

УДК 616-074:614.2
DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i4p1;142-161

Необходимый перечень функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*, используемый в регуляторных целях

В.В. Масленников

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

Аннотация

В статье описаны функциональные характеристики (ФХ) медицинских изделий для диагностики *in vitro* (МИ ИВД). Представлены системные подходы к описанию ФХ МИ ИВД и обзор нормативных документов с перечислением ФХ МИ ИВД. Представлены методы валидации и оценки соответствия ФХ.

Ключевые слова; медицинские изделия для диагностики *in vitro*; ИВД; прецизионность; воспроизводимость; холостая проба; бланк; аналитическая чувствительность; диапазон измерения; аналитическая интерференция; избирательность

Для цитирования. Масленников, В.В. Необходимый перечень функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*, используемый в регуляторных целях / В.В. Масленников // Здоровье мегаполиса. – 2024. – Т. 5, вып. 4, ч. 1. – С. 142–161. – doi: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i4p1;142-161

УДК 616-074:614.2
DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i4p1;142-161

Regulatory Use of Essential Performance Characteristics of Medical Devices for In Vitro Diagnostics

V.V. Maslennikov

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9, Sharikopodshipnikovskaya ul., 115088, Moscow, Russian Federation

Abstract

The article covers the performance characteristics of in vitro diagnostics (IVD) medical devices, the systematic approaches to specify the performance characteristics of IVD medical devices, the review of regulations with specified performance characteristics, and the methods of validation and conformity assessment of performance characteristics.

Keywords: in vitro diagnostics medical devices; IVD; precision; reproducibility; blank sample; blank; analytical sensitivity; measuring range; analytical interference; selectivity

For citation: Maslennikov V.V. Regulatory Use of Essential Performance Characteristics of Medical Devices for In Vitro Diagnostics. *City Healthcare*, 2024, vol. 5, iss. 4, part 1, pp. 142-161. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2024.v.5i4p1;142-161

Введение

Перечень функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro* приводится во многих международных и российских нормативных документах. Для большинства из них также установлены методики их выполнения. Однако практика показала, что перечень ФХ и методики их подтверждения по-прежнему остаются туманными. В настоящей статье собран исчерпывающий перечень ФХ ИВД, необходимый для целей регулирования, в частности, для целей государственной регистрации, а также описаны принципы и методики их установления и подтверждения в процессе разработки (валидация и верификация методик) и в процессе оценки соответствия. Основной упор в настоящей статье делается именно на достаточность перечня ФХ и их оценку соответствия установленным требованиям для МИ ИВД. Ситуация усугубляется еще и тем, что, к сожалению, нет единой терминологии в области ФХ и их оценки соответствия.

Очень важной является относительно новая ФХ неопределенность измерения. Ранее ей не уделялось практически никакого внимания, и она не использовалась ни для валидации, ни для оценки соответствия.

Валидация, верификация и оценка соответствия

Прежде всего, необходимо разделить понятия валидация, верификация и оценка соответствия.

Валидация (validation): подтверждение, посредством представления объективных свидетельств (3.8.3 [1]), того, что требования (3.6.4 [1]), предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены.

Примечания

1. Объективное свидетельство, необходимое для валидации, является результатом испытания (3.11.8 [1]) или других форм определения (3.11.1 [1]), таких как осуществление альтернативных расчетов или анализ документов (3.8.5 [1]).

Верификация (verification): подтверждение, посредством представления объективных свидетельств (3.8.3 [1]), того, что установленные требования (3.6.4 [1]) были выполнены.

Примечания

1. Объективное свидетельство, необходимое для верификации, может быть результатом контроля (3.11.7 [1]) или других форм определения (3.11.1 [1]), таких как осуществление альтернативных расчетов или анализ документов (3.8.5 [1]).

Оценка соответствия (conformity assessment): демонстрация того, что заданные требования (5.1 [2]) выполнены.

Примечания

1. Процесс оценки соответствия, как описано в функциональном подходе в приложении А [2], может иметь отрицательный результат на выходе, т. е. демонстрацию того, что указанные требования не выполнены.

2. Оценка соответствия включает в себя такие виды деятельности, определяемые в настоящем стандарте, как испытание (6.2 [2]), инспекция (6.3 [2]), валидация (6.5 [2]), верификация (6.6 [2]), сертификация (7.6 [2]) и аккредитация (7.7 [2]), но не ограничивается ими.

Как видно из представленных определений, оценка соответствия является объединяющим термином, включающим как верификацию, так и валидацию. При оценке соответствия используются подходы, реализованные при валидации и верификации методик. Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что оценка соответствия относится к МИ ИВД (или системе) в целом, в то время как валидация и верификация обычно используются в отношении конкретных методик.

В руководствах СИТАС [3] указано: «Валидация методики в основном представляет собой процесс определения аналитических требований и подтверждения соответствия рассматриваемой методики ее целевому назначению. Из этого следует необходимость оценки рабочих характеристик методики. Важно сделать заключение о пригодности методики...».

Следует отметить, что при оценке соответствия уже не стоит вопрос об установлении тех или иных характеристик МИ ИВД. Производитель на этапе разработки МИ ИВД провел все необходимые процедуры по валидации и верификации и установил необходимые ФХ, параметры и соответствующие им критерии приемлемости.

Некоторые принципы, используемые при оценке соответствия МИ ИВД

Прежде всего необходимо остановиться на предмете оценки соответствия. Часто МИ ИВД представляет собой аналитическую систему [4]. При этом отдельные компоненты аналитической системы не обладают ФХ. Тем не менее, ФХ компонентов аналитических систем, являющиеся самостоятельными МИ ИВД, требуют подтверждения. Совершенно очевидно, что компоненты аналитической системы могут реализовать свое функциональное назначение лишь в составе аналитической системы. Функциональные характеристики компонентов аналитических систем следует отличать от других характеристик указанных компонентов. Например, буфер для разбавления образца (разбавитель, дилуэнт), как самостоятельное МИ, обладает собственными характеристиками, в частности, объемом, буферной емкостью.

стью, pH, доказанным отсутствием матричного эффекта и т.п. Однако они не отражают ФХ аналитической системы. Другим примером является набор реагентов для определения какого-нибудь биохимического показателя или для определения содержания специфического белка в сыворотке крови. Так сказать, «по умолчанию» концентрацию измеряемой величины в образце сыворотки крови, или прецизионность в тех или иных условиях относят к ФХ набора реагентов. При этом совершенно очевидно, что ФХ обладает лишь аналитическая система в целом, включая анализатор, калибраторы, разбавители, сервисные растворы и материалы для контроля качества и другие материалы.

Еще одним важным аспектом аналитической системы является то, что она оценивается как «черный ящик». Имеется в виду то, что ФХ оцениваются на входе и на выходе аналитической системы. Процессы, происходящие внутри аналитической системы, не рассматриваются. Подход на основе идеи «черного ящика» находит свое отражение в построении модели измерения, используемой при формулировке измерительной задачи, применяемый, в частности, для оценки неопределенности измерения [4]. В самом простом варианте модель измерения устанавливает связь одной или нескольких входных величин (независимые величины) с выходной величиной (зависимая величина).

Формально связь выходной величины, обозначаемой Y , в отношении которой требуется получить информацию, с входными величинами, обозначаемыми $X_1, \dots, X_N$, информация о которых доступна, часто представляют моделью в виде функции измерения (3.15 [4])

$$Y=f(X_1, \dots, X_N) \quad (1)$$

где Y – зависимая (выходная) величина;

$X_1, \dots, X_N$ – независимые (входные) величины.

Для линейной измерительной функции модель измерения может быть представлена уравнением (полином первой степени) (4.14 [4])

$$Y=c_1X_1 + \dots + c_NX_N \quad (2)$$

где $c_1, \dots, c_N$ – коэффициенты чувствительности.

Дополнительным аспектом модели «черного ящика» является понятие «метрика качества». Очень часто понятия метрики качества и ФХ смешивают либо считают, что это одно и то же. Исходя из модели «черного ящика», метрики качества являются внутренними параметрами системы и не должны расцениваться как функциональные

характеристики аналитической системы. Например, уровень значимости, коэффициент покрытия и другие показатели не являются ФХ системы для секвенирования методом NGS (аналитическая система). Они являются метриками качества (внутренние параметры аналитической системы).

Следует отметить, что внутренние показатели аналитической системы («черного ящика») присущи не только системам секвенирования. Они присущи любой аналитической системе, однако метриками качества называются лишь в системах секвенирования, в частности NGS. Возможно, было бы целесообразно расширить использование термина метрика качества на все аналитические системы ИВД.

Функциональные характеристики

Прежде всего следует отметить, что в целом ФХ неоднократно были перечислены в согласованных международных документах Eurachem (Европейское общество по аналитической химии), CITAC (Сотрудничество в области прослеживаемости измерений в аналитической химии) [3]. На их основе были созданы руководства JCGM (Объединенный комитет руководств по метрологии).

В стандарте ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 [5] (с 01.01.2025 вступает в силу новая редакция ГОСТ Р ИСО 18113-1-2024 [6]) приводится перечень функциональных характеристик МИ ИВД. Стоит отметить, что определения ФХ в стандарте перемешаны с другими терминами, что вносит дополнительные трудности в их восприятии и понимании, а также применении.

В стандарте ГОСТ Р 51352-2013 [7] также указан перечень ФХ МИ ИВД.

Заключительным документом, в котором указаны ФХ, является Международный словарь по метрологии (VIM3-2008), понятия и определения из которого представлены в РМГ 29-2013 [8]. Кроме того, следует учесть, что в настоящее время ведется работа по выпуску новой редакции VIM, в котором будет уделено значительное внимание номинальным свойствам.

Следует отметить, что в разных источниках термины несколько отличаются. Однако смысл остается неизменным. Кроме того, наблюдается использование разных обозначений для статистических понятий. В настоящей статье все формулы и обозначения представлены в соответствии с ГОСТ Р ИСО 3534-1-2019 [8] и ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019 [9].

Таблица 1 содержит перечень ФХ, являющихся предметом оценки соответствия МИ ИВД.

Таблица 1 – Перечень функциональных характеристик МИ ИВД
Table 1 – List of performance characteristics of IVD medical devices

1. Точность	6. Линейность
1.1. Систематическая погрешность измерения	7. Открытие
1.1.1. Смещение измерения (правильность)	8. Интерсепт
1.1.2. Перенос	9. Устойчивость (робастность), аналитическая специфичность
1.1.3. Степень извлечения	9.1. Влияющие факторы
1.2. Случайная погрешность измерения (прецизионность)	9.1.1. Интерференты
1.2.1. Повторяемость (сходимость)	9.1.1.1. Эндогенные
1.2.2. Промежуточная прецизионность	9.1.1.2. Экзогенные
1.2.3. Воспроизводимость	9.1.2. Перекрестно реагирующие субстанции
2. Предел холостой пробы (LoB)	9.1.3. Другие влияющие состояния
3. Предел обнаружения (LoD), аналитическая чувствительность	9.2. Хук-эффект
4. Предел количественного определения (LoQ)	10. Неопределенность измерения
5. Диапазон измерения (диапазон между нижним LLoQ и верхним ULoQ пределами количественного определения)	

Точность

Понятие точности является важным понятием, определяющим использование многих других терминов. Кроме того, понятие точности несколько изменяется в зависимости от того, какая концепция неопределенности используется.

Точность измерений (точность), англ. measurement accuracy, accuracy of measurement, accuracy: близость измеренного значения к истинному значению измеряемой величины (2.13 (3.5) [11]).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. «Точность измерений» не является величиной, и ей не может быть присвоено числовое значение величины. Считается, что измерение является более точным, если оно имеет меньшую погрешность измерения.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Термин «точность измерений» не следует использовать для обозначения правильности измерений, а термин «прецизионность измерений» – для обозначения «точности измерений», хотя последнее имеет связь с двумя этими понятиями.

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Под «точностью измерений» иногда понимают близость между значениями величины, приписываемыми измеряемой величине.

Указанное определение точности сочетает в се-

бе и случайную, и систематическую погрешность измерения, т.е. прецизионность и смещение. Систематическая составляющая оценивается при помощи смещения. Случайная составляющая – при помощи прецизионности или стандартного отклонения.

Погрешность измерения (погрешность), англ. measurement error, error of measurement: разность между измеренным значением величины и опорным значением величины (2.16 (3.10) [11]).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Понятие «погрешность измерения» может использоваться двояко:

а) когда имеется единственное опорное значение величины, как в случае калибровки по эталону, у которого измеренное значение величины имеет пренебрежимо малую неопределенность измерений, или когда дано принятое значение величины. В этом случае погрешность измерения известна;

б) если предполагается, что измеряемая величина представлена единственным истинным значением величины или совокупностью истинных значений в пренебрежимо малом диапазоне. В этом случае погрешность измерения неизвестна.

Систематическая погрешность измерения

Ниже представлены некоторые определения, при помощи которых оценивается систематическая погрешность. Указанные понятия являются

измеряемыми характеристиками, для которых может быть рассчитано значение и неопределенность. Для них должны быть установлены критерии приемлемости.

Правильность измерений (правильность), англ. measurement trueness, trueness of measurement, trueness: близость среднего арифметического бесконечно большого числа повторно измеренных значений величины к опорному значению величины (2.14 [11]).

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Правильность измерений обратна по отношению к систематической погрешности измерения, но не связана со случайной погрешностью измерения.

Систематическая погрешность измерения (систематическая погрешность), англ. systematic measurement error, systematic error of measurement, systematic error: составляющая погрешности измерения, которая остается постоянной или закономерно изменяется при повторных измерениях (2.17 (3.14) [11]).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Опорным значением величины для систематической погрешности измерения

является истинное значение величины, или измеренное значение величины эталона с пренебрежимо малой неопределенностью измерений, или принятое значение величины.

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Систематическая погрешность измерения равна разности погрешности измерения и случайной погрешности измерения.

Смещение (при измерении), англ. measurement bias, bias: оценка систематической погрешности измерения (2.18 [11]).

Смещение (bias): Разность между математическим ожиданием результатом измерений или испытаний и истинным значением (3.3.2. [14]).

Примечание 1. В противоположность случайной ошибке, смещение является общей систематической ошибкой. В смещение может вносить вклад одна или несколько составляющих систематической ошибки. Большие значения смещения отражают большое систематическое отличие от истинного значения.

Формулы для некоторых показателей систематической погрешности представлены в Таблице 2 [3].

Таблица 2 – Расчет показателей систематической погрешности
Table 2 – Calculation of systematic error indicators

Метод анализа	Расчетные показатели	Комментарии
Анализ стандартного образца исследуемым методом	$b = \bar{x} - x_{ref}$ $b(\%) = \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}} \cdot 100\%$ $R(\%) = \frac{\bar{x}}{x_{ref}} \cdot 100\%$	b – смещение (абсолютная погрешность). $b(\%)$ – смещение (относительная погрешность). $\bar{x}$ – значение среднего в серии измерений. x_{ref} – референсное значение RM (или опорное значение). $R(\%)$ – степень извлечения $R'(\%)$ – относительная степень извлечения.
Анализ матричных холостых проб или тестовых проб без добавок и с добавками определяемого аналита в заданном диапазоне концентраций	$R'(\%) = \frac{\bar{x}' - \bar{x}_{ref}}{x_{spike}} \cdot 100\%$	$\bar{x}'$ – среднее значение аналита для проб с добавками. $\bar{x}_{ref}$ – среднее значение для проб, полученное альтернативным методом. x_{spike} – значение аналита в образце с добавкой
Анализ стандартного образца/пробы исследуемым методом и альтернативным методом	$b = \bar{x} - \bar{x}_{ref}$ $b(\%) = \frac{\bar{x} - \bar{x}_{ref}}{\bar{x}_{ref}} \cdot 100\%$ $R(\%) = \frac{\bar{x}}{x_{ref}} \cdot 100\%$	$\bar{x}_{ref}$ – среднее значение для проб, полученное альтернативным методом. x_{ref} – значение аналита в образце с добавкой

Указанные в таблице 1 характеристики должны использоваться как на этапе разработки изделия, так и при оценке соответствия МИ установленным требованиям. Для последней помимо методики расчета требуются критерии приемлемости, установленные производителем МИ. Причем и методикой, и установленными критериями должны пользоваться все стороны процесса оценки соответствия [2].

Оценка переноса стоит несколько особняком.

Перенос (carryover): введение материала в реакционную смесь, к которой он не принадлежит (А.3.8. [5]).

Прежде всего необходимо понимать, что перенос обычно является специфической особенностью анализатора как части аналитической системы. Ручные методики с использованием одноразовых расходных материалов эффектом переноса практически не обладают. С одной стороны, перенос безусловно является причиной смещения, однако с другой – он рассчитывается как относительная величина. Более того, в документе CLSI EP21-A в отношении переноса указано, что перенос может быть обнаружен на разных этапах процессинга пробы в реакции детекции измеряемой величины [13]. В частности, перенос может быть обнаружен на этапе перехода с одного образца на другой, в процессе добавления реагентов в реакционную смесь и на некоторых других этапах в зависимости от конструкции анализатора.

Методика оценки переноса частично описана в ГОСТ Р 51352 [7] и CLSI EP21 [13]. Однако описанные методики скорее представляют собой основу для разработки методики оценки переноса производителем. Кроме того, в указанных стандартах отсутствуют критерии приемлемости для переноса. Производитель должен использовать информацию о переносе в расчете общей погрешности измерения МИ и вырабатывать критерии приемлемости исходя из допустимой общей погрешности и общей неопределенности аналитической системы.

Еще одним аспектом систематической погрешности является оценка воздействия влияющих факторов. Они будут рассмотрены ниже в разделе, посвященном устойчивости (робастности) измерительных систем.

Случайная погрешность измерения (прецизионность)

Ниже представлены некоторые важные определения, касающиеся случайной погрешности измерения.

Случайная погрешность измерения (случайная погрешность), англ. *random measurement error, random error of measurement, random error*: со-

ставляющая погрешности измерения, которая при повторных измерениях изменяется непредсказуемым образом (2.19 (3.13) [11]).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Опорным значением величины для случайной погрешности измерения является среднее арифметическое, которое может быть получено в результате бесконечно большого числа повторных измерений одной и той же измеряемой величины.

Прецизионность (precision): близость друг к другу независимых результатов измерений/испытаний, полученных в конкретных регламентированных условиях (3.3.4 [14]).

Примечание 1. Прецизионность зависит только от распределения случайных погрешностей и не имеет отношения к истинному или установленному значению измеряемой величины.

Примечание 2. Меру прецизионности обычно выражают в терминах неточности и вычисляют как стандартное отклонение результатов испытаний или измерений. Меньшая прецизионность соответствует большему стандартному отклонению.

Примечание 3. Количественные значения мер прецизионности существенно зависят от регламентированных условий. Крайними случаями совокупностей таких условий являются условия повторяемости и условия воспроизводимости.

Повторяемость оценивают по стандартному отклонению повторяемости:

$$S_r = \sqrt{S_r^2}, \text{ где}$$

S_r^2 – дисперсия повторяемости, рассчитывается по формуле:

$$S_r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}, \text{ где}$$

x_i – значение i -го измерения;

$\bar{x}$ – среднее арифметическое значение измерений;

n – количество измерений.

На основании значения стандартного отклонения повторяемости рассчитывается коэффициент вариации по формуле:

$$CV = \frac{S_r}{\bar{x}} * 100\%, \text{ где}$$

S_r – стандартное отклонение повторяемости;

$\bar{x}$ – среднее арифметическое значение измерений.

Воспроизводимость оценивают по стандартному отклонению воспроизводимости:

$$S_R = \sqrt{S_R^2}, \text{ где}$$

S_R^2 – дисперсия воспроизводимости, на разных лотах разными разными дни рассчитывается по формуле:

$$S_R^2 = S_r^2 + \sum_{i=1}^5 S_i^2, \text{ где}$$

S_r^2 – дисперсия повторяемости;

S_i^2 (принимает значение от 1 до 5) – значение прецизионности изменяющихся факторов.

На основании значения стандартного отклонения воспроизводства рассчитывается коэффициент вариации воспроизводимости μ

$$CV = \frac{S_R}{\bar{x}} * 100\%, \text{ где}$$

S_R – стандартное отклонение воспроизводимости;

$\bar{x}$ – среднее выборочных средних.

Часто в документации на наборы реагентов можно встретить описание воспроизводимости как оценку межлотового размаха значений. Это

категорически неверно, т.к. размах не является прецизионностью (скорее абсолютной погрешностью).

Аналитические характеристики (LoB, LoD, LoQ)

Отношение аналитических характеристик между собой для количественных и качественных тестов показано на рисунке 1.

Холостая проба LoB

В ГОСТ Р ИСО 18113-1 представлено следующее определение показания холостой пробы.

Показание холостой пробы (blank indication): Показание явления, тела или вещества, подобного тому, что подвергается исследованию, но для которого искомая величина предполагается отсутствующей или не участвующей в показании. (А.3.5 [5]).

Хотя показатель LoB является ФХ, он ничем не подтверждается и для него не устанавливается какое-либо условие приемлемости при оценке соответствия. LoB используется для оценки дисперсии сигнала холостой пробы, которая в свою очередь используется для оценки LoD и для его подтверждения.

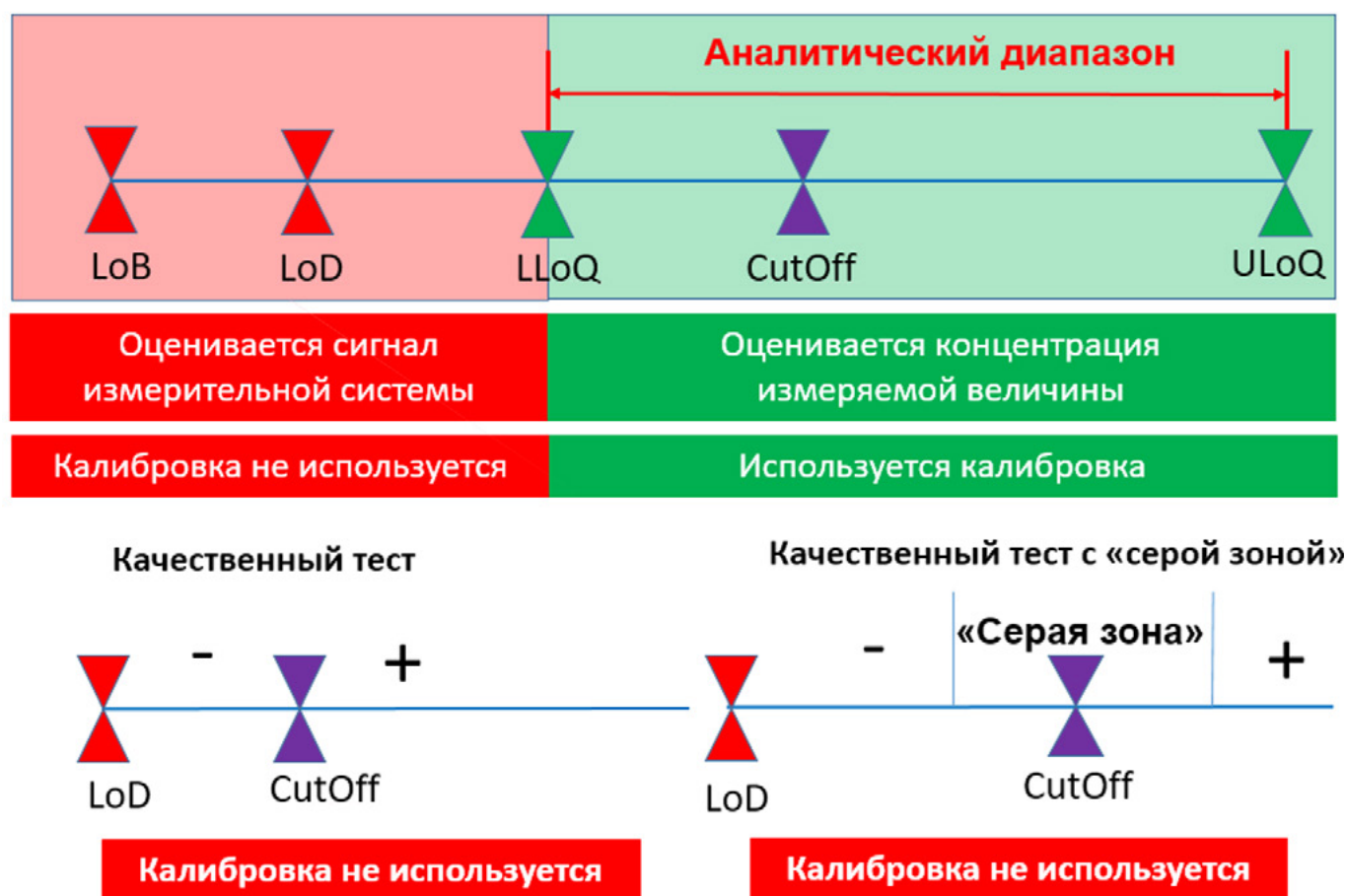


Рисунок 1 – Отношение аналитических характеристик между собой для количественных и качественных тестов
Figure 1 – Correlation of analytical characteristics in quantitative and qualitative testing

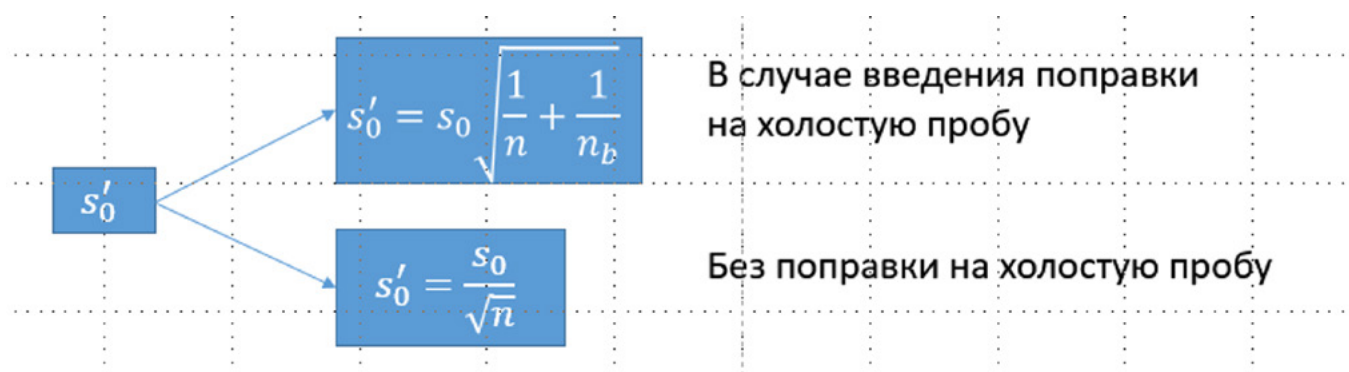


Рисунок 2 – Формулы расчета стандартного отклонения s_0' с учетом и без учета поправки на холостую пробу

Figure 2 – Standard deviation (s_0') formulas adjusted for blank sample

s_0 – стандартное отклонение m единичных результатов в нулевой точке или вблизи нее;

s_0' – стандартное отклонение, используемое для расчета LOD и LOQ;

n – количество усредняемых результатов повторных наблюдений, при каждом из которых выполняют все операции методики измерения;

n_b – количество усредняемых результатов наблюдений с холостыми пробами, по которым рассчитывают поправку на холостую пробу в соответствии с методикой измерения [3].

Чаще всего LoB выражается в единицах сигнала системы, хотя иногда может быть выражена в единицах концентрации измеряемой величины.

Для оценки LoB могут быть использованы следующие материалы:

- холостые реактивы;
- холостые пробы (матрица без аналита);
- образцы с низким значением аналита (готовятся методом добавок);
- определение проводят в условиях повторяемости (сходимости);
- количество повторных измерений 6–15 (обычно 10);

Значения получают либо в единицах сигнала системы, либо в единицах концентрации измеряемой величины (даже если ее в пробе нет).

Рассчитывают значение стандартного отклонения s_0' , которое в дальнейшем используют для расчета LoD и LOQ.

В зависимости от того, используется ли при расчете s_0' поправка на холостую пробу, расчет выглядит следующим образом (рис. 2).

Предел обнаружения LoD

Существуют различные варианты названия LoD. В области оценки соответствия МИ LoD называется пределом обнаружения.

Необходимо различать понятия предела обнаружения прибора и предела обнаружения методики. Предел обнаружения прибора (предел детектирования прибора) определяется путем анализа пробы холостого реагента, которая вводится непосредственно в прибор, т. е. проба не проходит через все этапы пробоподготовки. Также может использоваться соотношение сигнал/шум, например, в хроматографическом анализе.

Для определения предела обнаружения методики (LoD методики) следует проводить ана-

лиз проб, прошедших через всю процедуру измерений; результаты должны быть рассчитаны по тому же уравнению, что и результаты анализа контрольных проб [3].

В целом единых правил для оценки LoD нет. Однако чаще всего для количественных систем используется методика, в которой пределом обнаружения считается концентрация измеряемой величины, дающая сигнал, достоверно отличающийся от сигнала фона. Обычно используют уровень значимости $p=0,05$ и используют t -критерий. Оценка соответствия при этом проводится на анализе выборки из 10 повторов пробы, содержащей измеряемую величину равную LoD.

Некоторые важные замечания для качественных тестов

Для качественных методов (бинарный ответ) прецизионность нельзя представить как стандартное отклонение или относительное стандартное отклонение, но можно выразить через долю истинно и ложноположительных и отрицательных результатов.

При валидационном исследовании пороговую концентрацию можно определить путем установления доли ложноположительных и отрицательных результатов на нескольких уровнях ниже и выше предполагаемой пороговой концентрации.

Пороговым уровнем считают такую концентрацию, в случае превышения которой доля ложноотрицательных результатов будет невелика – в соответствии с заданной вероятностью, например, 5 % (устанавливается производителем).

Количество повторов – 20 для каждой подготовленной концентрации.

Оценку соответствия часто проводят по схеме, представленной на рисунке 3.

Критерием приемлемости для $p=0,05$ является получение 20 или 19 положительных результатов, т.е. положительный результат должен быть получен в 95% постановок.

Предел количественного определения (LoQ)

Чаще всего под LoQ понимают нижнюю границу количественного определения измеряемой величины. В ГОСТ Р ИСО 18113-1 [5] указано следующее.

Термин «предел обнаружения» употребляют для описания наименьшего значения измеряемой величины, которое методика исследования может обнаружить как представленное с достаточной степенью доверительности. Термин может быть также применен в отношении «минимально обнаруживаемой концентрации».

Термин «предел измерения» употребляют для описания наименьшего значения измеряемой величины, которое методика исследования может измерить количественно с заданной неопределенностью измерения. Термин также применяют в отношении «нижнего предела определения», «нижнего предела количественного определения», «нижнего предела измерения» и функциональной чувствительности [5]. Последний термин не рекомендуется к использованию.

На практике, в соответствии с большей частью согласованных документов, LOQ рассчитывают как концентрацию измеряемой величины, соответствующую полученному стандартному отклонению (s'_0) на низком уровне, умноженному на коэффициент k_Q [3]. В IUPAC по умолчанию значение k_Q равняется 10, а если стандартное отклонение приблизительно постоянно при низких концентрациях, этот коэффициент соответствует относительному стандартному отклонению

(RSD, CV), равному 10%. Иногда используются множители 5 и 6, что соответствует CV, равному 20 и 17% соответственно [3].

Практически ни в одном из руководств не представлена методика оценки соответствия LoQ. Однако исходя из многих принципов оценки соответствия наиболее адекватным может считаться метод защищенной приемки [16]. Наиболее важным моментом при оценке соответствия LoQ является возможность получить двусторонние результаты оценки вокруг LoQ.

В качестве примера рассмотрим ситуацию с каким-нибудь анализатором ИВД, который выдает ответ исключительно в заданном диапазоне значений измеряемой величины. Если содержание измеряемой величины меньше или превышает граничные значения, то анализатор выдает сообщение, что концентрация меньше или больше. Предположим, что диапазон сообщаемых анализатором значений лежит в диапазоне от 10 г/л до 1000 г/л. Как подтвердить нижнюю и верхнюю границу измерения? Необходимо отступить от нижней или верхней границы внутрь диапазона, чтобы иметь возможность получать двустороннюю оценку. Насколько? Вопрос, как говорится, очень интересный. Отступить внутрь диапазона нужно на величину общей неопределенности измерения аналитической системы. Чаще всего значение общей неопределенности берется из характеристик набора реагентов. Либо из других источников. Таким образом получаем так называемую защитную полосу. Затем определяем середину защитной полосы и используем это значение в дальнейшей работе. В общем случае ширина защитной полосы для нижнего и верхнего предела количественного определения от-

Схема эксперимента

- Оценивается $\alpha = 0,05$
- Готовят три концентрации LoD-20%, LoD, LoD+20%
- Проводят постановки в 20, 20 и 3 повторах соответственно

Экспериментальные концентрации	Количество повторов
LoD-20% (0,8 LoD)	20
LoD	20
LoD+20% (1,2 LoD)	3

Рисунок 3 – Схема эксперимента по оценке соответствия LoD для качественного (бинарного) теста
Figure 3 – Design of conformity assessment of LoD for qualitative (binary) test

лируется. Однако в случае линейной системы они совпадают по абсолютной величине.

Из стандартного образца, например CRM, готовят растворы с концентрациями, соответствующими серединам защитных полос, и проводят измерения полученных растворов в 10 повторностях. Рассчитывают доверительный интервал для выборочного среднего на уровне значимости $p=0,05$. И затем проводят анализ того, как располагается рассчитанный доверительный интервал внутри защитной полосы. Главным условием для принятия решения о соответствии нижней и верхней границы количественного определения установленным значениям является ситуация, когда доверительный интервал целиком (именно целиком) находится внутри защитной полосы. Варианты, когда доверительный интервал для выборочного среднего пересекает любую из границ защитной полосы или любая из границ доверительного интервала лежит на границе защитной полосы, считается неприемлемым. И если описанная ситуация произошла, то делается однозначный вывод о несоответствии.

Иными словами, защищенная приемка основана на оценке взаимного расположения защитной полосы и доверительного интервала вокруг выборочного среднего значения концентрации измеряемой величины, равной середине защитной полосы на принятом уровне значимости $p=0,05$. Т.е. защищенная приемка представляет собой анализ двух неопределенностей (априорной и апостериорной).

Часто встречаются ситуации, когда информация об общей неопределенности измерения аналитической системы отсутствует. Что делать с защищенной приемкой? Разумеется, использовать! Однако вместо общей неопределенности для расчета границ защитной полосы следует использовать информацию о воспроизводимости, указанной в документах на набор реагентов. Однако построенная защитная полоса может оказаться слишком строгим критерием, т.к. значение общей неопределенности измерения шире, чем значение воспроизводимости (например, на величину, кратную коэффициенту охвата).

На рисунке 4 представлена схема защищенной приемки для оценки верхней и нижней границы количественного определения измеряемой величины на аналитической системе с жестко заданными границами измерений. На этом же рисунке представлены варианты приемлемого и неприемлемого расположения доверительного интервала вокруг среднего значения середины защитной полосы. Предполагается, что значение общей неопределенности измерения неизвестно, но известно значение коэффициента вариации воспроизводимости.

Практически метод защищенной приемки очень легко реализовать, но при условии, что доступен материал с точным содержанием измеряемой величины (например, SRM, CRM, материальная мера, стандартный образец, химически чистое вещество с известным значением неопределенности или контрольный материал правильности) и известна неопределенность его значения.

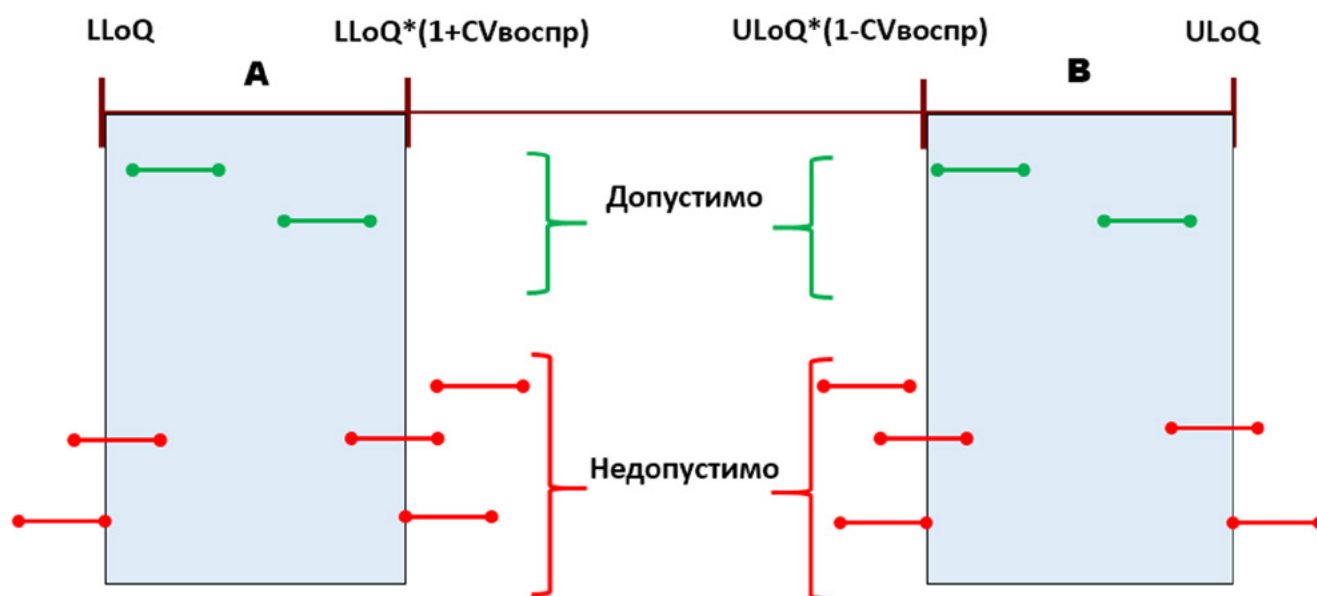


Рисунок 4 – Схема защищенной приемки для оценки верхней и нижней границы количественного определения измеряемой величины на аналитической системе с жестко заданными границами измерений

Figure 4 – Scheme of guarded acceptance for evaluating the upper and lower limits of quantification for a value measured on the analytical scheme with fixed measuring ranges

Примечание: представлены варианты допустимого и недопустимого расположения доверительного интервала вокруг среднего значения середины защитной полосы. Предполагается, что значение общей неопределенности измерения неизвестно, но известно значение коэффициента вариации воспроизводимости.

Метод	Методика/Комментарии
Серийные разведения (ГОСТ Р 51352)	Используется калибратор из набора реагентов. Для каждой аналитической серии проводится расчет среднего значения и рассчитывается величина Л $Л = \frac{С_{пр}}{С_{т}} \cdot 100\%$ где С_{пр} – полученное по калибровочному графику (практическое) значение концентрации анализируемого аналита в исследуемой пробе; С_т – расчетное (теоретическое) значение концентрации аналита в исследуемой пробе. «Тест на «линейность» важен тем, что позволяет проконтролировать, насколько правильно калиброваны калибровочные пробы относительно друг друга».
Коэффициент корреляции	Рассчитывают коэффициент линейной корреляции r. Независимая переменная – концентрации разбавления (x _i). Зависимая переменная – среднее значение результатов теста (y _i). Метод несостоятельный, т.к. корреляция рассчитывается для <u>априори</u> связанных показателей.
Полиномиальный подход (CLSI EP-06)	Подготавливают 5–7 концентраций (не обязательно путем серийных разведений). Проводят постановки в 3–5 повторах и рассчитывают среднее. Анализируют данные при помощи статистических программ путем моделирования подгонки распределений при помощи многочленов (полиномов) степени от 1 до 4–5. Оценивают качество подгонки при помощи статистических критериев. Если лучшая подгонка получена при помощи полинома первой степени, то система считается линейной.

Рисунок 5 – Описание трех наиболее популярных способов подтверждения линейности

Figure 5 – Description of the three most used approaches to confirm linearity

Примечание: описаны подходы ГОСТ Р 51352 [7], представлена методика расчета коэффициента линейной корреляции (источник неизвестен) и полиномиальная методика оценки линейности [17].

Линейность измерительной системы

В стандарте ГОСТ Р ИСО 18113-1 [5] дается два определения линейности измерительной системы.

Линейность измерительной системы (linearity of a measuring system, linearity): способность выдать значения измеренной величины, которые прямо пропорциональны значению измеряемой величины в пробе.

Примечания

1. Для медицинских изделий в целях диагностики *in vitro* линейность относится к результатам измерения в пределах данного интервала измерения после коррекции или линеаризации показаний измерения.

2. Линейность оценивают измерением проб, содержащих величины измеряемой величины, которые известны по определению или известны одна относительно другой (не обязательно известны абсолютно). Когда результаты измерения составляют кривую против абсолютных или относительных значений измеряемой величины, степень, с которой данная кривая соответствует прямой линии, является мерой линейности (А.3.21 [5]).

Линейность измерительной системы описывает способность или показаний измерения, или результатов измерения образовывать прямую линию из определенных значений проб. Линейность результатов измерений, произведенных методикой исследования диагностики *in vitro*, обычно оценивают после того, как был применен алгоритм линеаризации к показаниям измерений.

Нелинейность участвует в систематическом смещении измерения. Не существует единственной статистики, которая может представить степень нелинейности (А.2.9 [5]).

На рисунке 5 представлена информация о трех наиболее популярных методиках подтверждения линейности. Описаны подходы ГОСТ Р 51352 [7], представлена методика расчета коэффициента линейной корреляции, в последнее время часто используемая иностранными производителями (источник неизвестен), и полиномиальная методика оценки линейности CLSI EP-06 [17], которая считается наиболее адекватной, т.к. использует статистические подходы для оценки линейности.

Некоторая сложность заключается в необходимости использования пакетов статистических программ, без использования которых реализовать полиномиальный подход не представляется возможным за обозримое время.

Открытие

В ГОСТ Р 51352 [7] указано следующее.

При постановке теста на «открытие» смешивают, как правило, равные объемы контрольной сыворотки (плазмы) и калибровочной пробы. Вместо контрольной сыворотки (плазмы) можно использовать калибровочную пробу с минимальной концентрацией определяемого вещества.

Тест на «открытие» ОТ, %, проводят в восьми-десяти повторностях. В исследуемой пробе определяют концентрацию анализируемого антигена и сравнивают ее значение с расчетным по формуле:

$$ОТ = \frac{C_{пр}}{C_{т}} \cdot 100\%$$

где С_{пр} – полученное по калибровочному графику (практическое) значение концентрации анализируемого антигена в исследуемой пробе;

С_т – расчетное (теоретическое) значение концентрации антигена в исследуемой пробе.

Значение «открытия» должно находиться в пределах от 90 % до 110 %. [7].

В последнее время тест на открытие используется редко, т.к. аналитические системы ИВД не содержат калибраторов в доступной форме.

Интерсепт

В ГОСТ Р 51352 [7] указано следующее.

Значение интерсепта определяют по калибровочному графику, построенному в координатах logit-log (на оси ординат откладывают значение соотношения скоростей счета калибровочных проб – В_х и нулевой калибровочной пробы – В₀, а на оси абсцисс – значение концентрации антигена в логарифмическом масштабе). Если работа изделия основана на принципе конкурентного связывания, то используют соотношение В_х/В₀ × 100, если на принципе сэндвич-варианта – соотношение [(В_х-В₀)/(В_{макс}-В₀) × 100]. Значение интерсепта выражают в тех же единицах, что и значение концентрации анализируемого антигена.

Значения интерсепта отражают стабильность концентрации антигена в анализируемой пробе в течение длительного времени; эти значения не должны в большой степени варьировать от изделия к изделию, так как от этого зави-

сит достоверность получаемых в клинической практике результатов при использовании изделий разных серий.

В последнее время тест на интерсепт используется редко, т.к. аналитические системы ИВД не содержат калибраторов в доступной форме.

Устойчивость (робастность), аналитическая специфичность

Устойчивость («робастность») аналитической методики – это «мера ее способности сохранять рабочие характеристики при небольших, но неслучайных изменениях параметров при реализации методики. Устойчивость показывает, насколько надежна методика при нормальном ее использовании» [3]. Применительно к МИ ИВД устойчивость может быть заменена аналитической специфичностью.

На рисунке 6 представлена схема отношений характеристик аналитической специфичности.

В отношении указанных на рисунке 6 характеристик следует дать некоторые пояснения. Прежде всего рассмотрим некоторые определения из ГОСТ Р ИСО 18113-1 [5].

Влияющая величина (interfering quantity): величина, при прямом измерении не влияющая на величину, которую действительно измеряют, но оказывающая влияние на отношение между показанием и результатом измерения.

Примечание. Непрямое измерение включает в себя комбинацию прямых измерений, каждое из которых может испытывать воздействие влияющих величин (А.3.18 [5]).

Интерферирующая величина, интерферент (interfering quantity, interferent): величина, которая не является измеряемой величиной, но оказывает влияние на результат измерения.

Примечание. Интерферирующая величина может быть влияющей величиной, но ее влияние не ограничено прямыми измерениями. См. также аналитическую интерференцию (А.3.19 [5]).

Аналитическая специфичность, избирательность методики измерения (analytical specificity, selectivity of a measurement procedure): способность измерительной системы, применяющей заданную методику измерения, выдавать измерения только одной или нескольких измеряемых величин, не зависящие ни друг от друга, ни от любой другой величины в системе, подвергаемой измерению

Примечания

1. Отсутствие специфичности называют аналитической интерференцией.

2. Отсутствие специфичности методики иммунохимического измерения может быть вызвано перекрестной реактивностью (А.3.4 [5]).

Следует отметить следующее. На практике при оценке соответствия не делают акцентов

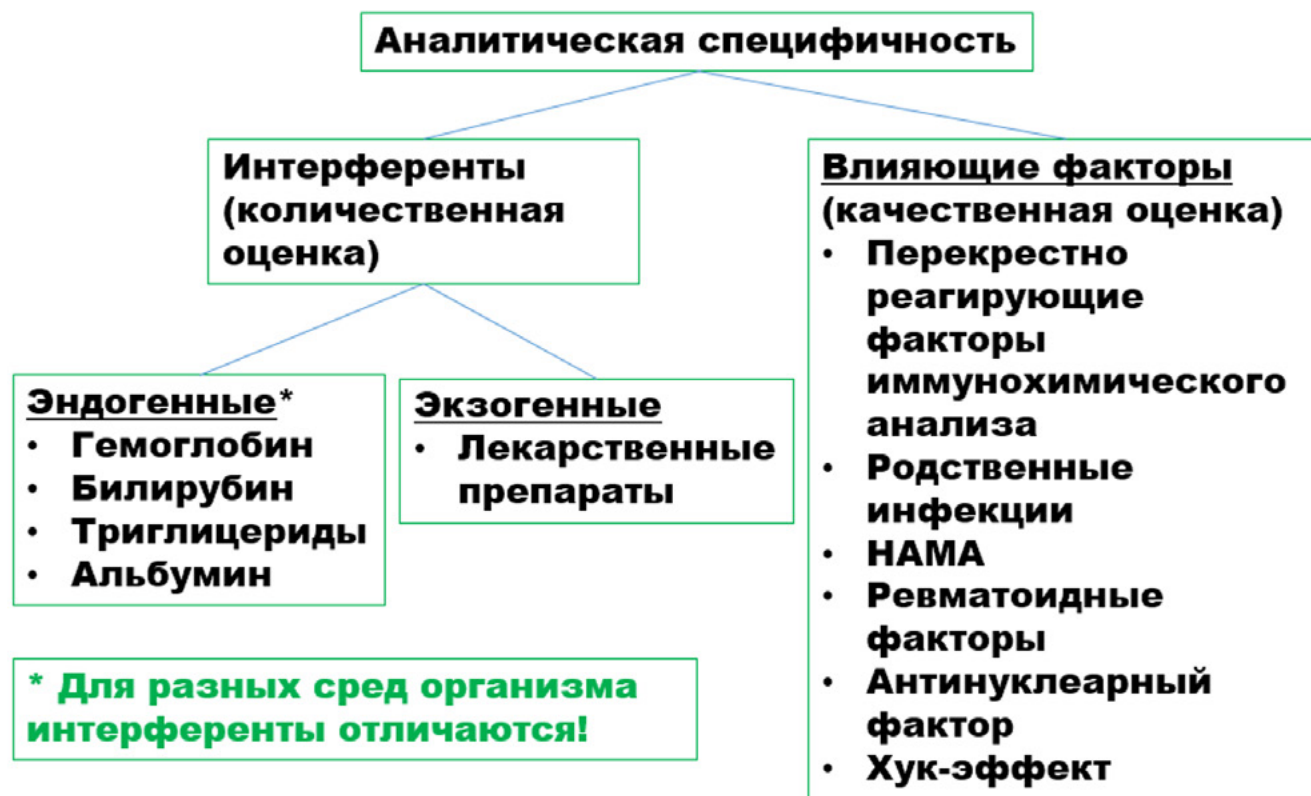


Рисунок 6 – Взаимоотношение характеристик аналитической специфичности
Figure 6 – Correlation of characteristics of analytical specificity

на прямые или косвенные методы измерения. Основной акцент делается на характере влияющей величины, т.е. оценивается количественное или качественное ее свойство. Если характер влияющей величины может быть выражен количественно в единицах количества вещества, то говорят об интерференции (аналитической специфичности). Сюда же может быть отнесена перекрестная реактивность, т.к. она имеет количественное выражение. Если же влияющая величина не имеет количественной меры, то она остается влияющей величиной.

Понятие перекрестной реактивности жестко связано с иммунохимическим методом, причем конкурентным вариантом. Тем не менее наблюдаются попытки расширить понятие перекрестной реактивности на все возможные методы. На текущий момент исходя из действующих нормативных документов такой подход не может считаться приемлемым.

Перекрестная реактивность (cross-reactivity): степень, с которой вещество, отличающееся от аналита, связывается с реагентом в процессе иммунохимической методики измерения конкурентного связывания (А.3.12 [5]).

Ударный эффект высокой дозы (high dose hook effect): отрицательное смещение в иммунохимической методике измерения, вызванное нарушением перекрестного связывания антигена и антитела

в присутствии избытка концентрации антигена по отношению к концентрации антитела или избытка концентрации антитела по отношению к концентрации антигена.

Примечания:

1. Иногда называют явлением прозоны (А.3.17 [5]).

Удивительно, но в международных нормативных документах на русском языке встречаются поразительные находки. Хук-эффект – это обычный лабораторный термин. Он хорошо известен и встречается достаточно часто в лабораторной практике. Тем более удивительно видеть столь необычный перевод обычного понятия.

Что касается оценки соответствия хук-эффекта как ФХ, то подтвердить его нет никакой возможности. Единственное, что можно продемонстрировать, это способность аналитической системы сообщить пользователю о том, что образец содержит запредельно высокое значение измеряемой величины. Часто аналитические системы сообщают, что образец необходимо разбавить соответствующим разбавителем.

Ниже представлены дополнительные соображения по оценке влияния интерферентов, которые следует учитывать в процессе разработки и оценки соответствия МИ ИВД.

- Интерферент должен представлять собой чистое вещество с минимальным содержанием

примесей. Допускается использовать растворы чистых веществ в простой матрице. При этом производитель должен продемонстрировать отсутствие матричного эффекта.

- Запрещается в качестве источника интерферентов использовать готовые лекарственные формы сложного состава, т.к. в случае выявления интерференции невозможно будет отделить влияние интерферента от влияния балластных веществ. Например, крем от геморроя, назальные спреи и леденцы от кашля и т.п.
- Идеальными источниками экзогенных интерферентов являются субстанции лекарственных препаратов. Однако и более грубые варианты также могут быть использованы. Вполне приемлемым источником экзогенных интерферентов являются растворы лекарственных препаратов, представляющие собой растворы действующего вещества в простой матрице, например, воде, спирте, ДМСО, физиологическом растворе, или лиофильно высушенные. При этом производитель должен продемонстрировать отсутствие матричного эффекта.
- В качестве источника эндогенных интерферентов могут быть использованы суррогатные образцы, полученные либо непосредственно от пациентов (пулированные образцы), либо искусственно приготовленные из пулированных образцов пациентов с добавлением в них соответствующих веществ. При этом конечная концентрация интерферента должна быть подтверждена.
- При тестировании интерферентов допускается использовать смеси интерферентов при условии, что производителем будет доказана эквивалентность смеси по отношению к раствору каждого интерферента в отдельности, т.е. влияние интерферентов независимо и нет эффектов синергии.
- При изготовлении базовых растворов интерферентов на основе суррогатных образцов степень разбавления последних не должна превышать 5–10%.
- Концентрации базовых растворов интерферентов должны быть в 10–20 раз больше конечных концентраций интерферентов в суррогатных образцах для того, чтобы обеспечить их минимальное разбавление.

		Референтная методика Изделие сравнения Клиническое состояние		
		Позитивный результат	Негативный результат	
Испытуемое изделие	Позитивный результат	TP	FP	Положительная предсказательная ценность PPV
	Негативный результат	FN	TN	Отрицательная предсказательная ценность NPV
		Чувствительность TPR	Специфичность TNR	

Рисунок 7 – Таблица сопряженности для расчета диагностических характеристик
Figure 7 – Contingency table for calculating diagnostic characteristics

Формула	Определение
$TPR = \frac{TP}{TP + FN}$	Диагностическая чувствительность (true positive rate)
$TNR = \frac{TN}{FP + TN}$	диагностическая специфичность (true negative rate)
$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$	Предсказательное значение положительных результатов исследования (positive predictive value)
$NPV = \frac{TN}{FN + TN}$	Предсказательное значение отрицательных результатов исследования (negative predictive value)
$PLR = \frac{TPR}{FPR}$	Отношение правдоподобия положительного результата (positive likelihood ratio)
$NLR = \frac{FNR}{TNR}$	Отношение правдоподобия отрицательного результата (negative likelihood ratio)

Рисунок 8 – Названия диагностических функциональных характеристик и расчетные формулы
Figure 8 – Diagnostic performance characteristics and their calculation formulas

- Методика и критерии приемлемости результатов тестирования интерферентов должны быть установлены производителем.
- При оценке соответствия интерференции должны использоваться разработанные и установленные производителем пределы интерференции.
- При оценке соответствия должны использоваться лишь пороговые концентрации интерферентов в точках принятия медицинских решений или при низких, средних и высоких концентрациях измеряемой величины в диапазоне измерения аналитической системы.
- Оценка соответствия интерференции состоит в демонстрации того, что измеренное среднее значение измеряемой величины, полученное в серии из 10 повторностей, после добавления интерферента не выходит за установленные границы предела интерференции либо относительная погрешность среднего не превышает 10%.

Диагностические функциональные характеристики

На рисунке 7 представлена таблица сопряженности, из которой рассчитываются необходимые диагностические ФХ.

На рисунке 8 представлены названия диагностических ФХ и расчетные формулы.

Неопределенность измерения

Это, пожалуй, наиболее туманная и трудная для восприятия функциональная характеристика. Несмотря на то что неопределенность

измерения давно и хорошо известна и изучена, осознание необходимости ее использования в отношении МИ ИВД появилось совсем недавно с вступлением в силу стандарта ГОСТ Р ИСО 17511-2022 [18].

Международный словарь VIM по метрологии [11] определяет неопределенность измерений (НИ) следующим образом.

Неопределенность измерений (неопределенность), *англ. measurement uncertainty, uncertainty of measurement, uncertainty:* неотрицательный параметр, характеризующий рассеяние значений величины, приписываемых измеряемой величине на основании используемой информации.

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Неопределенность измерений включает составляющие, обусловленные систематическими эффектами, в том числе составляющие, связанные с поправками и приписанными значениями эталонов, а также дефиниционную неопределенность. Иногда поправки на оцененные систематические эффекты не вводят, а вместо этого последние рассматривают как составляющие неопределенности измерений.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Параметром может быть, например, стандартное отклонение, называемое стандартной неопределенностью измерений (или кратное ему число), или половина ширины интервала с установленной вероятностью охвата (2.26 (3.9) [11]).

НИ играет несколько ролей.

Прежде всего НИ – это функциональная характеристика, требующая подтверждения при оценке соответствия. Подтверждение осуществляется в виде соответствия установленному производителем аналитической системы критерию.

НИ – это инструмент для подтверждения других ФХ, например, диапазона измерения. Кроме того, НИ используется для демонстрации метрологической прослеживаемости значений неопределенности значений аналита в биологическом материале. Метрологическая прослеживаемость понимается как нарастающая НИ от калибраторов высшего уровня до НИ рутинных измерений измеряемой величины в КДЛ.

Заключение

В настоящей статье собраны основные функциональные характеристики МИ ИВД, даны определения всех ФХ и связанных с ними понятий, представлены варианты оценки соответствия ФХ установленным требованиям. Сделана попытка применить системный подход к аналитическим системам ИВД. Подробно рассмотрен вопрос аналитической специфичности как элемента устойчивости (робастности). Представлено описание относительно новой ФХ, а именно неопределенности измерений. Описаны подходы к оценке соответствия НИ и способы ее использования.

Представленная в статье информация будет полезна всем участникам обращения МИ ИВД, особенно экспертам регулятора.

Список источников

1. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
2. ГОСТ Р ИСО/МЭК 17000-2022 Оценка соответствия. Словарь и общие принципы.
3. Валидация аналитических методик: пер. с англ. яз. 2-го изд. под ред. Г. Р. Нежиховского. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях: пер. с англ. яз. 3-го изд. под ред. Р. Л. Кадиса. Руководства для лабораторий. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. – 312 с., ил. ISBN 978-5-91884-075-7
4. ГОСТ 34100.1-2017/ISO/IEC Guide 98-1:2009 неопределенность измерения. Часть 1. Введение в руководства по выражению неопределенности измерения.
5. ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования.
6. ГОСТ Р ИСО 18113-1-2024 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставленная изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования.
7. ГОСТ Р 51352-2013 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний.
8. РМГ 29-2013 Рекомендации по межгосударственной стандартизации. Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения.
9. ГОСТ Р ИСО 3534-1-2019 Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 1. Общие статистические термины и термины, используемые в теории вероятностей.
10. ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019 Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 2. Прикладная статистика.
11. Международный словарь по метрологии: основные и общие понятия и соответствующие термины: пер. с англ. и фр. / Всерос. науч.-исслед. ин-т метрологии им. Д. И. Менделеева, Белорус. гос. ин-т метрологии. Изд. 2-е, испр. — СПб.: НПО «Профессионал», 2010. — 82 с. ISBN 978-5-91259-057-3.
12. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения.
13. NCCLS. Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline. NCCLS document EP21-A ISBN 1-56238-502-X] NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.)
14. ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019 Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 2. Прикладная статистика.
15. Масленников В.В. Использование неопределенности измерений в оценке соответствия медицинских изделий для in vitro диагностики // Бюллетень АМТех. 2023. № 1. С. 5-15.
16. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.
17. ГОСТ Р ИСО 17511-2022 Изделия медицинские для диагностики in vitro. Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам, контрольным материалам правильности и образцам биологического материала человека.

References

1. ISO 9000:2015 Quality management systems –Fundamentals and vocabulary.
2. ISO/IEC 17000:2020 Conformity assessment – Vocabulary and general principles.
3. 2014, The Fitness for Purpose of Analytical Methods, EURACHEM Guide), пер с англ. 3-го изд. (2011, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, EURACHEM/CITAC Guide.
4. ISO/IEC Guide 98-1:2009, Uncertainty of measurement – Part 1: Introduction to the expression of uncertainty in measurement.
5. ISO 18113-1:2009 In vitro diagnostic medical devices. Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 1. Terms, definitions and general requirements.
6. ISO 18113-1:2022 In vitro diagnostic medical devices. Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 1. Terms, definitions, and general requirements.

7. ГОСТ Р 51352-2013 In vitro diagnostic medical devices. Test methods.
8. PMГ 29-2013 State system for ensuring the uniformity of measurements. Metrology. Basic terms and definitions.
9. ISO 3534-1:2006, Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability.
10. ISO 3534-2:2006, Statistics – Vocabulary and symbols – Part 2: Applied statistics.
11. JCGM 200:2008 International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM).
12. ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 1. General principles and definitions.
13. NCCLS. Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline. NCCLS document EP21-A [ISBN 1-56238-502-X]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.)
14. ISO 3534-2:2006 Statistics –Vocabulary and symbols. Part 2. Applied statistics.
15. Maslennikov V. V. The use of measurement uncertainty in conformity assessment of medical devices for in vitro diagnostics. *AMTECH Bulletin*. 2023;(1):5-15. (in Russ.).
16. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.
17. ISO 17511:2020, In vitro diagnostic medical devices – Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples.

Информация о статье

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения об авторе

Масленников Владимир Валерьевич – научный сотрудник, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», <https://orcid.org/0000-0003-2195-3698>

Для корреспонденции

Масленников Владимир Валерьевич
MaslennikovVV1@zdrav.mos.ru

Article info

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

Funding: the author received no financial support for the research.

Information about author

Vladimir V. Maslennikov – Researcher of Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0003-2195-3698>

Correspondence to

Vladimir V. Maslennikov
MaslennikovVV1@zdrav.mos.ru