

КОВЯЗИНА
Надежда Алексеевна

**КОНЦЕПЦИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ
КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В СИСТЕМЕ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ:
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ,
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ,
ПРОГРЕССИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ **Алексанин Сергей Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Гайковая Лариса Борисовна – доктор медицинских наук доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической и общей химии имени В.В. Соколовского, заведующая;

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», клиничко-диагностическая лаборатория, заведующая;

Соснин Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, профессор.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «24» января 2023 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 4/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, дом 54 и на сайте <https://nrcerm.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук доцент

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В настоящее время «усиливается роль исследований, направленных на развитие и внедрение стратегических ... систем управления качеством в здравоохранении», формируется научная платформа для перехода к персонифицированной медицине, направленной на «раскрытие потенциальных и адаптационных возможностей организма человека и увеличения продолжительности его активной жизни», что отражено в «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период 2025 года» [<https://minzdrav.gov.ru>]. Лабораторная информация является значимым компонентом персонифицированной медицины, в то время как профилактика и мониторинг заболеваний расцениваются как перспективные направления развития лабораторной медицины [М.А Годков, 2017]. Лабораторные тесты составляют до 90% от общего количества объективных медицинских исследований [В.В. Меньшиков, 2014] и являются источником информации для принятия до 70 % медицинских решений [В.В. Долгов, 2013]. При неточности лабораторных данных риск клинических затруднений достигает 26 % - 30 % [Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.1-2008]. Развитие и внедрение инновационных методов диагностики заложено в структуру государственной программы РФ «Развитие Здравоохранения» до 2024 г. [<https://minzdrav.gov.ru/ministry/programms/health/info>]. В связи с этим в клинической лабораторной диагностике высокую значимость приобретают такие области исследований, как «основа теории клинической лабораторной диагностики» и «основы организационного обеспечения клинической лабораторной диагностики», направленные на выявление внутри- и межлабораторных ошибок, а также определение и учет факторов, влияющих на результаты лабораторных исследований, лабораторного мониторинга, оценку резервных возможностей организма.

В Национальном проекте РФ "Здравоохранение" на период до 2024 г. запланировано повышение охвата населения медицинскими профилактическими осмотрами до 70 % и эффективности выявления хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [<http://government.ru/info/35561/>], являющихся основной причиной смертности населения РФ. Одним из наиболее распространенных методов диспансеризации являются количественные лабораторные исследования, что обусловлено рядом таких их преимуществ, как диагностика *in vitro* с возможностью транспортировки биоматериала, информативность в период отсутствия клинических проявлений заболевания и высокий уровень стандартизации процесса. Особым преимуществом количественных лабораторных исследований является выдача результата в интервальной шкале, что делает возможным его клиническую интерпретацию с использованием медицинских стандартов оказания лечебной помощи и клинических рекомендаций, содержащих целевые/пороговые значения и референтные интервалы лабораторных показателей, а также создает условия для лабораторного мониторинга, широко применяемого в алгоритмах терапии и профилактики ХНИЗ. В этой связи, особую, клиническую, значимость приобретает чувствительность аналитического метода к изменению концентрации исследуемого лабораторного показателя, а также возможность автоматизации процесса измерения.

Перечисленное обуславливает востребованность и перспективы применения в клинической лабораторной диагностике метода иммунохемилюминесценции. Необходимо также отметить относительно низкую стоимость количественных иммунохемилюминесцентных исследований (КИХИ), что допускает их включение в национальные программы скрининга онкопатологии, эффективность которых обеспечивается, прежде всего, экономической рентабельностью.

Общепризнанная клиническая ценность достоверной лабораторной информации послужила причиной того, что в мире и с конца 90-х годов в России беспрецедентно большое внимание стало уделяться формированию требований к качеству лабораторных исследований, изложенных в работах Westgard J.O., Koch D.D., Мошкина А.В., Долгова В.В., Меньшикова В.В. (1981-2014 гг.) С момента принятия Федерального закона «О техническом регулировании» в 2002 г. были разработаны и вышли в свет более трех десятков национальных стандартов РФ в области лабораторной медицины и метрологии. К настоящему моменту сформировался ряд предпосылок для дальнейшего совершенствования отрасли, а именно: глобализировано профессиональное информационное пространство, большинство лабораторных процессов автоматизированы, достижимо относительное единство средств измерения, стали доступными многофункциональные клиничко-лабораторные и межлабораторные медицинские информационные системы, а также возросла компетентность специалистов лаборатории в сфере управления и оценки качества лабораторных процессов. Лабораторная диагностика интегрировала достижения биотехнологии, метрологии и управления производством. Перечисленное позволило отрасли перейти на качественно новый, доказательный уровень [В.Л. Эмануэль, 2018], а такому понятию как качество результата измерения - обрести количественную характеристику [Проценко В.Н., Ивков А.Г., 2018]. Сформировалось понятие о системе менеджмента качества (СМК) как о «совокупности организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для общего руководства качеством» [Свищев А.В., Годков М.А. и соавт., 2019]. Тем не менее, сохраняется и актуализируется ряд проблем, связанных с внедрением СМК в деятельность клиничко-диагностических лабораторий (КДЛ) [Цибин А.Н., Латыпова М.Ф. и соавт., 2015; Годков М.А. 2016].

Методспецифичный и клиничски ориентированный подход к внедрению СМК в КДЛ не реализован вследствие объективных сложностей синхронизации управленческих решений, технических возможностей лаборатории, особенностей различных аналитических методов и потребностей клинической медицины. В КДЛ, использующих иммунохемилюминесцентный метод, не определен объект улучшения качества и способ оценки удовлетворенности потребителя. Отсутствует комплексный научный (метрологический, медицинский) и практический (реализуемый) подход к оцениванию точности измерения, определению и систематизации путей улучшения качества. СМК лаборатории и практическая клиническая медицина не имеют тех точек соприкосновения, которые должны служить объектом оценки удовлетворенности потребителя и триггером дальнейшего совершенствования.

Нерешенной проблемой является персонализированная оценка результатов лабораторных исследований в условиях стандартизации лабораторных технологий, которая носит характер этапного кризиса в клинической лабораторной диагностике, широко обсуждается в мировом и отечественном лабораторных сообществах и обусловлена отсутствием концептуального подхода к обеспечению клинической информативности лабораторных тестов [Итоги Российского конгресса лабораторной медицины, 2017 г., 2018 г., Москва; Итоги Генеральной конференции Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины, 2016 г., Мадрид]. Несмотря на то, что успех профилактики, ранней диагностики и мониторинга заболеваний неразделимо связан с повышением чувствительности лабораторных методов к отклонениям состояния внутренней среды организма, подходы к обеспечению клинической информативности КИХИ остаются неизменными: клиническая специфичность и клиническая чувствительность не оцениваются как дифференцированные компоненты качества. Клиническая информативность как «способность лабораторного теста на основе информации, полученной в результате исследования определенного аналита в биологическом материале, характеризовать состояние внутренней среды организма у обследуемого лица и выявлять патологические отклонения», в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008, наравне с аналитической надежностью является основной характеристикой качества КИХИ, однако концепция ее обеспечения в рамках СМК не разработана, что является серьезным препятствием для реализации потенциала лабораторной диагностики в решении актуальных задач здравоохранения.

В настоящее время отсутствует методспецифичная и практико-ориентированная система управления, позволяющая обеспечивать и улучшать качество лабораторных исследований в КДЛ, выполняющих количественные исследования методом иммунохемилюминесценции, что является актуальной научно-практической проблемой, требующей решения в условиях современного здравоохранения и с учетом его перспективы.

Степень разработанности темы. Необходимость стандартизации лабораторных исследований и применения современных технологий управления их качеством для повышения качества и доступности медицинской помощи населению Российской Федерации, снижения риска лабораторных ошибок и обеспечения клинической безопасности пациента установлена в научных работах: Петрова Н.Г., Слесаревская Л.С., Балохина С.А., Комличенко Э.В., Мартиросян М.М., Петров М.В., 2009; Фрейзер К. Г., 2010; Гудер В.Г., Нарайанан С., Виссер Г., Цавта Б., 2010; Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Флегантова И.Н., Эмануэль В.Л., 2012; Арефьева И.А., Федорова М.М., Мошкин А.В., 2013; Меньшиков В.В., 2014; Эмануэль В.Л., Берестовская В.С., Черничук О.В., Турковский Г.С., Сексембаева К.К., Проценко В.Н., Иванов Г.А., Эмануэль А.В., 2016; Берестовская В.С., Эмануэль А.В., 2018. Клинически обоснованные требования к аналитическому качеству определены Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53022.2-2008 и Первой стратегической конференцией EFLM, 2014 г.

Значимость управления качеством преаналитического этапа лабораторных исследований в обеспечении достоверности результатов лабораторных тестов,

качества оказания медицинской помощи и формировании статуса лаборатории в системе отечественного здравоохранения рассмотрена в научных публикациях: Ковалевская С.Н., Хоровская Л.А., Петрова Н.Г., 2009; Пименова Л.М., Меньшиков В.В., 2012; Долгих Т.И., 2010, 2012; Мошкин А.В., 2012; Тиванова Е.В., 2014; Аслоньянц А.М., 2015; Клименкова О.А. и соавт., 2015, 2016, 2017; Хоровская Л.А., Шмидт И.О., 2016; Махмутова Л.М., 2016; Багаев А.В., Петров С.П., Прищепа М.И., 2017 г., Казаков С.П., Сулова Л.А., Степанова Е.Н., Скуинь Л.М., 2020; Пискунов Д.П., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А. и соавт., 2021. Проблема широко обсуждается в мировом и отечественном лабораторных сообществах, чему посвящены работы: Simundic A.N., Lippi G., 2012; Lippi G. et al., 2015, Ковалевская С.Н., 2017, Эмануэль В.Л., Гильманов А.Ж., Ненашева О.Ю., Соснин Д.Ю., Симундик А.М., 2017.

Профессиональные вопросы взаимодействия лечащего врача и лаборатории на преаналитическом и постаналитическом этапах лабораторного исследования рассмотрены с 2009 г. по 2019 г. Брикманом Т.; Долгих Т.И.; Эмануэлем А.В., Ивановым Г.В., Эмануэлем В.Л.; Дувановой Е.А., Королевой М.А., Смирновой Е.Ю.; Эмануэль Ю.В., Кочетовым А.Г., Вавиловой Т.В., Ивановым А.М., Карпищенко А.И., Лянг О.В., Ковальчук Ю.П., Эмануэлем В.Л.; Вавиловой Т.И.; Владимировой Е.В.; Сузень Ю.Н. Проблемы сотрудничества производителей систем реагентов, метрологов и специалистов лабораторной диагностики освещены в работах Колупаева В.Е. и Арефьевой И.А.; Эмануэля А.В., Иванова Г.А., Эмануэля В.Л.; Меньшикова В.В.

Необходимость совершенствования технологий постаналитической оценки обсуждалась с 2010 г. по 2019 г. в научных работах Фрайзера К.Г.; Архипкиной А.А., Лянг О.В., Кочетова А.Г.; Евгиной С.А., Корноуховой Л.А., Эмануэля В.Л. Противоречивость и недостаточность сведений о референтных интервалах для лабораторных тестов признано отечественным и мировым лабораторными сообществами, что отражено в работах: Ичихара К., 2014; Теряева Н.Б., Мошкин А.В., 2016; Мошкин А.А., Савельев Л.И., 2019. Опубликованы единичные сведения о значимости технологических достижений для перспектив клинической медицины: Арефьева И.А., 2015; Эмануэль В.Л., 2018; Мошкин А.В., Савельев Л.И., 2018.

Комплексный подход к обеспечению клинической информативности КИХИ в системе СМК КДЛ с учетом биотехнологических особенностей метода, актуальных проблем лаборатории и перспективных задач здравоохранения в научной литературе не представлен.

Цель исследования: разработать концепцию обеспечения клинической информативности количественных иммунохемилюминесцентных исследований в системе менеджмента качества клиничко-диагностической лаборатории с выделением научной идеи, научно-практических стратегий, организационных принципов и прогрессивных технологий.

Задачи исследования:

1. На основании современных научных данных и методических документов сформировать теоретический объект обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ.
2. Определить технологические ресурсы обеспечения клинической информативности КИХИ путем проведения контрольных испытаний технологий СМК КДЛ на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах лабораторного исследования в условиях натурального эксперимента с использованием функциональных клинико-лабораторных моделей и интеграцией теоретических и экспериментальных результатов испытаний.
3. Выделить технологии, позволяющие улучшать клиническую информативность КИХИ. Обосновать их клиническую значимость и оценить эффективность в функциональных натуральных моделях лабораторных исследований, актуальных для диагностики хронических неинфекционных заболеваний.
4. Обобщить до уровня теоретического объекта и систематизировать выявленные технологические ресурсы с выделением научно-практических стратегий и организационных принципов обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ

Теоретическая значимость и научная новизна. Научная новизна и теоретическая значимость работы представлена следующими основными результатами. Впервые на основании результатов последовательного всестороннего научного анализа теоретических основ лабораторной диагностики и результатов экспериментальной оценки проблем внедрения СМК разработаны научная идея и научно-практические стратегии обеспечения клинической информативности КИХИ в условиях совершенствования здравоохранения. Стратегии включают в себя кластеры технологических ресурсов и представляют собой новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых способствует обеспечению качества оказания медицинской помощи в РФ.

Научной новизной обладает сформированная модель «клинической неопределенности» КИХИ, представляющая собой объект обеспечения клинической информативности в СМК КДЛ и интегрирующая неопределенность процесса измерения концентрации аналита во внутренней среде организма и биологически обусловленную неопределенность разграничения здоровья и болезней.

Научной новизной обладает выделенное нами, обоснованное с позиций медицинской науки и апробированное в натуральном эксперименте, прогрессивное направление развития лабораторной диагностики, заключающееся в разработке и внедрении лабораторных способов объективизации адаптации организма для профилактики и ранней диагностики заболеваний. Разработан новый способ оценки адаптационных резервов организма и получен патент № 2679906 Российская Федерация. Способ оценки адаптационных резервов организма человека: № 2018119064: заявлено 23.05.2018: опубликовано 14.02.2019/Алхутова Н.А., Ковязина Н.А.; патентообладатель ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Впервые на теоретическом и практическом уровне доказательности было установлено, что перенос в клиническую лабораторную диагностику технологий управлений качеством производственных и измерительных процессов требует учета свойств биологических систем. Обладает теоретической значимостью адаптированные к применению в медицине и апробированные технологии расчета неопределенности результата измерения и оценки достоверности аналитической динамики в условиях отсутствия данных о метрологической прослеживаемости (результаты удостоены I места на Российском конгрессе лабораторной медицины, Москва, 2015 г.)

Важное теоретическое значение для разработки регламентов управления качеством КИХИ обладает установленная клиническая значимость внутрилабораторной верификации нижнего предела аналитической чувствительности метода, внутрилабораторной оценки приемлемости аналитической специфичности и аналитической чувствительности метода, условий подготовки биологического образца (результаты удостоены специального приза в конкурсе «Примеры по аналитике» III Российского Конгресса Лабораторной Медицины, 2017 г.).

Адаптирован к применению в медицине и апробирован протокол валидации КИХИ с использованием разных аналитических методов, обеспечивающий единство измерения в условиях КДЛ. Алгоритм обладает теоретической значимостью в качестве пути решения проблемы несопоставимости результатов исследования, выполненных в разных аналитических условиях, а также проблемы ограничения возможностей лаборатории в диагностике ХНИЗ, обусловленной разнородностью средств анализа.

Новой для клинической лабораторной медицины являются предложенные пути решения проблемы неопределенности аналитической специфичности метода исследования как фактора, уменьшающего его клиническую информативность,

Новой для системы управления качеством лабораторных исследований является технология актуализации клинико-лабораторного взаимодействия как пути уменьшения «клинической неопределенности» КИХИ за счет восполнения недостатка объективных данных об аналитическом качестве метода исследования.

Научной новизной обладает обоснование разделения преаналитического этапа на долабораторный и лабораторный по организационному принципу и выделение периода, предшествующего взятию биологического образца (ППВБ), в качестве долабораторного, стандартизация которого ограничена свойствами биологических систем.

Новой для клинической лабораторной диагностики является обоснованная необходимость дезинтеграции справочных сведений о биологической вариации уровня аналитов и объективных сведений о точности измерения при оценке приемлемости аналитических методов и оценки клинико-лабораторной динамики.

Практическая значимость. Практическая значимость работы определена актуальностью цели исследования, направленной на реализацию потенциала лабораторной диагностики в решении задач здравоохранения, а также комплексным научно-практическим подходом к ее достижению.

Выполненное натурное клинико-лабораторное моделирование в формате контрольного испытания с участием специалистов клинического профиля является научно-обоснованной клинически-ориентированной апробацией теоретических алгоритмов ведения и управления лабораторными процессами в условиях КДЛ многопрофильного стационара с учетом обширной информационной базы данных результатов контрольных и рутинных КИХИ. Дизайн исследования, включающий обоснование клинической актуальности натуральных моделей, позволил обосновать значимость технологий СМК в аспекте их вклада в профилактику, диагностику и лечение ХНИЗ, являющихся основной причиной смертности населения РФ. Клиническая значимость и практическая актуальность моделей подтверждалась в ходе диссертационного исследования путем публикации результатов в журналах клинико-лабораторного и клинического профиля; публичными обсуждениями на клинико-лабораторных вебинарах, докладами в рамках круглого стола с участием врачей клинического профиля, докладами на международных конференциях и конгрессах; участием в научных и научно-практических конкурсах ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, XIX Форума «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015», III Российского Конгресса Лабораторной Медицины; внедрением новых диагностических услуг в медицинскую практику клинико-диагностических подразделений ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова. Практическая значимость работы также обусловлена исключительной функциональностью натурального моделирования в оценке клинической информативности КИХИ как персонифицированной характеристики, в том числе, при индивидуальном онкомониторинге.

Разработанные и апробированные в рамках функционального моделирования технологии обеспечения клинической информативности КИХИ являются универсальными практическими алгоритмами и могут быть применены в медицинских и научно-исследовательских лабораториях, использующих иммунохемилюминесцентный метод.

Выполнение научно-практического поиска с использованием новейших научных данных и методических документов, а также натурального моделирования в условиях многопрофильного лечебно-диагностического центра по оказанию медицинской помощи позволило выделить перспективные задачи и кадрово-организационные меры обеспечения клинической информативности КИХИ, которые могут служить практически обоснованными координатами при формировании: эффективной образовательной, кадровой и структурно-организационной политики здравоохранения в отношении клинической лабораторной диагностики; систем внешней оценки качества и референтных лабораторий; информационной базы данных, включающей данные о биологической вариации уровня аналитов, стабильности аналитов в биологическом материале, сведения о характере и количественной мере влияния интерферентов на результаты количественных иммунохимических исследований с учётом аналитической надежности методов и репрезентативности выборок; образовательных программ для студентов и врачей лабораторного и клинического профиля.

Положения, выносимые на защиту:

1. Объектом обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ служит модель «клинической неопределенности», состоящей из неопределенности процесса измерения концентрации аналита во внутренней среде организма и биологически обусловленной неопределенности разграничения здоровья и болезней.
2. Технологическими ресурсами обеспечения клинической информативности КИХИ являются внедрение алгоритмов контрольно-аналитических процедур и восполнение недостатка количественных сведений о метрологической прослеживаемости, чувствительности и специфичности метода измерения; смещениях, обусловленных процессами взятия и подготовки биологического образца; стабильности аналитов в биологических материалах; биологической вариации уровня аналитов.
3. Технологии формирования развернутого отчета о выполненном КИХИ, актуализации клиничко-лабораторного взаимодействия и объективизации адаптации реализуют принцип улучшения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ.
4. Уменьшение неопределенности процесса измерения концентрации аналита во внутренней среде организма и уменьшение биологически обусловленной неопределенности разграничения здоровья и болезней - это дифференцированные взаимодополняющие стратегии обеспечения клинической информативности КИХИ, для которых определен аналитический и биологический кластер технологических ресурсов соответственно.
5. Организационные принципы обеспечения клинической информативности КИХИ заключаются в стандартизации аналитического и лабораторного преаналитического этапов, условной персонализации долабораторного преаналитического этапа и модернизации постаналитического этапа. К долабораторному преаналитическому этапу следует относить период, предшествующий взятию биологического образца

Результаты диссертационного исследования реализованы в:

- мероприятия Союзного государства «Оказание комплексной медицинской помощи отдельным категориям граждан Беларуси и России, подвергшихся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» в рамках государственных контрактов № 1/2019С от 03.06.2019, № 1/2020С от 18.05.2020, № 1С/2021 от 15.06.2021, № 1С/2022 от 19.05.2022 (клиничко-лабораторное обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и гражданам, проживающим на радиоактивно загрязненных территориях);
- образовательном процессе института ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при подготовке аспирантов, ординаторов и повышении квалификации медицинского персонала МЧС России, выполняемых в рамках государственного задания и приказов МЧС России об организации обучения по программам высшего и дополнительного профессионального образования (2019-2022 гг.);

- научно-исследовательской работе МЧС России, в рамках выполнения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова государственного задания в соответствии с приказами МЧС России по организации научно-технической деятельности в системе МЧС России (2017, 2019, 2020 гг.);
- лечебно-диагностической работе клинических отделов и отделений многопрофильной клиники № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России;
- лечебно-диагностическом процессе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 54»;
- лечебно-диагностическом процессе отделения эндокринологии СПб ФГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»;
- образовательной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации при реализации образовательных программ высшего (аспирантура, ординатура) и дополнительного профессионального образования.

Результаты исследования для применения в практической деятельности включены в:

- Рекомендацию Государственной системы обеспечения единства измерений «Медицинские лаборатории. Оценивание неопределённости измерения при количественном иммунохемилюминесцентных анализе: практическое руководство», утвержденную 14.03.2022 г. генеральным директором ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева»;
- методические рекомендации «Методика валидации лабораторного метода как способ расширения диагностических возможностей многопрофильного стационара», утвержденные директором ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России» 25.11.2021 г.;
- учебно-методическое пособие «Оценка адаптационных резервов организма мужчин: теоретические основы, технология», утвержденное директором ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России» 29.12.2021 г.;
- руководство «Патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде», утвержденное директором ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России» 25.11.2020 г.

Связь с НИР. Результаты диссертационного исследования были получены и использовались в НИР по Плану научно-технической деятельности МЧС России:

- НИР «Современные лабораторные технологии в оценке состояния здоровья руководящего состава МЧС России в период углубленного медицинского обследования», п. 5 р. XIII Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2017 год, утвержденный приказом МЧС России от 12.04.2017 № 161, регистрационный номер АААА-А16-116072710039-7;
- НИР «Обоснование клинико-лабораторного алгоритма диагностики метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном

периоде с использованием новых медицинских технологий» (НИР «Диагностика»), п. 31 р. II Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов, утвержденного приказом МЧС России от 02.04.2019 № 195 (с изм. от 26.09.2019 № 511), регистрационный номер АААА19-119091390013-5;

- НИР «Комплексная оценка состояния здоровья и профилактика заболеваемости спасателей МЧС России, работающих в неблагоприятных условиях Арктики» (НИР «Арктика»), п. 8 р. II Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов, утвержденного приказом МЧС России от 29.04.2020 № 274, регистрационный номер АААА-А19-119121290030-7.

Апробация работы. Материалы работы доложены на:

- научных конференциях и конгрессах, в том числе: Научно-практическом Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России-2013» (Москва, 2013 г.), Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2015 г.), научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию со дня аварии на Чернобыльской АС (Санкт-Петербург, 2016 г.), международном научно-практическом конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии (Санкт-Петербург, 2016 г.), Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Чернобыль – 30 лет спустя. Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на ЧАЭС» (Санкт-Петербург, 2016 г.), III Российском Конгрессе Лабораторной Медицины (Москва, 2017 г.), международном научном конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине-2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.), международном научном конгрессе Многопрофильная клиника XXI. Инновации в медицине – 2018. (Санкт-Петербург, 2018 г.), Международном научном конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине – 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), V Российском Конгрессе Лабораторной Медицины (Москва, 2019 г.), VII Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2021 г.)
- клинико-диагностических вебинарах: «Качество результатов исследования гастринов и их диагностическое значение» <https://youtu.be/Ha1XEhMYTcM>, 2017 г. и «Аллергия к молоку у детей: трудности диагностики. Диалог врача аллерголога-иммунолога и специалиста клинической лабораторной диагностики» <https://youtu.be/3hrcPrNFI18>, 2019 г.
- научных конкурсах в рамках Научно-практического Форума «Национальные дни лабораторной медицины России – 2013» (Москва, 2013 г.) (лауреат) и III Российского Конгресса Лабораторной Медицины (Москва, 2017 г.) (лауреат); Конкурсах научных достижений ВЦЭРМ: 2015 г. – III премия, 2016 г. – I и II премии, 2017 г. – I премия, 2018 г. – I премия, 2019 г. – I премия, 2021 г. – III премия.

Методы и дизайн исследования. Использовали методы теоретического и эмпирического уровней, а именно: анализ, синтез, индукция, дедукция, обобщение и

натурное моделирование [Пономарев А.Б., 2014; Колмогоров Ю.Н., 2017; Эйсмонт Н.Г., 2018].

Достоверность результатов и личный вклад автора. Исследование выполнено автором в период работы заведующей лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики-врачом клинической лабораторной диагностики в отделе лабораторной диагностики в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России с 2012 по 2021 гг.

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ современных научных данных и методических документов по теме исследования, сформирована концептуальная идея: выделен и обоснован теоретический объект обеспечения клинической информативности в СМК КДЛ.

С личным участием выполнена апробация технологий СМК в КДЛ, и публикация результатов экспериментов. В лабораторной части эксперимента принимали участие сотрудники лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Лабораторные данные для межлабораторного сравнения получены с участием КДЛ ОАО «Адмиралтейские верфи». Сбор клинических и эпидемиологических данных для выполнения экспериментальной части исследования выполнялся совместно с врачами лечебно-диагностических подразделений ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, СПбГБУЗ «Городская больница Святого великомученика Георгия».

Лично автором выполнена интеграция теоретических и экспериментальных результатов исследований, обобщение материала в рамках единой концепции. Автором лично выделены и обоснованы научно-практические стратегии, организационные принципы и прогрессивные технологии концепции.

Систематизация и обобщение полученных данных в виде теста диссертации, формулирование положений, выводов и рекомендаций осуществлены автором лично.

Аналитическое качество экспериментальной части обусловлено более чем 10-летней деятельностью лаборатории многопрофильного стационара (более 70 тыс. исследований в год) с участием в отечественной и международной системах внешней оценки качества, по результатам которого лаборатория находится в группе лучших лабораторий мира (EQAS, 2020 г).

Достоверность результатов экспериментальной части обеспечена натурным характером моделей, корректным применением современных методов статистической обработки полученных данных, рецензированием при публикации результатов моделирования в медицинских журналах, профессиональной оценкой результатов в ходе вебинаров, публичных выступлений и обсуждений в рамках круглого стола с участием врачей клинического и лабораторного профиля на медицинских конференциях и конгрессах, а также представлением результатов на научных и научно-практических конкурсах: ВЦЭРМ, XIX Форума «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015», III Российского Конгресса Лабораторной Медицины.

Полнота и достоверность теоретической части диссертационного исследования обеспечена детальным, исчерпывающим анализом литературных данных и нормативной документации по проблеме, несущим доказательный характер.

Целостность и доказательность осуществленного концептуального подхода к обеспечению клинической информативности результатов КИХИ обусловлена продуманностью дизайна и масштабом исследования: формированием научной идеи, наличием теоретического и экспериментального компонентов, охватом всех этапов лабораторного исследования и участием специалистов как лабораторного, так и клинического профиля.

Публикации. Материалы диссертации отражены в 44 печатных работах, из которых: 22 статьи (из них 16 опубликованы в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ), патент на изобретение, 3 монографии, руководство, Рекомендация ГСИ, методические рекомендации, учебно-методическое пособие.

Объём диссертационного исследования. Диссертация представлена на 388 страницах текста в компьютерном наборе и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций. В работе имеются 52 таблицы и 36 рисунков. Список использованной литературы состоит из 310 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы и дизайн исследования. Дизайн исследования представлен в таблице 1. В теоретической части исследования для выделения и научной характеристики объекта и технологий СМК КДЛ ведущим методами исследования был анализ и дедукция, которые использовали в отношении актуальной научно-информационной базы, касающейся теоретических основ процесса лабораторного исследования и структуры управления его качеством. Указанные методы применяли также в отношении опубликованных сведений и регламентирующих документов по клиническому использованию лабораторных тестов в диагностике ХНИЗ при выборе клинико-лабораторных моделей для проведения натурального эксперимента. В экспериментальной части настоящей работы применяли моделирование и индукцию, которые использовали для последовательного, контрольно-испытательного, научно-обоснованного применения выделенных технологий СМК в условиях натуральных клинико-лабораторных моделей на всех этапах лабораторного исследования. Клиническую актуальность и технологическую валидность моделей оценивали путем публикации результатов моделирования в рецензируемых медицинских журналах, проведения вебинаров, публичных выступлений и обсуждений в рамках круглого стола с участием врачей клинического профиля в рамках медицинских конференций и конгрессов, а также участия в научных и научно-практических конкурсах ВЦЭРМ и Российских Конгрессов Лабораторной Медицины. Эффективность технологий оценивали на основании результатов оценки диагностической эффективности лабораторного теста [ГОСТ Р 53022.3-2008]. В заключительной фазе настоящей работы основными методами были синтез и обобщение, которые применяли в отношении выявленных

ресурсов обеспечения клинической информативности КИХИ для их систематизации в рамках единой концептуальной научной идеи.

Таблица 1

Дизайн исследования

Содержание	Задачи	№ 1. На основании современных научных данных и методических документов сформировать теоретический объект обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ.	№ 2. Определить технологические ресурсы обеспечения клинической информативности КИХИ путем проведения контрольных испытаний технологий СМК КДЛ на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах лабораторного исследования в условиях натурального эксперимента с использованием функциональных клиничко-лабораторных моделей и интеграцией теоретических и экспериментальных результатов испытаний.	№ 3. Выделить технологии, позволяющие улучшить клиническую информативность КИХИ. Обосновать их клиническую значимость и оценить эффективность в функциональных натуральных моделях лабораторных исследований, актуальных для диагностики хронических неинфекционных заболеваний.	№ 4. Обобщить до уровня теоретического объекта и систематизировать выявленные технологические ресурсы с выделением научно-практических стратегий и организационных принципов обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ.
	Научный метод	Анализ и дедукция (обзор и анализ литературных данных).	Натурное моделирование (эксперимент). Индукция (интеграция результатов теоретического анализа и эксперимента).		Этапы
Глава 1	Формирование научной идеи о клинической информативности				
Глава 2	Аналитический	4 технологии→	4 модели →		
Глава 3	Преаналитический	3 технологии→	2 модели →		
Глава 4	Постаналитический	3 технологии→	3 модели→		
Глава 5	Концепция обеспечения КИХИ: стратегии, организационные принципы, прогрессивные технологии				
Глава 6	Применение концепции в условиях пандемии COVID-19				

Материалы исследования. Материалом теоретического компонента исследования служили регламентирующие документы и научная литература в области медицины, биологии и метрологии. Материалом экспериментального компонента исследования служили контрольные материалы и биологические образцы в составе клиничко-лабораторных моделей. Объем выполненных лабораторных исследований представлен в таблице 2.

Объем выполненных лабораторных исследований

Функциональная клинико-лабораторная модель	Количество выполненных лабораторных измерений
№ 1. Оценка точности определения уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, в динамике	14 800 исследований уровня ТТГ в биообразцах, 936 исследований уровня ТТГ в контрольных материалах (2018 г.)
№ 2. Определение индекса риска злокачественных опухолей яичников с использованием систем реагентов разных производителей	501 исследования уровня СА-125 в биообразцах, 176 исследований уровня СА-125 в контрольных материалах (2014 г.)
№ 3. Верификация нижнего предела аналитической чувствительности метода исследования уровня гастрин-17 в сыворотке крови	490 исследований уровня гастрин-17 в биообразцах, 158 исследований уровня гастрин-17 в контрольном материале (2016 г.)
№ 4. Исследование уровня специфических IgE к латексу у медицинских работников	142 исследований уровня sIgE (к82) и исследований уровня IgE общего в биообразцах, 168 исследования в контрольных материалах (2017 г.)
№ 5. Исследование уровня гомоцистеина с использованием вакуумных систем разного типа	1 524 исследований уровня гомоцистеина в биообразцах, 132 исследования уровня гомоцистеина в контрольных материалах (2016 г.)
№ 6. Исследование уровня гастрин общего и гастрин-17 в сыворотке крови	490 исследований уровня гастрин-17 и гастрин общего в биообразцах, 158 исследований гастрин-17 и гастрин общего в контрольных материалах (2016 г.)
№ 7. Формирование отчета о выполненном исследовании уровня опухолеассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови в динамике с целью ранней диагностики рака яичников	3 исследования уровня СА125 в биообразцах, 196 исследований уровня СА-125 в контрольных материалах (2019, 2020 гг.)
№ 8. Исследование уровня специфических IgE к молоку и его компонентам в сыворотке крови детей	700 исследований уровня sIgE в биообразцах, 45 исследований уровня sIgE в контрольных материалах (2018, 2019 гг.)
№ 9. Исследование уровня ДГЭАС и кортизола для оценки адаптационных резервов организма	234 исследования уровня ДГЭАС и кортизола в биообразцах (2017 г.) и 350 в контрольных материалах
Итого:	18 394 исследования в биообразцах и 2 319 исследований контрольных материалов. Всего: 20 713

В первой главе раскрыто понятие о клинической информативности как «способности лабораторного теста на основе информации, полученной в результате исследования определенного аналита в биологическом материале, характеризовать состояние внутренней среды организма у обследуемого лица и выявлять патологические отклонения» [ГОСТ Р 53022.3-2008], с позиции современных научных данных и методических документов изучена проблема уменьшения неопределенности в оценке состояния пациента, которое является ориентиром СМК лабораторной диагностики [ГОСТ Р 53022.3-2008]. Сформирована научная идея концепции: определено, что объектом обеспечения клинической информативности в клинико-диагностической лаборатории служит модель «клинической неопределенности оценки состояния пациента на основании лабораторного теста», которая складывается из неопределенности процесса измерения концентрации аналита во внутренней среде организма и биологически обусловленной неопределенности разграничения здоровья и болезней (рис. 1).

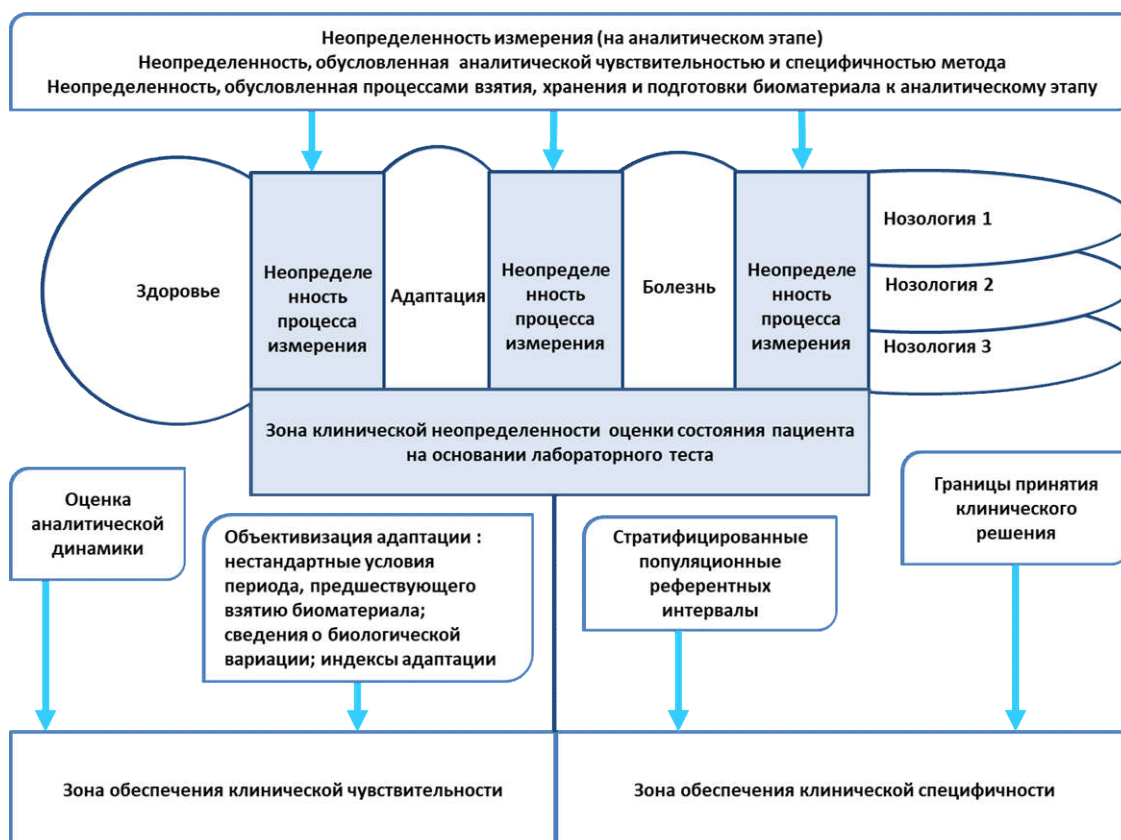


Рисунок 1. Модель клинической неопределенности в оценке состояния пациента на основании количественного лабораторного исследования

Неопределенность процесса измерения – это неуверенность в определении концентрации аналита во внутренней среде организма посредством всех составляющих процесса. В соответствии с ГОСТ 51088-2013 процесс лабораторного измерения включает в себя этапы от получения биоматериала до обработки результата измерения. Таким образом, суммарная неопределенность процесса измерения складывается из всех неопределенностей при реализации этого процесса:

- дефинициальной неопределенности, обусловленной неспецифичностью метода: неполным определением измеряемой величины, химической интерференцией и др.;
- неопределенности измерения, обусловленной точностью применяемого оборудованием, калибраторами и др.;
- неопределенности, обусловленной аналитической чувствительностью метода;
- неопределенностями, обусловленными процессами взятия, хранения и подготовки биоматериала к аналитическому этапу (в основном, смещений).

Биологически обусловленная неопределенность разграничения здоровья и болезней - это неопределенность, не имеющая отношения к процессу лабораторного измерения. Она обусловлена тесной связью между здоровьем и болезнью, характеризующейся наличием переходов из одного состояния в другое посредством процессов адаптации. В том числе, ее могут формировать изменения истинной концентрации аналитов в биоматериале за счет приема фармацевтических препаратов или индивидуальных особенностей режима. Управление биологически

обусловленной неопределенностью в СМК КДЛ представлено в качестве двух стыкующихся зон: обеспечения клинической чувствительности и обеспечения клинической специфичности (рис. 1).

Во второй главе в соответствии со второй задачей диссертационной работы в СМК выделены технологии управления качеством аналитического этапа (табл. 3), обоснован выбор натуральных клиничко-лабораторных моделей для их апробации (табл. 3), представлены результаты теоретической и экспериментальной оценок ресурсов СМК на аналитическом этапе в обеспечении клинической информативности КИХИ.

Таблица 3.

Структура контрольного испытания технологий СМК на аналитическом этапе

Технология управления качеством	Функциональная клиничко-лабораторная модель
Технология оценки точности результатов количественных иммунохимических исследований	№ 1. Исследование уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, в динамике
Технология сравнения результатов измерения, выполненных с использованием разных аналитических методов	№ 2. Определение индекса риска злокачественных опухолей яичников с использованием систем реагентов разных производителей
Технология оценки аналитической чувствительности метода исследования	№ 3. Определение низкого уровня гастрин-17 в сыворотке крови
Технология оценки аналитической специфичности метода исследования	№ 4. Исследование уровня специфических IgE к латексу у медицинских работников

Контрольное испытание технологии оценки точности результатов КИХИ было проведено в условиях натурной клиничко-лабораторной модели № 1 «Исследование уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, в динамике». Результаты эксперимента опубликованы в статье «От теории к практике. Роль контроля качества аналитического этапа исследований в повышении клинической информативности лабораторных тестов» в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» в 2016 г. Материалом для исследования служили выполненные в лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России в 2018 году 7 400 исследований уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в биообразцах пациентов, 312 исследований независимого аттестованного трёхуровневого контрольного материала “Luphocheck immunoassay Plus” фирмы “Bio-Rad”, США, лот 40270 и контрольного материала международной программы внешней оценки качества External Quality Assurance Services (EQAS) “Bio-Rad”, США, а также результаты определения уровня ТТГ в сыворотке крови пациента А. Определение уровня тиреотропного гормона проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «ИММУЛАЙТ ХРi», DPC, США с использованием системы реагентов «Тиреотропный гормон, 3-я генерация».

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- решением «Первой стратегической конференции Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM), 2014» ТТГ отнесен к анализам I типа, от качества определения которых непосредственно зависит клинический исход;

- регламентировано, что «для отчета о значениях измеренной величины в пробах пациента» лаборатория должна определить и использовать неопределенность методики измерения в аналитической фазе [ГОСТ Р ИСО 15189-2015]. Неопределенность измерения (НИ) – это «параметр, относящийся к результату измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине» [ГОСТ 34100.3-2017/ISO/IEC Guide 98-3:2009]. Расчет НИ необходим для того, «чтобы при использовании данного результата была возможность оценить его достоверность. Без такой информации результаты измерений нельзя сопоставить друг с другом» [ГОСТ 34100.3-2017/ISO/IEC Guide 98-3:2009]. Предоставлять в отчете о выполненном лабораторном тесте НИ (как совокупность неопределенностей, обусловленных неправильностью и непрецизионностью) вместо расчета общей аналитической ошибки (TEa) метода (суммирования границ систематической погрешности и доверительных границ случайной погрешности) было предложено сравнительно недавно – в 2008 г. в международном документе «JCGM 100:2008 (GUM)». Методспецифичный и практически реализуемый в медицинской лаборатории алгоритм расчета НИ отсутствует;

- модель должна включать стандартные условия выполнения лабораторных тестов и персонализированные условия их клинической интерпретации, позволяющие оценить точность аналитического метода и применить НИ к конкретному результату лабораторного теста.

Принято в теоретический расчет, что:

- НИ может быть рассчитана только для стандартизованных методов измерения в однородных условиях, когда результат измерения может быть воспроизведен;
- отсутствует общепринятый алгоритм расчета неопределенности измерения в КДЛ, использующих иммунохемилюминесцентный метод.

В эксперименте:

- при попытке использовать имеющиеся в научной литературе и регламентирующих документах различные теоретические алгоритмы, выяснили, что КДЛ не имеют гарантированного доступа к данным о метрологической прослеживаемости метода, в частности, сведений о неопределенности калибраторов; не найдены подходящие данные о биологической вариации концентрации аналита, необходимые для ориентировочной оценки точности метода;

- установлено, что отсутствие метрологической прослеживаемости не позволяет КДЛ расценивать смещение, полученное в системах внешней оценки качества (ВОК) как воспроизводимый параметр, который может быть обоснованно приписан конкретному результату КИХИ;

- разработан алгоритм расчета расширенной НИ КИХИ: в отсутствие данных о метрологической прослеживаемости расчет НИ в КДЛ основывается на долгосрочном коэффициенте промежуточной прецизионности при условии удовлетворительных результатов участия в системе ВОК и вычисляется по формуле:

$$U = 2 \times CVa, \quad (1)$$

где CVa – долгосрочный коэффициент вариации в условиях промежуточной прецизионности, 2 – коэффициент охвата для 95 % доверительного интервала.

- установлено, что оценку достоверности аналитической динамики результатов КИХИ в условиях КДЛ при отсутствии данных о метрологической прослеживаемости калибраторов следует проводить по алгоритму расчета предела воспроизводимости. Динамика достоверна, если:

$$P_2 - P_1 > 2,77 \times CVa, \quad (2)$$

где P_1 и P_2 – результаты измерений,

CVa – долгосрочный коэффициент вариации в условиях промежуточной прецизионности,

2,77– коэффициент критического диапазона (f) на уровне вероятности 95 %.

Контрольное испытание технологии сравнения результатов КИХИ, выполненных с использованием разных аналитических методов было выполнено в условиях натурной клинико-лабораторной модели № 2 «Определение индекса риска злокачественных опухолей яичников с использованием систем реагентов разных производителей». Результаты эксперимента опубликованы в трех статьях под общим названием «Процедура валидации как инструменту расширения диагностических возможностей лаборатории на примере тестов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & белка HE4 «Fujirebio», Швеция в расчете индекса ROMA при диагностике эпителиального рака яичников» в журнале «Медицинский алфавит» в 2015-2016 гг. Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови 186 обследуемых женщин, наблюдавшихся в 2014 г. гинекологическом отделении ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России по поводу доброкачественных заболеваний органов малого таза. Опухлеассоциированный маркер Ca125 определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах «Access2», Beckman Coulter, США & «Architect», Abbott, США. Белок HE4 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы HE4 «Fujirebio», Швеция и комплексного анализатора SUNRISE, TEKAN, США.

Клиническую и лабораторную актуальность модели обусловливали факты:

- Для ранней диагностики рака яичников (РЯ) существует клиническая необходимость определения риска злокачественных опухолей яичника-индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Комплексное использование HE4 и Ca125 повышает диагностическую чувствительность выявления РЯ до 76 % при специфичности 96 %. Алгоритм расчета индекса ROMA у женщин с образованиями малого таза учитывает значение концентраций белка HE4 и опухолевого антигена Ca125. Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США / Food and Drug Administration, U.S (FDA) ограничило перечень систем реагентов для определения Ca125, пригодных для расчета индекса ROMA [Buys S.S. et.al., 2011].
- Результаты ВОК в отечественных лабораториях свидетельствуют о значимом расхождении результатов КИХИ, полученных с применением систем реагентов разных производителей [В.В. Меньшиков, 2012]. Отсутствие универсальных способов обеспечения взаимозаменяемости систем реагентов разных производителей существенно снижает клиническую эффективность всего комплекса управленческих и экономических мер по повышению аналитического качества

лабораторных исследований [Эмануэль В.Л. и соавт., 2017]. Лаборатория и врач оказываются в условиях, когда смена системы реагентов и средств анализа приводит к существенной потере информативности динамического лабораторного обследования.

Принято в теоретический расчет, что:

- в настоящий момент в РФ отсутствует система метрологической прослеживаемости/референтных лабораторий, необходимая для эффективного решения проблемы несопоставимости результатов КИХИ, выполненных разными аналитическими системами;
- «лаборатория должна валидировать стандартные методы, применяемые для более широких целей, чем они предназначены, чтобы подтвердить, что данные методы подходят для применения по назначению» [межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/IEC 17025-2019]; протоколы валидации аналитических методов в условиях КДЛ РФ отсутствуют.

В эксперименте:

- подтвердили, что отсутствие метрологической прослеживаемости / системы референтных лабораторий ограничивает диагностические возможности КИХИ;
- установили, что методическое обеспечение КДЛ РФ является недостаточным для проведения внутрилабораторных валидационных испытаний методов КИХИ;
- адаптировали к применению в отечественной медицине и апробировали алгоритм оценки сопоставимости результатов КИХИ, полученных с использованием разных аналитических систем: определили и сравнили валидационные характеристики аналитических методов «Access2», Beckman Coulter и Ca125 «Architect», Abbott (табл. 4). На основании результатов валидационных испытаний установили, что комбинация систем реагентов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & HE4 «Fujirebio», Швеция может быть использована для расчета индекса ROMA; критические значения индекса ROMA для оценки риска злокачественных эпителиальных опухолей яичников для комплекса «Access2», Beckman Coulter, США & HE4 «Fujirebio», Швеция соответствуют рекомендованным для комбинации методов Ca125 «Architect», Abbott, США & HE4 «Fujirebio», Швеция или Ca125«Fujirebio» & HE4 «Fujirebio», Швеция;
- обосновали целесообразность выноса информации о методике КИХИ в отчет о выполненном исследовании;
- определили, что расширение диагностических возможностей КДЛ требует компетентности специалистов лаборатории в области метрологии и медицинской статистики, а также внедрения в рутинную практику КДЛ алгоритмов проведения валидационных испытаний.

Таблица 4

Протокол валидационных испытаний аналитических методов «Access2», Beckman Coulter и Ca125 «Architect», Abbott в системе определения индекса ROMA

Показатель	Ca125 «Access 2», Beckman Coulter, США	Ca125 «Architect», Abbott, США	Результат оценки
Единицы измерения	ЕД/мл		Совпадает
Диапазон нормальных значений	0-35 ЕД/мл		Совпадает
Аналитический диапазон	0,5-5 000 ЕД/мл	1,0-1 000 ЕД/мл	Сопоставимо
Hook-эффект	от 120 000 ЕД/мл	от 180 000 ЕД/мл	Сопоставимо
Линейность. Средний выход трех разведенных образцов, содержащих разные концентрации Ca125, %	108,3	103,6	Сопоставимо
Клиническая чувствительность, %	84,4	85,0	Сопоставимо
Клиническая специфичность, %	82,5	83,0	Сопоставимо
Качественная оценка результатов, n = 43	Норма: n = 41 Выше нормы: n = 2	Норма: n = 40 Выше нормы: n = 3	Совпадает
Правильность, EQAS	удовлетворительная		Совпадает
Сходимость результатов, CV %	1,54	1,54	Совпадает
Внутрилабораторная прецизионность (Luphocek Tumor Marker Plus Control Lot 45570), CV %	5,36	5,94	Сопоставимо
Уровень точности (ГОСТ Р 53022.2-2008008) по CV %	Второй базовый		Совпадает
Уровень точности (ГОСТ Р 53022.2-2008008) по смещению	Третий повышенный		Совпадает
Количество Sigma	6,1	5,5	≥ 5,0
Количественная оценка результатов при расчете индекса ROMA: Ca125 «Access2» & HE4 «Fujirebio» ROMA: Ca125 «Architect» & HE4 «Fujirebio», n = 43	Критерий Вилкоксона парного рангового сравнения P = 0,172		Значимых отличий нет

Контрольное испытание технологии оценки аналитической чувствительности метода исследования проводили с применением клиничко-лабораторной модели № 3 «Определение низкого уровня гастрин-17 в сыворотке крови». Концентрацию гастрин-17 определяли с использованием системы реагентов «Гастрин-17» (Biohit, Финляндия), промывающего устройства для планшетов HydroFlex™ (Tecan, США) и микропланшетного спектрофотометра Sunrise (Tecan, США). Результаты эксперимента опубликованы в статье «Валидация преаналитического этапа исследования гастринов» в соавторстве с Алхутовой Н.А., Бардышевой Н.А. в журнале «Справочник заведующего КДЛ» в 2017 г. Материалом для исследования служили 306 образцов сыворотки крови пациентов, а также одноуровневый контрольный материал, Biohit, входящий в комплект набора реагентов. В качестве референтного интервала были приняты следующие значения, указанные в инструкции к системе реагентов: 1,0-10,0 пмоль/л. Референтные значения для данного показателя в других информационных источниках не представлены. В системах внешней оценки качества и межлабораторного сличения гастринов-17 не представлен.

Клиническую и лабораторную актуальность модели обусловливали факты:

- для диагностики атрофии антрального отдела желудка, ассоциированной со снижением выработки гастринов G-клетками, исследование уровня гастрина-17 считается приоритетным относительно своего аналога (исследования уровня гастрина общего) в силу того, что позволяет определять более низкие концентрации гастрина. В то же время, нижняя граница референтного интервала данного лабораторного теста (1,0 пмоль/л) сопоставима с аналитическим ограничением метода исследования в нижнем диапазоне концентраций;
- аналитическая чувствительность характеризует аналитическую надежность КИХИ [ГОСТ Р 53022.2-2008]; нижнее аналитическое ограничение метода исследования может быть установлено разными способами по «Протоколу по определению пределов обнаружения и пределов количественного определения» (EP17 CLSI); в РФ правила информирования, внутрिलाбораторной верификации и оценки приемлемости различных вариантов аналитических ограничений в нижнем диапазоне концентраций не определены;
- КДЛ несет ответственность за соответствие аналитической чувствительности метода КИХИ его предназначенному применению [ГОСТ ИСО 15189-2015]; алгоритм оценки этого соответствия отсутствует.

Принято в теоретический расчет, что:

- экспериментальные данные о наименьшем различии между двумя концентрациями анализируемого являются характеристикой метода при оценке его пригодности для предназначенного клинического, в том числе, для оценки динамики результатов КИХИ;
- при выдаче результатов КИХИ в диапазоне низких концентраций допустимо пользоваться концепцией НИ при условии внутрिलाбораторной верификации заявленного производителем коэффициента вариации в диапазоне концентраций, соответствующему «пределу обнаружения»;
- «валидированные методики исследований, применяемые без модификации, должны быть подвергнуты независимой верификации перед введением в повседневное использование» [ГОСТ ИСО 15189-2015]; перечень функциональных характеристик метода, которые должны быть оценены в КДЛ на соответствие заявленным производителем показателям, отсутствует.

В эксперименте:

- выявили, что расчет «предела количественного обнаружения», выполненный производителем, не соответствует EP17 CLSI и выполнен по формуле определения верхней границей двустороннего 68 % (а не 95 %) доверительного интервала для концентрации, соответствующей «пределу обнаружения»;
- продемонстрировали, что установление «нижнего предела количественного определения (LoQ)» в соответствии с EP17 CLSI меняет трактовку результатов теста в диапазоне «низких нормальных» и «патологически низких» концентраций, то есть непосредственно влияет на клиническую интерпретацию;
- установили, что верхняя граница 95 % доверительного двустороннего интервала для концентрации, соответствующей «пределу обнаружения» (0,8 пмоль/л), составляет 1,12 пмоль/л, а верхняя граница 95 % доверительного

одностороннего интервала – 1,1 пмоль/л, что не позволяет достоверно разделить диапазоны «нормальных» и «низких патологических» концентраций гастрин-17;

- обосновали целесообразность обязательного расчета производителем и верификации в КДЛ LoQ в соответствии с EP17 CLSI, а также целесообразность выноса информации об аналитической чувствительности метода в отчет о выполненном КИХИ;
- доказали необходимость межотраслевого согласования и установления клинически обоснованных требований к оценке аналитической чувствительности аналитического метода на этапе его разработки и производства, а также обеспечение КДЛ методическими инструментами для проведения верификационных исследований.

Контрольное испытание технологии оценки приемлемости аналитической специфичности метода исследования проводили с применением клинко-лабораторной модели № 4 «Исследование уровня специфических IgE к латексу у медицинских работников». Результаты эксперимента опубликованы в статье «Анализ причин низкой выявляемости латексной аллергии у медицинских работников» в журнале «Справочник заведующего КДЛ» в 2017 г. Материалом исследования служили образцы сыворотки крови 71 медицинского работника ВЦЭРМ, у которых по результатам консультации врача-дерматовенеролога были выявлены клинические симптомы аллергии к латексу: ирритантный контактный дерматит, проявляющийся в виде раздражения, зуда, эритемы, покраснения, шелушения кожи рук. Определение уровней общего иммуноглобулина класса E и специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE) к аллергену латекса проводили в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ИММУЛАЙТ 2000 (DPC, США) с использованием реагентов «IgE Total» и «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit», а также «k82» для определения чувствительности к аллергену латекса/Latex (*Hevea brasiliensis*). Внутрिलाбораторный контроль качества проводился с использованием двухуровневого контроля «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit Controls», а также независимого аттестованного трехуровневого контрольного материала «Lymphocheck immunoassay Plus» (Bio-Rad, США). Внешний контроль качества обеспечивался участием в международной программе External Quality Assurance Services (EQAS) Bio-Rad. Рабочие диапазоны наборов реагентов «IgE Total» и «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit» составили 1,0–2000,0 МЕ/мл (2nd IRP 75/502) и 0,1–100,0 МЕ/мл (WHO 2nd IRP 75/502) соответственно. В качестве референтного диапазона для теста «IgE Total» приняты значения менее 87,0 МЕ/мл. Результаты исследования sIgE к антигену латекса оценивали по стандартной классификации, указанной в инструкции к набору реагентов.

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- аллергены латекса способны индуцировать фруктово-латексный, латексно-пыльцевой, дерматореспираторный синдромы, бронхиальную астму и анафилактический шок; наличие жалоб при контакте с латексом регистрируют у 78 % медработников, в то время как sIgE к антигену латекса определяются лишь у 7,7 % обследованных; диагностическая эффективность выявления

IgE-опосредованной аллергии, в том числе доля ложноотрицательных результатов, определяется аналитической специфичностью метода КИХИ;

- аналитическая специфичность характеризует аналитическую надежность КИХИ [ГОСТ Р 53022.2-2008] как способность метода обнаруживать только искомый компонент, оценивается производителем системы реагентов в ходе валидации аналитического метода и не подлежит верификации в КДЛ; несет ответственность за выбор такого метода КИХИ, аналитическая специфичность которого соответствует его предназначенному применению [ГОСТ ИСО 15189-2015]; способы контроля обоснованности этого выбора не установлены.

Принято в теоретический расчет, что:

- «валидированные методики исследований, применяемые без модификации, должны быть подвергнуты независимой верификации перед введением в повседневное использование» [ГОСТ ИСО 15189-2015]; перечень функциональных характеристик метода, которые должны быть оценены в КДЛ на соответствие заявленным производителем показателям, в ГОСТ ИСО 15189-2015 отсутствует; выбор примесей для испытания на идентификацию и методом «разбавления» осуществляется производителем самостоятельно; верификационная оценка аналитической специфичности метода в условиях КДЛ лаборатории недоступна;

- в настоящее время отсутствуют экспериментально обоснованные перечни примесей и процедур для оценки аналитической специфичности применительно к конкретному аналиту, а также клинически обоснованные критерии оценки приемлемости результатов соответствующих валидационных испытаний;

- аналитическая специфичность метода определения концентрация sIgE определяется аллергосодержащим компонентом системы реагентов, который выделяют из широкого спектра биологического сырья, содержащего соответствующие белки-антигены; определен обширный перечень причин варьирования специфичности аллергосодержащего компонента [CLSI – I/LA20], в том числе – проблема различий в процедурах валидации систем реагентов и критериях их приемлемости; испытание на количественное определение при оценке аналитической специфичности методов КИХИ уровня sIgE выполняется методом «разбавления»;

Экспериментальным путем установлено, что:

- отсутствует предоставленная производителем информация о составе аллергенсодержащего компонента, определяющая аналитическую специфичность;

- аллергосодержащий компонент системы реагентов «3gAllergyTM Specific IgE Universal Kit»/«k82» представлен 11 из 14 известных гевеинов: отсутствуют Hev b 6 и Hev b 14, ассоциированные с развитием сенсибилизации к латексу у медперсонала;

- частота выявления sIgE к аллергену латекса составила 4,2 %, что значительно ниже представленных в литературе данных о распространенности аллергии к латексу среди медработников и может быть обусловлено ложноотрицательными результатами;

- неполнота предоставленных производителем и вынесенных отчет о выполненном исследовании данных об аналитической специфичности метода не позволяет оценить приемлемость метода КИХИ для клинического применения.

В третьей главе в соответствии со второй задачей диссертационной работы в СМК выделены технологии управления качеством преаналитического этапа (табл. 5), обоснован выбор натуральных клиничко-лабораторных моделей для их апробации (табл. 5), представлены результаты теоретической и экспериментальной оценок ресурсов СМК на преаналитическом этапе в обеспечении клинической информативности КИХИ.

Таблица 5

Структура контрольного испытания технологий СМК на преаналитическом этапе

Технология обеспечения качества взятия биологического образца	№ 5. Исследование уровня гомоцистеина с использованием вакуумных систем разного типа
Технология обеспечения качества подготовки биологического образца	№ 6. Исследование уровня гастрин общего и гастрин-17 в сыворотке крови
Технология обеспечения качества подготовки пациента к лабораторному тесту	-

Контрольное испытание технологии обеспечения качества взятия биологического образца проведено с применением клиничко-лабораторной модели № 5 «Исследование уровня гомоцистеина с использованием вакуумных систем разного типа». Результаты эксперимента опубликованы в статьях «Вопросы стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина» и «Лабораторные аспекты стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина» в журнале «Справочник заведующего КДЛ» в 2017 г. Материалом для исследования служили образцы сыворотки и цитратной плазмы крови 32 человек среднего возраста. Взятие крови для исследования проводили в соответствии со следующими экспериментальными протоколами ведения преаналитического этапа:

1. Взятие крови проводили в охлажденные вакуумные пробирки для получения сыворотки, с разделительным гелем. Сыворотку отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Termo Electron MR23i при 2900 об/мин, 10 минут, $t + 4^{\circ}\text{C}$.
2. Взятие крови проводили в пробирки вакуумные для определения гомоцистеина. Плазму отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Roxita 50RS Hettich при 2 900 об/мин, $t + 22^{\circ}\text{C}$, 10 мин.
3. Взятие крови в пробирки вакуумные для определения гомоцистеина. Плазму отделяли через 6 часов после взятия крови (хранение при комнатной температуре)
4. Взятие крови в пробирки вакуумные для определения гомоцистеина. Плазму отделяли через 72 часа после взятия крови (хранение в условиях холодильника).

Исследование уровня гомоцистеина в крови выполняли методом иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе закрытого типа «Иммулайт ХРi» с использованием набора реагентов «Гомоцистеин».

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (J. Blacher et al., 2002); превышение критического

значения уровня гомоцистеина (15 мкмоль/л) требует проведения корректирующих лечебных мер и ежемесячного мониторинга [Лебедева А.Ю., 2006]; установлены критические величины концентрации гомоцистеина для каждого триместра беременности [H. Refsum et al., 2004];

- «достоверность отражения в результатах лабораторных исследований состояния внутренней среды пациента, содержания искомым компонентов биологических материалов в значительной степени зависит от ... условий первичной обработки и транспортирования образца в лабораторию» [ГОСТ Р 53079.4-2008]; КДЛ должна иметь стандартную операционную процедуру (СОП) для правильного взятия первичных проб и обращения с ними [ГОСТ ИСО 15189-2015];

- определение концентрации гомоцистеина не является рутинным лабораторным тестом, редко выполняется в условиях амбулаторного звена и требует транспортировки в централизованную КДЛ; наличие в химической формуле гомоцистеина двойной связи обуславливает его нестабильность – после взятия крови продолжается высвобождение гомоцистеина в плазму за счет разрушения S-аденозил-гомоцистеина; вопрос выбора биоматериала определении концентрации гомоцистеина окончательно не решен.

Принято в теоретический расчет, что:

- в настоящее время преаналитический этап лабораторных исследований принято разделять на пре-преаналитический (долабораторный) и преаналитический (лабораторный) по территориальному принципу; исходя их имеющихся различий в организации медицинских учреждений и доступе к лабораторным услугам, процессы хранения биологического образца не могут быть отнесены однозначно к долабораторной или лабораторной части преаналитического этапа;

- гомоцистеин не представлен в системах ВОК, что затрудняет оценку правильности аналитического метода; справочные данные о целевом коэффициенте вариации в условиях промежуточной прецизионности для установления уровня точности метода не соответствуют фактическим коэффициентам, представленным в системе межлабораторного сличения;

- «максимально допускаемая нестабильность, выраженная в процентном отклонении результата после хранения от исходного уровня, не должна превышать половины размера общей ошибки определения, рассчитываемой из суммы биологической вариации и аналитической вариации данного аналита» [ГОСТ 53079.4-2008]; справочные данные о биологической вариации и стабильности аналитов, необходимые для установления допустимых условий и сроков хранения биологических образцов, не являются согласованными и исчерпывающими;

- методическая база для внутрилабораторного установления СОП правильного взятия первичных проб и обращения с ними отсутствует.

В эксперименте:

- разработан и апробирован алгоритм сравнения результатов КИХИ, полученных при использовании разных аналитических систем (средств анализа); алгоритм является доступным способом обеспечения клинической информативности результатов КИХИ в децентрализованных условиях взятия крови,

а также в отсутствии согласованных и достоверных данных о стабильности аналита, что согласуется с декларированной целью соответствующего консенсусного документа Рабочей группы по преаналитическому этапу (WG-PRE) EFLM;

- установлено, что в условиях несогласованности и недостаточности данных о стабильности аналита применение алгоритма является единственно возможным основанием для формирования СОП в КДЛ;
- обоснована целесообразность выноса информации о средствах взятия биоматериала в отчет о выполненном исследовании;
- доказана возможность хранения образцов крови, полученных с использованием пробирок для определения гомоцистеина, 6 часов до момента центрифугирования, что позволяет выполнять определение концентрации гомоцистеина даже в случае невозможности проведения центрифугирования сразу после взятия крови и способствует увеличению доступности медицинской помощи; доказано, что при использовании образцов сыворотки в течение 72 часов после взятия крови возможны их транспортировка в условиях холодильника и проведение дублирующих исследований;
- рассчитан поправочный коэффициент, который может быть применен для референтных пределов либо для результатов исследования концентрации гомоцистеина в плазме, что позволяет обеспечить клиническую информативность динамического лабораторного обследования в децентрализованных условиях взятия крови (табл. 6,7; рис. 2). Коэффициент рассчитывали на основании формулы:

$$\text{Slope} = r \times \text{SD}_1 / \text{SD}_2, \quad (3)$$

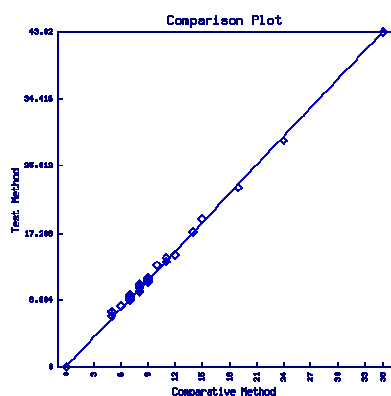
где r – коэффициент детерминации,

и предположения, что, если значение Slope и r равны 1,0, то различия между переменными можно считать минимальными.

Таблица 6

Результаты исследования уровня гомоцистеина в группах образцов, полученных с использованием различных вариантов ведения преаналитического этапа, с учетом дополнительного к инструкции поправочного коэффициента 1,2 (для результатов исследования в плазме)

Наименование показателя	Сыворотка 30 мин.	Плазма 30 мин.		Плазма 6 час.		Плазма 72 час.	
		нет	1.2	нет	1.2	нет	1.2
К дополнительный		нет	1.2	нет	1.2	нет	1.2
Min	6,57	5,47	6,56	5,81	6,97	5,33	6,4
1-й квартиль	9,09	7,7	9,24	7,84	9,40	7,43	8,92
Me	10,5	8,88	10,66	9,2	11,03	8,18	9,81
3-й квартиль	14,28	11,31	13,57	11,83	14,19	10,13	12,16
Max	39,9	35,85	43,02	34,63	41,56	37,2	44,64
M	12,87	10,7	12,84	10,79	12,95	10,3	12,36
SD	7,22	6,03	7,23	5,75	6,90	6,32	7,58
Количество результатов выше референтного диапазона	10	6	10	7	10	6	8



Название теста	Гомоцистеин
Анализируемый метод	Плазма 30 минут, коэффициент 1,2
Метод сравнения	Сыворотка 30 мин.
Slope	1,19
y-intercept	0.0024
S _{resid}	0,14
r	0.999

Рисунок 2. График линейной регрессии при сравнении результатов определения концентрации гомоцистеина в сыворотке, полученной по протоколу 1, и в плазме, полученной по протоколу 2, с использованием дополнительного к инструкции поправочного коэффициента 1,2

Таблица 7

Результаты определения концентрации гомоцистеина в сыворотке, полученной по протоколу 1, и в плазме, полученной по протоколу 2, с использованием дополнительного к инструкции поправочного коэффициента 1,2

Т критерий Вилкоксона, n = 32			U критерий Манна-Уитни, n = 32		
U эмп.	Критические значения		U эмп.	Критические значения	
	$P \leq 0.05$	$P \leq 0.01$		$P \leq 0.05$	$P \leq 0.01$
246	175	140	489	389	338
Т эмп. находится в зоне незначимости			U эмп. находится в зоне незначимости		

Контрольное испытание технологии обеспечения качества подготовки биологического образца было проведено с применением клинично-лабораторной модели № 6 «Исследование уровня гастрина общего и гастрина-17 в сыворотке крови. Результаты эксперимента опубликованы в статье «Проблема стандартизации: реализация теоретических правил ведения преаналитического этапа исследования гастринов на практике» в журнале «Лабораторная служба» в 2016 г. и статье «Валидация преаналитического этапа исследования гастринов» в журнале «Справочник заведующего КДЛ» в 2017 г. Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови 23 человек (17 женщин и 5 мужчин), средний возраст 43 ± 12 лет. Образцы крови распределяли в 3 группы для дальнейшей пробоподготовки, которая проводилась по 3 протоколам:

Протокол 1. Сыворотку отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Termo Electron MR23i при 2 900 об/мин, 10 минут; $t +4^{\circ}\text{C}$, аликвотировали и немедленно замораживали при температуре -20°C .

Протокол 2. Сыворотку отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Roxita 50RS Hettich при 2 900 об/мин, $t +22^{\circ}\text{C}$, 10 минут; аликвотировали и замораживали при температуре -20°C .

Протокол 3. Сыворотку отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Roxita 50RS Hettich при 2 900 об/мин, $t +22^{\circ}\text{C}$, 10 минут; аликвотировали и инкубировали 4 часа в холодильнике при $t +2-8^{\circ}\text{C}$, затем замораживали при температуре -20°C .

Определение концентрации общего гастрин проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULITE XPi, (SIEMENS, США) с использованием набора реагентов «Гастрин». Уровень гастрин-17 определяли с помощью набора реагентов «Гастрин-17» (Biohit, Финляндия).

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- гипергастринемия обуславливает трофические нарушения в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишке. У 93 % пациентов с гастринемией обнаруживаются пептические язвы, при этом в 36 % случаев – множественные [Янкин А.В., 2005]; среди Нр-инфицированных пациентов значение стимулированного гастрин-17 ниже 5 пмоль/л свидетельствует об умеренном атрофическом антральном гастрите, а уровень гастрин-17 натошак ниже 2,0 пмоль/л наблюдается при тяжелом атрофическом антральном гастрите [Sirponen P, 2002];
- гастрин как малый пептид чувствителен к протеолитическому действию ферментов и быстро разлагается в образце; «условия хранения образцов биоматериалов, взятых у пациентов, определяются стабильностью в этих условиях искомым анализом» [ГОСТ Р 53079.4-2008]; КДЛ должна сформировать СОП для предотвращения порчи биологических образцов на преаналитическом этапе при обращении, подготовке и хранении [ГОСТ ИСО 15189-2015];
- требования к условиям хранения биологического образца и его первичной обработке устанавливаются производителем системы реагентов; роль КДЛ в установлении и документировании требований к условиям «взятия первичных проб и обращения с ними» на лабораторном преаналитическом этапе не определена.

Принято в теоретический расчет, что:

- производитель не предоставил информацию о сроке, в течение которого биологические образцы пациентов могут находиться при комнатной температуре в процессе постановки методики без ущерба качеству результатов исследования;
- «максимально допускаемая нестабильность, выраженная в процентном отклонении результата после хранения от исходного уровня, не должна превышать половины размера общей ошибки определения, рассчитываемой из суммы биологической вариации и аналитической вариации данного анализа» [ГОСТ 53079.4-2008];
- справочные данные о биологической вариации и стабильности гастрин, необходимые для установления допустимых условий и сроков хранения биологических образцов, не являются согласованными и исчерпывающими;
- методическая база для проведения внутрилабораторных валидационных и верификационных испытаний условий преаналитического этапа отсутствует.

В эксперименте:

- установлено, что указанные в инструкции к системе реагентов условия подготовки биологического образца для определения уровня гастрин-17 являются особыми и усложняют проведение преаналитического этапа; не было получено данных о достоверном изменении измеренной концентрации гастрин-17 и гастрин общего в зависимости от температурного режима преаналитического

этапа, что послужило основанием для модификации и гармонизации условий лабораторной части преаналитического этапа КИХИ;

- разработан и апробирован алгоритм, позволяющий гармонизировать фактически реализуемые условия подготовки биологического образца и условия, рекомендуемые производителем системы реагентов;
- максимальные значения CV %, полученные по результатам исследований уровней гастрин-17 и гастрин общего, не превысили значения CV % в условиях промежуточной прецизионности, допустимых производителями реагентов, и/или долгосрочные внутрилабораторные. Поскольку полученный в нашем исследовании CV % не превысил допустимый аналитический CV % (табл. 8), то в условиях отсутствия сведений о биологической вариации можно утверждать, что погрешность, вызванная изменениями условий преаналитического этапа, значительно не влияет на точность результатов определения гастрин, так как не превышает половины аналитической погрешности, составляющей суммарную неопределенность их измерения.

Таблица 8

Коэффициенты вариации результатов определения гастрин-17 и гастрин общего (данные инструкций к системам реагентов, внутрилабораторного контроля качества, научных литературных и интернет-источников)

Коэффициент вариации, CV %		Гастрин-17	Гастрин общий
Межсерийный	производителя в нижнем диапазоне принятия решения	20 (в диапазоне 0,8-1,2 пмоль/л)	нет данных
	производителя в верхнем диапазоне принятия решения	4,6 - 14,6 (в диапазоне от 1,2 до 35,2 пмоль/л)	5,9
	внутрилабораторный долгосрочный в нижнем диапазоне принятия решения	соответствующий контрольный материал отсутствует	14,2
	внутрилабораторный долгосрочный в верхнем диапазоне принятия решения	4,5	5,1
внутрисерийный внутрилабораторный в нижнем диапазоне принятия решения		5,5	4,8
биологический		Нет данных	Нет данных
средний экспериментальный		7,25	6,97
max экспериментальный в нижнем диапазоне принятия решения		13,94	12,67
max экспериментальный в верхнем диапазоне принятия решения		11,1	3,17

- выполнена валидация модифицированного преаналитического этапа определения уровня гастрин-17 и гастрин общего, который заключается в следующем: сыворотку отделять в течение 30 минут после взятия крови, центрифугировать при $t +22^{\circ}\text{C}$, аликвотировать и хранить до 4 часов в условиях холодильника при $t +2-8^{\circ}\text{C}$ с последующим замораживанием при температуре -20°C . Модифицированный преаналитический этап исследования гастрин может быть внедрен в практику любой КДЛ с аналогичными средствами анализа и значениями индикаторов качества после проведения процедуры верификации;

- установлено, что основанием для СОП «правильного взятия первичных проб и обращения с ними» является внутрилабораторная верификация условий подготовки биологического образца.

Контрольное испытание технологии обеспечения качества подготовки пациента к лабораторному тесту включало в себя только теоретический компонент вследствие следующих фактов:

- объектом исследования, моделирующего период, предшествующий взятию биологического образца (ППВБ), является пациент; способы непосредственного взаимодействия пациент-лаборатория не регламентированы; объективные некосвенные критерии соблюдения пациентом правил ППВБ отсутствуют; КДЛ как структурная единица системы здравоохранения не обладает методическими, организационными и правовыми ресурсами управления качеством ППВБ.

Результаты этого этапа диссертационного исследования опубликованы в статьях «Оценка достоверности и повышение информативности лабораторных результатов (разбор лабораторного случая исследования показателей функции щитовидной железы)» в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология» в 2014 г.

Принято в теоретический расчет, что:

- в настоящее время все процессы, происходящие от назначения лабораторного теста до момента доставки пробы в КДЛ, относят к пре-преаналитическому (долабораторному) этапу. Такое деление не соответствует понятию процесса лабораторного измерения, которое, в соответствии с ГОСТ 51088-2013, включает в себя этапы от получения биоматериала до обработки результата измерения;
- для получения результатов, достоверно отражающих состояние внутренней среды обследуемых пациентов, требуется обеспечить качество подготовки пациента к проведению лабораторных теста [ГОСТ Р 53079.4-2008]. Однако, несоблюдение пациентом правил ППВБ не входит в перечень критериев для отказа в принятии биоматериала;
- правила ведения ППВБ необходимы для обеспечения стандартных условий проведения лабораторного исследования, что позволяет: интерпретировать результаты с использованием референтных значений, полученных в группе сравнения; минимизировать вариацию аналитов, обусловленную ситуационным адаптивным ответом (голодание, особенности питания, физическая активность, приём алкоголя, курение и др.); исключить интерференцию, обусловленную приёмом лекарственных препаратов;
- способы контроля за степенью информированности лечащих врачей о проблеме интерференции в рамках отечественного здравоохранения не определены;
- влияние приёма лекарственных средств на клиническую информативность результатов КИХИ может быть также опосредовано не только химической интерференцией, но *in vivo* фармакологическими эффектами; решение об отмене лекарственной терапии перед лабораторным обследованием, либо о целесообразности проведения исследования на ее фоне принимает лечащий врач; сведения о характере влияния лекарственных средств на результаты КИХИ не

детализированы в отношении химической интерференции либо фармакологических эффектов;

- причиной неспецифического изменения уровня ряда исследуемых лабораторных показателей также может являться сопутствующая диагностируемому заболеванию иная соматическая патология, что обусловлено комплексной вовлеченностью систем организма в адаптивный ответ; количественные эквиваленты этих изменений не определены;
- в ряде направлений медицины, таких как профилактическая или спортивная медицина, эффективно оценить адаптационные резервы организма (работоспособность, физическую активность) и обеспечить клиническую чувствительность лабораторного обследования можно только с учетом индивидуальных условий подготовки пациента к лабораторному исследованию.

Выведены утверждения:

- качество ППВБ подвержено влиянию большего количества непрогнозируемых факторов, влияние которых на результаты лабораторных тестов остаётся малоизученным; основная роль в обеспечении качества ведения ППВБ принадлежит лечащему врачу и определяется степенью его профессионального информирования (в том числе лабораторией). Персонализация этого периода снижает клиническую специфичность КИХИ, однако способствует обеспечению его клинической чувствительности;
- лаборатория как структурный элемент системы здравоохранения не обладает ресурсами контроля качества ППВБ, поэтому возможности стандартизации этого периода существенно ограничены.

В четвертой главе в соответствии со второй задачей диссертационной работы в СМК выделены технологии управления качеством преаналитического этапа (табл. 9), обоснован выбор натуральных клиничко-лабораторных моделей для их апробации (табл. 9), представлены результаты теоретической и экспериментальной оценок ресурсов СМК на преаналитическом этапе в обеспечении клинической информативности КИХИ. В четвертой главе также представлены результаты оценки эффективности технологий обеспечения клинической информативности в диагностике ХНИЗ в соответствии с третьей задачей диссертационной работы.

Таблица 9

Структура моделирования постаналитического этапа

Технология обеспечения качества отчёта о выполненном количественном иммунохемилюминесцентном тесте	№ 7. Исследование уровня опухолеассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови в динамике с целью ранней диагностики рака яичников
Технология клиничко-лабораторного взаимодействия	№ 8. Исследование уровня специфических IgE к молоку и его компонентам в сыворотке крови детей
Технология объективизации адаптации	№ 9. Исследование уровня ДГЭАС и кортизола для оценки адаптационных резервов организма

Контрольное испытание и обоснование клинической значимости технологии формирования отчёта о выполненном КИХИ были проведены с применением клиничко-лабораторной модели № 7 «Исследование уровня опухолеассоциированного маркера Са125 в сыворотке крови в динамике с целью

ранней диагностики рака яичников». Результаты эксперимента опубликованы в статье «Процедура валидации как инструмент расширения диагностических возможностей лаборатории на примере тестов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & белка HE4 «Fujirebio», Швеция в расчете индекса ROMA при диагностике эпителиального рака яичников» Часть 1. Актуальность и необходимость проведения процедуры валидации теста Ca125 для расчета индекса ROMA» в журнале «Медицинский алфавит» в 2015 г. Материалом для исследования служили результаты динамического определения концентрации Ca125 в сыворотке крови пациентки Б, находящейся в постменопаузе. Результаты были получены с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора закрытого типа «Access2» в лаборатории ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, ежегодно выполняющей более 1500 исследований уровня Ca125. Клинической целью мониторинга являлась ранняя диагностика РЯ.

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- изменение стадии РЯ на момент постановки диагноза с поздней (III стадия) на раннюю (I стадия) снижает смертность на 43 % [Navrileski L.G. et al., 2008]; шанс достичь пятилетней выживаемости имеют 9 из 10 женщин, у которых РЯ был выявлен на I стадии [Montagnana M. et al., 2011]; специфичность Ca125 (при использовании границы принятия клинического решения равной 35 Ед/мл) для женщин старше 50 лет составляет 98,5 % [Клинические рекомендации европейского общества онкологии по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников, 2002]; концентрация Ca125 выше 95 ЕД/мл является признаком, позволяющим отличить злокачественное новообразование от доброкачественного с положительным прогностическим значением 95 % [Клиническое использование биомаркеров рака при эпителиальном раке яичников: обновленными рекомендациями Европейской группы по онкомаркерам, 2016]; оценка повышения уровня Ca125 относительно исходного уровня, а не фиксированного критического значения, лежит в основе мультимодальных алгоритмов раннего выявления РЯ (ROC, PEB), чувствительность которых к раннему выявлению РЯ достигает 85 % [Menon U. et al., 2015];
- отчет о выполненном КИХИ должен содержать информацию, необходимую для клинической интерпретации [ГОСТ Р ИСО 15189-2015]; форма предоставления отчета в настоящее время унитарна и традиционно включает в себя результат и единицы измерения, а также границы одного референтного популяционного интервала; отечественное и мировое лабораторное сообщество признаёт противоречивость и недостаточность сведений о референтных интервалах [Киوشي Ичихара и соавт., 2014; Теряева Н.Б. и соавт., 2016] в отечественном лабораторном сообществе высказано мнение о целесообразности замены иерархического подхода к инструментам обеспечения качества лабораторных исследований на рациональный, клинически обоснованный, отчасти персонализированный, подход к выбору способа постаналитической оценки «в зависимости от конкретной клинической ситуации» [Мошкин А.В., 2019].

Принято в теоретический расчет, что:

- ГОСТ Р ИСО 15189-2015 акцентирует поддерживающую функцию постаналитической информации в отношении принятия лечащим врачом клинического решения и допускает многовариантность предоставления вспомогательной информации; РФ ГОСТ Р 53022.3-2008 допускает различные подходы к установлению и использованию референтных величин; концепция референтных интервалов не ограничивается применением наиболее популярных популяционных референтных интервалов;

- приоритетной задачей применения референтного популяционного диапазона является обеспечение клинической специфичности результатов лабораторного исследования; «популяционный референтный интервал» мало пригоден для выявления заболеваний на ранних, субклинических и латентных стадиях, когда приоритетной характеристикой метода лабораторной диагностики является клиническая чувствительность [К. Фрайзер, 2010]; в настоящее время для клинико-лабораторного мониторинга уровня аналитов (особенно характеризующихся высоким индексом индивидуальности) применяется RCV, основанный на показателях аналитической и внутрииндивидуальной биологической вариациях (БВ). Расчёт «индекса индивидуальности аналита» (ИИ) выполняется по формуле:

$$\text{ИИ} = (CV_a^2 + CV_i^2) / CV_G \quad (4)$$

где CV_i – коэффициент индивидуальной БВ

CV_G – коэффициент межиндивидуальной БВ

CV_a – долгосрочный коэффициент аналитической вариации в условиях промежуточной прецизионности;

- стратификация популяционного референтного интервала позволяет сузить диапазон референтных величин за счёт уменьшения поглощаемой им межиндивидуальной БВ и повысить клиническую чувствительность лабораторного теста; основными причинами, ограничивающими ресурсы референтных интервалов и границ принятия клинического решения в обеспечении клинической информативности результатов КИХИ, являются недостаточность объективизации аналитического качества метода исследования и конкретного результата измерения, а также сложившееся представление об унитарности способа постаналитической оценки;

- приоритет клинической специфичности КИХИ для проведения скрининговых исследований и диагностики патологии может быть обеспечен сведениями о референтном интервале (при условии соблюдения пациентом стандартных условий ППВБ) и сведениями об аналитической надёжности результата; в случае приоритета клинической чувствительности КИХИ, необходимой для профилактики и ранней диагностики заболеваний, особую значимость приобретают оценка аналитической динамики результата, справочные данные о БВ аналита, а также сведения об индивидуальных особенностях ППВБ;

- ГОСТ Р ИСО 15189-2015 разграничивает понятия постаналитической оценки и клинической интерпретации; исключительно внутрिलाбораторная (не в ходе клинической интерпретации) оценка приемлемости функциональных характеристик КИХИ затрудняет поиск и устранение дефектов качества, поскольку специалисту

КДЛ недоступна значительная доля информации, позволяющая сформировать актуальные критерии этой приемлемости;

В эксперименте:

- выявлено, что имеющиеся на сегодняшний день сведения об индивидуальной БВ анализов недостаточно стратифицированы и аналитически достоверны для их уверенного транслирования в персонализированный результат лабораторного исследования;
- установлено, что выбор (тем более установление) универсального референтного интервала, подходящего для всех категорий лиц, которым проводится исследование в конкретной КДЛ, невозможен в связи с популяционными и индивидуальными различиями
- обосновано, что нецелесообразно усреднять посредством RCV объективные количественные данные об аналитической вариации и справочные сведения о БВ, в то время как их дифференцированное предоставление обеспечивает клиническую специфичность лабораторного теста без ущерба его клинической чувствительности; допустимо в качестве поддерживающей информации рассчитывать «предел индивидуальной биологической воспроизводимости» на основании имеющихся справочных данных об индивидуальной БВ аналита;
- разработана форма развернутого отчета о выполненном КИХИ, которая позволяет транслировать показатели аналитического качества в клиническую медицину, включает в себя многовариантную постаналитическую оценку и обладает ресурсом формирования контрольно-регулирующей связи между производителем, лабораторией и лечащим врачом (рис. 3).

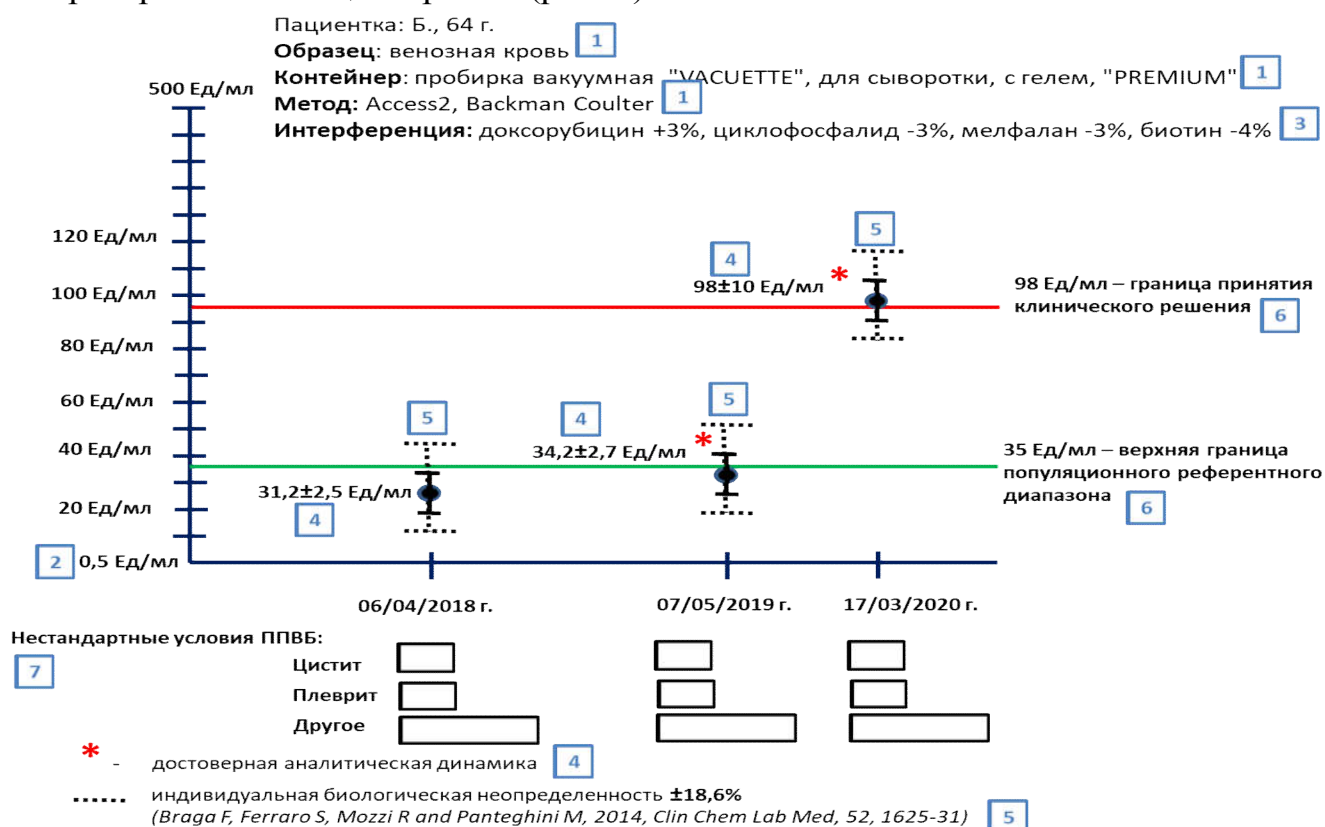


Рисунок 3. Развернутый отчет о выполненном КИХИ уровня Ca125 в клиничко-лабораторной модели № 7.

Компоненты отчета могут быть использованы в зависимости от диагностического приоритета (клиническая чувствительность или клиническая специфичность): название аналитического метода и контейнера для биологического образца (1), LoQ метода (2), количественные сведения о химической интерференции и другая доступная информация об аналитической специфичности метода измерения (3), НИ и оценка достоверности аналитической динамики (4), справочные сведения об индивидуальной БВ аналита (5), графы для указания сведений о нестандартных условиях ППВБ (6), комплекс известных референтных сведений (границы и медианы популяционных и стратифицированных референтных интервалов, пороговые значения и др.) (7).

Контрольное испытание и оценка эффективности технологии актуализации клинико-лабораторного взаимодействия были выполнены с применением клинико-лабораторной модели № 8 «Исследование уровня специфических IgE к молоку и его компонентам в сыворотке крови детей». Результаты эксперимента опубликованы в журнале «Медицинская иммунология» в статьях «Клинико-лабораторные аспекты выявления специфических IgE антител к коровьему молоку и его компонентам» и «Оценка информативности исследования уровня специфических IgE к аллергену цельного коровьего молока и его компонентам, а также к сое и клейковине, для диагностики аллергии к молоку у детей» в 2019 г. и 2022 г. Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови 100 детей в возрасте от 9 месяцев до 12 лет. Клиническим критерием отбора было наличие анамнестических указаний на обострение атопического дерматита, крапивницу, обострение ринита/астмы, диарею, запор или боли в животе в ответ на употребление коровьего молока и/или молочных продуктов в течение последних 6 месяцев. Определение уровней sIgE проводили в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «ИММУЛАЙТ 2000», DPC, США с использованием системы реагентов: «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену коровьего молока/milk (fresh cow's milk), f2», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену α-лактальбумина/alpha-lactalbumin (purified from bovine milk- type III, calcium depleted), f76», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену бета-лактоглобулина/beta-lactoglobulin (putified from bovine milk), f77», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену казеина/casein (hammarsten bovine), f78», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену кипяченого молока/boiled milk (pasteurized non-fat boiled cow's milk), f231», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену молочной сыворотке/whey (collected from bovine milk). Внутрिलाбораторный контроль качества исследований проводился с использованием двухуровневого контроля «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit Controls» и негативного контрольного материала «3gAllergy™ Specific IgE Negative Control», изготовленного на основе сыворотки крови человека, отсутствие в которой большинства sIgE подтверждено методом хроматографии. Рабочий диапазон системы реагентов «3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit» – 0,1-100,0 МЕ/мл (WHO 2nd IRP 75/502). Максимальный коэффициент межсерийной

вариации (прецизионности) составил 12 %; оценка правильности не проводилась, поскольку данный тест не представлен в системах ВОК.

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- лабораторная диагностика IgE-опосредованной аллергии играет существенную роль в обеспечении своевременности, эффективности и безопасности терапии, направленной на формирование толерантности к белкам коровьего молока; клиническая чувствительность и клиническая специфичность КИХИ уровня sIgE обуславливается аналитической специфичностью метода; КДЛ не может предоставить врачу-аллергологу информацию об аналитической специфичности метода исследования уровня sIgE к аллергену цельного коровьего молока в связи с трудностями стандартизации аллергосодержащего компонента на этапе производственных валидационных испытаний; проблема неочевидной аналитической специфичности методов КИХИ уровня sIgE актуальна для диагностики любой IgE-опосредованной аллергии;
- контрольные испытания технологий оценки качества преаналитического и аналитического этапа КИХИ подтвердили актуальность взаимодействия специалистов лаборатории и лечащих врачей в обеспечении клинической информативности лабораторной диагностики, отмеченную отечественными и зарубежными специалистами [Эмануэль А.В. и соавт., 2014; Mauro Panteghini (EFLM) et al., 2015]; на сегодняшний день задачи клиничко-лабораторного взаимодействия носят общий характер: способы и ответственность участников не конкретизированы;

Принято в теоретический расчет, что:

- технология формирования развернутого отчета о выполненном КИХИ создает условия для актуализации клиничко-лабораторного взаимодействия (конкретизации его задач), а именно: приобретение объективных сведений о компонентах клинической неопределенности и оптимизация неприемлемых характеристик качества аналитического метода;
- определение sIgE к аллергену цельного коровьего молока служит наиболее распространенным способом диагностики аллергии к белкам коровьего молока. Однако помимо аллергена цельного коровьего молока, который можно условно назвать скрининговым, существует возможность выявлять антитела к другим компонентам молока, таким как α -лактальбумин, «бета-лактоглобулин, казеин, аллергены кипяченого молока и молочная сыворотка.

В эксперименте:

- направили клиничко-лабораторное взаимодействие на коррекцию выявленного недостатка объективной информации об аналитической специфичности метода КИХИ, расширили перечень определяемых белков коровьего молока и подтвердили наличие IgE-опосредованной формы аллергии к коровьему молоку у 7 обследованных детей с симптомами пищевой аллергии, но с отсутствием sIgE к аллергену цельного коровьего молока, а также выявили 3 случая, когда уровень sIgE к компонентам молока был выше, чем к аллергену цельного коровьего молока.
- увеличили диагностическую эффективность (показатель клинической информативности) лабораторного выявления IgE-опосредованной аллергии к

молоку в результате расширения перечня исследуемых аллергенов, который составил 7 % и был рассчитан в соответствии с критериями оценки диагностической ценности лабораторного теста [ГОСТ Р 53022.3-2008] (табл. 3) как разность между показателями диагностической ценности скринингового и расширенного методов диагностики (табл. 10).

Таблица 10

Оценка диагностической ценности КИХИ уровня sIgE к аллергену цельного коровьего молока для выявления IgE-опосредованной пищевой аллергии к белкам коровьего молока

Критерии	IgE-опосредованная аллергия к белкам коровьего молока	
	присутствует, n = 56	отсутствует, n = 44
Результат отрицательный	A – истинно положительные, n = 49	в – ложно положительные, n = 0
Результат отрицательный	C – ложно отрицательные, n = 7	d – истинно отрицательные, n = 44
Клиническая чувствительность, %	$a / (a + c) \times 100 \% = 49 / (49 + 7) \times 100 \% = 88 \%$	
Клиническая специфичность, %	$d / (b + d) \times 100 \% = 44 / (44 + 0) \times 100 \% = 100 \%$	
Диагностическая эффективность теста	$(a + d) / (a + b + c + d) \times 100 \% = (49 + 44) / (49 + 0 + 7 + 44) \times 100 \% = 93 \%$	

- обосновали целесообразность инициации клинико-лабораторного взаимодействия лабораторией в качестве носителя информации о технологии диагностики.

Контрольное испытание и оценка эффективности технологии объективизации адаптации были выполнены с применением клинико-лабораторной модели № 9 «Исследование уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и кортизола для оценки адаптационных резервов организма». Результаты эксперимента и варианты их применения опубликованы в статьях: «Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения» в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» в 2019 г., «Лабораторные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС» в журнале «Медицинский алфавит» в 2021 г., «Лабораторные маркеры адаптации к условиям Арктики: научный поиск и перспективы внедрения» в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» в 2022 г., и патенте на изобретение «Способ оценки адаптационных резервов организма» в 2019 г.

Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови 30 мужчин, испытывающих хроническое эмоциональное напряжение, которые проходили плановое амбулаторное или стационарное лечение в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2017 г. и наблюдались специалистами различного клинического профиля. Определение концентрации ДГЭАС выполняли с использованием иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора закрытого типа «ИММУЛАЙТ ХРi», Siemens, Германия. Исследование уровня кортизола проводили с использованием иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора закрытого типа «ACCESS-2», Beckman Coulter, США. Данные инструкций об аналитической чувствительности, рабочем диапазоне,

кроссреактивности (специфичности) и референтных пределах использованных в исследовании систем реагентов указаны в таблице 11.

Таблица 11

Функциональные аналитические характеристики и популяционные референтные интервалы методов КИХИ

Показатель	Название системы реагентов	Аналитическая чувствительность	Рабочий диапазон	Добавленный аналит с максимальным процентом кроссреактивности	Референтные пределы для мужчин
DHEAS	IMMULITE® XPI DHEA-SO ₄	0,08 мкмоль/л	0,4-27,00 мкмоль/л	DHEA – 0,06 %	2,20-15,20 мкмоль/л
Кортизол	Cortisol Access	11 нмоль/л	11-1655 нмоль/л	11-деоксикортизол – 17,8 %	138-690 нмоль/л

Оценка биологически обоснованных уровней точности аналитических методов и внутрилабораторный контроль качества исследований проводились в соответствии с ГОСТ Р 53022-2008, актуальной информацией на сайте EFLM, а также с использованием независимого аттестованного трёхуровневого контрольного материала “Lyphocheck immunoassay Plus”, Bio-Rad, США и по результатам участия в международной программе внешнего контроля качества External Quality Assurance Services (EQAS) “Bio-Rad”, США (табл. 12).

Таблица 12

Показатели аналитической точности

Показатель	Индивидуальная БВ (ГОСТ Р 53022.1-2008/westgard.com), %	CV факт., %	CV произв., %	Смещение факт., EQAS, %	Уровень точности, ГОСТ 53022.1-2008	Расширенная НИ для доверительно го 95,5 % диапазона, %	Стабильность качества на установленном уровне точности, сигмы
DHEAS	3,4 / 6,35	4,77	9,8	0,79	базовый	10	4
Кортизол	20,9 / 15,2	5,25	6,0	-5,99	базовый	16	4

Клиническую и лабораторную актуальность модели обуславливали факты:

- стадия истощения адаптационных резервов в соответствии с теорией общего адаптивного ответа аналогична процессу естественного старения и проявляется ранним развитием ХНИЗ; сочетание положительных и отрицательных эффектов протяженного во времени приспособления организма к изменившимся условиям внешней среды и непредсказуемость исхода этого процесса не позволяет провести четкую границу между здоровьем и болезнью [Казебник Л.Б. и соавт., 2014]; снижение соотношения концентраций ДГЭАС и кортизола ассоциировано с неблагоприятным течением старения и ускоренным формированием соматической патологии;
- высокая межиндивидуальная вариация кортизола и ДГЭАС обуславливает широкий референтный диапазон этих показателей, что снижает клиническую чувствительность этих тестов как независимых маркеров адаптации; общепринятые и стратифицированные критерии клинической оценки уровня ДГЭАС/кортизол в настоящее время отсутствуют, что не позволяет использовать актуальные научно-практические достижения в медицинской практике;

Принято в теоретический расчет, что:

- включение лабораторных индексов адаптации в диагностические алгоритмы выявления ХНИЗ способствует повышению их эффективности [Барабаш Л.В. и соавт., 2015; Лапко И.В. и соавт., 2016; Киприятнова К.Е. и соавт., 2017; Попкова В.А. и соавт., 2018, Подчиненова Д.Е. и соавт., 2019]; разработка и внедрение клиничко-лабораторных технологий, позволяющих объективно оценить амплитуду, продолжительность и согласованность процессов адаптации и определить их индивидуальные константы, открывает широкую перспективу для уменьшения КН и повышения клинической чувствительности КИХИ в диагностике ХНИЗ;
- расширение паттерна постаналитической оценки за счет интеграции в него оценки соотношения взаимозависимых показателей гомеостаза способствует уменьшению КН в тех случаях, когда концентрация аналита не выходит за рамки био-статистической нормы;
- индекс ДГЭАС/кортизол служит доминирующим лабораторным маркером преждевременного старения ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС (ЛПА) [Алхутова Н.А., 2016; Ковязина Н.А. и соавт., 2020];

В эксперименте:

- разработали объективный способ оценки адаптационных резервов организма с применением индекса ДГЭАС/кортизол; рассчитали процент увеличения диагностической эффективности исследования уровней ДГЭАС и кортизола при использовании индекса ДГЭАС/кортизол для оценки состояния резервов адаптации (в соответствии с критериями оценки диагностической ценности лабораторного теста по ГОСТ Р 53022.3-2008) (табл. 13).

Таблица 13

Оценка диагностической ценности исследования уровней ДГЭАС и кортизола для выявления истощения резервов адаптации

Критерии	Болезнь присутствует, n = 7	Болезнь отсутствует, n = 23
Результат отрицательный	a – истинно положительные, n = 2	b – ложно положительные, n = 0
Результат отрицательный	c – ложно отрицательные, n = 5	d – истинно отрицательные, n = 23
Клиническая чувствительность, %	$a / (a + c) \times 100 \% = 2 / 7 \times 100 \% = 29 \%$	
Клиническая специфичность, %	$d / (b + d) \times 100 \% = 23 / 23 \times 100 \% = 100 \%$	
Диагностическая эффективность теста	$(a + d) / (a + b + c + d) \times 100 \% = (2 + 23) / (2 + 0 + 5 + 23) \times 100 \% = 87 \%$	

Разность между показателями диагностической эффективности (показатель клинической информативности) исследования уровней ДГЭАС и кортизола и определением индекса ДГЭАС/кортизол составила $100 - 87 = 13 \%$;

- за счет применения лабораторного индекса адаптации ДГЭАС/кортизол повысили клиническую чувствительность (показатель клинической информативности) лабораторной диагностики истощения резервов адаптации, которая превысила чувствительность совместного определения концентрации ДГЭАС и кортизола на 71% ;

- подтвердили потенциал практического применения технологии объективизации адаптации в обеспечении клинической информативности результатов КИХИ.

В пятой главе выявленные ресурсы технологий СМК аналитического, преаналитического и постаналитического этапов обобщены до уровня теоретического объекта и систематизированы, что позволило выделить научно-практические стратегии и организационные принципы обеспечения клинической информативности КИХИ. Результаты заключительного этапа диссертационного исследования опубликованы в статье «Методологические аспекты обеспечения и повышения диагностической эффективности количественных иммунохемилюминесцентных исследований. Модель «клинической неопределенности» в составе лабораторных модулей клинических рекомендаций и образовательных программ» в журнале «Медицинский алфавит» в 2022 г. и доложены на VII Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2021).

Путем интегрирования теоретической научной идеи и выявленных практических ресурсов СМК синтезирована комплексная научно-практическая система решения проблемы (концепция) обеспечения клинической информативности КИХИ, включающая основные способы достижения цели (стратегии), организационные принципы (правила формирования системы) и апробированные технологии (совокупности методов и инструментов) (рис. 4). Обосновано, что обеспечение клинической информативности КИХИ - это процесс организации лабораторной диагностики, в котором принимают участие производитель аналитической системы, лаборатория и врач и который направлен на уменьшение КН. Компоненты этого процесса дифференцированы по способу организации. Прямоугольниками выделены компоненты процессов, стандартизация которых позволяет получить объективные данные о НИ. Овалами обозначены компоненты, имеющие отношение к биологическим системам, стандартизация которых условна и обуславливает неопределенность разграничения здоровья и болезни. Треугольниками обозначены компоненты КН, которые предоставляются врачу в отчете о выполненном исследовании, обеспечивая интеграцию процессов стандартизации и персонификации. Обоснована целесообразность разделения преаналитического этапа по принципу организации на долабораторный (ППВБ) и лабораторный (от взятия биоматериала до начала процесса измерения).



Рисунок 4. Схематическое изображение участников и процессов обеспечения клинической информативности КИХИ

Примечание: технические и методические звенья процесса, которые легко поддаются стандартизации, обозначены прямоугольниками. Звенья, имеющие отношение к биологическим системам и стандартизация которых по этой причине затруднена, обозначены овалами. Компоненты постаналитической информации, поддерживающей принятие клинического решения, представлены треугольниками. Желтым цветом выделены звенья процесса лабораторного исследования, для которых в настоящее время отсутствует достоверная количественная характеристика качества.

Выделены аналитический и биологический кластеры ресурсов обеспечения клинической информативности КИХИ, соответствующие двум дифференцированным стратегиям уменьшения КН: уменьшению НИ концентрации аналита в крови пациента (посредством взятия биоматериала) и уменьшению биологически обусловленной неопределенности разграничения здоровья и болезни (табл. 14 и 15).

Аналитический кластер объединил источники, технологии и перспективные меры устранения выявленного экспериментальным путем недостатка достоверных количественных характеристик надежности аналитических методов и средств, а также практических алгоритмов контрольно-аналитических процедур.

Таблица 14

Аналитический кластер ресурсов обеспечения клинической информативности

Негативный фактор	Аналитическая проблема	Клиническая проблема	Источник обеспечения	Технология	Перспектива
Отсутствие метрологической прослеживаемости и системы референтных лабораторий	Правильность можно оценить только косвенно, путем межлабораторного сличения	Несопоставимость результатов исследований, выполненных в разных лабораториях	Межлабораторное сличение	Технология сравнение результатов измерения, выполненных разными аналитическими методами	Формирование системы метрологической прослеживаемости и системы референтных лабораторий
		Нельзя приписать смещение метода (в ВОК) конкретному результату измерения	НИ рассчитывать на основании долгосрочного CV % и подтверждать в ВОК	Технология расчета неопределенности и оценки достоверности динамики результата КИХИ	
Неустановленные влияния средств взятия биоматериала на точность	Влияние на правильность результата измерения	Завышение или занижение результата исследования, отсутствие взаимозаменяемости средств взятия крови, затруднено проведение исследований в децентрализованных условиях	Валидация условий лабораторного преаналитического этапа	Технология оценки точности результатов исследований, выполненных с использованием вакуумных систем разного типа	Формирование базы достоверных данных о стабильности аналитов в различных биоматериалах, учёт количественных характеристик стабильности аналитов при расчете НИ
Отсутствие достоверных сведений о стабильности аналитов				Технология валидации условий подготовки биологического образца	
Отсутствие межотраслевого согласования и клинически обоснованных требований к валидации аналитических систем на этапе производства	Неполнота сведений о функциональных характеристиках метода	Ложноположительные и ложноотрицательные результаты	Верификация и/или внутрилабораторная оценка приемлемости функциональных характеристик метода. Указание сведений о функциональных характеристиках метода в отчете о выполненном исследовании	Технологии оценки приемлемости аналитической чувствительности и аналитической специфичности метода	Межотраслевое согласование и установление клинически обоснованных требований к валидации аналитических систем на этапе производства

Продолжение таблицы 14

Негативный фактор	Аналитическая проблема	Клиническая проблема	Источник обеспечения	Технология	Перспектива
Проблемы стандартизации и определяемого аналита, сохранение коммерческой тайны	Неполнота сведений об аналитической специфичности метода	Снижение клинической чувствительности	Запрос дополнительных сведений у производителя, указание сведений об аналитической специфичности метода в отчёте о выполненном исследовании, клиничко-лабораторное взаимодействие	Технология актуализации клиничко-лабораторного взаимодействия	Раскрытие технологических особенностей производства аналитических систем
Химическая интерференция		Занижение или завышение результата			Разграничение химической интерференции и <i>in vivo</i> эффектов, установление количественной меры интерференции

Биологический кластер ресурсов включил факторы, в основе которых лежат свойства биологических систем: подвижность, целостность, поддержание постоянства внутренней среды и адаптация. Перечисленные свойства обуславливают неопределенность границы здоровья и патологии и определяют изменчивость ППВБ. Технологии и перспективные меры биологического кластера заключаются в обеспечении мультивариантной постаналитической оценки и полноте предоставления информации, поддерживающей клиническое решение, а также в целесообразности условной персонализации ППВБ и разработки инновационных способов постаналитической объективизации адаптации.

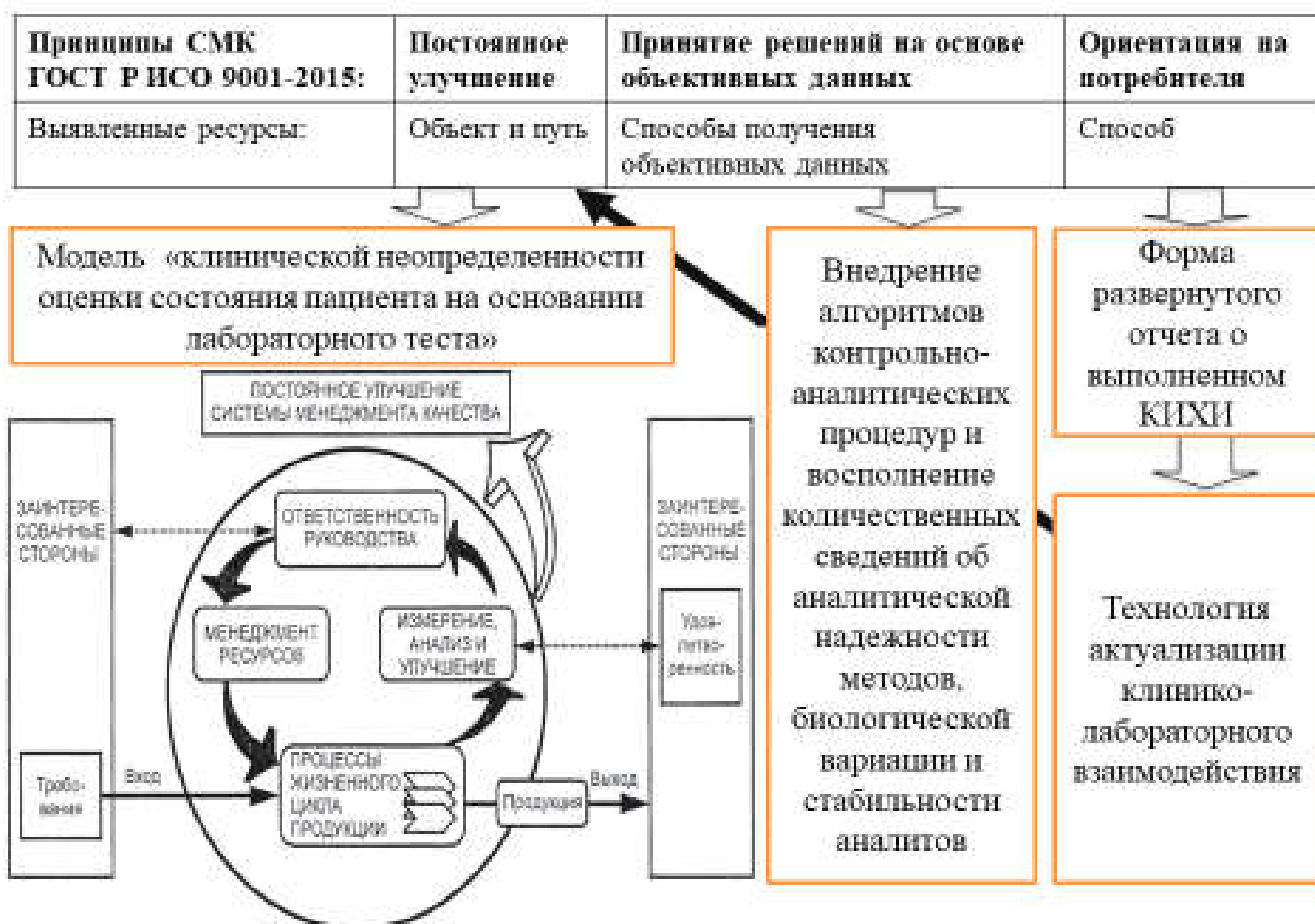
На основании обобщенных в пятой главе экспериментальных оценок определено, что важным условием обеспечения клинической информативности КИХИ является повышение квалификации специалистов КДЛ в области метрологии, биологии и медицинской статистики; делегирование функций контроля качества ППВБ врачам, принимающим клиническое решение; а также стимулирование научно-исследовательской совместной деятельности КДЛ и клиники, инициирование КДЛ клиничко-лабораторного взаимодействия. В рамках концепции развернутый отчет о выполненном количественном иммунохемилюминесцентном тесте выделен в качестве объекта оценки удовлетворенности клиницистов качеством КИХИ и триггера интеграции возможностей лабораторной диагностики и потребностей клинической медицины.

Таблица 15

Биологический кластер ресурсов обеспечения клинической информативности КИХИ

Негативный фактор	Лабораторная проблема	Клиническая проблема	Источник обеспечения	Технология	Перспектива
Адаптация как состояние, затрудняющее разграничение здоровья и болезни	Объективизация адаптации	Недостаточная клиническая чувствительность	Лабораторные индексы адаптации	Технология применения индекса DHEAS/кортизол для оценки адаптационных резервов организма	Инновационные технологии постаналитической оценки, субпопуляционные референтные интервалы, формирование базы данных о БВ анализов с учётом аналитической надежности методов их получения и репрезентативности выборок клинико-лабораторное взаимодействие, направленное на объективизацию <i>in vivo</i> эффектов и разработку нескольких вариантов стандартных условий проведения лабораторного теста, создание индивидуального лабораторного паспорта
	Установление и выбор популяционных референтных интервалов		Мультивариантные референтные сведения: стратифицированные референтные интервалы, пороговые значения	Технология формирования развернутого отчёта о выполненном КИХИ	
Вариация биологических систем			Предоставление доступных сведений о биологической вариации в отчете о выполненном исследовании		
Влияние комплекса условий ППВБ, на истинную концентрацию аналита в биологическом материале	Отсутствие достоверных данных о механизмах влияния лекарственных препаратов и пищевых добавок на результат лабораторных исследований	Заниженное или завышенное результата	Рекомендации по ведению ППВБ, графы для самостоятельного заполнения в отчёте о выполненном лабораторном исследовании, условная персонализация ППВБ		

В пятой главе концепция обеспечения клинической информативности КИХИ представлена как методспецифическая практико-ориентированная система научно-обоснованных организационных принципов и технологий управления, позволяющая улучшать качество лабораторных исследований в медицинских лабораториях, выполняющих количественные исследования методом иммунохемилюминесценции. Так, цикл разработанных нами научно-практических технологий включает в себя определенный объект оценки качества, пути и способы его улучшения, а также способ ориентации на потребителя, что соответствует модели СМК В.В. Меньшикова, 2014 г. (рис.5).



Модель СМК, основанной на системном подходе. В.В. Меньшиков, 2014.

Рисунок 5. Цикл разработанных технологий обеспечения клинической информативности КИХИ в СМК КДЛ, основанной на системном подходе

В шестой главе представлены результаты собственных исследований, посвященных расчету порогового значения защитного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 для оценки постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунитета при использовании системы реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия. В условиях пандемии COVID-19 разработанная концепция была использована в практической деятельности КДЛ при совокупности таких неблагоприятных факторов, как разнообразие выпущенных на лабораторный рынок диагностических систем и полное отсутствие опыта их применения в отечественных и зарубежных лабораториях. Была обеспечена преемственность результатов исследований, полученных с использованием количественного и качественного методов определения уровня антител. Рассчитано и научно обосновано пороговое значение уровня антител для оценки статуса гуморального специфического иммунитета, которое может быть использовано в клинической и эпидемиологической практике для определения контингента лиц, подлежащих вакцинации. Обосновано, что как инфицирование SARS-CoV-2, так и вакцинация, в большинстве случаев приводят к формированию длительного гуморального иммунитета, которому соответствует диапазон концентрации SARS-CoV-2-IgG равный $ИП = 7,71 \pm 1,64$ или $102,63 \pm 29,3$ ВАУ/мл. Представленные в

шестой главе результаты опубликованы в статьях «Определение антител IgG к SARS-COV-2 после применения вакцины «ГАМ-Ковид-Вак» » или «Спутник-V», НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «Динамика уровня антител класса G к SARS-COV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19» и «Определение порогового значения защитного уровня антител класса G к SARS-COV-2 в поздней фазе иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19» в журнале «Медицинский алфавит» в 2021 - 2022 гг.

ВЫВОДЫ

1. Выражение клинической информативности посредством «клинической неопределенности» фокусирует СМК КДЛ и определяет направления постоянного улучшения качества КИХИ.
2. В отсутствие данных о метрологической прослеживаемости расчет неопределенности измерения в КДЛ основывается на долгосрочном коэффициенте промежуточной прецизионности при условии удовлетворительных результатов участия в системе внешней оценки качества.
3. Отсутствие межотраслевых согласованных требований к объёму и форме предоставления производителем информации о функциональных характеристиках системы реагентов и нерегламентированные права КДЛ в процессе взаимодействия лаборатория-производитель не позволяют полноценно обеспечивать аналитическую надежность.
4. Выявлен недостаток сведений о характере и количественной мере влияния интерферентов на результаты КИХИ, сведений о стабильности в биологическом материале и биологической вариации уровня аналитов, методической поддержки лабораторий для проведения верификационных и валидационных процедур.
5. Адаптированные к использованию в медицине алгоритмы сравнения результатов исследований, выполненных с использованием разных аналитических систем (методов и средств анализа), способствуют решению проблемы сопоставимости результатов КИХИ в условиях отсутствия данных о метрологической прослеживаемости.
6. В условиях несогласованности и недостаточности данных о стабильности аналита основанием для СОП «правильного взятия первичных проб и обращения с ними» является внутрилабораторная верификация условий подготовки биологического образца.
7. Справочные сведения о биологической вариации уровня аналитов недостаточно стратифицированы и аналитически достоверны для их уверенного транслирования в персонализированный результат КИХИ. Интегрировать фактический коэффициент аналитической вариации и справочный коэффициент биологической вариации посредством RCV нецелесообразно.
8. КДЛ как структурный элемент системы здравоохранения не обладает ресурсами управления качеством ППВБ. Персонализация этого периода снижает клиническую специфичность КИХИ, однако способствует обеспечению его клинической чувствительности. Целесообразно разделять преаналитический этап на лабораторный и долабораторный не по территориальному принципу, а по принципу управления.

9. В развернутый отчет о выполненном КИХИ целесообразно включать название аналитического метода и контейнера для биологического образца, информацию об аналитической чувствительности и аналитической специфичности метода измерения, неопределенность результата измерения и оценку достоверности аналитической динамики, справочные сведения о биологической вариации уровня аналита, графы для указания сведений о нестандартных условиях ППВБ, комплекс известных референтных сведений. Компоненты отчета уменьшают персонализированную «клиническую неопределенность» и могут быть использованы в зависимости от диагностического приоритета (клиническая чувствительность или клиническая специфичность).

10. Важным условием улучшения клинической информативности КИХИ является квалификационная подготовка специалистов КДЛ в области метрологии, биологии и медицинской статистики; делегирование функций контроля качества ППВБ врачам, принимающим клиническое решение; научно-исследовательская совместная деятельность КДЛ и клиники, направленная на восполнение выявленных недостатков информации о процессе измерения и разработку способов объективизации адаптации.

11. В перспективе улучшению клинической информативности КИХИ будут способствовать учет в неопределенности процесса измерения данных о метрологической прослеживаемости; смещений, обусловленных средствами анализа и нестабильностью аналита в биологическом материале; разграничение химической интерференции и *in vivo* эффектов; установление количественной меры интерференции; установление клинически обоснованных требований к объему и форме предоставления производителем информации о функциональных характеристиках аналитического метода; расширение паттерна постаналитической оценки и перечня стандартных условий ведения ППВБ.

12. Разработанная концепция обеспечения клинической информативности КИХИ представляет собой методспецифичную практико-ориентированную систему научно-обоснованных организационных принципов и технологий управления, позволяющую улучшать качество лабораторных исследований в КДЛ, выполняющих количественные исследования методом иммунохемилюминесценции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. КДЛ, использующим количественный иммунохемилюминесцентный метод, в отсутствие данных о метрологической прослеживаемости рекомендовано рассчитывать неопределенность результата измерения на основании долгосрочного коэффициента промежуточной прецизионности аналитического метода при условии удовлетворительных результатов участия в системах ВОК.

2. КДЛ, использующим количественный иммунохемилюминесцентный метод, рекомендовано дифференцировать сведения о биологической вариации уровня аналита от объективных характеристик аналитического качества при оценке динамики результатов; для СОП «правильного взятия первичных проб и обращения с ними» проводить внутрилабораторную верификацию условий подготовки биологического образца; внедрить «Технологию формирования развернутого отчета о выполненном КИХИ».

3. КДЛ, использующим количественный иммунохемилюминесцентный метод, рекомендовано использовать технологии сравнения результатов исследований, выполненных с использованием разных методов и средств анализа, в качестве инструмента расширения диагностических возможностей лаборатории и обеспечения преемственности результатов и единства измерений.

4. Лабораторному сообществу целесообразно направить организованные усилия на: разработку и внедрение практически доступных алгоритмов верификационных и валидационных процедур; формирование межотраслевой регулирующей связи «производитель-лаборатория-врач», отечественной системы референтных лабораторий и метрологической прослеживаемости, а также стратифицированной международной базы аналитически достоверных сведений о стабильности в биологическом материале и биологической вариации уровня аналитов.

5. В системах ВОК целесообразно обеспечить: минимальные интервалы между контрольными точками и сроки обсчета результатов оценки; соответствие уровней контрольных материалов границам принятия клинического решения; достаточное количество участников в группе сличения, необходимое для формирования нормального распределения и корректной статистической обработки результатов; внесение в отчет сведений о сравнительной оценке результатов, выполненных разными аналитическими методами; возможность получения отчета в форме, доступной для интегрирования в медицинские электронные системы.

6. Руководителям лечебных и клиничко-диагностических учреждений рекомендуется повышать квалификацию специалистов КДЛ в области метрологии, биологии и медицинской статистики и стимулировать прикладную научно-исследовательскую совместную деятельность лаборатории и клиники в качестве мер, направленных на восполнение и объективизацию сведений, обеспечивающих клиническую информативность КИХИ.

7. Медицинским образовательным учреждениям, осуществляющим профессиональную подготовку врачей терапевтических специальностей, целесообразно разработать и внедрить образовательные модули по темам: правила ведения долабораторного преаналитического этапа, влияние химических интерферентов на результаты КИХИ и роль биологической вариации уровня аналитов в оценке динамики при клиничко-диагностическом мониторинге результатов КИХИ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ

*Научные статьи, опубликованные в научных изданиях, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов
диссертационных исследований по специальности:*

1. Оценка достоверности и повышение информативности лабораторных результатов (разбор лабораторного случая исследования показателей функции щитовидной железы)/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина//Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2014. - Т. 10. - № 2. - С. 49-56.
2. Актуальность и необходимость проведения процедуры валидации теста СА125 для расчета индекса ROMA / Процедура валидации как инструмент расширения

диагностических возможностей лаборатории на примере тестов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & белка HE4 «Fujirebio», Швеция в расчете индекса ROMA при диагностике эпителиального рака яичников/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, М.П. Бояркина, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина, Т.А. Григорьева// Медицинский алфавит. – 2015. - Т.4. - № 18. - С. 58-60.

3. Процедура валидации теста Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США в расчете индекса ROMA/Процедура валидации как инструмент расширения диагностических возможностей лаборатории на примере тестов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & белка HE4 «Fujirebio», Швеция в расчете индекса ROMA при диагностике эпителиального рака яичников/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, М.П. Бояркина, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина, Т.А. Григорьева // Медицинский алфавит. – 2016. - Т. 1. - № 13. - С. 50-56.

4. Оценка возможности использования комплекса тестов Ca125 «Access2» & HE4 «Fujirebio» для расчета индекса ROMA/Процедура валидации как инструмент расширения диагностических возможностей лаборатории на примере тестов Ca125 «Access2», Beckman Coulter, США & белка HE4 «Fujirebio», Швеция в расчете индекса ROMA при диагностике эпителиального рака яичников» / Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, М.П. Бояркина, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина, Т.А. Григорьева // Медицинский алфавит. – 2016. - Т. 2. - № 13. - С. 38-43.

5. Ковязина, Н.А. Проблема стандартизации: реализация теоретических правил ведения преаналитического этапа исследования гастринов на практике/Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.А. Бардышева //Лабораторная служба.–2016.-№ 3.- С. 14-16.

6. Алхутова, Н.А. Лабораторные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, В.Ю. Рыбников//Медицинский алфавит. – 2021. - № 13. - С. 59-63.

7. Определение антител IgG к SARS-COV-2 после применения вакцины «Гам-Ковид-Вак» или «Спутник-V», НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, Н.А. Бардышева Н.А, Н.М. Калинина, С.С. Алексанин// Медицинский алфавит. - 2021. - № 13. - С. 36-41.

8. Динамика уровня антител класса G к SARS-COV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19/ С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, В.Ю. Рыбников // Медицинский алфавит. - 2021. - № 30. - С. 7-11.

9. Определение порогового значения защитного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 в поздней стадии иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, Н.И. Давыдова, С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников// Медицинский алфавит. - 2022. -№ 6. – С. 11-16.

10. Методологические аспекты обеспечения и повышения диагностической эффективности количественных иммунохемилюминесцентных исследований в составе лабораторных модулей «Клинических рекомендаций» по различным клиническим профилям/ Н.А. Ковязина, С.С. Алексанин, А.Г. Чуновкина, В.Л. Эмануэль// Медицинский алфавит. - 2022. - № 6. – С. 30-34.

в том числе, входящие в Web of Science или Scopus:

11. От теории к практике. Роль контроля качества аналитического этапа исследований в повышении клинической информативности лабораторных тестов/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.А. Бардышева, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - № 3. - С. 188-192.
12. Алхутова, Н.А. Анализ гормональных изменений, влияющих на ускорение темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 18 и 28 лет/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, Н.Н. Зыбина // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. - № 1. - С. 64-70.
13. Ковязина, Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - № 3. - С. 140-144.
14. Ковязина, Н.А. Клинико-лабораторные аспекты выявления специфических IgE антител к коровьему молоку и его компонентам/Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, О.Л. Жижина // Медицинская иммунология. - 2019. - Т.21. - №5. - С. 937-944.
15. Оценка информативности исследования уровня специфических IgE к аллергену цельного коровьего молока и его компонентам, а также к сое и клейковине, для диагностики аллергии к молоку у детей/Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, А.В. Камаев, О.В. Трусова, О.Л. Жижина, М.О. Егорова // Медицинская иммунология. - 2022. – Т. 24. - № 2. – С. 317-326.
16. Лабораторные маркеры адаптации к условиям Арктики: научный поиск и перспективы внедрения/С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, О.Л. Жижина, Н.В. Нестеренко, В.Ю. Рыбников//Клиническая лабораторная диагностика. - 2022. – Т. 67. - № 5. – С. 267-270.

и патент на изобретение:

17. Патент № 2679906 Российская Федерация. Способ оценки адаптационных резервов организма человека: № 2018119064: заявлено 23.05.2018: опубликовано 14.02.2019/ Алхутова Н.А., Ковязина Н.А.; патентообладатель ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Научные статьи, опубликованные в научных изданиях, включенных в РИНЦ, Scopus:

18. Оценивание неопределенности измерений в лабораторной медицине/А.Г. Чуновкина, А.А. Тумилович, А.В. Степанов, М.С. Вонский, Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, В.Л. Эмануэль// Измерительная техника. – 2022. - № 7. – С. 69-74.
19. Ковязина, Н.А. Внелабораторные проблемы качества лабораторных результатов. Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова / Справочник заведующего КДЛ.–2016.- № 9.-С.44-53.
20. Ковязина, Н.А. Валидация преаналитического этапа исследования гастрин/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.А. Бардышева // Справочник заведующего КДЛ. - 2017 г. - № 1. – С. 35-51.
21. Алхутова, Н.А. Анализ причин низкой выявляемости латексной аллергии у медицинских работников/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина // Справочник заведующего КДЛ. - 2017. - № 6. - С. 16-27.

22. Ковязина, Н.А. Вопросы стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Справочник заведующего КДЛ. - 2017. - № 10. - С. 28-36.

23. Ковязина, Н.А. Лабораторные аспекты стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова // Справочник заведующего КДЛ. - 2017 г. - № 11. - С. 20-32.

Монографии, учебно-методические пособия, руководства, методические рекомендации:

24. Рекомендация Государственной системы обеспечения единства измерений «Медицинские лаборатории. Оценивание неопределённости измерения при количественном иммунохемилюминесцентных анализе: практическое руководство. МИ 3664-2022»/ А.Г. Чуновкина, М.С. Вонский, А.А. Тумилович, Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, С.С. Алексанин, В.Л. Эмануэль, И.И. Скибо, Д.А. Лиознов, А.Б. Комиссаров, О.В. Шнейдер// СПб: ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, 2022. – 25 с. (электронное издание).

25. Методика валидации лабораторного метода как способ расширения диагностических возможностей многопрофильного стационара /учебно-методическое пособие/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, Н.Н. Зыбина, Н.М. Калинина, М.П. Бояркина // Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб: ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России, 2021. – 42 с. (электронное издание).

26. Оценка адаптационных резервов мужчин: теоретические основы, технология/методическая рекомендация/ С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников, Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.Н. Зыбина, В.И. Горбань // Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб: ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2021. – 18 с. (электронное издание).

27. Ковязина, Н.А. Гормональные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 35 лет радиационной катастрофе: монография/ С.С. Алексанин, Н.А., Алхутова, О.М. Астафьев [и др.]; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: ИПЦ «Измайловский», 2021. – 321 с. – ISBN978-5-00182-009-3.

28. Зыбина, Н.Н. Маркеры десинхроноза и их роль в формировании метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС/ Н.Н. Зыбина, Н.А. Ковязина// Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 35 лет радиационной катастрофе: монография/ С.С. Алексанин, Н.А., Алхутова, О.М. Астафьев [и др.]; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: ИПЦ «Измайловский», 2021. – 321 с. – ISBN978-5-00182-009-3.

29. Ковязина, Н.А. Оценка гормонального статуса и адаптационных резервов у спасателей, работающих в Арктической зоне/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Алексанин, С.С./ Комплексная оценка состояния здоровья и профилактика заболеваемости спасателей МЧС России, работающих в неблагоприятных условиях Арктики: монография/ С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников, М.В. Санников; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: Политехника Сервис, 2021. – 171 с.

30. Новые медицинские технологии в изучении патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде: монография / О.В. Астафьев, Н.В. Бычкова, Л.Б. Дрыгина, С.В. Дударенко, Н.Н. Зыбина, Н.А. Ковязина, В.В. Кожевникова, И.П. Ломова, Н.А. Мухина, Н.В. Макарова, Г.Г. Родионов, В.Ю. Рыбников, М.В. Санников, М.В. Савельева, Е.В. Светкина, О.В. Тихомирова, В.Н. Хирманов, И.И. Шантырь, М.В. Яковлева; под ред. члена-корреспондента РАН С.С. Алексанина; Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2021. – 126 с.

31. Патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома и особенности его терапии у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде: руководство / В.Ю. Рыбников, С.В. Дударенко, Л.Б. Дрыгина, Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, В.Н. Хирманов, И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, И.П. Ломова, В.В. Кожевникова, Н.А. Ковязина, Н.В. Бычкова, Е.В. Светкина, М.В. Савельева; под ред. члена-корреспондента РАН С.С. Алексанина; Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2021. – 98 с.

Тезисы докладов:

32. Ковязина, Н.А. Кто назначит исследование антител к рецептору тиреотропного гормона лучше эндокринолога? / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.М. Калинина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. - №9. - С. 108.

33. Роль среднего медицинского персонала в повышении эффективности деятельности лаборатории с использованием системы ЛИН в условиях быстро развивающейся многопрофильной клиники/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.А. Бардышева, Е.А. Шуляк, Н.А. Поваренкина, Е.А. Маковеева// Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина: материалы международного научного форума/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России; под ред. профессора Алексанина С.С. – Санкт-Петербург: РиКар, 2015. - С. 140-141.

34. Алхутова, Н.А. Андрогенный дефицит как индикатор темпов старения у ЛПА на ЧАЭС/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, Н.Н. Зыбина. // Многопрофильная клиника 21 века. Передовые медицинские технологии: материалы международного научно-практического конгресса/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России; под ред. С.С. Алексанина – Санкт-Петербург: Человек, 2016. - С. 20.

35. Ковязина, Н.А. Роль контроля качества в обеспечении клинической информативности лабораторных тестов/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Многопрофильная клиника 21 века. Передовые медицинские технологии: материалы международного научно-практического конгресса/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий

стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России; под ред. С.С. Алексанина. – Санкт-Петербург: Человек, 2016. – С. 102.

36.Ковязина, Н.А. Оценка валидности систем реагентов в клинико-лабораторной диагностике. Опыт и перспективы/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова//III Российский Конгресс Лабораторной Медицины (Москва, 11-13 октября 2017г.):материалы//Лабораторная служба.– 2017.-№3.- С. 19-20.

37.Ковязина, Н.А. Индекс свободных андрогенов и индекс ДГЭАС/кортизол как доминирующие маркеры преждевременного старения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.Н. Зыбина // Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине – 2017: материалы международного научного конгресса/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова; под общей ред. профессора С.С. Алексанина. – Санкт-Петербург: Астерион, 2017. – С.168-169.

38.Алхутова, Н.А. Расширение возможностей лаборатории для диагностики эпителиального рака яичников/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина // Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине – 2019: материалы международного научного конгресса/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова; под редакцией профессора С.С. Алексанина. – Санкт-Петербург: ИД «Петрополис», 2019. – С.37-39.

39.Динамика уровня антител класса G к SARS-COV-2 в течение 3-10 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19/ С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, В.Ю. Рыбников//Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021): Сборник тезисов, Москва: У Никитских ворот, 2021. – С. 156.

40.Оценка уровня поствакцинальных антител к SARS-COV-2 после применения вакцины «ГАМ-КОВИД-ВАК», или «СПУТНИК V», НИЦЭМ им. Н.Ф. ГАМАЛЕИ/ С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, В.Ю. Рыбников //Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021): Сборник тезисов, Москва: У Никитских ворот, 2021. – С. 156 -157.

41.Ковязина, Н.А. Стратегии обеспечения клинической информативности количественных иммунохемилюминесцентных исследований/ Н.А. Ковязина //Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021): Сборник тезисов, Москва: У Никитских ворот, 2021. – С. 58.

42.Алхутова, Н.А. Лабораторные маркеры стресс-индуцированного преждевременного старения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в диагностике метаболического синдрома/ Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина//Гражданская оборона на страже мира и безопасности: материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной всемирному дню гражданской обороны, Москва, 01 марта 2021 года. – Москва в Академия государственной противопожарной службы министерства российской федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, 2021. – С. 364-368.

43.Ковязина, Н.А. Ранние биомаркеры адаптации к неблагоприятным климатогеографическим условиям Севера/Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт: материалы XI международной конференции/ Министерство российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова; под ред. чл.-корр. РАН профессора С.С. Алексанина. – Санкт-Петербург: ООО «Цифрофсет», 2022. – С.74-75.

44. Эпидемиологические данные о заболеваемости после вакцинации и о повторном заражении новой коронавирусной инфекцией у сотрудников ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России с установленной динамикой антител класса G к SARS-CoV-2 / Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, Е. С. Юренкова, С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников // Материалы XXVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией: Сборник тезисов, Москва, ЦМТ, 04–06 апреля 2022 года. – Москва: Издательство «У Никитских ворот», 2022. – С. 11. – EDN NMNVKY.

45. Пороговое значение уровня антител класса G к SARS-CoV-2 в поздней фазе иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19 / Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, Н. И. Давыдова, С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников // Материалы XXVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией: Сборник тезисов, Москва, ЦМТ, 04–06 апреля 2022 года. – Москва: Издательство «У Никитских ворот», 2022. – С. 10. – EDN PAENYP.