_о, полученных с использованием аналитических систем BC-Hybr и Snibe-WHO, выявило ряд важных фактов:

1. Между результатами измерений BC-Hybr и Snibe-WHO в одних и тех же пробах сыворотки крови существует очень сильная линейная связь ($r = 0,989$) и имеет место систематическое смещение, что полностью согласуется с литературными

данными об особенностях калибровок Hybritech и WHO 96/670 [1]. Однако наше исследование показало, что величина и даже направление смещения зависят от типа исследуемого образца. При выполнении измерений в контрольных материалах EQAS система Snibe-WHO продемонстрировала устойчивое занижение результатов на 30 % относительно BC-Hybr. Однако этот факт, не может быть экстраполирован на результаты измерений в пробах сыворотки крови пациентов, поскольку реактивность антител и матричные эффекты в контрольных образцах и биологических пробах могут существенно различаться. При выполнении измерений в пробах сыворотки пациентов смещение оказалось менее выраженным и различалось в разных диапазонах концентраций. В клинически наиболее значимом интервале 1–5 нг/мл аналитическая система Snibe-WHO продемонстрировала занижение результатов относительно BC-Hybr в среднем на 3,8 %. Напротив, в диапазоне очень низких концентраций (< 1 нг/мл) наблюдали завышение результатов измерений Snibe-WHO на 25,8 %.

2. Важным фактом мы считаем выявленную неудовлетворительную прецизионность Snibe-WHO в диапазоне следовых концентраций ПСА_о (< 0,1 нг/мл), а именно: высокий и нестабильный коэффициент внутрисерийной вариации измерений

(30–141 %). Это затрудняет интерпретацию результатов в контексте мониторинга пациентов после радикальной простатэктомии, где критерием биохимической ремиссии является уровень ПСА, $< 0,1–0,2$ нг/мл⁴. Полученные данные являются основанием для пересмотра нижнего предела количественного определения системы Snibe-WHO в нашей лаборатории.

3. Расчет расширенной неопределенности измерений наглядно продемонстрировал более высокую аналитическую надежность BC-Hybr. Так, расширенная неопределенность ($k = 2$) Snibe-WHO почти вдвое превышает неопределенность BC-Hybr и достигает 38 % в диапазоне концентраций 0,1–0,2 нг/мл.

4. Принципиально важным фактом считаем почти полное во всем диапазоне концентраций совпадение результатов измерения системами BC-Hybr и Snibe-WHO (96,8 %) при условии, что они представлены в виде интервала концентраций, учитывающего неопределенность измерения аналитических систем. Полученные данные подтверждают важность информирования врача-клинициста о точности полученного результата. В частности, переход от точечных значений к интервальным оценкам

повышает осознанность клинической интерпретации.

ВЫВОДЫ

1. В клинически значимом диапазоне 1–10 нг/мл представление результатов в виде интервала концентрации, учитывающего расширенную неопределенность измерения обеих аналитических систем, обеспечивает их сопоставимость при оценке относительно популяционного референтного интервала ($< 4,0$ нг/мл). Однако для индивидуального мониторинга и принятия решений на основе конкретных пороговых значений необходим учет выявленного смещения.

2. Аналитическая система Snibe-WHO характеризуется низкой прецизионностью измерения следовых количеств ПСА (до 141 % в условиях повторяемости), что ограничивает возможности лабораторного наблюдения за пациентами после радикальной простатэктомии.

3. Полученные данные послужили в нашей лаборатории основанием для установления стандартной неопределенности измерения системой BC-Hybr 9,4 % в диапазоне концентраций $< 0,1$ нг/мл (условно заниженной, по данным оценки прецизионности в условиях повторяемости) и повышения нижнего предела количественного обнаружения системы Snibe-WHO до 0,1 нг/мл.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Евгина С.А., Ружанская А.В., Никонова Л.М. Влияние стандартизации методов определения ПСА на принятие клинических решений при диагностике и мониторинге рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2012; 2. / *Evgina S.A., Ruzhanskaya A.V., Nikonova L.M. Role of standardization of PSA detection in clinical decisionmaking diagnosis and prostate cancer monitoring. Experimental and Clinical Urology 2012; 2 (in Russian).*

2. *Catalona W.J., Richie J.P., Abmann F.R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C., deKernion J.B., Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Dalkin B.L., Waters W.B., MacFarlane M.T., Southwick P.C. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection*

⁴ Philip Cornford, Roderick C.N. van den Bergh et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent, *European Urology* 2024; 03. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.027

of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35233-3

3. *Babaian R.J., Johnston D.A., Naccarato W. et al.* The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/mL: Relationship to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165: 757–760. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66519-6

4. *Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Вонский М.С. и др.* Особенности измерений в лабораторной медицине и пути совершенствования внешней оценки качества. Измерительная техника 2025; 74 (5): 88–97. DOI: 10.32446/0368-1025it.2025-5-88-97 EDN: FSCN WG. / *Kovyazina N.A., Alkbutova N.A., Vonskiy M.S. et al.* Measurements in laboratory medicine and external quality assessment. *Izmeritel'naya Tekhnika* 2025; 74 (5): 88–97. DOI: 10.32446/0368-1025it.2025-5-88-97 EDN: FSCN WG (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом:

Ковязина Н.А. – планирование и выполнение лабораторных исследований, анализ литературных и экспериментальных данных, формирование научной идеи, написание и редактирование текста.

Алхутова Н.А. – планирование и выполнение лабораторных исследований, анализ литературных и экспериментальных данных, формирование научной идеи, написание и редактирование текста.

Алексанин С.С. – организация исследования, редактирование текста.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Все пробы крови были деперсонализированы и снабжены порядковыми номерами исследования, исключающими прямую или косвенную идентификацию пациента.

Поступила: 20.02.2026

Одобрена: 25.03.2026

Принята к публикации: 27.03.2026

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ковязина, Н.А. Измерение концентрации общего простатспецифического антигена: сравнение аналитических систем в клиническом аспекте / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, С.С. Алексанин // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43, № 2. – С. 132–146. DOI: 10.17816/pmj432132-146

Please cite this article in English as: Kovyazina N.A., Alkhutova N.A., Aleksanin S.S. Measurement of total prostate-specific antigen concentration: comparison of analytical systems in a clinical context. *Perm Medical Journal*, 2026, vol. 43, no. 2, pp. 132-146. DOI: 10.17816/pmj432132-146