DOI: 10.33667/2078-5631-2026-7-75-90

Источники вариации и установление референсных интервалов для основных гормонов и онкомаркеров для российской популяции

А. В. Ружанская[1], Киёси Ичихара[2], С. А. Евгина[1], И. И. Скибо[3], Н. Б. Выборнова[3], А. В. Васильев[3], Г. В. Агаркова[1], В. Л. Эмануэль[4]

[1] ООО «Бекмен Культер», Москва, Россия
[2] Факультет медицинских наук магистратуры по программе «Медицина» университета Ямагути (Yamaguchi University), Убэ, Япония
[3] ООО «НПФ «Хеликс», Санкт-Петербург, Россия
[4] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цели. *С целью изучения источников вариации (ИВ) референсных значений (РЗ) для 22 основных иммунохимических аналитов и определения референсных интервалов (РИ) было организовано многоцентровое исследование российской популяции.*

Методы. *В соответствии с протоколом Комитета по референсным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC), в исследование, проводившееся в Санкт-Петербурге, Москве и Екатеринбурге, были включены 758 здоровых добровольцев. С помощью иммунохимического анализатора UniCel DxI 800 компании «Бекмен Культер» в образцах сыворотки крови были проанализированы 5 онкомаркеров и 17 гормонов и сопряженных аналитов. ИВ исследовали методами множественного регрессионного анализа (МРА) и дисперсионного анализа (ANOVA). Основным критерием принятия решения о разделении РИ по полу и возрасту являлся коэффициент стандартного отклонения (SDR), равный 0,4.*

Результаты. *При оценке различий между группами добровольцев, принимавших участие в исследовании в разных городах, SDR составил менее 0,4. Были использованы следующие критерии для вторичного исключения: для женских половых гормонов – применение контрацептивов (8%); для CA19–9 – предположительно отрицательная группа крови системы Lewis (10,5% мужчин и 11,3% женщин); для инсулина – ИМТ ≥28 кг/м2 (31%); для гормонов щитовидной железы – наличие антител к щитовидной железе (10,3% мужчин и 24,5% женщин); для раково-эмбрионального антигена(РЭА) – курение (30% мужчин и 16% женщин). Для всех аналитов, за исключением CA19–9, CA15–3, аналитов для оценки функции щитовидной железы, паратиреоидного гормона и инсулина, требовалось разделение РИ по полу. Для альфа-фетопротеина (АФП), РЭА, всех женских половых гормонов, фолликулостимулирущего гормона (ФСГ) и прогестерона для обоих полов требовалось разделение РИ по возрасту. Как правило, РИ определяли параметрическим методом после трансформации по Гауссу с использованием модифицированной формулы Box-Cox. Исключение составили гормон роста, эстрадиол у женщин в постменопаузе и прогестерон у женщин в пременопаузе, для которых требовался расчет непараметрическим методом из-за бимодальности распределения и (или) недостаточного предела обнаружения.*

Выводы. *РИ для основных гормонов и онкомаркеров, специфических для российской популяции, определялись в соответствии с современным международным унифицированным протоколом при тщательном изучении ИВ для каждого аналита.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *референсные интервалы; референсные значения; источники вариации; иммунохимический анализ; гормоны; онкомаркеры; российская популяция; IFCC C-RIDL; UniCel DxI 800*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы ознакомились с политикой журнала и заявляют о следующем конфликте интересов: Анна Ружанская, Светлана Евгина и Галина Агаркова – сотрудники компании ООО «Бекмен Культер», а Ирина Скибо, Нина Выборнова и Антон Васильев – сотрудники компании ООО «НПФ «Хеликс». Это не влияет на приверженность авторов политике журнала в области совместного использования данных и материалов. Патенты, разрабатываемые или реализуемые продукты, о которых необходимо заявлять, отсутствуют.*

Финансирование исследования. *Поддержка исследования осуществлялась компанией ООО «Бекмен Культер» в виде заработной платы Анны Ружанской, Светланы Евгиной и Галины Агарковой, а также компанией ООО «НПФ «Хеликс» в виде заработной платы Ирины Скибо, Нины Выборновой и Антона Васильева. Конкретные функции этих авторов изложены в разделе «Участие авторов». Компания ООО «Бекмен Культер» оказала поддержку в предоставлении реагентов, а компания ООО «НПФ «Хеликс» – помощь в наборе добровольцев, пробоподготовке и предоставлении материалов для отбора проб. Другие функции в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи спонсоры не выполняли.*

Благодарности. *Авторы выражают искреннюю благодарность компании ООО «Бекмен Культер» (Россия) за предоставление реагентов для проведения исследования. Выражаем благодарность генеральному директору компании ООО «НПФ «Хеликс» Юрию Андрейчуку и его сотрудникам за помощь в привлечении к участию в исследовании добровольцев, сборе проб и за предоставление материалов и оборудования для отбора проб.*

Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers

A. V. Ruzhanskaya[1], Kiyoshi Ichihara[2], S. A. Evgina[1], I. I. Skibo[3], N. B. Vybornova[3], A. V. Vasiliev[3], G. V. Agarkova[1], V. L. Emanuel[4]

[1] Beckman Coulter LLC, Moscow, Russia
[2] Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan
[3] Helix Laboratory, Saint-Petersburg, Russia
[4] Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY
Objectives. *To study the sources of variation (SV) in reference values (RV) for 22 key immunoassays and to determine reference intervals (RIs), a multicenter study of the Russian population was conducted.*
Methods. *In accordance with the protocol of the Committee on Reference Intervals and Limit Values (C-RIDL) of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), 758 healthy volunteers were included in the study, conducted in St. Petersburg, Moscow, and Yekaterinburg. Five tumor markers and 17 hormones and related analytes were analyzed in serum samples using the UniCel DxI 800 immunoassay analyzer from Beckman Coulter. SVs were analyzed using multiple regression analysis (MRA) and analysis of variance (ANOVA). The primary criterion for separating the study population by sex and age was a standard deviation ratio (SDR) of 0.4.*
Results. *When assessing differences between groups of volunteers participating in the study in different cities, the SDR was less than 0.4. The following secondary exclusion criteria were used: for female sex hormones – contraceptive use (8%); for CA19–9—presumably Lewis negative blood type (10.5% of men and 11.3% of women); for insulin – BMI ≥28 kg/m2 (31%); for thyroid hormones – the presence of thyroid antibodies (10.3% of men and 24.5% of women); for carcinoembryonic antigen (CEA)—smoking (30% of men and 16% of women). For all analytes except CA19–9, CA15–3, thyroid function tests, parathyroid hormone, and insulin, RIs had to be separated by sex. For alpha-fetoprotein (AFP), CEA, all female sex hormones, follicle-stimulating hormone (FSH), and progesterone, RIs had to be separated by age for both sexes. Typically, RIs were determined parametrically after Gaussian transformation using a modified Box-Cox formula. Exceptions were growth hormone, estradiol in postmenopausal women, and progesterone in premenopausal women, which required nonparametric calculation due to bimodal distributions and/or insufficient detection limits.*
Conclusions. *RIs for key hormones and tumor markers specific to the Russian population were determined in accordance with a current international standardized protocol with a thorough examination of the RI for each analyte.*

KEYWORDS: *reference intervals; reference values; sources of variation; immunoassay; hormones; tumor markers; Russian population; IFCC C-RIDL; UniCel DxI 800*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors have read the journal's policies and declare the following conflict of interest: Anna Ruzhanskaya, Svetlana Evgina, and Galina Agarkova are employees of Beckman Coulter, and Irina Skibo, Nina Vybornova, and Anton Vasiliev are employees of Helix Laboratory. This does not affect the authors' adherence to the journal policy on sharing data and materials. There are no patents, products in development, or products currently under sale to disclose.*

Research Funding. *This study was supported by Beckman Coulter (in the form of salaries for Anna Ruzhanskaya, Svetlana Evgina, and Galina Agarkova), and by Helix Laboratory (in the form of salaries for Irina Skibo, Nina Vybornova, and Anton Vasiliev). The specific roles of these authors are described in the "Author contributions" section. Beckman Coulter provided reagents, and Helix Laboratory assisted with volunteer recruitment, sample preparation, and provision of sample collection materials. The sponsors had no other roles in study design, data collection and analysis, publication decisions, or manuscript preparation.*

Acknowledgments. *The authors express their sincere gratitude to Beckman Coulter (Russia) for providing reagents for the study. We would like to express our gratitude to Yury Andreychuk, CEO of Helix Laboratory, and his staff for their assistance in recruiting volunteers for the study, collecting samples, and providing materials and equipment for sampling.*

Список сокращений
2N-ANOVA – двухуровневый иерархический дисперсионный анализ
3N-ANOVA – трехуровневый иерархический дисперсионный анализ
AACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов
АФП – альфа-фетопротеин
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
«БК» – «Бекмен Культер»
ИМТ – индекс массы тела;
CA15–3 – углеводный антиген 15–3
CA125 – углеводный антиген 125
CA19–9 – углеводный антиген 19–9
CDL – порог принятия клинического решения
РЭА – раково-эмбриональный антиген
ДИ – доверительный интервал
CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов
C-RIDL – Комитет по референсным интервалам и пороговым значениям
CV – коэффициент вариации
E2 – эстрадиол
EAU – Европейская ассоциация урологов
EtOH – этанол
Ж – женщины
ФСГ – фолликулостимулирущий гормон
свободный Т3 – свободный трийодтиронин
свободный Т4 – свободный тироксин
СТГ – соматотропный гормон (гормон роста)
IFCC – Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины
ISSAM – Международное общество по изучению вопросов старения мужчин
ISSM – Международное общество сексологии
ЛГ – лютеинизирующий гормон
LL – нижний предел
NP – непараметрический метод
М – мужчины
Ме – медиана
МП – менопауза
МРА – множественный регрессионный анализ
NACB – Национальная академия клинической биохимии
ОК – оральные контрацептивы
P – параметрический метод
ПСА – простат-специфический антиген; интактный
ПТГ – интактный паратиреоидный гормон
РИ – референсный интервал
r_p – стандартизованный частный коэффициент регрессии
РЗ – референсное значение
SD – стандартное отклонение
SDR – коэффициент стандартного отклонения
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ИВ – источники вариации
общий бета-ХГЧ – общий бета-хорионический гонадотропин человека
анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину
анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
ЗТТ – заместительная терапия тестостероном
ТТГ – тиреотропный гормон
общий Т3 – общий трийодтиронин
общий Т4 – общий тироксин

Введение

Ожидается, что согласно рекомендациям IFCC/CLSI (C 28-A3) [1], каждая клиническая лаборатория устанавливает собственные референсные интервалы (РИ), но большинство лабораторий в России используют РИ, предложенные производителями реагентов. Они могут не соответствовать российской популяции в силу целого ряда факторов.

Поэтому в 2013 году было принято решение об участии в глобальном многоцентровом исследовании референсных значений (РЗ), осуществляемом под руководством Комитета по референсным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC). В исследование было включено 793 здоровых добровольца из трех крупных городов России в соответствии с унифицированным протоколом C-RIDL [2], и проанализированы биологические особенности российских РЗ для 34 часто исследуемых биохимических аналитов [3]. В результате было выявлено, что РИ, полученные для большинства биохимических аналитов, значительно отличаются от указанных в инструкции к реагентам. Данный факт подчеркивает важность определения РИ для всех лабораторных аналитов в каждой конкретной стране.

Однако, в отличие от работ, представляющих РИ для биохимических аналитов, существует не так много исследований с корректным дизайном, посвященных установлению РИ для аналитов, определяемых с помощью иммунохимического анализа. Единственной доступной крупномасштабной публикацией является отчет об азиатском исследовании, проведенном IFCC в 2008–2009 гг., с участием 3500 здоровых добровольцев [4]. В ходе исследования между группами участников из разных стран были выявлены очевидные различия для паратиреоидного гормона (ПТГ), адипонектина, фолата и витамина B_{12}, тогда как для других аналитов, включая большинство часто анализируемых онкомаркеров и половых гормонов, различий обнаружено не было. Другое исследование, в которое были включены 826 очевидно здоровых добровольцев, было проведено в Саудовской Аравии в рамках глобального многоцентрового исследования IFCC. В рамках исследования были получены РИ для 20 аналитов, определяемых с помощью иммунохимического анализа – пяти онкомаркеров, двенадцати гормонов и трех витаминов [5]. Также существуют и другие исследования РИ, в которых изучали меньшее количество аналитов, например, исследование для онкомаркеров [6, 7] и гормонов щитовидной железы [8, 9]. Кроме того, до сих пор не было проведено комплексного анализа биологических источников вариации, за исключением недавнего отчета китайской группы, участвующей в глобальном исследовании C-RIDL. В ходе указанного исследования были установлены РИ для 8 мужских половых гормонов и связанных с ними аналитов, и 7 гормонов щитовидной железы, а также проанализированы их ИВ [10, 11].

Во второй части настоящего исследования мы изучали 22 основных аналита, определяемых с помощью иммунохимического анализа. Среди них 5 онкомаркеров, 8 половых гормонов и связанных с ними аналитов, 5 аналитов для оценки функции щитовидной железы и 4 других гормона. Используя те же методы статистического анализа, что и в первой части, при тщательном изучении ИВ для каждого аналита мы постарались установить РИ для российской популяции.

Материалы и методы

1) Исходные данные и целевые аналиты

Протокол исследования, включая процедуры приглашения к участию в исследовании, предоставления добровольцам информации об исследовании, получения информированного согласия и оформления опросника о текущем состоянии здоровья и образе жизни, был утвержден этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» в Санкт-Петербурге. Схема, применяемая для набора участников, отбора проб и исследования аналитов, была описана в первой части отчета, в котором рассматривались РИ для биохимических аналитов и их ИВ [3]. Таким образом, в исследование были включены 758 здоровых добровольцев (350 (46 %) мужчин, 408 (54 %) женщин) в возрасте 18–65 лет в трех регионах: Санкт-Петербург (Северо-Западный ФО: N=506, 67 %), Москва (Центральный ФО: N=117, 15 %) и Екатеринбург (Уральский ФО: N=135, 18 %). Участники были выбраны в соответствии с критериями включения и исключения, предусмотренными протоколом C-RIDL, а образцы крови были получены в базальном состоянии [2]. Вторая часть отчета посвящена оценке РЗ для 24 аналитов, определяемых с помощью иммунохимического анализа, таких как: раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП), CA19–9, CA125, CA15–3, инсулин, кортизол, тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, прогестерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирущий гормон (ФСГ), общий бета-хорионический гонадотропин человека (общий бета-ХГЧ), пролактин, гормон роста (соматотропный гормон, СТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свободный Т4), свободный трийодтиронин (свободный Т3), общий тироксин (общий Т4), общий трийодтиронин (общий Т3), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ) и паратиреоидный гормон (ПТГ). Все измерения производились с помощью иммунохимического анализатора UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc., США) в соответствии с инструкциями и требованиями производителя.

2) Контроль качества

Контроль качества проводился двумя способами. Один из них заключался в ежедневном двукратном анализе двух или трех уровней образцов контроля качества, полученных от компаний Beckman Coulter Inc. и Bio-Rad Laboratories, Inc. Другой способ заключался в ежедневном измерении мини-панели, состоявшей из 6 сывороток крови, полученных от здоровых добровольцев (трех женского пола и трех мужского пола), как описано в общем протоколе [2, 13]. На основе повторных измерений мини-панелей для каждого аналита рассчитывался межсуточный коэффициент вариации (CV). CV каждого аналита не превышал допустимый предел на основании критерия, описанного в протоколе (т. е. не превышал ½ CVI: внутрииндивидуального CV, приведенного на сайте EFLM (https://biologicalvariation.eu)). Кроме того, поскольку часть результатов исследования была предназначена для сравнения международных РЗ, в течение 4 дней выполнялись 4 серийные измерения панели, состоявшей из 40 образцов сывороток крови для иммунохимического анализа, предоставленной комитетом C-RIDL.

3) Статистический анализ

Используемые методы статистического анализа данных соответствовали рекомендациям C-RIDL [2, 12, 13]. Подробное описание приведено в первой части отчета [3].

3–1) Анализ биологических источников вариации. Был проведен множественный регрессионный анализ (МРА), в рамках которого РЗ каждого аналита рассматривались в качестве объективной переменной, а пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень (см. ниже) табакокурения, употребления алкоголя и физической активности – в качестве независимых переменных [14]. Стандартизованный частный коэффициент регрессии (r_p) соответствует коэффициенту частичной корреляции. В соответствии с рекомендациями Коэна [15] относительно «силы эффекта» для коэффициента корреляции (r): r=0,1 (малая), r=0,3 (средняя), срединное значение $|0,2| \leq r_p$ было принято для оценки практической значимости фактора, влияющего на РИ. Добровольцев распределяли на три, пять и восемь категорий в зависимости от уровня табакокурения, употребления алкоголя и физической активности соответственно: некурящие добровольцы ≤20, >20 сигарет в день; добровольцы, не употребляющие алкоголь, <12,5, 12,5–25, 25–50, >50 г этилового спирта в день; отсутствие физической активности, физическая активность 1–7 дней в неделю.

3–2) Критерии разделения РЗ. С помощью трехуровневого иерархического дисперсионного анализа (ANOVA) определили различия в зависимости от возраста, пола, города проживания и межиндивидуальные различия в виде стандартного отклонения (SD) для каждого из перечисленных: $SD_{пол}$, $SD_{возраст}$, $SD_{город}$ и $SD_{межинд.}$ (обычно обозначается как SD_G). Отношение каждого SD к SD_G было рассчитано как коэффициент стандартного отклонения (SDR): $SDR_{пол}$, $SDR_{возраст}$ и $SDR_{город}$. После того, как отсутствие различий между группами пациентов, принимавших участие в исследовании в разных городах, было подтверждено описанным ниже критерием, $SDR_{возраст}$ для каждого пола определялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В качестве дополнительного исследования аналитов с очевидными изменениями в зависимости от ИМТ для каждого пола рассчитывался SDR для ИМТ ($SDR_{ИМТ}$) с помощью двухуровневого иерархического дисперсионного анализа, в котором в качестве ковариаты использовался возраст.

При разделении РИ главным образом использовали SDR ≥0,4 [2]. Однако SDR может быть слишком чувствительным, если РИ, составляющий знаменатель SDR, является узким. И наоборот, SDR может быть нечувствительным, если различия между подгруппами возникают только на периферии распределения (LL или UL), поскольку SDR показывает различия между подгруппами в центральной части распределения. Поэтому мы дополнительно рассматривали фактическую разницу (отклонение) в LL или UL как «коэффициент отклонения» (BR), используя следующую формулу (пример приведен для разделения по полу и возрасту):

$$BR_{LL} = \frac{|LL_M - LL_F|}{(UL_{MF} - LL_{MF})/3{,}92}, \quad BR_{UL} = \frac{|UL_M - UL_F|}{(UL_{MF} - LL_{MF})/3{,}92}$$

где подстрочные индексы М, Ж и МЖ обозначают соответственно мужчин, женщин мужчин + женщин. Знаменатель каждой формулы представляет собой стандартное отклонение ($SD_{РИ}$), включающее РИ, ширина которого соответствует $SD_{РИ}$, увеличенному в 3,92 раза.

В соответствии с правилом допустимого минимального уровня отклонения: $0{,}375 \times SD_G$ (= $SD_{РИ}$) [16] мы рассматривали BR_{UL}>0,375 в качестве вспомогательного порогового значения для разделения РЗ, если SDR не соответствовал фактическим подгрупповым различиям в UL (или LL).

При выполнении МРА и ANOVA для аналитов с сильно скошенным, несимметричным распределением, РЗ были логарифмически трансформированы. Соответствующие аналиты были отмечены в *таблице 1*. В данном случае SDR определяли путем обратного преобразования каждого компонента SD, который вычисляли по преобразованной шкале, как описано в других источниках [17].

3–3) Определение референсных интервалов. РИ определялись как параметрическими, так и непараметрическими методами. Параметрический метод применялся после преобразования данных по модифицированной формуле трансформации Box-Cox [18]. Достоверность параметрического метода была подтверждена линейностью кумулятивного распределения РЗ на графике распределения вероятностей [13] и критерием Колмогорова–Смирнова. Если преобразование выполнить не удавалось, использовался непараметрический метод. Методом бутстрепа путем проведения процедуры случайной 50-разовой генерации выборок на базе имеющегося набора данных рассчитывали 90% доверительный интервал (ДИ) для LL и UL РИ. Финальные LL и UL были сглажены путем принятия средних значений, многократно рассчитанных LL и UL соответственно.

Результаты

1. Источники вариации РЗ

ИВ каждого аналита оценивали с помощью МРА и ANOVA, как описано в первой части настоящего отчета [3], а соответствующие результаты приведены в *таблицах 1* и 2. В следующих разделах результаты исследования 22 лабораторных показателей были разделены на четыре группы по категориям: онкомаркеры (АФП, РЭА, СА19–9, СА125, СА15–3), половые гормоны (пролактин, ЛГ, ФСГ, общий бета-ХГЧ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и ГСПГ), аналиты для оценки функции щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, свободный Т3, общий Т4, общий Т3) и другие (инсулин, кортизол, СТГ и ПТГ). Существенных различий между группами пациентов, принимавших участие в исследовании в разных городах ($SDR_{город}$), ни для одного аналита не наблюдалось, при этом наибольшее значение $SDR_{город}$ было отмечено для ТТГ и составило 0,21 (данные не включены). Поэтому все данные из трех городов в последующих анализах были объединены.

1–1. Онкомаркеры. Изменений, зависящих от пола с $SDR_{пол}$≥0,4, не наблюдалось ни по одному онкомаркеру, как показано в *таблице 2.* Однако при более детальном анализе выявлено, что референсные значения СА125 у женщин заметно выше, чем у мужчин до 50 лет, и ниже после 50 лет; при этом значение $SDR_{возраст}$ составило 0,36. Это изменение в зависимости от возраста между двумя полами привело к ошибочно низкому значению $SDR_{пол}$ для СА125, равному 0,25. При этом значение |BR| при оценке разницы между полами было значительно выше 0,375. Поэтому для СА125 мы решили разделить РЗ в зависимости от пола.

Исходя из критерия $|r_p| \geq 0{,}2$, принятого в качестве практически значимого показателя силы взаимосвязи (*табл. 1*), изменения РЗ в зависимости от возраста наблюдались для следующих аналитов (значения r_p приведены в скобках): у мужчин – СА19–9 (0,35) и СА15–3 (0,20);

Таблица 1

Результаты множественного регрессионного анализа источников вариации РЗ

	Логарифмическая шкала	Мужчины							Женщины						
		n	R	Возраст	ИМТ	Физ. акт.	Курение	Алкоголь	n	R	Возраст	ИМТ	Физ. акт.	Курение	Алкоголь
АФП	○	339	0,26	0,18	0,06	–0,14	–0,05	0,07	396	0,38	0,33	0,06	–0,07	0,02	–0,02
РЭА	○	339	0,35	0,19	0,13	0,09	0,27	0,02	396	0,36	0,30	0,04	0,04	0,20	0,03
СА19–9	○	303	0,35	0,35	–0,03	–0,05	–0,02	–0,01	350	0,11	0,02	–0,01	0,05	–0,08	0,06
СА125	○	338	0,19	0,02	0,18	0,00	0,00	–0,02	386	0,33	–0,32	0,06	–0,03	0,12	0,01
СА15–3	○	339	0,26	0,20	0,13	–0,05	–0,03	–0,06	395	0,29	0,22	0,08	0,00	–0,02	0,12
Пролактин	○	338	0,21	–0,09	–0,07	–0,07	–0,12	–0,10	365	0,50	–0,44	–0,05	–0,04	–0,15	0,13
ЛГ	○	338	0,29	0,27	–0,16	0,06	–0,04	–0,05	364	0,56	0,56	–0,01	0,04	–0,02	0,01
ФСГ	○	338	0,45	0,46	–0,04	–0,03	–0,03	–0,03	366	0,81	0,82	–0,03	0,01	0,02	0,00
Общий бета-ХГЧ	○								334	0,67	0,62	0,09	–0,07	0,05	–0,01
Эстрадиол	○	338	0,11	–0,04	0,03	–0,08	–0,09	0,00	366	0,62	–0,64	0,04	–0,01	–0,06	–0,02
Прогестерон	○	338	0,36	–0,24	–0,19	–0,11	–0,06	–0,05	366	0,51	–0,46	–0,09	–0,06	0,05	0,00
Тестостерон	○	333	0,54	–0,13	–0,48	0,06	0,07	–0,05	369	0,49	–0,53	0,14	0,02	0,00	0,03
ГСПГ	○	292	0,57	0,42	–0,45	0,11	0,19	–0,01							
ТТГ	○	305	0,09	–0,03	–0,05	0,04	–0,03	0,01	295	0,22	0,00	0,04	–0,01	–0,22	0,08
Свободный Т4		303	0,18	–0,08	–0,09	–0,02	–0,05	–0,09	292	0,11	0,06	–0,07	–0,01	0,07	0,05
Свободный Т3		302	0,27	–0,21	0,18	–0,06	0,06	–0,06	294	0,15	–0,13	0,14	–0,04	–0,01	0,03
Общий Т4		282	0,15	0,06	0,08	–0,09	0,01	0,00	282	0,17	–0,05	0,18	0,04	–0,05	0,02
Общий Т3		281	0,23	–0,12	0,13	–0,11	0,06	–0,09	281	0,21	–0,21	0,11	0,06	–0,02	–0,10
Инсулин	○	338	0,67	–0,15	0,66	–0,15	–0,10	–0,02	395	0,59	–0,09	0,61	–0,04	–0,05	–0,08
Кортизол		339	0,26	–0,18	–0,12	–0,11	–0,08	0,04	396	0,26	–0,04	–0,21	–0,11	–0,09	–0,01
СТГ	○	339	0,38	0,31	–0,24	0,15	0,05	–0,11	396	0,36	0,12	–0,38	0,06	0,04	0,03
ПТГ	○	340	0,36	0,24	0,20	–0,05	0,00	0,02	396	0,38	0,17	0,24	0,02	–0,08	–0,08

у женщин – АФП (0,33), СА125 (–0,32), РЭА (0,30) и СА15–3 (0,22) в порядке убывания $|r_p|$.

Преобладающее у женщин возрастное изменение АФП заметно на *рисунке 1*. Однако величина возрастных изменений в значении $SDR_{возраст}$ была немного ниже 0,4, за исключением АФП у женщин (0,49).

Как показано на *рисунке* 2, изменения РЗ в зависимости от статуса табакокурения были выявлены по результатам МРА для РЭА. Другим важным фактором в качестве ИВ стала группа крови системы Lewis, с чем было связано изменение СА19–9. Хотя наличие Lewis-отрицательного фенотипа не подтверждалось прямым определением группы крови, в распределении значений СА19–9 наблюдался выраженный кластер результатов ниже предела обнаружения (0,8 кМЕ/л). Предполагая, что эти значения соответствуют лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, его распространённость среди здоровых людей составляет 10,5% (36/341) у мужчин и 11,3% (45/396) у женщин.

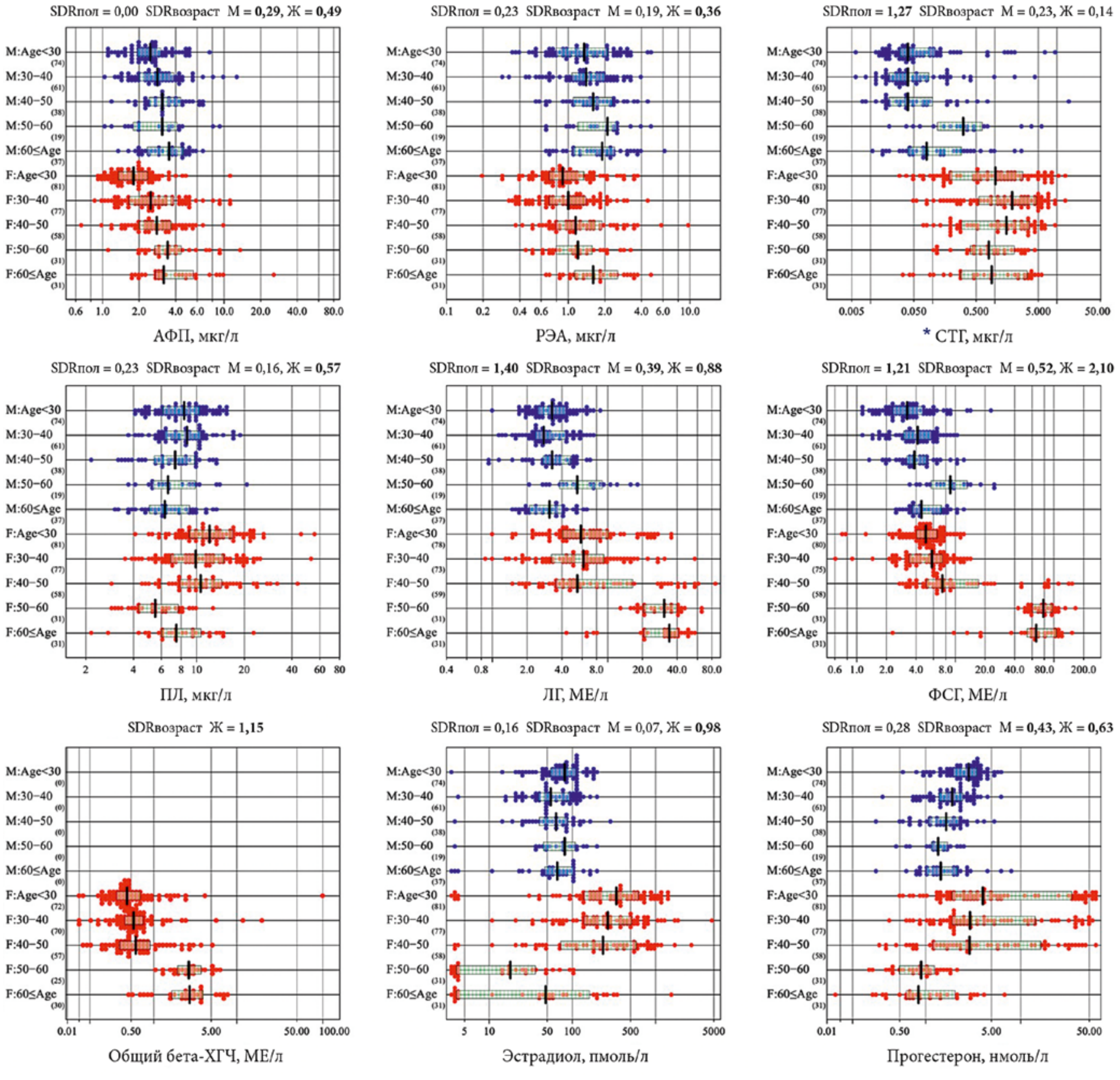
Таблица 2

Значения SDR, представляющие различия между подгруппами в зависимости от пола, возраста и ИМТ

	Аналит	$SDR_{пол}$	$SDR_{возраст}$, М	$SDR_{возраст}$, Ж	$SDR_{ИМТ}$, М	$SDR_{ИМТ}$, Ж
Онкомаркеры	АФП	0,00	0,29	**0,49**		
	РЭА	0,23	0,19	**0,36**		
	СА19–9	0,19	**0,36**	0,08		
	СА125	0,25	0,20	**0,36**		
	СА15–3	0,18	0,21	0,29		
Половые гормоны	Пролактин	0,23	0,16	**0,57**		
	ЛГ	**1,40**	**0,39**	**0,88**		
	ФСГ	**1,21**	**0,52**	**2,10**		
	Общий бета-ХГЧ			**1,15**		
	Эстрадиол	0,16	0,07	**0,98**		
	Прогестерон	0,28	**0,43**	**0,63**		
	Тестостерон	**5,28**	0,18	**0,47**	**0,65**	0,00
	ГСПГ		**0,54**		**0,35**	
Аналиты для оценки функции щитовидной железы	ТТГ	0,00	0,17	0,00		
	Свободный Т4	0,07	0,10	0,00		
	Свободный Т3	**0,45**	0,16	0,00		
	Общий Т4	0,14	0,00	0,00		
	Общий Т3	0,03	0,00	0,16		
Другие гормоны	Инсулин	0,06	0,00	0,16	**0,91**	**0,82**
	Кортизол	0,22	0,28	0,19		
	СТГ	**1,27**	0,23	0,14	0,08	0,31
	ПТГ	0,00	**0,36**	**0,33**		

С учётом этого референсные интервалы были рассчитаны следующим образом: для РЭА – после исключения курящих лиц, для CA19–9 – после исключения индивидуумов со значениями ниже предела обнаружения.

1–1. Онкомаркеры. Изменений, зависящих от пола с $SDR_{пол} \geq 0,4$, не наблюдалось ни по одному онкомаркеру, как показано в *таблице 2*. Однако более детальный анализ показал, что референсные значения CA125 у женщин



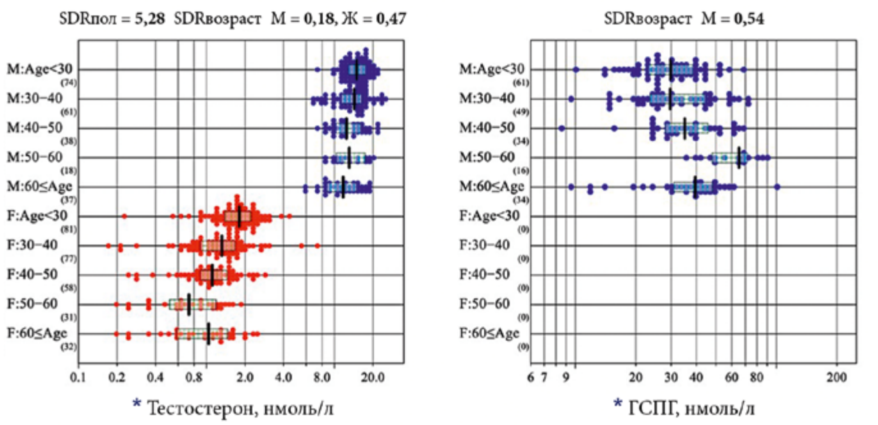


Рисунок 1. Изменения РЗ 11 репрезентативных аналитов в зависимости от пола и возраста. РЗ 11 репрезентативных аналитов представлены в подгруппах по полу и возрасту (<30, 30~39, 40~49, ≥50 лет). «Ящик» в каждой диаграмме рассеяния отображает 50% интервал, а вертикальная черта в центре обозначает медиану РЗ. В верхней части каждой панели представлены различия в зависимости от пола и возраста как $SDR_{пол}$ и $SDR_{возраст}$ отдельно для мужчин (М) и женщин (Ж). При построении графиков вторичное исключение не проводили. Для СТГ, тестостерона и ГСПГ (отмечены *) лица с ИМТ ≥28 кг/м² были исключены, чтобы избежать влияния ИМТ на изменения, связанные с возрастом

превышают таковые у мужчин до 50 лет и ниже после 50 лет; при этом значение $SDR_{возраст}$ составило 0,36. Это изменение в зависимости от возраста между двумя полами привело к ошибочно низкому значению $SDR_{пол}$ для CA125, равному 0,25. При этом значение |BR| при оценке разницы между полами было значительно выше 0,375. Поэтому для CA125 мы решили разделить РЗ в зависимости от пола.

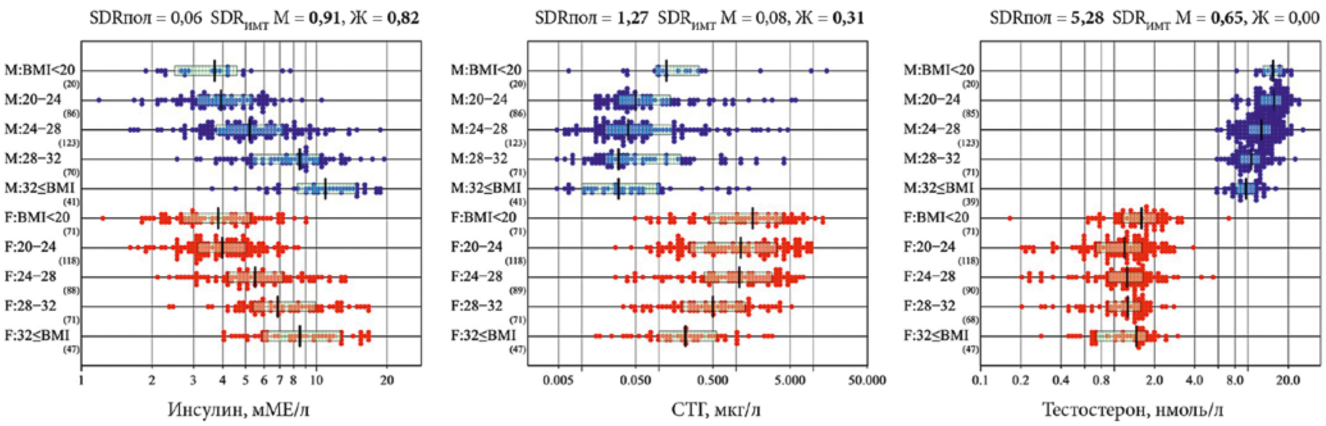
Исходя из критерия $|r_p| \geq 0{,}2$, принятого в качестве практически значимого показателя силы взаимосвязи (*табл. 1*), изменения РЗ в зависимости от возраста наблюдались для следующих аналитов (значения r_p приведены в скобках): у мужчин – CA19–9 (0,35) и CA15–3 (0,20); у женщин – АФП (0,33), CA125 (–0,32), РЭА (0,30) и CA15–3 (0,22) в порядке убывания $|r_p|$.

Преобладающее у женщин возрастное изменение АФП заметно на *рисунке 1*. Однако величина возрастных изменений в значении $SDR_{возраст}$ была немного ниже 0,4, за исключением АФП у женщин (0,49).

Как показано на *рисунке 2*, изменения РЗ в зависимости от статуса табакокурения были выявлены по результатам МРА для РЭА. Другим важным фактором в качестве ИВ стала группа крови системы Lewis, с чем было связано изменение CA19–9. Хотя наличие Lewis-отрицательного фенотипа не подтверждалось прямым определением группы крови, в распределении значений CA19–9 наблюдался выраженный кластер результатов ниже предела обнаружения (0,8 кМЕ/л). Предполагая, что эти значения соответствуют лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, его распространённость среди здоровых людей составляет 10,5 % (36/341) у мужчин и 11,3 % (45/396) у женщин. С учётом этого референсные интервалы были рассчитаны следующим образом: для РЭА – после исключения курящих лиц, для CA19–9 – после исключения индивидуумов со значениями ниже предела обнаружения.

1–2. Половые гормоны. Как видно из *рисунка 1*, а также *таблиц 1* и *2*, наблюдались заметные изменения в зависимости от возраста по всем 8 проанализированным половым гормонам. У женщин было отмечено резкое снижение РЗ эстрадиола и прогестерона примерно в 50 лет (пик менопаузы), при этом значения r_p составили –0,64 и –0,46, а $SDR_{возраст}$ – 0,98 и 0,63, соответственно. Примечательно, что у женщин показатели в период постменопаузы значительно ниже, чем у мужчин. И наоборот, РЗ эстрадиола у мужчин с возрастом не меняются, тогда как РЗ прогестерона у мужчин с возрастом несколько снижаются ($SDR_{возраст}$=0,43). Для тестостерона различие в зависимости от пола очень заметно, так как у женщин уровень тестостерона составляет примерно 1/10 от уровня тестостерона у мужчин. Примечательно, что возрастное снижение уровня тестостерона более выражено у женщин. Было выявлено, что на РЗ тестостерона у мужчин влияет ИМТ, а не возраст (r_p –0,48 и –0,13, соответственно). И наоборот, у женщин на РЗ оказывал влияние возраст, а не ИМТ (r_p –0,53 и 0,14 соответственно). Данный результат был подтвержден изменением SDR после исключения пациентов с ИМТ >28, когда значения $SDR_{возраст}$ составили 0,47 у женщин и 0,18 у мужчин (*рис. 1*).

У женщин наблюдалось резкое повышение концентраций ЛГ, ФСГ и общего бета-ХГЧ в период после менопаузы, при этом значения $SDR_{возраст}$ составили 0,88, 2,10 и 1,15, а r_p – 0,56, 0,82 и 0,62, соответственно. С другой стороны,



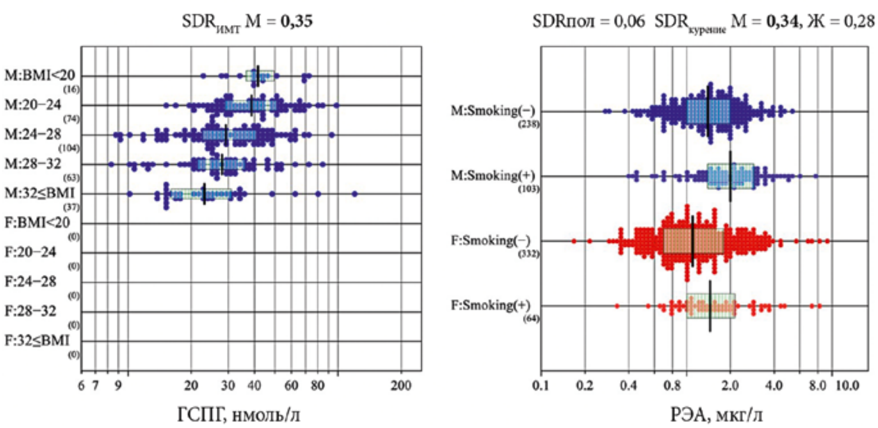


Рисунок 2. Связь ИМТ или статуса табакокурения с РЗ некоторых аналитов. РЗ 4 аналитов, для которых методом множественного регрессионного анализа была обнаружена связь с ИМТ, приведены в подгруппах по полу и ИМТ (<20, 20~24, 24~28, 28~32, >32 кг/м²). Кроме того, РЗ РЭА были разделены по полу и статусу табакокурения. «Ящик» в каждой диаграмме рассеяния отображает 50% интервал, а вертикальная черта в центре обозначает медиану РЗ. Величина различий между подгруппами указана в верхней части каждой панели как SDR, связанный с ИМТ ($SDR_{ИМТ}$), или как SDR, связанный с табакокурением ($SDR_{курение}$), расчет приведен отдельно для мужчин (М) и женщин (Ж).

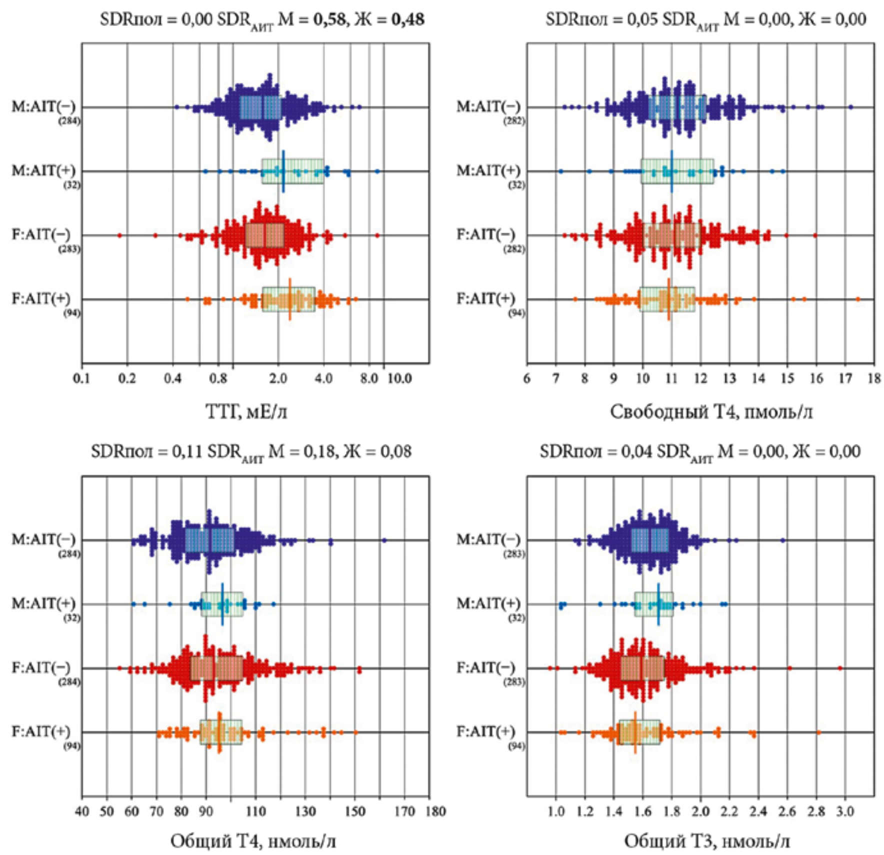


Рисунок 3. Влияние аутоиммунного тиреоидита на аналиты оценки функции щитовидной железы. Предполагаемый диагноз АИТ ставили по критерию анти-ТПО≥9 или анти-ТГ>4 кМЕ/л. Результаты исследования аналитов для оценки функции щитовидной железы сравнивали между лицами с АИТ и АИТ. Различие между центрами двух групп было выражено в виде SDR для статуса АИТ (SDR$_{АИТ}$), рассчитанного отдельно для мужчин (М) и женщин (Ж)

у мужчин концентрации ЛГ и ФСГ повышались с возрастом незначительно и постепенно, а значения SDR$_{возраст}$ составили 0,39 и 0,52, соответственно. Снижение уровня пролактина с возрастом наблюдалось только у женщин, а значение SDR$_{возраст}$ составило 0,57.

Исходя из этих наблюдений и используя критерий SDR$_{возраст}$ ≥0,40, у женщин разделение РЗ по статусу менопаузы, о котором участники сообщили в анкете, было существенным для пролактина, ЛГ, ФСГ, общего бета-ХГЧ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона. Для исследования возрастных изменений концентраций ФСГ и прогестерона у мужчин в качестве пограничного значения для разделения мы выбрали порог 45 лет, что примерно соответствует срединной точке возрастных изменений РЗ.

При рассмотрении изменений РЗ половых гормонов, связанных с ИМТ, у мужчин, помимо тестостерона, сильная связь наблюдалась и с ГСПГ, при этом значение r_p (SDR$_{ИМТ}$) составило –0,45 (0,35) (*табл. 1* и *2*). Данная тенденция отчетливо видна на *рисунке 2*. Мы изучили, как на РИ этих двух аналитов отразится исключение лиц с ИМТ ≥28 (см. ниже).

1–3. Аналиты, используемые для оценки функции щитовидной железы. Исследуя аналиты, используемые для оценки функции щитовидной железы, мы сначала выявили случаи субклинического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с использованием критериев анти-ТГ ≥4 кМЕ/л или анти-ТПО ≥9 кМЕ/л, приведенных в инструкциях к реагентам. Перед установлением РИ мы определили, что пороговые значения являлись подходящими в качестве ближайших значений «хвоста» распределений. Доля лиц, у которых показатели превышали какое-либо из пороговых значений, составила 10,3% (36/350) среди мужчин и 24,5% (100/408) среди женщин. Сравнение результатов исследования 5 аналитов для оценки функции щитовидной железы у лиц с аутоантителами и без них приведено на *рисунке 3*. Очевидно, что в двух группах различались только РЗ ТТГ при значениях SDR для статуса АИТ (SDR$_{АИТ}$), равных 0,58 (мужчины) и 0,48 (женщины). С учетом результатов, полученных в последующих анализах, включая определение РИ всех аналитов для оценки функции щитовидной железы, мы исключили лиц, оцениваемых как с наличием АИТ, а также лиц, получающих заместительную терапию тироксином.

По результатам МРА, возрастное снижение РЗ наблюдалось для свободного Т3 (r_p = –0,21 у мужчин) и общего Т3 (–0,21 у женщин), при этом SDR$_{возраст}$ составил всего 0,16 для обоих аналитов. Поэтому мы решили не разделять РЗ по возрасту ни для одного из аналитов для оценки функции щитовидной железы. Изменения в зависимости от пола наблюдались только для свободного Т3, при этом SDR$_{пол}$ равнялся 0,45 (значения выше у мужчин) (*табл. 2*).

1–4. Другие гормоны. По результатам МРА было выявлено заметное повышение уровня инсулина и умеренное снижение уровня СТГ, связанное с ИМТ, при этом значения r_p составили 0,66 и –0,24 у мужчин и 0,61 и –0,38 у женщин, соответственно. Эти тенденции хорошо заметны на *рисунке 2*. Однако при этом только для уровня инсулина наблюдались высокие значения SDR$_{ИМТ}$, составившие 0,91 (мужчины) и 0,82 (женщины). Данные приведены в *таблице 2*. Поэтому мы проанализировали, как исключение лиц с высоким ИМТ отразится на РИ инсулина и СТГ (описано ниже).

Таблица 3

Список РИ, принятых для всех аналитов, с разделением по полу и возрасту или без разделения

Разделение/исключение							90% ДИLL		Референсныйи нтервал			90% ДИ UL	
Метод	Аналит	Единица измерения	Пол	Возраст	Критерий исключения	n	LL–L	LL-H	LL	Me	UL	UL–L	UL-H
P	АФП	мкг/л	М+Ж	<45		420	0,97	1,11	1,0	2,4	7,0	5,79	8,15
P			М+Ж	≥45		307	1,24	1,66	1,5	3,3	8,7	7,58	9,78
P	РЭА	мкг/л	М	Все значения	Курящие	238	0,42	0,55	0,48	1,44	3,84	3,36	4,31
P			Ж	<45	Курящие	180	0,27	0,40	0,33	0,95	3,32	2,77	3,86
P			Ж	≥45	Курящие	151	0,43	0,52	0,47	1,35	5,19	4,02	6,35
P	CA19–9	кМЕ/л	М+Ж	Все значения	Крайне низкое значение	639	2,0	2,6	2,3	5,7	29,3	24,9	33,7
P	CA125	кМЕ/л	М	Все значения		340	3,6	4,3	3,9	10,0	27,5	24,4	30,6
P			Ж	Все значения		392	4,3	5,5	4,9	12,4	38,7	33,0	44,4
P	CA15–3	кМЕ/л	М+Ж	Все значения		728	3,5	4,2	3,8	10,9	21,3	19,9	22,6
P	Инсулин	мМЕ/л	М+Ж	Все значения	ИМТ≥28	503	1,7	2,2	2,0	4,4	10,5	9,6	11,4
P	Кортизол	нмоль/л	М+Ж	Все значения		736	151	173	162	337	606	588	624
NP	СТГ	мкг/л	М	Все значения		341	0,01	0,01	0,01	0,04	2,99	1,47	4,51
NP			Ж	Все значения		396	0,03	0,05	0,04	0,81	7,90	6,82	8,97
P	Пролактин	мкг/л	М	Все значения		340	3,2	3,8	3,5	7,5	16,3	14,9	17,7
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	242	3,7	4,9	4,3	10,8	30,0	24,6	35,3
P			Ж	постМП		118	2,7	3,5	3,1	6,5	16,1	13,7	18,4
P	ЛГ	МЕ/л	М	Все значения		336	1,16	1,63	1,39	3,17	8,12	7,20	9,029
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	241	1,65	2,39	2,02	6,70	42,5	34,6	50,4
P			Ж	постМП		117	4,2	12,6	8,4	28,4	61,1	51,7	70,6
P	ФСГ	МЕ/л	М	<45		203	1,12	1,44	1,28	3,52	9,5	8,2	10,8
P			М	≥45		136	2,10	2,77	2,43	5,20	20,2	14,9	25,4
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	237	1,60	2,83	2,22	6,13	27,3	8,9	45,7
P			Ж	постМП		118	12	30	21	73	138	125	150
P	Общий бета-ХГЧ	МЕ/л	Ж	преМП	ОК	222	0,07	0,16	0,11	0,54	1,84	1,49	2,20
P			Ж	постМП		109	0,56	1,23	0,90	3,04	8,20	7,07	9,33
P	Эстрадиол	моль/л	М	Всезначения		339	2	12	7	72	175	162	188
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	245	5	30	17	310	1519	1314	1725
NP			Ж	постМП		118	4,0	4,0	4,0	29	466	210	1224
P	Прогестерон	нмоль/л	М	<45		204	0,34	0,54	0,44	2,09	5,28	4,73	5,83
P			М	≥45		135	0,25	0,53	0,39	1,46	4,10	3,21	4,98
NP			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	245	0,13	0,55	0,34	3,67	54,9	47	62
P			Ж	постМП		116	0,00	0,20	0,10	0,84	3,36	2,25	4,48
P	Тестостерон	нмоль/л	М	Все значения		338	6,5	7,2	6,9	12,3	22,5	21,4	23,7
P			Ж	<45	ОК	200	0,34	0,58	0,46	1,56	2,96	2,70	3,22
P			Ж	≥45	ОК	171	0,10	0,29	0,19	1,03	2,17	1,98	2,36
P	ГСПГ	нмоль/л	М	Все значения		293	10	13	11	31	74	66	82
P	ПТГ	нг/л	М+Ж	Все значения		732	18	20	19	39	74	69	78
P	ТТГ	мМЕ/л	М+Ж	Все значения	АИТ	599	0,6	0,7	0,6	1,6	3,8	3,5	4,0
P	Свободный Т4	пмоль/л	М+Ж	Вс езначения	АИТ	598	8,1	8,7	8,4	11,1	14,2	14,0	14,5
P	Свободный Т3	пмоль/л	М	Все значения	АИТ	220	4,21	4,50	4,35	5,25	6,15	6,00	6,30
P			Ж	Все значения	АИТ	211	4,04	4,23	4,14	4,88	6,09	5,92	6,27
P	Общий Т4	нмоль/л	М+Ж	Все значения	АИТ	567	64	69	67	93	127	124	131
P	Общий Т3	нмоль/л	М+Ж	Все значения	АИТ	561	1,2	1,3	1,3	1,6	2,1	2,0	2,1

Примечание. P – параметрический метод; NP – непараметрический метод; LL – нижний предел; UL – верхний предел; Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; ОК – оральные контрацептивы; преМП – пременопауза; постМП – постменопауза; АИТ – аутоиммунный тиреоидит.

Было выявлено, что у мужчин РЗ СТГ и ПТГ с возрастом увеличиваются (значения r_p для возраста составили 0,31 и 0,24, соответственно), данные приведены в *таблице 1*. Однако для СТГ значение $SDR_{возраст}$ было значительно ниже 0,4. Вероятно, это указывает на то, что возрастное повышение уровня СТГ компенсируется снижением уровня СТГ, связанным с ИМТ (так как ИМТ с возрастом увеличивается).

2. Определение РИ

В соответствии с методикой разделения или вторичного исключения РЗ, подробно описанной выше, для всех 22 аналитов были определены РИ, а результаты обобщены в *таблице 3*. Следует отметить, что в связи с наличием пороговых значений для анти-ТПО и анти-ТГ, используемых для диагностических целей, РИ для них не определялись. В первом столбце представлено обозначение метода

Таблица 4

Сравнение РИ для российской популяции с результатами других исследований и РИ, указанными производителем (часть 1)

			Исследование российской популяции			Азиатское исследование			Исследование китайской популяции	Инструкция к реагентам Access Beckman Coulter			
Аналит	**Единица измерения**	**Возраст**	**М+Ж**	**М**	**Ж**	**М+Ж**	**М**	**Ж**	**М**	**М+Ж**	**М**	**Ж**	
АФП	мкг/л	Все значения				1,1–6,5	1,2–6,8	1,0–6,4		0–9,0			
		<45	1,0–7,0										
		≥45	1,5–8,7										
РЭА	мкг/л	Все значения		0,48–3,84		0,4–4,1	0,4–4,4	0,4–3,4		0–3,0			
		<45			0,33–3,32								
		≥45			0,47–5,19								
CA19–9	кЕд/л	Все значения	2,3–29,3			0,8–30	0,8–24,5	0,9–33,3		0–35			
CA125	кЕд/л	Все значения		3,9–27,5	4,9–38,7		3,2–16,2	4,2–42,4		0–35			
CA15–3	кЕд/л	Все значения	3,8–21,3			4,0–19,2	4,0–18,8	3,9–19,3		0–23,5			
Инсулин	мМЕ/л	Все значения	2,0–10,5			1,8–11,8	2,1–13,5	1,9–10,8		1,9–23			
Кортизол	нмоль/л	Все значения	162–606			45–193	51–197	41–190		185–624			
СТГ	мкг/л	Все значения		0,01–2,99	0,04–7,9						0,003–0,97		0,01–3,61
Пролактин	мкг/л	Все значения		3,5–16,3		4,0–29	4,0–21	5–33	4,2–21,2		2,64–13,1	Все значения	
		преМП			4,3–30,0							<50	3,34–26,7
		постМП			3,1–16,1							≥50	2,74–19,6
ЛГ	МЕ/л	Все значения		1,4–8,1			1–7,0	1–71	1,6–10		1,24–8,62	Все значения	
												Фолликулярная фаза	2,12–10,9
												Овуляторная фаза	19,2–103
		преМП			2,0–42,5							Лютеиновая фаза	1,20–12,9
		постМП			8,4–61,1							постМП	10,9–58,6
ФСГ	МЕ/л	<45		1,3–9,5			2–14,0	2–173	1,9–16,3		1,3–19,3	Все значения	
		≥45		2,4–20,2								Фолликулярная фаза	3,85–8,78
												Овуляторная фаза	4,54–22,5
		преМП			2,2–27,3							Лютеиновая фаза	1,79–5,12
		постМП			21–138							постМП	16,7–113
Общий бета-ХГЧ	МЕ/л	Все значения										18–40	0,2–0,4
		преМП			0,10–1,8							≥40	1,1–2,9
		постМП			0,9–8,2							постМП	6,4–10,4
Эстрадиол	пмоль/л	Все значения		6,8–175			66–140	50–840	4,7–195		–172	Все значения	
												Фолликулярная фаза	99–448
												Лютеиновая фаза	180–1068
		преМП			17–1519							Овуляторная фаза	349–1590
		постМП			4,0–466							постМП	–147
Прогестерон	нмоль/л	<45		0,4–5,3			0,37–4,48	0,1–66,5			0,4–6,5	Все значения	
		≥45		0,4–4,1								Фолликулярная фаза	0,98–4,8
		преМП			0,3–55							Лютеиновая фаза	16,4–59
		постМП			0,1–3,4							постМП	–2,48

Продолжение таблицы 4

Тестостерон	нмоль/л	Все значения		6,9–22,5			10,1–28,4	0,9–3,5	7,2–24,3		6,1–27,1	Все значения	–2,6
											9,0–28,3*	18–30	
		<45			0,5–3,0						6,9–23,6*	31–44	
		≥45			0,2–2,2						5,2–23,7*	45–66	
ГСПГ	нмоль/л	Все значения		11–74					11,5–66,3		13,3–89,5*	20–50	
		<45										20–46	18,2–135
		≥45										47–91	16,8–125

Примечание. ПреМП – пременопауза; постМП – постменопауза. * Данные по возрастным группам приведены справа.

определения РИ – параметрический (P) или непараметрический (NP), в четвертом и пятом столбцах – разделение по полу и возрасту, соответственно, а в шестом столбце – критерии исключения.

При сравнении параметрического и непараметрического методов 90% ДИ РИ были почти неизменно более узкими, а верхние пределы имели тенденцию быть выше. Исключением из этого общего правила стали РИ для трех аналитов: СТГ, прогестерона у женщин в период пременопаузы и эстрадиола у женщин в период постменопаузы. РЗ этих аналитов не укладывались в гауссовское распределение даже после трансформации из-за наличия бимодальных пиков (прогестерон и эстрадиол) или большого количества значений ниже предела обнаружения (СТГ у 10% мужчин). Поэтому для определения их РИ использовался непараметрический метод. Среди аналитов, изменения РЗ которых связаны с ИМТ (инсулин, СТГ, тестостерон и ГСПГ), исключение лиц с ИМТ ≥28 было признано эффективным только для инсулина, что выразилось в снижении его UL с 15,7 до 10,5 мМЕ/л, но не для остальных трех. После разделения по ИМТ значение BRUL составило –1,49, что значительно превысило критическое значение |BR|>0,375. Поэтому для РИ инсулина мы использовали исключение по критерию ИМТ.

После завершения анализа данных в рамках данного исследования стали доступны новые реагенты для определения ТТГ и общего бета-ХГЧ. Поэтому после подтверждения стабильности аналитов мы повторно исследовали оставшиеся аликвоты сыворотки крови добровольцев, хранившиеся при температуре –80 °C, с использованием новых реагентов. Сравнение методов проводили с использованием линейной регрессии по главной оси после логарифмического преобразования и трансформации квадратного корня для ТТГ и общего бета-ХГЧ соответственно. Соответственно, РИ для ТТГ и общего бета-ХГЧ, приведенные в *таблицах 3* и *4*, были рекалиброваны относительно значений, полученных на новых реагентах с использованием уравнений линейной регрессии.

Дискуссия

В данном (втором) отчете об исследовании РИ для российской популяции мы использовали различные специальные методы, чтобы точно определить РИ для неоднородной группы иммунохимических аналитов, состоящей из онкомаркеров, половых гормонов, аналитов для оценки функции щитовидной железы и других гормонов. Самая важная задача состояла в том, чтобы правильно обработать аномальные результаты, связанные с различными латентными состояниями общего генеза, специфичными для каждого аналита. Еще одна важная задача заключалась в тщательном изучении различий РЗ в зависимости от пола и возраста, чтобы определить необходимость разделения РИ.

1) Проблема аномальных результатов у здоровых добровольцев

Мы столкнулись с несколькими ситуациями, когда требовались специальные процедуры для решения проблемы высокой распространенности аномальных результатов у внешне здоровых лиц.

При рассмотрении влияния статуса питания интенсивность связи РЗ инсулина с ИМТ (у обоих полов), тестостерона (у мужчин), ГСПГ (у мужчин) и СТГ (у женщин) была отмечена в порядке (*рис. 2*), указанном в источниках [19, 20–22 и 23] соответственно.

Но мы обнаружили, что для снижения влияния переедания исключение лиц с ИМТ≥28 кг/м^2 было эффективным только в отношении инсулина. UL РИ инсулина (10,5 мМЕ/л) стал значительно ниже, чем показатель, указанный производителем (23 мМЕ/л). Полученное значение UL было также ниже, чем в азиатском исследовании IFCC (11,8 мМЕ/л) [4], которое проводили с применением того же иммунохимического анализатора UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc.), и из которого также были исключены лица с ИМТ ≥28. Однако в предыдущем отчете о РИ для биохимических аналитов [2] мы сочли необходимым исключить добровольцев с ИМТ ≥28 для таких маркеров питания, как мочевая кислота, глюкоза, триглицериды, АЛТ и СРБ, чтобы сократить разрыв между UL РИ и порогом принятия клинического решения для соответствующих аналитов. Поэтому нами были внедрены РИ инсулина после аналогичного исключения по критерию ИМТ, хотя размер выборки при этом уменьшился на 31%.

О влиянии табакокурения на РЗ РЭА хорошо известно [24]. Мы подтвердили этот эффект, что отражено на *рисунке 2*. Распространенность курящих среди добровольцев составила 30% (103/341) у мужчин и 16% (64/396) у женщин. Поэтому при расчете РИ для РЭА мы исключили курящих.

При определении РИ для половых гормонов влияние применения оральных контрацептивов (ОК) на данные РИ было незначительным, а доля женщин, принимающих ОК в период пременопаузы, составила 8% (24/274). Однако в соответствии с протоколом исследования при определении РИ мы исключили лиц, принимающих ОК.

Для CA19–9 наблюдался кластер крайне низких значений среди РЗ. Очевидно, они относятся к лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, у которых не экспрессируется антиген CA19–9. Согласно литературным данным, не менее чем у 5–10% населения в целом и примерно у 10% европеоидного населения наблюдается низкий уровень экспрессии антигена CA19–9 [25]. Распространенность таких лиц в нашей когорте составила 10,5% (36/341) среди мужчин и 11,3% (45/396) среди женщин.

Для аналитов оценки функции щитовидной железы необходимо было исключить лиц с латентным аутоиммунным тиреоидитом. Учитывая критерии АИТ, приведенные в инструкции к реагентам (анти-ТПО ≥9 кМЕ/л или анти-ТГ >4 кМЕ/л), распространенность лиц с АИТ среди добровольцев составила 10,3% (35/340) мужчин и 24,5% (96/392) женщин (*рис. 3*). Эти значения, по-видимому, несколько выше по сравнению с теми, о которых сообщают другие исследователи [26]. Влияние исключения лиц с АИТ, согласно указанным критериям, было заметным для ТТГ, небольшим для общего Т4 и незначительным для свободного Т4 и Т3, а также для общего Т3 (*рис. 3*). Полученные результаты дают основание предположить, что механизм отрицательной обратной связи гипофизарно-тиреоидной системы успешно справляется с поддержанием уровня тироксина и трийодтиронина на нормальном уровне за счет повышения секреции ТТГ.

2) Разделение РЗ по полу и возрасту

Еще одним важным этапом перед расчетом РИ было определение необходимости разделения РЗ по полу и возрасту. И хотя в качестве основного критерия мы главным образом применяли SDR≥0,4, мы посчитали важным использовать BR и визуально оценить фактические различия. Очевидно, что разделение по полу требовалось для всех половых гормонов, а также для СТГ и свободного Т3. Хорошо известно о том, что у женщин в репродуктивном возрасте уровень CA125 более высокий [6]. Тем не менее, значение $SDR_{пол}$ было определено как 0,25. Мы объясняем недостаточное различие по полу искажением из-за возрастного снижения уровня CA125 только у женщин. Поэтому мы планировали разделить РЗ по полу, а затем у женщин по возрасту. Однако фактическое отклонение LL и UL (BR_{LL} и BR_{UL}) после разделения женщин по подгруппам до 45 лет и старше 45 лет было меньше 0,375, поэтому РИ для CA125 просто были определены для каждого пола. Из аналитов для оценки функции щитовидной железы только для свободного Т3 наблюдалось относительно высокое значение $SDR_{пол}$, составившее 0,45, при этом более низкие значения были у женщин. Это согласуется с выводами азиатского исследования [4].

Из онкомаркеров возрастное увеличение РЗ ($SDR_{возраст}$ ≥0,4) наблюдалось у обоих полов для АФП, у мужчин – для CA19–9, а у женщин – для РЭА и CA15–3, тогда как возрастное снижение наблюдалось для CA125 у женщин. Эти результаты согласуются с предыдущими отчетами [6] и важны для клинической интерпретации полученных значений. Поэтому мы разделили РЗ АФП и РЭА (женщины) по подгруппам до 45 лет и старше 45 лет. Однако, как описано выше, для CA125, CA19–9 и CA15–3 фактические различия в LL или UL (BR_{LL} и BR_{UL}) после разделения были невелики, и поэтому для данных аналитов мы не использовали разделение РИ в зависимости от возраста.

Как известно, у женщин наблюдается связанное с менопаузой выраженное повышение уровня таких половых гормонов, как ЛГ, ФСГ и общий бета-ХГЧ. Повышение концентраций ЛГ и ФСГ также наблюдалось у мужчин, но оно было менее выраженным и более плавным. Значение UL для общего бета-ХГЧ у женщин в период постменопаузы (8,2 МЕ/л) было сопоставимо со значением, предложенным производителем (10,4 МЕ/л). Хотя изменения РИ в зависимости от возраста при оценке злокачественных новообразований не рассматриваются, имеются данные о возможности клинического применения анализа на ХГЧ при оценке риска трофобластических опухолей, герминогенных опухолей и т.д. [27]. С другой стороны, в ряде публикаций упоминается повышение уровня ХГЧ у пожилых женщин, что, возможно, объясняется выработкой ХГЧ гипофизом [28]. Поэтому мы считаем, что недавно полученные UL для общего бета-ХГЧ важны с точки зрения снижения количества ложноположительных результатов у женщин в период постменопаузы при оценке злокачественных новообразований, таких как хориокарцинома.

В отличие от этих гликопротеиновых гормонов, заметное возрастное снижение РЗ ($SDR_{возраст}$) наблюдалось у женщин по эстрадиолу (0,98), прогестерону (0,63), тестостерону (0,47) и пролактину (0,57), а у мужчин – по ФСГ (0,52) и прогестерону (0,43). Более слабое возрастное снижение наблюдалось у мужчин по ЛГ (0,39), тестостерону (0,18) и пролактину (0,16), но не по эстрадиолу. Сведения о возрастных изменениях тестостерона у мужчин неоднозначны: его уровень либо снижается [29], либо остается неизменным после 40 лет [30]. В нашем случае, поскольку различие было незначительным, разделение по возрасту у мужчин не проводилось. Окончательный РИ для мужчин всех возрастов был близок к предложенному производителем для группы среднего возраста (6,87–23,56 нмоль/л для лиц 31–44 лет).

У мужчин мы наблюдали выраженную отрицательную корреляцию ГСПГ с ИМТ (r_p= –0,45) и выраженную положительную корреляцию данного аналита с возрастом (r_p=0,42). Аналогичная тенденция наблюдалась для $SDR_{ИМТ}$ (0,35) и $SDR_{возраст}$ (0,54). Однако, поскольку ИМТ увеличивается с возрастом, связь ИМТ и возраста с ГСПГ компенсировала друг друга. Таким образом, финальный РИ для ГСПГ не был разделен по возрасту ввиду отсутствия заметных различий между подгруппами возраста. РИ для ГСПГ, разделенные по подгруппам до 45 лет и старше, отличались от предложенных производителем без разделения по возрасту (*табл. 4* и *5*).

Среди аналитов для оценки функции щитовидной железы было отмечено незначительное возрастное снижение РЗ свободного Т3 у мужчин (r_p= –0,21). Об аналогичном результате ранее уже сообщалось [4]. Данное возрастное снижение считается физиологической адаптацией к различным метаболическим потребностям у пожилых людей

Таблица 5

Сравнение полученных РИ с результатами других исследований и данными, указанными производителем (часть 2)

	Аналиты	ТТГ	Свободный Т4	Свободный Т3	Общий Т4	Общий Т3	ПТГ
	Единица измерения	мМЕ/л	пмоль/л	пмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нг/л
	Возраст	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения
Исследование российской популяции	М + Ж	0,6–3,8	8,4–14,2		67–127	1,3–2,1	19–74
	М			4,4–6,2			
	Ж			4,1–6,1			
Азиатское исследование	М + Ж	0,4–4,0	9,2–14,6	3,86–5,5			21–92
	М	0,4–3,8	9,4–14,9	4,05–5,9			21–89
	Ж	0,4–3,9	9,1–14,2	3,8–5,31			21–97
Исследования китайской популяции	М + Ж	0,71–4,87	11,45–19,3	4,01–6,6	77–144	1,07–2,0	
	М	0,71–4,5	11,7–19,6	4,17–6,78	78–146	1,1–2,1	
	Ж	0,78–5,3	11,3–18,7	3,89–6,2	76–141	1,05–1,9	
Италия	М + Ж	0,4–3,7					
	М		7,7–13,7				
	Ж		6,8–12				
Франция	М + Ж	0,4–3,6					
	М		9,3–15,1				
	Ж		8,6–14,7				
Германия	М + Ж	0,3–3,1					
	М		7,9–13,5				
	Ж		7,3–12,9				
Инструкция к реагентам Access Beckman Coulter	М + Ж	0,38–5,33	7,86–14,41	3,8–6,0	78,38–157,4	1,34–2,73	12–88

на фоне снижения анаболических процессов и потребления кислорода [31]. Значения $SDR_{возраст}$ в группах обоих полов были намного ниже 0,4, но после разделения по возрасту отклонение в нижних или верхних значениях (BR_{LL} или BR_{UL}) было менее выраженным. Поэтому для свободного Т3 разделение по возрасту не проводили.

Хотя имеются многочисленные сообщения о возрастном повышении уровня ТТГ в сыворотке крови, заметного изменения уровня ТТГ в зависимости от возраста мы не наблюдали ($SDR_{возраст}$=0,17 для мужчин, $SDR_{возраст}$=0,00 для женщин). Чтобы объяснить данное расхождение, мы обратились к результатам исследования NHANES III [32], которые показали, что постепенное повышение ТТГ происходит после 40 лет, но после исключения лиц с аутоантителами, как это было сделано в данном исследовании, возрастное повышение наблюдается только после 60 лет. Таким образом, более узкий возрастной диапазон нашего исследования является возможным объяснением, почему мы не обнаружили такое повышение уровня ТТГ у пожилых людей.

3) Сравнение с общепринятыми клиническими пороговыми значениями

Важно было сравнить полученные нами UL РИ для онкомаркеров с клиническими пороговыми значениями, предложенными производителем. Полученные нами UL для CA15–3 и CA19–9 несколько ниже, чем пороговые значения: 21,3 по сравнению с 23,5 кЕд/л и 29,3 по сравнению с 35 кЕд/л, соответственно. Пороговые значения обычно определяются в рамках исследования «случай – контроль» как оптимальное значение для отличия группы пациентов с заболеванием от группы здоровых добровольцев. Важно отметить, что здоровые добровольцы должны иметь тот же демографический профиль (возраст, этническая принадлежность и т.д.), что и участники с заболеванием. Поэтому пороговое значение обычно не совпадает с UL, определенным для здоровых добровольцев. Следовательно, с практической точки зрения важно анализировать UL с учетом порогового значения, если таковое имеется. Это позволит не увеличивать частоту ложноположительных результатов при диагностике новообразований.

И наоборот, полученный нами UL для CA125 у женщин (38,7 кЕд/л) был выше, чем обычно используемое пороговое значение 35 кЕд/л [33]. Это различие может быть связано с высокой распространенностью в России эндометриоза и других доброкачественных воспалительных гинекологических заболеваний. С 1999 по 2011 год, когда стал широко применяться анализ на CA125, частота случаев выявления эндометриоза увеличилась на 72,9% [34]. Однако исключить скрытый эндометриоз при отсутствии соответствующих данных в анкете нам не удалось. Как бы то ни было, мы обнаружили, что UL для CA125, указанный в отчете азиатского исследования с использованием того же реагента [4], был вполне сопоставим с полученным нами результатом (*табл. 4*).

Из-за различий между анализами пороговые значения для определения низкого уровня тестостерона также различаются и зависят от типа исследования и популяции. Общество эндокринологов и Американская ассоциация урологов (AUA) рекомендуют использовать в качестве приемлемого порогового значения определения низкого уровня общего тестостерона <300 нг/дл (10,4 нмоль/л) с повторными измерениями *общего тестостерона* утром, предпочтительно используя одну и ту же лабораторию, метод и приборы. Международное общество по изучению старения мужчин (ISSAM) и Международное общество сексологии (ISSM) использовали пороговое значение для общего тестостерона <12 нмоль/л (350 нг/дл). Однако в 2015 году они высказали предположение, что пациентам с соответствующими симптомами с уровнем общего тестостерона даже выше12 нмоль/л вполне разумно предложить заместительную терапию тестостероном (ЗТТ) на основе экспертного врачебного мнения [35]. Данное значение также намного выше, чем LL РИ (6,9 нмоль/л) у мужчин, полученный в ходе настоящего исследования с использованием анализатора Beckman Coulter. Такое расхождение указывает на то, что анализы на тестостерон не стандартизированы, и существует необходимость определения порогового значения для каждого конкретного реагента.

С 2003 года для выбора метода лечения Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) рекомендует для ТТГ использовать верхний предел референсного диапазона 4,12 мМЕ/л [36], а Европейская тиреоидологическая ассоциация (ETA) для ТТГ в сыворотке крови у взрослой популяции предлагает РИ 0,4–4,0 мМЕ/л [37]. В свою очередь, Национальная академия клинической биохимии сообщает: *«Вполне вероятно, что в будущем верхний предел РИ для ТТГ в сыворотке крови для эутиреоидных состояний будет снижен до 2,5 мМЕ/л, поскольку уровень ТТГ в сыворотке крови 95% тщательно обследованных добровольцев с эутиреозом находится в диапазоне 0,4–2,5 мМЕ/л»* [38]. С другой стороны, РИ для ТТГ, полученный в данном исследовании после исключения случаев с выраженным АИТ, составлял 0,6–3,8 мМЕ/л. Эти значения согласуются с результатами других исследований: для французской популяции медиана (LL–UL) составила 1,4 (0,4–3,6) мМЕ/л, для немецкой – 1,1 (0,3–3,1) мМЕ/л, а для итальянской – 1,4 (0,4–3,7) мМЕ/л [39]. По результатам данного исследования, РИ был смещен в сторону значительного уменьшения по сравнению со значениями, указанными производителем в инструкции (0,38–5,33 мМЕ/л; Access TSH (3rd IS) (*табл. 5*). В любом случае следует отметить, что общий РИ для данного анализа отсутствует, а UL может находиться в диапазоне от 2,5 до 5,5 мМЕ/мл. И хотя в академическом сообществе были предложены пороги принятия клинического решения, очевидно, что они в целом неприменимы из-за отсутствия унификации анализов на ТТГ. В промежуточном отчете C-RIDL о глобальном исследовании РИ было явно показано, что после калибровки результатов анализа на ТТГ относительно панели сывороток, явно выраженных различий между исследуемыми популяциями шести стран не наблюдалось [18]. Таким образом, наблюдаемые различия между РИ или CDL, по-видимому, обусловлены не этническими различиями, а отсутствием гармонизации результатов анализов. Данные значительные различия между результатами анализов на ТТГ, полученными с применением разных реагентов, были представлены в отчете Комитета по стандартизации анализов для исследования функции щитовидной железы IFCC 2017 года [40].

4) Сравнение РЗ для российской популяции с РЗ популяций других стран

Мы сравнили полученные нами РИ/РЗ с РИ/РЗ популяций других стран, участвовавших в том числе в азиатском исследовании и глобальных проектах IFCC [4, 18], а также с РИ/РЗ, полученными в ходе других релевантных исследований и с РИ, предложенными производителем. Мы отметили несколько следующих особенностей.

После исключения лиц с ИМТ ≥28, UL РИ инсулина для российской популяции (М + Ж) стал значительно ниже, чем UL РИ, указанный производителем (10,5 и 23 мМЕ/л), и был сопоставим с РИ азиатского исследования (М: 13,5, Ж: 10,8 мМЕ/л) [4], в котором применяли аналогичный иммунохимический анализатор UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc.) и исключали лиц с ИМТ≥28. Однако, в соответствии с отчетом C-RIDL о глобальном исследовании [18], медиана РЗ инсулина для российской популяции была выше, чем для популяций других стран. Это означает, что РИ, указанные производителем, существенно выше, что имеет значение для соответствующего клинического применения.

РИ для тестостерона у мужчин, полученный в ходе данного исследования, смещен в меньшую сторону по сравнению с РИ, опубликованными в отчете об азиатском исследовании [4], а РЗ были ниже, чем для популяции США и Японии, приведенные в промежуточном отчете о глобальном исследовании [18]. Следует также отметить, что в этом исследовании РИ является более узким, а его верхний предел ниже, чем РИ, приведенный в инструкции к реагенту, разработанный для популяции США. Однако принимая во внимание относительно небольшой SDR, отражающий различия тестостерона между странами и приведенный в отчете о глобальном исследовании [18], полученный нами РИ, по-видимому, отклоняется незначительно.

Для ТТГ РЗ для российской популяции были сопоставимы с РЗ для популяций стран, принимавших участие в глобальном проекте [18]. Кроме того, полученный нами РИ близок к РИ, приведенным в отчетах об азиатском и европейских исследованиях [4, 39]. В то же время, по результатам общенационального исследования китайской популяции, UL для ТТГ был выше [11], при этом РИ также были разделены по полу (*табл. 5*). Очевидно, причина заключается в использовании различных критериев исключения добровольцев.

Значения для ПТГ у женщин и мужчин из российской популяции были сопоставимы с результатами для популяций таких стран, как Саудовская Аравия, Турция и США, но значительно выше, чем для Пакистана и Филиппин [19]. Согласно результатам азиатского и российского исследования, полученные значения UL для ПТГ сопоставимы [4] (*табл. 5*). Различие РЗ ПТГ между странами, было одним из наиболее значимых среди исследуемых аналитов у групп обоих полов (SDR сравнения между странами составил 0,63 для мужчин и 0,64 для женщин) [18].

Для кортизола было продемонстрировано незначительное различие между странами (SDR составил 0,28 для мужчин и 0,29 для женщин) [18]. Медиана РЗ кортизола у женщин из российской популяции близка к значениям для американской популяции и выше, чем для популяции азиатских стран, Индии и Саудовской Аравии. У мужчин РЗ кортизола российской популяции являются самыми высокими среди стран, участвующих в глобальном исследовании. РИ кортизола для российской популяции близок к значениям, указанным производителем, но в три раза выше, чем в отчете об азиатском исследовании (*табл. 4*). Мы не знаем, указывает ли более высокий уровень кортизола у участников европеоидной расы в США и России на то, что они подвергаются большему стрессу, чем участники из других стран.

В соответствии с результатами глобального исследования, существенные различия для АФП, РЭА, СА125 и пролактина между странами не наблюдались (значения SDR составляли 0,12, 0,13, 0,21 и 0,12 у мужчин и 0,18, 0,15, 0,05 и 0,14 у женщин, соответственно) [18]. В азиатском исследовании UL для СА125 у женщин был выше, чем в исследовании российской популяции, и оба эти значения были выше предложенного производителем в инструкции по применению. В то же время UL для пролактина у мужчин из российской популяции был в два раза ниже, чем у мужчин в азиатском исследовании.

Медианы ЛГ и ФСГ были смещены вправо в исследовании турецкой и японской популяций соответственно, но нижнее и верхнее значения дисперсии были полностью сопоставимы (SDR=0,29 и 0,22). У женщин для данных аналитов различий между странами не наблюдалось.

Наблюдались значительные различия между странами для прогестерона у мужчин (SDR=0,91), при этом у российской популяции значения были выше, чем у популяций в других странах; у женщин таких различий не наблюдалось (SDR=0,1) (*табл. 4*).

Выводы

Это первое масштабное исследование российской популяции, направленное на получение РИ для 22 основных иммунохимических аналитов, таких как онкомаркеры, аналиты для оценки функции щитовидной железы, витамины, половые и другие гормоны. Исследование проводилось в соответствии с унифицированным международным протоколом C-RIDL IFCC. В исследование были включены отобранные по четким критериям 758 внешне здоровых взрослых добровольцев из трех крупных городов России.

Различий, связанных с местом проживания, между группами добровольцев, принимавших участие в исследовании в трех крупных городах, ни по одному параметру не наблюдалось. Важнейший этап исследования заключался в тщательной оценке и исключении латентных аномальных значений.

Тесная связь ИМТ с РЗ наблюдалась для инсулина, тестостерона (М), ГСПГ (М) и СТГ (Ж) в порядке убывания. Исключение лиц с ИМТ ≥28 повлияло на снижение UL РИ только для инсулина. При определении РИ для CA19–9 были исключены лица с выраженным Lewis-отрицательным фенотипом (М – 10,5 %, Ж – 11,3 %). Для аналитов оценки функции щитовидной железы были исключены лица с АИТ (М —10,3 %, Ж – 24,5 %), но это повлияло только на РИ для ТТГ. Разделение РЗ по полу требовалось для всех половых гормонов, СА125, РЭА и СТГ. Разделение по возрасту требовалось для АФП, РЭА (Ж) и всех половых гормонов (Ж).

Большинство РИ, полученных в ходе данного исследования, отличались от предложенных производителями. Этот факт свидетельствует о важности определения РИ для конкретной страны. Были отмечены различные степени отличий от порогов принятия клинического решения (CDL или пороговых значений), установленных в клинических рекомендациях для СА19–9, СА125, тестостерона, инсулина и ТТГ. И хотя некоторые различия в результатах исследований объясняются отсутствием гармонизации, они неизбежны ввиду самого понятия РИ как диапазона, связанного со здоровьем, что отличается от понятия порогового значения, для определения которого требуется проведение исследования «случай – контроль».

Список литературы / References

1. IFCC and CLSI. EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, third edition. 2010; vol.28, No.30.
2. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G. Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C- RIDL), International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multi-center study on reference values. Clin Chem Lab Med. 2013; 51:1027–40. https://doi.org/10.1515/cclm-2013–0249 PMID: 23633469
3. Evgina S, Ichihara K, Ruzhanskaya A, Skibo I, Vybornova N, Vasiliev A, et al. Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values. Clin Biochem. 2020; 81:47–58. https://doi.org/10.1016/j. clinbiochem.2020.04.001 PMID: 32278594
4. Ichihara K, Ceriotti F, Kazuo M., Huang YY, Shimizu Y, Suzuki H, et al. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (2) results of non-standardized analytes and transference of reference intervals to the participating laboratories on the basis of cross-comparison of test results. Clin Chem Lab Med. 2013; 51:1443–57. https://doi.org/10.1515/cclm-2012–0422 PMID: 23435152
5. Borai A, Ichihara K, Al Masaud A, Tamimi W, Suhad Bahijri S, Armbuster D, et al. Establishment of reference intervals for immunoassay analytes of adult population in Saudi Arabia. Clin Chem Lab Med. 2020; 58:1302–1313. https://doi.org/10.1515/cclm-2019–1049 PMID: 32160154
6. Woo H-Y, Kim YJ, Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults. Korean J Lab Med. 2008; 28: 179–84. https://doi.org/10.3343/kjlm.2008.28.3.179 PMID: 18594168
7. Yang G-B. Clinical value of serum cancer antigen 19–9 as a tumor screening marker among healthy individuals. JBUON. 2015; 20: 1612–1616. PMID: 26854460
8. Bakan E, Polat H, Ozarda Y, Ozturk N, Baygutalp NK, Umudum FZ, et al. A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining. Biochem Med. 2016; 26: 210–223. https://doi.org/10.11613/BM.2016.023 PMID: 27346966
9. Barth JH, Luvai A, Jassam N, Mbagaya W, Kilpatrick ES, Narayanan D, et al. Comparison of method related reference intervals for thyroid hormones: studies from a prospective reference population and a literature review. Ann Clin Biochem. 2018; 55: 107–112. https://doi.org/10.1177/0004563217691549. PMID: 28081637
10. Yu S, Qiu L, Liu M, Li S, Tao Z, Zhang Q, et al. Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult based on a multicenter study. Clin Chem Lab Med. 2018; 56: 1152–1160. https://doi.org/10.1515/cclm-2017–0749 PMID: 29729137
11. Wang D, Yua S, Cheng X, Cao L, Zhang Q, Liu L, et al. Nationwide Chinese study for establishing reference intervals for thyroid hormones and related tests. Clin Chim Acta. 2019; 496: 62–67. https://doi. org/10.1016/j.cca.2019.06.011 PMID: 31238040
12. Ichihara K, Boyd JC. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2010; 48:1537–51. https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.319 PMID: 21062226
13. Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. Clin Chim Acta. 2014; 432:108–18. https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.025 PMID:24518360
14. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Shimizu Y, Xia L, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. Clin Chim Acta. 2017; 467: 83–97. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.015 PMID: 27666762
15. Cohen J. A power primer. Psychological Bulletin. 1992; 112: 155–9. https://doi.org/10.1037//0033–2909.112.1.155 PMID: 19565683
16. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACC Press. Copyright 2001; 29–66.
17. Ichihara K, Itoh Y, Lam CWK, Poon PMK, Kim J-H, Kyono H, et al. Sources of variation of commonly measured serum analytes among 6 Asian cities and consideration of common reference intervals. Clin. Chem. 2008; 54: 356–65. https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.091843 PMID: 18089659
18. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Qiu L, Erasmus R, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. Clin Chim Acta. 2017; 467: 70–82. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016 PMID: 27666761

19. Li S, Huang S, Mo ZN, Gao Y, Yang X-B, Chen X-J, et al. Generating a reference interval for fasting serum insulin in healthy nondiabetic adult Chinese men. Singapore Med J. 2012; 53: 821–825. PMID: 23268156
20. Shen X, Wang R, Yu N, Shi Y, Li H, Xiong C, et al. Reference ranges and association of age and lifestyle characteristics with testosterone, sex hormone binding globulin, and luteinizing hormone among 1166 Western Chinese Men. PLoS One. 2016; 11(10): e0164116. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0164116 PMID: 27711240
21. Shi Z, Araujo AB, Martin S, O'Loughlin P, Wittert GA, et al. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 3289–97. https://doi.org/10. 1210/jc.2012–3842 PMID: 23775354
22. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. Euro J of Endocrinol. 2013; 168: 445–55. https://doi.org/10.1530/EJE-12–0890 PMID: 23425925
23. Eskes SA, Tomasoa NB, Endert E, Geskus RB, Fliers E, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part VII: growth hormone deficiency. Neth J Med. 2009; 67: 127–133. PMID: 19581656
24. Sajid KM, Chaouachi K, Mahmood R. Hookah smoking and cancer: carcinoembryonic antigen (CEA) levels in exclusive/ever hookah smokers. Harm Reduct J. 2008; 5: 19. https://doi.org/10.1186/1477-7517-5-19 PMID: 18501010
25. Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jørgensen J, Wolf H, et al. Values and biological variation for tumor marker CA 19–9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. Clin Chem. 1999; 45: 54–61.
26. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun. 2009; 33:197–207. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008 PMID: 19819109
27. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. Clin Biochem. 2004; 37: 549–61. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.05.008 PMID: 15234236
28. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. ClinChem. 2005; 51: 1830–5. https:// doi.org/10.1373/clinchem.2005.053595 PMID: 16099935
29. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 196–202. https://doi.org/10. 1210/jc.2006–1375 PMID: 17062768
30. Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, Whelan A, Anderson RA, Wallace WHB. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. PLoS One. 2014; 9 (10): e109346. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109346 PMID: 25295520
31. Corsonello A, Montesanto A, Berardelli M, De Rango F, Dato S, Mari V, et al. A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity. Age Ageing. 2010; 39: 723–727. https://doi.org/10.1093/ageing/afq116
32. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 4575–82. https://doi.org/10.1210/jc.2007–1499 PMID: 17911171
33. NICE Clinical Guideline 122. The recognition and initial management of ovarian cancer. 2011. https:// www.nice.org.uk/guidance/cg122/chapter/1-Guidance#detection-in-primary-care.
34. Шестакова И. Г., Ипастова И. Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. Информационный бюллетень, ООО «Медиабюро Статус презенс», 2014. Shestakova I. G., Ipastova I. D. Endometriosis: new consensus – new solutions. Information bulletin, OOO Mediabureau Status Present, 2014. (In Russ.).
35. Park HJ, Ahn ST, Moon DG. Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8: 410. https://doi.org/10.3390/jcm8030410 PMID: 30934591
36. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. Endocrine Practice. 2012; 18: 988-1028. https://doi.org/10.4158/EP12280.GL PMID: 23246686
37. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Man- agement of Subclinical Hypothyroidism. EurThyroid J. 2013; 2: 215–228. https://doi.org/10.1159/ 000356507 PMID: 24783053
38. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Guideline. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58: 138–40. https://doi.org/10.1046/j.1365–2265.2003.01681.x PMID: 12580927
39. Herbomez M, Jarrige V, Darte C. Reference intervals for serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in adults using the Access Immunoassay System. Clin Chem Lab Med. 2005; 43: 102–5. https:// doi.org/10.1515/CCLM.2005.017 PMID: 15653452
40. Thienpont L, Uytfanghe K, De Grande K, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval. Clin Chem. 2017; 63: 1248–1260. https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.269456 PMID: 28522444

Участие авторов

Разработка концепции: Киёси Ичихара.
Курирование данных: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова, Антон Васильев, Галина Агаркова, Владимир Эмануэль.
Формальный анализ: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Обеспечение финансирования: Анна Ружанская, Ирина Скибо.
Научно-исследовательская работа: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Нина Выборнова, Антон Васильев, Галина Агаркова. Методика: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Администрирование: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова, Антон Васильев, Владимир Эмануэль.
Источники данных: Анна Ружанская, Ирина Скибо, Антон Васильев.
Программное обеспечение: Киёси Ичихара.
Контроль работы: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова. Валидация: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Предоставление изображений и графиков: Киёси Ичихара, Антон Васильев.
Первоначальный текст: Анна Ружанская, Киёси Ичихара.
Проверка и редактирование: Анна Ружанская, Киёси Ичихара.

Authors' contributions

Concept development: Kiyoshi Ichihara.
Data curation: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Galina Agarkova, Vladimir Emanuel.
Formal analysis: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Providing funding: Anna Ruzhanskaya, Irina Skibo.
Research work: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Galina Agarkova. Methodology: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Administration: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Vladimir Emanuel.
Data sources: Anna Ruzhanskaya, Irina Skibo, Anton Vasiliev.
Software: Kiyoshi Ichihara.
Processing: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova. Validation: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Images and graphs: Kiyoshi Ichihara, Anton Vasiliev.
Original text: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara.
Review and editing: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara.

Статья поступила / Received 30.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2026
Принята в печать / Accepted 03.04.2026

Сведения об авторах

Ружанская Анна Владиславовна, *менеджер по научному маркетингу[1]. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com. ORCID: 0000-0002-0889-0066*
Киёси Ичихара, *д.м.н., профессор[2]. E-mail: ichihara@yamaguchi-u.ac.jp*
Евгина Светлана Александровна, руководитель отдела продуктовой и методической поддержки[1].
Скибо Ирина Ивановна, *директор технологического департамента[3].*
Выборнова Нина Борисовна[3]
Васильев Антон Владимирович, *врач клинической лабораторной диагностики, руководитель отдела[3]. ORCID: 0000-0002-6964-3173*
Агаркова Галина Александровна, *ведущий эксперт по продукции, тренер по иммунохимии[1].*
Эмануэль Владимир Леонидович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины[4], академик Метрологической академии. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439*

[1] ООО «Бекмен Культер», Москва, Россия
[2] Факультет медицинских наук магистратуры по программе «Медицина» университета Ямагути (Yamaguchi University), Убэ, Япония
[3] ООО «НПФ «Хеликс», Санкт-Петербург, Россия
[4] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: *Ружанская Анна Владиславовна. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com*

About authors

Ruzhanskaya Anna V., *scientific marketing manager[1]. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com. ORCID: 0000-0002-0889-0066*
Kiyoshi Ichihara, *Dr Med Sci (habil.), professor[2]. E-mail: ichihara@yamaguchi-u.ac.jp*
Evgina Svetlana A., *head of product and methodological support Dept[1].*
Skibo Irina I., director of Technology Dept[3].
Vybornova Nina B.[3]
Vasiliev Anton V., *clinical laboratory diagnostics physician, head of Dept[3]. ORCID: 0000-0002-6964-3173*
Agarkova Galina A., *leading product expert, immunochemistry trainer[1].*
Emanuel Vladimir L., *Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine[4], academician of the Metrology Academy. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439*

[1] Beckman Coulter LLC, Moscow, Russia
[2] Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan
[3] Helix Laboratory, Saint-Petersburg, Russia
[4] Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint-Petersburg, Russi

Corresponding author: *Ruzhanskaya Anna V. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com*

Для цитирования: *Ружанская А. В., Киёси Ичихара, Евгина С. А., Скибо И. И., Выборнова Н. Б., Васильев А. В., Агаркова Г. В., Эмануэль В. Л. Источники вариации и установление референсных интервалов для основных гормонов и онкомаркеров для российской популяции. Медицинский алфавит.* 2026; (7): 75–90. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-75-90

For citation: Ruzhanskaya A. V., Kiyoshi Ichihara, Evgina S. A., Skibo I. I., Vybornova N. B., Vasiliev A. V., Agarkova G. V., Emanuel V. L. Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers. *Medical alphabet.* 2026; (7): 75–90. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-75-90