Лабораторная служба
2019, Т. 8, № 2, с. 4–9
https://doi.org/10.17116/labs201980214

Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba
2019, vol. 8, no2, pp. 4–9
https://doi.org/10.17116/labs201980214

Популяционные референтные интервалы. Дискуссия

© А.В. МОШКИН, Л.И. САВЕЛЬЕВ

Population reference intervals. Discussion

© A.V. MOSHKIN, L.I. SAVEL'EV

Вступление

Номер посвящен проблеме популяционных референтных интервалов (РИ), дискуссии по поводу разработки и использования которых в профессиональном сообществе не затихают. Примером тому является январский номер журнала «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine», в котором опубликовано пять статей на эту тему [1].

Наш номер открывает большая редакционная статья. Она состоит из трех частей. В первых двух — отношение к проблеме двух специалистов по клинической лабораторной диагностике. Третья часть — согласованное мнение авторов о действиях, которые помогут изменить сложившиеся практики по выбору, переносу, верификации РИ и использованию их в качестве одного из инструментов постаналитической трактовки результатов лабораторных исследований.

I. Ограниченность концепции популяционных референтных интервалов

Любые исследования, цель которых определить РИ в «здоровой» популяции, вызывают у меня, прежде всего, недоверие. Далее я постараюсь сформулировать суть нескольких моих сомнений, которые приобретают особую остроту из-за того, что концепция популяционных РИ долгие годы остается краеугольным камнем фундамента лабораторной медицины. Невзирая на происхождение, им безоговорочно доверяют как клиницисты, так и специалисты лабораторной диагностики, что только усугубляет ситуацию.

Сомнение 1. Биологическая вариация

К. Фрейзер — один из последовательных сторонников концепции биологической вариации (БВ) в лабораторной медицине — блестяще описал ограниченность использования популяционных РИ в 4-й главе известной монографии [2]. Критические построения опираются на понятие «индекс индивидуальности (ИИ) аналита» — ИИ=$[CV_A^2+CV_I^2]^{½}/CV_G$ (где: CV_I и CV_G — коэффициенты внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариаций, а CV_A — долгосрочный коэффициент аналитической вариации). Чаще используют упрощенную формулу: ИИ=CV_I/CV_G. Если ИИ >1,4, то можно использовать популяционные РИ, если <0,6, то концентрация аналита очень индивидуальна и использование популяционных интервалов малоинформативно. ИИ можно увеличить снижением CV_G, т.е. выделением более узкой группы сравнения (скажем, по возрасту или полу) [2].

Но не все так просто. С ноября 2014 г. Европейская федерация лабораторной медицины (EFLM) инициировала большую ревизию данных компонентов БВ, собранных группой C. Ricos. В результате чего сторонники концепции БВ попали в сложное положение. База данных C. Ricos по-прежнему доступна на известном сайте [3], но с 2014 г. закрыта для обновлений, взамен создается новая под присмотром EFLM [4]. Большинство старых публикаций не прошло новые критерии приемлемости результатов исследований компонентов БВ, разработанные рабочей группой EFLM, а новых данных, соответствующих этим критериям, пока не слишком много [4]. Мой оппонент во второй части редакционной статьи подробнее опишет сложившуюся ситуацию.

По «старым» данным [3], две сотни показателей, используемых в лабораторной диагностике, имеют ИИ <0,6, включая такие популярные у клиницистов тесты, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты, креатинин, АЛТ и АСТ в крови. И лишь около двух десятков аналитов имеют ИИ >1,4 (низкая индивидуальность показателя), для которых популяционные РИ можно достаточно успешно использовать в клинической практике [2]. Самые употребляемые из них — pH и лактат в крови. К концу 2014 г. сложилась парадоксальная ситуация: популяционные РИ используются повсеместно, несмотря на то, что число показателей, для которых такое использование оправдано с позиции концепции БВ, невелико.

Как повлияли новые «стандартизованные» данные о компонентах БВ на ИИ? В **таблице** я отобрал из «но-

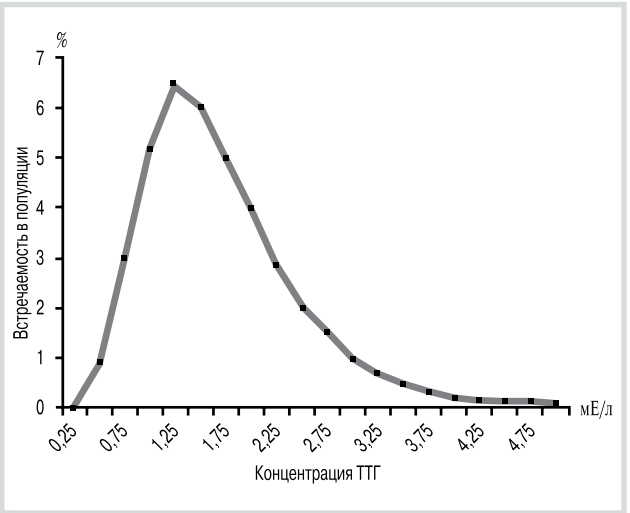
Сравнение ИИ

Аналит	«Новые» данные [4]			«Старые» данные [3]		
	CV_I	CV_G	ИИ	ИИ	CV_I	CV_G
АЛТ	10,1	28,2	0,36			
	9,3	28,0	0,33			
	9,6	25,2	0,38	0,47	19,4	41,6
Амилаза	7,1	31,4	0,23			
	6,3	30,0	0,21			
	6,8	30,4	0,22	0,31	8,7	28,3
АСТ	10,3	14,7	0,70			
	8,9	22,4	0,40			
	9,5	20,3	0,47	0,53	12,3	23,1
Тропонин Т	2,6	79,0	0,03			
	7,9	83,0	0,10	0,34	30,5	90,0
Креатинкиназа	15,7	30,5	0,51			
	16,0	31,5	0,51			
	14,5	37,9	0,38	0,57	22,8	40,0
Гамма-ГТ	8,3	41,7	0,20			
	8,3	34,2	0,24			
	8,9	45,1	0,20	0,32	13,4	42,2
HbA1c	1,2	5,7	0,21	0,33	1,9	5,7
Липаза	6,4	22,2	0,29			
	8,9	23,9	0,37	1,01	32,2	31,8
Амилаза (панкреатическая)	5,9	23,3	0,25			
	6,3	24,9	0,25	0,39	11,7	29,9
ПСА	6,8	42,0	0,16	0,25	18,1	72,4

вой» базы данных 10 аналитов, исследования БВ которых имели высший уровень доказательности [4]. Ответ однозначен — ИИ для этих аналитов не изменился (исключая липазу). Таким образом, сомнение обоснованности широты применения концепции РИ остается.

Сомнение 2. Распределение результатов в условно здоровой популяции

Сравнительно недавно мы обсуждали объективность использования значения 4,0 мЕ/л в качестве верхнего предела РИ для ТТГ [5]. Кроме ТТГ, многие показатели (например, ферритин, креатинин, гамма-ГТ), которые активно используются в диагностике и скрининге заболеваний, имеют те же особенности распределения значений в «здоровой» популяции **(см. рисунок)**. Подобные распределения по форме далеки от «нормального или Гауссова распределения». Они имеют своеобразные «хвосты» распределения или зоны «высокой (или низкой) нормы» [5], отсюда мы получаем весьма неоднозначные референтные пределы. Если мы попытаемся отсечь «хвосты» распределения в условно здоровой популяции, то у нас есть, строго говоря, два подхода. Один подход формальный — нормализация распределения или статистические спекуляции с отсечением данных — на небольших выборках (скажем, в 120 наблюдений) меня категорически не устраивает. Другой подход подразумевает тщательное изучение членов «здоровой» популяции, включая, помимо предусмотренной стандартом CLSI C28-P3 анкеты [6], осмотр специалистами (эндокринолог, кардиолог, нефролог и т.д.) и дополнительные инструментальные исследования, что делает «здоровую» популяцию в буквальном смысле «золотой». Складывается впечатление, что для подобных аналитов концепция популяционных РИ исчерпала свои возможности и есть необходимость в привлечении иных подходов постаналитической интерпретации результатов. Данные популяционных исследований оставляют много



Распределение концентрации ТТГ у практически здоровых испытуемых [5].

вопросов, а формальный статистический подход к нормализации распределения только скрывает их.

Сомнение 3. Клинически значимое смещение

РИ используют, прежде всего, для скрининга и диагностики заболеваний, показывая, что результат лабораторного исследования пациента покинул «здоровую» популяцию и перекочевал в популяцию «больных» персон [7]. В проектах по разработке РИ (будь то отдельная лаборатория или, что, несомненно, лучше, группа лабораторий) важная составляющая — стремление так откалибровать все участвующие в исследовании аналитические системы, чтобы смещение во время исследования было близким к «нулю» относительно референтного метода. Но в реальной практике лаборатории имеют самые разнообразные по знаку и величине смещения (иными словами, занижают или завышают результаты исследований), а специалисты по лабораторной диагностике зачастую не умеют оценить и тем более скорректировать это самое смещение. Какова в таком случае цена обнаружения выхода единичного результата пациента за РИ, установленные в идеальных по смещению (и не только по смещению) условиях? Без коррекции клинически значимого смещения рискованно пользоваться РИ, установленными практически при нулевом смещении [7].

Сомнение 4. Источники референтных интервалов

Ответственность за выбор РИ лежит на специалистах клинической лабораторной диагностики. Подразумевается строгое документирование установления и верификации РИ. Когда лаборатория изменяет аналитические или преаналитические процедуры, она должна подтвердить или пересмотреть РИ [8].

Выбор РИ для каждого аналита — очень серьезная проблема: неадекватно выбранные пределы сравнения могут свести «на нет» все предыдущие усилия по производству верных результатов. К сожалению, зачастую у специалистов клинической лабораторной диагностики нет ясного понимания, как устанавливать, подтверждать или разрабатывать РИ. В этом номере публикуется небольшой обзор последних рекомендаций и практик по разработке РИ [9].

В большинстве стран основным и лучшим источником для РИ эксперты признают данные серьезных популяционных исследований. Есть подозрение, что у нас основной источник РИ — инструкция производителя реагентов. Во всяком случае, опрос 2010 г. [10] показал, что сведения о РИ в 90% лабораторий получены из инструкций к набору реагентов; в 7% — из источников литературы и 3% лабораторий для части показателей устанавливают РИ самостоятельно. Я негативно отношусь к РИ, предлагаемым производителем аналитической системы, хотя этот источник имеет место быть и даже по-прежнему популярен в некоторых странах.

Производители аналитических систем и наборов реагентов редко дают достаточную информацию об исследованиях на предмет установления РИ, включая информацию о референтной популяции, принципах ее формирования, использованном статистическом аппарате. Во всяком случае, сообщения, что референтную группу составили столько-то здоровых взрослых мужчин или женщин, явно недостаточно. Надо признать, что крайне мало лабораторий и производителей аналитических систем проводят полноценные исследования по разработке РИ в соответствии с рекомендациями [4]. Мое мнение — разрабатывать РИ в условиях конкретной лаборатории следует только в крайних случаях (например, редкий аналит, собственная методика). Ибо это и сложно, и дорого, и ответственно. Жаль, что наше лабораторное сообщество не проводит регулярных, а главное, правильно организованных опросов на предмет источников РИ, используемых в наших медицинских организациях.

Вопрос, над которым я давно размышляю, — можем ли мы применять концепцию БВ и концепцию популяционных РИ к аналитам, которые по сути своей относятся к маркерам различных повреждений органов и тканей (такие как тропонины, онкомаркеры, ферменты)? Может быть, для них разумно применять понятие «пороговое значение» и только?

А.В. Мошкин

II. Популяционные референтные интервалы — равноправный компонент среди инструментов постаналитической интепретации

Основополагающий лозунг активной дискуссии о будущем лабораторной медицины — лаборатории должны перейти от производства данных к производству информации. В этом контексте понятен интерес к инструментам постаналитической интерпретации результатов, переосмыслению возможностей клинической трактовки результатов лабораторных исследований относительно РИ, порогов принятия решений, отличий результатов в динамике, критических значений. Наконец, и в нашем профессиональном сообществе начато критическое обсуждение этих проблем.

Концепция РИ неплохо теоретически разработана [6]. В повседневной практике врача сравнение с РИ — первый и абсолютно необходимый элемент оценки результата лабораторного теста. Понятны и естественные ограничения такого подхода: возможность использования только для определенной популяции, зависимость от аналитического метода и способа расчета. Преодоление нижнего или верх-

него предела РИ не равно «диагноз» или «патология», но и небезразлично для оценки состояния здоровья человека. Это как минимум сигнал для врача подумать о необходимости дополнительных исследований или динамическом наблюдении, повод реализовать подход рефлекс-тестирования, позволяющий уточнить диагностическую значимость выявленного отклонения результата за пределы РИ. Существенным является и ограничение использования РИ для диагностики в случае низкого ИИ [2]. Но тем более клинически значимым становится факт выхода значений аналита с низким ИИ за пределы РИ. В некоторых случаях, причем очень серьезных, пределы РИ для таких аналитов становятся пороговыми диагностическими значениями. Показателен пример с тропонином. ИИ для тропонина значительно ниже 0,6. По данным различных исследований, он находится в диапазоне от 0,03 до 0,34 [3, 4]. Диагностическим же критерием инфаркта миокарда является как раз превышение верхнего предела РИ (за верхний предел РИ тропонина принято значение 99-го перцентиля) [11]. Профессиональная позиция специалистов лабораторной медицины должна состоять, с одной стороны, в правильном выборе и последующей верификации РИ, а с другой — в разъяснении нашим коллегам, лечащим врачам, принципов установления РИ и вытекающих из этого ограничений клинического применения. Некорректное, некритичное использование РИ в клинической практике — не «вина» концепции РИ. Это следствие непонимания основ теории и практики установления РИ. Значительная доля ответственности за это лежит на специалистах лабораторий. В отличие от порогов принятия решений разработка теории РИ и установление РИ — прерогатива специалистов лабораторной медицины.

Чем нам предлагают заменить (заменить, а не дополнить!) РИ в диагностическом процессе? Пороговыми значениями (уровнями принятия решения) и критическими отличиями результатов в динамике (RCV). Нет особой необходимости говорить о том, насколько привлекательны эти инструменты для клинического применения. Остановлюсь на некоторых проблемах.

Согласованного стандарта о принципах установления пороговых значений нет в отличие от РИ. Конечно, имеются рекомендации по конкретным аналитам в определенных клинических ситуациях. Реализация же этих рекомендаций зачастую проблематична. Недавно были опубликованы результаты опросов лабораторий о применении диагностических порогов для диагностики инфаркта миокарда [12]. Например, среди лабораторий, измеряющих тропонин I на анализаторах Abbott Architect, уровни принятия решения варьировали от 0,012 до 0,50 нг/мл, т.е. отличались более чем в 20 раз. Но есть и другая ситуация. Порог решения для BNP в качестве критерия исключения сердечной недостаточности как причины одышки вне зависимости от используемой аналитической системы — 100 нг/л [13]. Однако отличия в результатах между некоторыми методами доходят до 2,7 раза [14]. При клинической интерпретации таких измерений согласованность отрицательных результатов составила около 72%, а общая согласованность (между отрицательными и положительными, более 500 нг/л, результатами) — всего 62%. Это типичные проблемы применения нестандартизованных методов как для установления РИ, так и для порогов принятия решения. Причем следует обратить внимание на существующую дистанцию между теоретической предпосылкой и практической реализацией стандартизации метода. Примером тому являются вышедшие рекомендации по применению единого порогового значения для АЛТ, не учитывающие того, что на практике далеко не всегда лаборатории используют метод, действительно стандартизованный к референтной процедуре измерения в части добавки пиридоксаль-5-фосфата в реагентную смесь, что сопровождается увеличением межлабораторной вариации [15].

Алгоритм переноса пороговых значений с одной аналитической системы на другую по типу переноса РИ не указан и по сути требует не только описания математической коррекции, но и верификации клинических исходов, что непросто. Поэтому некоторые пороги принятия решения в прямом смысле опираются на РИ — они описываются кратно превышению пределов РИ [16, 17].

Крайне привлекательна концепция RCV, имеющая под собой хорошую теоретическую базу, простой способ расчета с использованием доступных показателей — коэффициентов аналитической и индивидуальной БВ. История развития такого подхода к оценке результатов измерений в динамике насчитывает более 30 лет. Почему же мы не используем RCV в практике? Почему, наконец, клиницисты не требуют от нас реализации этой концепции? Для этого есть две очень важные причины. Первая — проблемы с достоверностью имеющейся информации о БВ аналитов, констатированные на миланской конференции EFLM в ноябре 2014 г. Под эгидой EFLM был запущен проект по изучению БВ — EuBIVAS (The European Biological Variation Study). Рабочая группа описала жесткие требования к исследованиям компонентов БВ и перечень обязательных параметров (чек-лист), которые должны быть представлены в публикациях [18]. Каковы же первые итоги установления БВ по новым требованиям? Сегодня на сайте [4] представлены данные для 105 аналитов. Только для 45 показателей (для одного аналита может быть несколько показателей, например концентрация тромбоцитов и тромбокрит, распределение тромбоцитов по объему) данные получены с соблюдением всех требований EuBIVAS. Частота взятия крови и общее время наблюдения в большинстве исследований не отражают реальные схемы наблюдения за пациентами

в клинике. Плохо исследована зависимость БВ от наличия заболевания, стадии заболевания, концентрации аналита. Особенно это касается острых ситуаций. Имеющиеся данные свидетельствуют, что такие зависимости есть [4, 19—22]. Совершенно недостаточно сведений о БВ у детей.

Такой краткий анализ подводит нас ко второй важной причине неиспользования концепции RCV. Теоретические выкладки относительно RCV не будут востребованы практической медициной, пока не будут проверены в конкретных клинических ситуациях. Необходимо перейти от разговоров о статистически значимых отличиях в результатах к клинически значимым. Это невозможно без проведения клинических исследований. Многие ли из нас хотя бы попытались в своих клиниках начать разговор об RCV с лечащими врачами и опробовать эту заманчивую концепцию в реальных условиях? Многие ли из наших зарубежных коллег проделали этот путь? Следует отметить, что имеются примеры расчета компонентов БВ и RCV по базам данных госпитальных информационных систем [22, 23]. Такой подход может значительно упростить и ускорить процесс получения БВ и RCV, отражающих клиническое состояние человека.

Мое мнение относительно использования различных инструментов интерпретации результатов лабораторных исследований: ситуация близка к таковой в описании спецификации аналитического качества — надо отказаться от представления этих инструментов как иерархии. Каждый из подходов занимает свое место в оценке состояния здоровья человека с точки зрения как этапа — скрининг, диагностика, мониторинг, так и научной обоснованности и практики использования определенного теста в конкретной клинической ситуации.

Л.И. Савельев

III. Что делать в нынешней ситуации?

Нам предстоит разработать и внедрить национальный стандарт по установлению и верификации РИ на основе международного стандарта CLSI C28-P3 [6]. А пока дело делается:

1. Вне зависимости от подходов к установлению РИ проинформировать лечащих врачей, с которыми работает ваша лаборатория, об источниках РИ и ограничениях их клинического применения.

2. Сделать документированный профессиональный выбор РИ для всех аналитических систем, которыми пользуется ваша лаборатория.

3. Периодически верифицировать РИ, установленные в вашей медицинской организации (МО). Каждая лаборатория должна проводить проверку приемлемости выбранных РИ согласно алгоритму CLSI C28-P3 [6, 24].

4. Оправданный подход — опираясь на серьезное популяционное исследование по установлению РИ для рутинных показателей, выполненное на некоторой аналитической системе одного производителя, перенести на используемую вами аналитическую систему. Переводная статья в этом номере описывает алгоритм и условия переноса РИ с одной на другую аналитическую систему [24].

5. При наличии хорошей информационной инфраструктуры в вашей МО (как минимум адекватная ЛИС, интегрированная с МИС) принять решение о возможности применения непрямого метода установления РИ.

6. В публикациях и докладах всячески снижать явно завышенную позицию РИ в глазах клиницистов и специалистов по лабораторной диагностике как единственного инструмента постаналитической трактовки лабораторных исследований, в том числе внедряя в клиническую практику пороговые значения и концепцию БВ, в частности RCV.

7. Начать диалог с клиницистами о концепции БВ; обсудить возможности применения RCV; совместно выбрать тесты и провести пробное исследование в вашей МО. При наличии хорошей информационной инфраструктуры, кооперации с клиницистами и статистиками попытаться реализовать непрямой подход к расчету компонентов БВ и соответственно RCV по алгоритмам [16, 17].

8. Стоит прислушаться к мнению экспертов и везде, где это возможно, заменить РИ на порог принятия решения, как это сделано, например, для холестерина, HbA1c, ПСА. Полезно проанализировать клинические рекомендации, используемые в вашей МО, и оценить возможное влияние аналитических характеристик качества измерения в вашей лаборатории на корректное применение пороговых значений.

9. Современное развитие информационных технологий дает возможность формировать группы гигантских данных (BigData), что позволяет дополнить, а в некоторых случаях и вовсе заменить при установлении РИ постановку классического эксперимента с ретроспективным анализом данных. В частности, при наличии достаточного количества данных о пациентах в рамках одной МО возможен отбор референтной группы в соответствии с заранее обозначенными клиническими критериями исключения пациентов из общей выборки и последующим определением РИ. В дополнение преимуществ такого подхода — в одной МО соблюдается единообразие преаналитического и аналитического этапов.

10. Коллегам, прошедшим хотя бы часть обозначенного выше, — поделиться опытом на страницах журнала «Лабораторная служба».

А.В. Мошкин
Л.И. Савельев

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Den Elzen WPJ, Brouwer N, Thelen MH, Le Cessie SL, Haagen I-A, Cobbaert CM. NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a «big data» approach. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(1):42-56. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0462
2. Фрейзер К.Г. *Биологическая вариация: от теории к практике.* Пер. с англ. М.: Медиздат; 2010. Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice.* AACC Press; 2001.
3. Accessed March 24, 2019.https://www.westgard.com/biodatabase1.htm
4. Accessed March 24, 2019. https://biologicalvariation.eu/bv_specifications/measurand
5. Теряева Н.Б., Мошкин А.В. Граница референтного диапазона ТТГ: многолетняя дискуссия и возможности современной постаналитики (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(11):748-752 Teryaeva NB, Moshkin AV. The upper limit of the reference range for TSH: many years of debate and up to date post-analitical solutions. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(11):748-752
6. C28-P3: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; proposed guideline — 3rd edition, CLSI, 940 West Vallery Road, Suite 1400, Wayne, Pensylvania, USA, 2008.
7. Теодорссон Э., Магнуссон Б., Леито И. Смещение в клинической химии. *Лабораторная служба*. 2018;7(3):41-58. https://doi:10.17116/labs2018703141 Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. *Bioanalysis*. 2014;6(21):2855-2875. https://doi.org/10.4155/bio.14.249
8. ГОСТ Р ИСО 15189 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности», 2015. Ссылка активна на 31.01.18.

   State standard GOST R ISO 15189 «Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence», 2015. Accessed 31.01.18. (In Russ.). https://docs.cntd.ru/document/1200119946
9. Евгина С.А. Современная теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):-.

   Evgina SA. Current theory and practice of reference intervals. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):-.
10. Каринова И.Н. Методы определения общей альфа-амилазы и лактатдегидрогеназы крови в клинико-диагностических лабораториях России (по данным МСИ «ФСВОК»). *Вестник ФСВОК*. 2016;18-24.
11. Thygesen K, et al. The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Defi nition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Defi nition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038
12. Akshay Bagai, Karen P. Alexander, Jeffrey S. Berger, et al. Use of Troponin Assay 99 th Percentile as the Decision Level for Myocardial Infarction Diagnosis. *Am Heart J*. 2017;190:135-139. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.016
13. Thygesen K, Mair J, Mueller Ch, Huber K, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 2012;33:2001-2006. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq509
14. Franzini M, Masotti S, Prontera C, Ripoli A, Passino C, Giovannini S, Zucchelli G, Clerico A. Systematic differences between BNP immunoassays: comparison of methods using standard protocols and quality control materials. *Clin Chim Acta*. 2013;424:287-291. https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.001
15. Goossens K, Van Uytfanghe K, Thienpont LM. Trueness and comparability assessment of widely used assays for 5 common enzymes and 3 electrolytes. *Clinica Chimica Acta*. 2015;442:44-45. https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.009
16. Agrawa S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2016;92:223-234. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133715
17. von Eyben FE. Laboratory markers and germ cell tumors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40:377-427. https://doi.org/10.1080/10408360390247814
18. Aarsand AK, Roraas Th, Bartlett WA, Coşkun A, Carobene A, Fernandez-Calle P, Jonker N, Dнaz-Garzyn J, Braga F, Sandberg S. Harmonization initiatives in the generation, reporting and application of biological variation data. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1629-1636. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0058
19. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and Long-Term Biological Variation in Cardiac Troponin I Measured with a High-Sensitivity Assay: Implications for Clinical Practice. *Clin Chem*. 2009;55(1):52-58. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.107391
20. Hilderink JM, van der Linden N, Kimenai DM, Litjens EJR, Klinkenberg LJJ, Aref BM, Aziz F, Kooman JP, Rennenberg RJMW, Bekers O, Koopmans RP, Meex SJR. Biological Variation of Creatinine, Cystatin C, and eGFR over 24 Hours. *Clin Chem*. 2018;64:5:851-860. https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.282517
21. Carter JL, Parker CT, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Farmer CK, Lamb EJ. Biological Variation of Plasma and Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Chem*. 2016;62(6):876-883. https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.250993
22. Kavano R., Ichiara K., Wadt T. Derivation of level-specific reference change values (RCV) from a health screening database and optimization of their thresholds based on clinical utility. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(9):1517-1529. https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1004
23. Loh TP, Ranieri E, Metz MP. Derivation of pediatric within-individual biological variation by indirect sampling method: an LMS approach. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:657-663. https://doi.org/10.1309/AJCPHZLQAEYH94HI
24. Араужо П.А.Т., Томас Д., Садегие Т., Бевилаква В., Чан М.К., Чен Ю., Ренделл Э., Адели К. Перенос педиатрических референтных интервалов базы данных CALIPER в соответствии с протоколом CLSI на биохимические анализаторы Beckman Coulter DxC. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):45-61. Araújo PAT, Thomas D, Sadeghieh T, Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Randell E, Adeli K. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals to Beckman Coulter DxC biochemical assays. https://doi.org/10.1016/j.clinbioche.2015.06.002

Приобрести журнал «Лабораторная служба» можно

- на сайте издательства «Медиасфера» www.mediasphera.ru в печатном или электронном виде;
- на центральных и региональных конференциях с участием Федерации лабораторной медицины;
- по подписке в агентстве «Роспечать» www.rosp.ru: