Лабораторная служба
2019, Т. 8, № 2, с. 45–61
https://doi.org/10.17116/labs2019802145

Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba
2019, vol. 8, no2, pp. 45–61
https://doi.org/10.17116/labs2019802145

CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals to Beckman Coulter DxC biochemical assays
Petra A.T. Araújo, Dylan Thomas, Tara Sadeghieh, Victoria Bevilacqua, Man Khun Chan, Yunqi Chen, Edward Randell, Khosrow Adeli
Clin Biochem. 2015; https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.002

Опубликована: Elsevier Inc. Все права защищены
0009-9120/© 2015 Канадское общество клинической химии
Электронный адрес журнала: www.elsevier.com/locate/clinbiochem

Получена: 14.04.15
Редакция: 30.05.15
Принята в печать: 01.06.15
Перевод: Т.К. Прутковой под ред. А.В. Мошкина

Перенос педиатрических референтных интервалов базы данных CALIPER в соответствии с протоколом CLSI на биохимические анализаторы Beckman Coulter DxC

© П.А.Т. АРАУЖО[1], Д. ТОМАС[1], Т. САДЕГИЕ[1], В. БЕВИЛАКВА[1], М.К. ЧАН[1], Ю. ЧЕН[1], Э. РЕНДЕЛЛ[2, 3], К. АДЕЛИ[1]

[1]Программа CALIPER, педиатрическая лабораторная медицина, Детский госпиталь, Торонто, Канада; [2]Отдел лабораторной медицины и патобиологии, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада; [3]Eastern Health, St. John's, NL, Канада

РЕЗЮМЕ

Введение. В ходе реализации программы CALIPER была сформирована обширная база данных педиатрических референтных интервалов (РИ), стратифицированных по возрасту и полу, для более чем 80 биохимических тестов, в большинстве своем выполняемых на аналитических системах Abbott Architect. Чтобы сделать возможным более широкое применение данных базы CALIPER в соответствии с протоколами CLSI C28-A3 и EP9-A3 был выполнен перенос РИ 36 методик на аналитические системы Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800.

Методы. Сравнивали результаты исследований 200 образцов сыворотки крови детей по 36 биохимическим методикам на анализаторах Abbott Architect ci8200 и Beckman Coulter DxC800. Анализ корреляции данных между двумя системами по каждому аналиту проводили с помощью R^2. Статистические критерии оценки переноса РИ включали в себя a) регрессионный анализ с целью получения линии наилучшего соответствия; b) анализ нормированных остатков; c) анализ по методу Bland—Altman; d) анализ диаграммы «квантиль—квантиль». Перенесенные РИ далее были верифицированы для системы Beckman Coulter результатами исследования образцов сыворотки 100 здоровых детей из биобанка CALIPER.

Результаты. РИ для большинства аналитов были перенесены на систему Beckman Coulter (31 из 36 рассмотренных), а рассчитанные заново РИ верифицированы с помощью анализа образцов из биобанка (референсная группа проб) CALIPER (28 из 31). При этом 18 показателей продемонстрировали весьма высокую степень корреляции ($R^2 \geq 0,95$), а 13 — высокую ($0,77 \leq R^2 \leq 0,94$).

Заключение. Настоящее исследование позволило успешно перенести большое количество РИ биохимических показателей базы данных CALIPER на Beckman Coulter DxC800. Такой перенос может способствовать более широкому использованию РИ CALIPER в педиатрических медицинских центрах, работающих с аналитическими системами DxC.

Ключевые слова: *референтные интервалы, педиатрия, CLSI, перенос, CALIPER, биохимические показатели, дети, подростки.*

Введение

Референтные интервалы (РИ) представляют собой диапазоны концентраций аналитов, установленные для здоровой популяции, и используются в интерпретации результатов исследований и диагностике. Адекватные РИ должны соответствовать определенной (целевой) популяции, а также учитывать показатели, которые могут оказать существенное влияние на содержание различных аналитов: возраст, пол, этническую принадлеж-

Автор, ответственный за переписку: Корсроу Адели — Детский Госпиталь, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, M5G 1X8 Канада; e-mail: khosrow.adeli@sickkids.ca; https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.002

Corresponding author: Khosrow Adeli — Clinical Biochemistry, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5G 1X8 Canade; e-mail: khosrow.adeli@sickkids.ca; https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.002

ность [1]. Важно, чтобы указанные переменные учитывались при установке РИ, а сами РИ были корректно разделены по соответствующим группам. Таким образом, задача по определению РИ может быть непростой [2]. И тем более сложно установить РИ для педиатрической популяции, так как в детском и подростковом возрасте происходят физиологические изменения, включающие, в частности, гормональные колебания и сдвиги, которые могут приводить к изменениям уровней различных аналитов в зависимости как от возраста, так и от пола [3]. Для проведения надлежащего статистического анализа в каждых возрастной и гендерной группах должно быть достаточно здоровых участников, в связи с чем именно в педиатрических исследованиях их часто требуется больше. Кроме того, включение в исследование здоровых детей и подростков требует соблюдения определенных этических норм и согласия родителей. В итоге для определения РИ в группе здоровых детей необходимы большие финансовые и временные затраты, что приводит к малому количеству качественных исследований в данной области и распространению неадекватных педиатрических РИ для многих аналитов [4].

Программа CALIPER (канадская лабораторная инициатива по педиатрическим РИ — http://www.caliperdatabase.com/cdb/) — это система взаимодействия педиатрических центров по всей Канаде, задача которой заключается в устранении существующих пробелов в педиатрических РИ. На сегодняшний день CALIPER сформирована обширная база данных педиатрических возрастных и гендерных РИ для более чем 80 биохимических показателей, которая используется в разных странах [5—7]. Однако многие РИ CALIPER были установлены для аналитической системы Abbott Architect и, таким образом, в значительной степени применимы только в лабораториях, ее использующих. Основная цель текущего проекта CALIPER — создание новой базы данных РИ, применимой также и к другим аналитическим системам, чтобы сделать ее полезной для максимального количества лабораторий, педиатров и в конечном счете детей. Тем не менее из-за сложности и высокой стоимости проекта CALIPER не может выполнить полные исследования по установке РИ всех лабораторных показателей для каждой из основных аналитических систем. В такой ситуации надежной и удобной альтернативой является перенос РИ между разными системами. В руководствах Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) подчеркивается целесообразность переноса РИ, установленных в одной лаборатории («донор»), на другие лаборатории («реципиенты») [8]. Согласно данным CLSI, перенос существенно снижает затраты и количество проблем, связанных с выполнением полного исследования. Это становится возможным, так как первый этап переноса — сравнение характеристик двух систем — не требует исследований образцов здоровых добровольцев и лаборатории могут использовать сыворотки педиатрических пациентов, получить которые значительно легче. Второй этап — верификация перенесенных РИ — включает анализ выборки здоровых участников исследования, но для него может быть достаточно всего 20 образцов из референтной группы [8].

В проведенных ранее исследованиях метод переноса использовался при установке педиатрических РИ для системы RxL Dade Behring Dimension [9] и демонстрации того, что РИ иммунохимических показателей на Siemens ACS Centaur эквивалентны таковым для Siemens ACS:180 [10]. В ходе реализации программы CALIPER также были завершены несколько исследований, в которых РИ 28 основных биохимических аналитов были перенесены с Abbott Architect на платформы Siemens Vista 1500, 16 — на Beckman Coulter DxC800, 21 — на Ortho Vitros 5600 и 19 — на Roche Cobas 6000 [11].

В настоящем исследовании педиатрические РИ (возрастные рамки: от рождения до 18 лет) для 31 биохимического показателя были перенесены с аналитической системы Abbott Architect на Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800. Оценка переноса выполнена в соответствии с установленными статистическими критериями. Важно отметить, что сравнение Abbott и Beckman Coulter в данном случае не предполагает оценки точности самих методик, а различия в значительной степени связаны с разницей калибровок или конкретных реагентов, используемых на двух аналитических системах.

Методы

Подходы к выполнению переноса РИ

Для того, чтобы считать перенос РИ выполненным, взаимосвязь результатов измерений, полученных на обеих аналитических системах, должна соответствовать ряду статистических критериев. Оценка переноса РИ основана на рекомендациях CLSI C28-A3 [8] и EP9-A3 [12], а статистический протокол описан в предыдущем исследовании CALIPER **(рис. 1)** [11]. Настоящая работа, а также получение образцов крови у здоровых детей и подростков были одобрены Наблюдательным советом Детского госпиталя Торонто (IRB). Все измерения на DxC800 проводили вслепую в лабораториях Beckman Coulter, Inc., Бреа, США.

Оценка корреляции и другие статистические допущения

Исследовано 200 образцов сыворотки педиатрических пациентов детского госпиталя (Онтарио, Канада) по 36 показателям на анализаторах Abbott Architect ci8200 и Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800. Перечень биохимических тестов включал в себя общий (TBIL) и прямой (DBIL) билирубин, кальций (CALC), диоксид углерода (CO2E), энзиматический

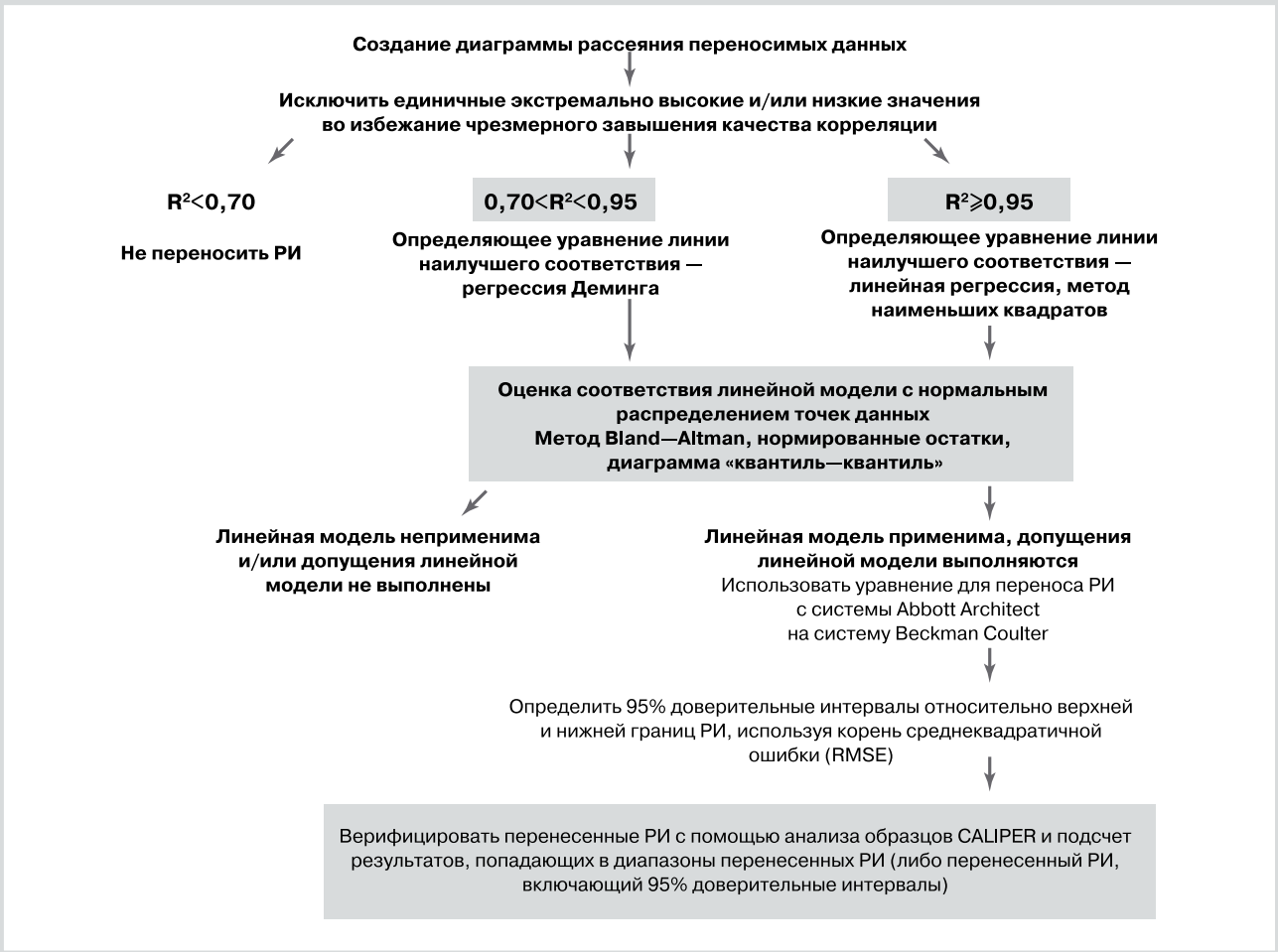

Рис. 1. **Алгоритм статистического анализа данных.**

Голубым цветом выделены статистические критерии, использованные для подтверждения переноса РИ и верификации. Адаптация M. Estey и соавт. [11].

креатинин (CR-E), железо (FE), магний (MG), фосфор (PHS, PHOSm), азот мочевины (BUN, BUNm), мочевую кислоту (URIC), щелочную фосфатазу (ALP), аланинаминотрансферазу (ALT), амилазу (AMY7), аспартатаминотрансферазу (AST), гамма-глутамилтрансферазу (GGT), лактатдегидрогеназу (LD), аполипопротеин B (ApoB), холестерин (CHOL), триглицериды (TG), холестерин ЛПВП (HDLD), альбумин (ALB, ALBm), антистрептолизин O (ASO-), компонент комплемента C3 (C3), компонент комплемента C4 (C4), высокочувствительный C-реактивный белок (CRPH), гаптоглобин (HPT), иммуноглобулин A (IgA), иммуноглобулин G (IgG), иммуноглобулин M (IgM), преальбумин (PAB), общий белок (TP, TPm) и трансферрин (TRFN).

В некоторых случаях для определения одного и того же аналита у Beckman Coulter имеются две методики, в которых используются разные реагенты или способы измерения. В такой ситуации РИ, ранее установленные на Abbott Architect [5], сравнивали с обоими методами Beckman Coulter. Это имело место для альбумина (ALB и ALBm), мочевины (BUN и BUNm), фосфора (PHS и PHOSm) и общего белка (TP и TPm).

Для оценки переноса РИ результаты измерений концентраций или активности аналита, полученные на Beckman Coulter, были нанесены на график относительно соответствующих значений Abbott Architect, а степень корреляции данных оценивали по значениям R^2, рассчитанным с использованием статистического программного обеспечения «R» [13]. Перенос РИ для показателей с R^2<0,70 считали неудовлетворительным, поскольку степень корреляции была низкой и, следовательно, перенесенные РИ нельзя считать достоверными. Для аналитов с R^2>0,70 были получены соответствующие уравнение и линия наилучшего соответствия. Для этого в случаях, когда R^2⩾0,95, использовали простую линейную регрессию с методом наименьших квадратов, тогда как регрессия Deming была методом выбора для определения уравнения в случаях 0,70⩽R^2<0,95. Следующим шагом было установить наличие смещения между системами, оценить, соответствовало ли распределение остатков нормальному и были ли они случайным об-

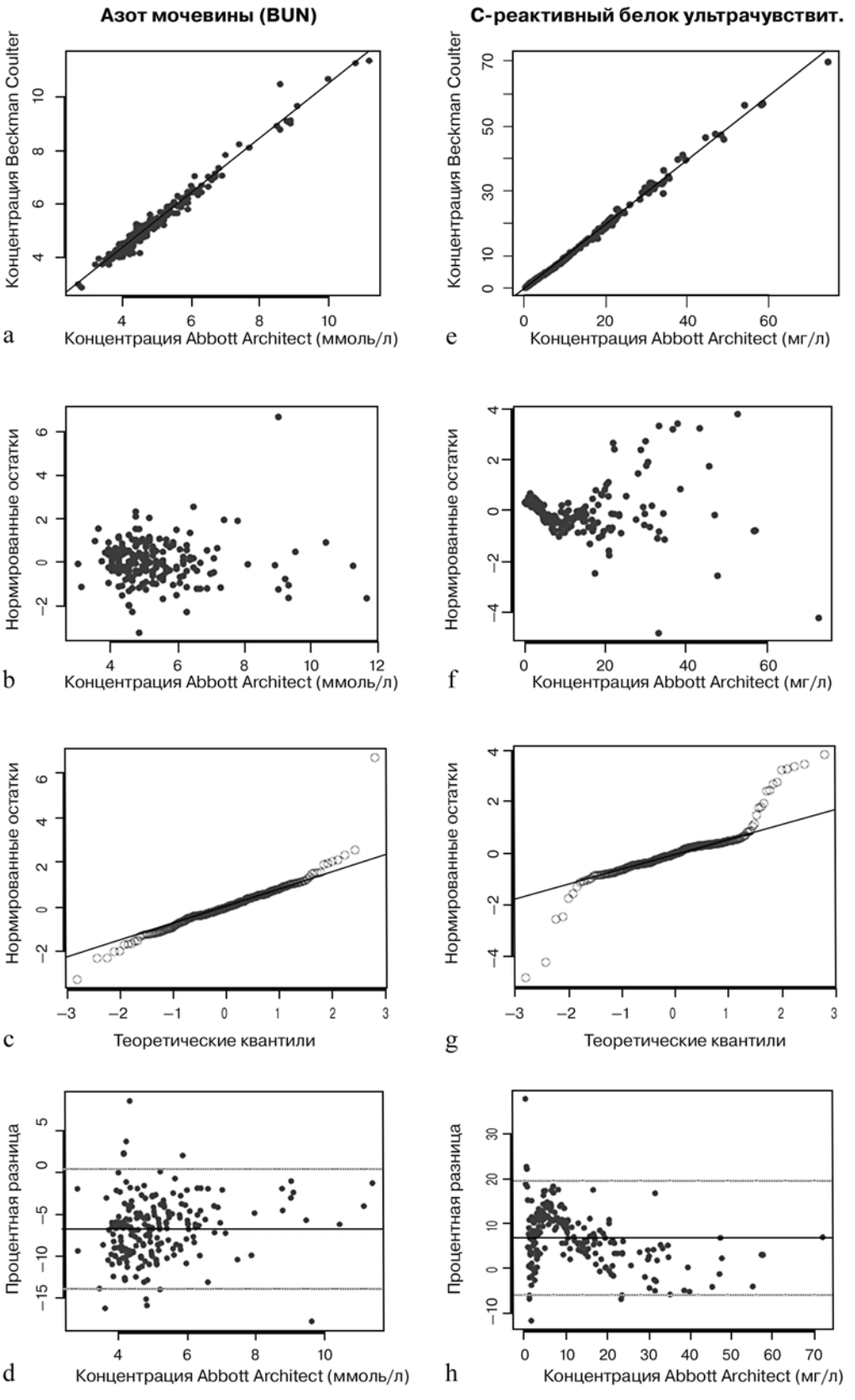

Рис. 2. **Статистические критерии для оценки выполнения переноса.**

Показательные графики распределения данных (a и e), нормированных остатков (b и f), диаграммы «квантиль—квантиль» (c и g) и Bland—Altman (d и h) — для аналитов с успешным (азот мочевины) и неуспешным (высокочувствительный С-реактивный белок) переносом РИ.

разом распределены по всем уровням измерений на Abbott Architect. Данные предположения были проанализированы визуальной оценкой трех графиков: диаграммы «квантиль—квантиль» (Q—Q), Bland—Altman и графиков остатков.

Оценку «нормальности» проводили визуально по диаграмме Q—Q: распределение считали нормальным, если реально полученное было близко к теоретическому Гауссову (т.е. точки находились на соответствующей линии или близко от нее). Случайное распределение остатков оценивали с помощью графика остатков. На данном графике результаты Abbott были нанесены на ось X, соответствующие остатки для показателей Beckman Coulter — на ось Y. В случаях выявления трендов, паттернов или кластеров перенос РИ считали неудовлетворительным.

Наконец, был проведен анализ графика Bland—Altman (графика различий). Данный способ оценки используется для сравнения двух разных методик; процентные различия между результатами Beckman Coulter и Abbott были нанесены на график относительно средних значений двух систем. Случайное распределение точек, отсутствие паттернов, кластеров или трендов являлось условием приемлемости переноса РИ, поскольку в таком случае подразумевалось отсутствие смещения между системами.

Перенос РИ для каждого из рассматриваемых аналитов считали удовлетворительным, только если все три графика были совместимы и соответствовали перечисленным выше критериям. Важно отметить, что перенос РИ аналита считали неудовлетворительным в тех случаях, когда, несмотря на степень корреляции на одном из графиков, предполагалось смещенное или ненормальное распределение остатков.

Для аналитов, которые соответствовали всем критериям, уравнения наилучшего соответствия далее использовали при расчете соответствующих РИ для Beckman Coulter с помощью замены независимой переменной в уравнении на имеющиеся РИ Abbott. Группы РИ, ранее установленные для Abbott Architect, были использованы и в настоящем исследовании [5]. Рассчитаны 95% доверительные интервалы относительно нижнего и верхнего пределов РИ с использованием в качестве степени вариабельности корня среднеквадратичной ошибки (RMSE). Границы доверительного интервала были определены как контрольный верхний или нижний пределы $\pm 1{,}96 \cdot RMSE$.

Верификация перенесенных РИ

Для верификации РИ протокол CLSI C28-A3 предполагает исследование минимум 20 образцов из референтной группы на той аналитической системе, для которой был выполнен перенос. При этом РИ считаются верифицированными, если результаты измерений по меньшей мере 18 (90%) образцов референтной группы попадают в соответствующие диапазоны [8]. В настоящей работе на системе Beckman Coulter были проанализированы и использованы для верификации РИ 100 образцов референтной группы CALIPER. Эти образцы получены CALIPER от здоровых детей определенной популяционной группы в возрасте от рождения до 18 лет с использованием методики, позволяющей включать только здоровых участников [5—7]. Образцы были отобраны из биобанка CALIPER с учетом максимального охвата по полу и возрасту. Далее была проведена оценка попадания результатов измерений на Beckman Coulter в РИ, перенос которого был выполнен ранее, для каждого образца определенной возрастной и гендерной групп. Была рассчитана общая доля результатов, которые попадали в соответствующие РИ для каждого аналита, минимальное число для верификации на основе критериев CLSI — 90%, включая 95% доверительные интервалы. В качестве альтернативы также рассмотрено минимальное количество — 80% в пределах РИ, исключая доверительные интервалы.

Результаты

Перенос РИ базы CALIPER с системы Abbott был выполнен по меньшей мере для одной из соответствующих методик Beckman Coulter по большинству аналитов, рассмотренных в настоящем исследовании (31 из 36). Это означает, что приблизительно у 86% показателей связь между измерениями, полученными на двух аналитических системах, была признана удовлетворительной, выполнены и другие статистические критерии, такие как случайное нормальное распределение остатков и отсутствие смещения на графике Bland—Altman. Значения R^2 среди рассматриваемых аналитов варьировались от 0,77 до 1,0. Очень сильная корреляция ($R^2 \geqslant 0{,}95$) отмечена у 18 показателей; простую линейную регрессию с использованием метода наименьших квадратов применяли для определения линии наилучшего соответствия. Это имело место для ALP, ALT, AMY7, AST, BUN, BUNm, CHOL, CR-E, GGT, HDLD, IgG, IgA, IgM, FE, LD, TBIL, TG и URIC. Значения R^2 для 13 РИ варьировались от 0,7 до 0,94, в этих случаях уравнение линии наилучшего соответствия рассчитывали с использованием регрессии Deming: ALB, ALBm, ApoB, ASO, C3, C4, DBIL, PAB, PHS, TP, TPm, MG и TRFN. Перенос РИ 5 аналитов был признан неудовлетворительным, для трех из них — CALC, CO2E и PHOSm — вследствие слабой корреляции между двумя системами (R^2=0,46, 0,42 и 0,41 соответственно). Перенос РИ CRPH и HPT, несмотря на сильную корреляцию (R^2=1,0 и 0,99 соответственно), также был признан неудовлетворительным после оценки по другим статистическим критериям, таким как нехарактерная кластеризация данных, эксцесс распределения или чрезмерное смещение, которое могло бы исказить линейное преобразование данных.

Перечень аналитов, для которых выполнен перенос РИ, приведен на **рис. 2**. Для наглядности также представлены графики удовлетворительного (BUN, **см. рис. 2, a—d**) и неудовлетворительного (CRPH, **см. рис. 2, e—h**) переноса.

Рис. 2, a и **рис. 2, e** демонстрируют сильную корреляцию между двумя аналитическими системами как для BUN (R^2=0,98), так и для CRPH (R^2=1,0). На диаграмме Q—Q **(см. рис. 2, c)** видно, что точки лежат близко или на соответствующей линии графика, что свидетельствует о нормальном характере распределения остатков для BUN. С другой стороны, на **рис. 2, g** точки графика не находятся на линии или рядом с ней, и это означает, что распределение остатков для CRPH не соответствует нормальному. Кроме того, остатки для BUN распределены случайным образом, о чем свидетельствует и график зависимости относительно fit plot **(см. рис. 2, b)**, а на графике Bland—Altman **(см. рис. 2, d)** не было выявлено смещения. Это не похоже на графики CRPH, где распределение остатков наглядно демонстрирует, что составляющие ошибки не были распределены случайным образом **(см. рис. 2, f)**, а смещение отмечается наличием кластеров на графике Bland—Altman **(см. рис. 2, h)**. В **табл. 1** приведены рассчитанные РИ Beckman Coulter. Как упомянуто выше, было сохранено гендерное и возрастное разделение, ранее установленное для РИ Abbott в полном исследовании CALIPER [5]. Из 31 переносимого РИ 28 были признаны верифицированными на основе анализа сыворотки здоровых детей базы CALIPER. РИ трех аналитов — MG, ASO и TBIL — не прошли верификацию, так как менее 80% результатов, полученных на образцах CALIPER, попали в расчетные РИ Beckman Coulter и менее 90% — в РИ, включая доверительные интервалы 95% **(табл. 2)**. В итоге 77% РИ были успешно перенесены и верифицированы. Для 25 из 31 аналита с успешным переносом 90% результатов измерений образцов референтной группы CALIPER попали в 95% доверительные интервалы. При использовании порога в 80%, исключая 95% доверительные интервалы, были успешно верифицированы 28 из 31 аналита. Для 11 аналитов — FE, PHS, BUN, BUNm, AMY7, ALB, ALBm, C3, C4, IgG и TPm — более 90% результатов измерений образцов референтной группы CALIPER попали в границы верхнего и нижнего пределов РИ для Beckman Coulter. Эти результаты соответствовали рекомендациям CSLI, которые предполагают наличие 90% cut-off. Для 14 аналитов — DBIL, CR-E, URIC, ALT, AST, GGT, LDH, ApoB, HDLD, IgA, IgM, PAB, TP и TRFN — менее 90% результатов измерений образцов попали в пределы диапазонов перенесенных РИ. Для всех перечисленных показателей был превышен 90% порог с 95% доверительными интервалами, как указывалось ранее. Только MG, TBIL и ASO не прошли верификацию по двум нашим критериям. Результаты верификации приведены в **табл. 2**.

Таблица 1. **Стратифицированные по возрасту и полу педиатрические РИ, перенесенные с системы Abbott Architect на Beckman Coulter**

Аналит	Возраст	РИ для девочек			РИ для мальчиков		
		нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела	нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела
		Биохимия							
Прямой билирубин (DBIL), мкмоль/л	0—14 дней	4,0	8,8	(2,3; 5,7)	(7,1; 10,5)	4,0	8,8	(2,3; 5,7)	(7,1; 10,5)
	15 дней —<1 года	0,2	3,6	(0,0; 1,9)	(1,9; 5,3)	0,2	3,6	(0,0; 1,9)	(1,9; 5,3)
	1 год —<9 лет	0,2	2,2	(0,0; 1,9)	(0,5; 3,9)	0,2	2,2	(0,0; 1,9)	(0,5; 3,9)
	9—<13 лет	0,2	3,4	(0,0; 1,9)	(1,7; 5,1)	0,2	3,4	(0,0; 1,9)	(1,7; 5,1)
	13—<19 лет	**0,9**	**4,7**	**(0,0; 2,6)**	**(3; 6,4)**	**1,1**	**5**	**(0,0; 2,8)**	**(3,3; 6,7)**
Общий билирубин (TBIL), мкмоль/л	0—14 дней	4	267,1	(0,9; 7,1)	(264; 270,2)	4	267,1	(0,9; 7,1)	(264; 270,2)
	15 дней —<1 года	1,6	11,9	(0; 4,7)	(8,8; 15)	1,6	11,9	(0; 4,7)	(8,8; 15)
	1 год —<9 лет	1,6	7,3	(0; 4,7)	(4,2; 10,4)	1,6	7,3	(0; 4,7)	(4,2; 10,4)
	9—<12 лет	1,6	9,7	(0; 4,7)	(6,6; 12,8)	1,6	9,7	(0; 4,7)	(6,6; 12,8)
	12—<15 лет	2,5	12,1	(0; 5,6)	(9; 15,2)	2,5	12,1	(0; 5,6)	(9; 15,2)
	15—<19 лет	2,5	14,4	(0; 5,6)	(11,3; 17,5)	2,5	14,4	(0; 5,6)	(11,3; 17,5)

Продолжение табл. 1 см. на следующей странице

Таблица 1. **Стратифицированные по возрасту и полу педиатрические РИ, перенесенные с системы Abbott Architect на Beckman Coulter** *(продолжение)*

Аналит	Возраст	РИ для девочек				РИ для мальчиков			
		нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела	нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела
Креатинин (CR-E) (энзиматический), мкмоль/л	0—14 дней	27	77	(25; 29)	(75; 79)	27	77	(25; 29)	(75; 79)
	15 дней—<2 лет	9	30	(7; 11)	(28; 32)	9	30	(7; 11)	(28; 32)
	2 года—<5 лет	17	36	(15; 19)	(34; 38)	17	36	(15; 19)	(34; 38)
	5—<12 лет	26	51	(24; 28)	(49; 53)	26	51	(24; 28)	(49; 53)
	12—<15 лет	38	68	(36; 40)	(66; 70)	38	68	(36; 40)	(66; 70)
	15—<19 лет	**41**	**70**	**(39; 43)**	**(68; 72)**	**52**	**90**	**(50; 54)**	**(88; 92)**
Железо (FE), мкмоль/л	0—<14 лет	3,1	23,1	(2,0; 4,2)	(22,0; 24,2)	3,1	23,1	(2,0; 4,2)	(22; 24,2)
	14—<19 лет	**3,8**	**29,2**	**(2,7; 4,9)**	**(28,1; 30,3)**	**5,8**	**30,2**	**(4,7; 6,9)**	**(29,1; 31,3)**
Магний (MG), мкмоль/л	0—14 дней	0,83	1,65	(0,79; 0,87)	(1,61; 1,69)	0,83	1,65	(0,79; 0,87)	(1,61; 1,69)
	15 дней—<1 года	0,82	1,29	(0,78; 0,86)	(1,25; 1,33)	0,82	1,29	(0,78; 0,86)	(1,25; 1,33)
	1 год—<19 лет	0,87	1,19	(0,83; 0,91)	(1,15; 1,23)	0,87	1,19	(0,83; 0,91)	(1,15; 1,23)
Фосфор (PHS), мкмоль/л	0—14 дней	1,91	3,65	(1,83; 1,99)	(3,57; 3,73)	1,91	3,65	(1,83; 1,99)	(3,57; 3,73)
	15 дней—<1 года	1,62	2,91	(1,54; 1,70)	(2,83; 2,99)	1,62	2,91	(1,54; 1,70)	(2,83; 2,99)
	1 год—<5 лет	1,45	2,33	(1,37; 1,53)	(2,25; 2,41)	1,45	2,33	(1,37; 1,53)	(2,25; 2,41)
	5—<13 лет	1,40	2,04	(1,32; 1,48)	(1,96; 2,12)	1,40	2,04	(1,32; 1,48)	(1,96; 2,12)
	13—<16 лет	**1,06**	**1,90**	**(0,98; 1,14)**	**(1,82; 1,98)**	**1,19**	**2,11**	**(1,11; 1,27)**	**(2,03; 2,19)**
	16—<19 лет	0,98	1,71	(0,90; 1,06)	(1,63; 1,79)	0,98	1,71	(0,90; 1,06)	(1,63; 1,79)
Азот мочевины (BUN), мкмоль/л	0—14 дней	1,3	8,6	(0,9; 1,7)	(8,2; 9,0)	1,3	8,6	(0,9; 1,7)	(8,2; 9,0)
	15 дней—<1 года	1,5	6,4	(1,1; 1,9)	(6,0; 6,8)	1,5	6,4	(1,1; 1,9)	(6,0; 6,8)
	1 год—<10 лет	3,5	8,3	(3,1; 3,9)	(7,9; 8,7)	3,5	8,3	(3,1; 3,9)	(7,9; 8,7)
	10—<19 лет	**2,9**	**7,2**	**(2,5; 3,3)**	**(6,8; 7,6)**	**2,9**	**7,9**	**(2,5; 3,3)**	**(7,5; 8,3)**
Азот мочевины (BUNm), (мкмоль/л)	0—14 дней	0,7	7,7	(0,1; 1,3)	(7,1; 8,3)	0,7	7,7	(0,1; 1,3)	(7,1; 8,3)
	15 дней—<1 года	0,9	5,5	(0,3; 1,5)	(4,9; 6,1)	0,9	5,5	(0,3; 1,5)	(4,9; 6,1)
	1 год—<10 лет	2,8	7,4	(2,2; 3,4)	(6,8; 8,0)	2,8	7,4	(2,2; 3,4)	(6,8; 8,0)
	10—<19 лет	**2,2**	**6,3**	**(1,6; 2,8)**	**(5,7; 6,9)**	**2,2**	**7,0**	**(1,6; 2,8)**	**(6,4; 7,6)**
Мочевая кислота (URIC), мкмоль/л	0—14 дней	168	696	(157; 179)	(685; 707)	168	696	(157; 179)	(685; 707)
	15 дней—<1 года	106	358	(95; 117)	(347; 369)	106	358	(95; 117)	(347; 369)
	1 год—<12 лет	116	279	(105; 127)	(268; 290)	116	279	(105; 127)	(268; 290)
	12—<19 лет	**158**	**333**	**(147; 169)**	**(322; 344)**	**161**	**426**	**(150; 172)**	**(415; 437)**
				Ферменты					
Щелочная фосфатаза (ALP), МЕ/л	0—14 дней	78	234	(66; 90)	(222; 246)	78	234	(66; 90)	(222; 246)
	15 дней—<1 года	116	442	(104; 128)	(430; 454)	116	442	(104; 128)	(430; 454)
	1 год—<10 лет	134	315	(122; 146)	(303; 327)	134	315	(122; 146)	(303; 327)
	10—<13 лет	122	393	(110; 134)	(381; 405)	122	393	(110; 134)	(381; 405)
	13—<15 лет	**55**	**240**	**(43; 67)**	**(228; 252)**	**110**	**441**	**(98; 122)**	**(429; 453)**
	15—<17 лет	**48**	**111**	**(36; 60)**	**(99; 123)**	**78**	**312**	**(66; 90)**	**(300; 324)**
	17—<19 лет	**43**	**83**	**(31; 55)**	**(71; 95)**	**52**	**141**	**(40; 64)**	**(129; 153)**

Продолжение табл. 1 см. на следующей странице

Таблица 1. **Стратифицированные по возрасту и полу педиатрические РИ, перенесенные с системы Abbott Architect на Beckman Coulter** *(продолжение)*

Аналит	Возраст	РИ для девочек				РИ для мальчиков			
		нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела	нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела
Аланинаминотрансфераза (ALT), МЕ/л	0—<1 года	8	34	(4; 12)	(30; 38)	8	34	(4; 12)	(30; 38)
	1 год—<13 лет	12	27	(8; 16)	(23; 31)	12	27	(8; 16)	(23; 31)
	13—<19 лет	**11**	**24**	**(7; 15)**	**(20; 28)**	**12**	**26**	**(8; 16)**	**(22; 30)**
Амилаза (AMY), Е/л	0—14 дней	0	8	(0; 5)	(3; 13)	0	8	(0; 5)	(3; 13)
	15 дней—<13 нед	0	22	(0; 4)	(17; 27)	0	22	(0; 4)	(17; 27)
	13 нед<1 года	0	55	(0; 5)	(50; 60)	0	55	(0; 5)	(50; 60)
	1 год—<19 лет	26	115	(21; 31)	(110; 120)	26	115	(21; 31)	(110; 120)
Аспартатаминотрансфераза (AST), МЕ/л	0—14 дней	35	159	(31; 39)	(155; 163)	35	159	(31; 39)	(155; 163)
	15 дней—<1 года	23	68	(19; 27)	(64; 72)	23	68	(19; 27)	(64; 72)
	1 год—<7 лет	24	46	(20; 28)	(42; 50)	24	46	(20; 28)	(42; 50)
	7—<12 лет	21	39	(17; 25)	(35; 43)	21	39	(17; 25)	(35; 43)
	12—<19 лет	**17**	**29**	**(13; 21)**	**(25; 33)**	**18**	**38**	**(14; 22)**	**(34; 42)**
Гамма-глутамилтрансфераза (GGT), МЕ/л	0—14 дней	16	137	(13; 19)	(134; 140)	16	137	(13; 19)	(134; 140)
	15 дней—<1 года	7	80	(4; 10)	(77; 83)	7	80	(4; 10)	(77; 83)
	1 год—<11 лет	5	12	(2; 8)	(9; 15)	5	12	(2; 8)	(9; 15)
	11—<19 лет	6	15	(3; 9)	(12; 18)	6	15	(3; 9)	(12; 18)
Лактатдегидрогеназа (LD), МЕ/л	0—14 дней	254	982	(241; 267)	(969; 995)	254	982	(241; 267)	(969; 995)
	15 дней—<1 года	137	368	(124; 150)	(355; 381)	137	368	(124; 150)	(355; 381)
	1 год—<10 лет	160	263	(147; 173)	(250; 276)	160	263	(147; 173)	(250; 276)
	10—<15 лет	**132**	**224**	**(119; 145)**	**(211; 237)**	**143**	**233**	**(130; 156)**	**(220; 246)**
	15—<19 лет	111	207	(98; 124)	(194; 220)	111	207	(98; 124)	(194; 220)
				Липиды и липопротеины					
Аполипопротеин B (ApoB), г/л	0—14 дней	0,12	0,74	(0,05; 0,19)	(0,67; 0,81)	0,12	0,74	(0,05; 0,19)	(0,67; 0,81)
	15 дней—<1 года	0,23	1,34	(0,16; 0,3)	(1,27; 1,41)	0,23	1,34	(0,16; 0,3)	(1,27; 1,41)
	1 год—<6 лет	0,46	1,02	(0,39; 0,53)	(0,95; 1,09)	0,46	1,02	(0,39; 0,53)	(0,95; 1,09)
	6—<19 лет	0,35	0,92	(0,28; 0,42)	(0,85; 0,99)	0,35	0,92	(0,28; 0,42)	(0,85; 0,99)
Общий холестерин (CHOL), ммоль/л	0—14 дней	**1,20**	**3,24**	**(1,03; 1,37)**	**(3,07; 3,41)**	**1,10**	**2,83**	**(0,93; 1,27)**	**(2,66; 3,00)**
	15 дней—<1 года	1,66	6,16	(1,49; 1,83)	(5,99; 6,33)	1,66	6,16	(1,49; 1,83)	(5,99; 6,33)
	1 год—<19 лет	2,91	5,43	(2,74; 3,08)	(5,26; 5,60)	2,91	5,43	(2,74; 3,08)	(5,26; 5,60)
ЛПВП (HDLD), ммоль/л	0—14 дней	0,48	1,07	(0,41; 0,55)	(1,00; 1,14)	0,48	1,07	(0,41; 0,55)	(1,00; 1,14)
	15 дней—<1 года	0,39	1,74	(0,32; 0,46)	(1,67; 1,81)	0,39	1,74	(0,32; 0,46)	(1,67; 1,81)
	1 год—<4 лет	0,86	1,55	(0,79; 0,93)	(1,48; 1,62)	0,86	1,55	(0,79; 0,93)	(1,48; 1,62)
	4 года—<13 лет	0,93	1,77	(0,86; 1,00)	(1,7; 1,84)	0,93	1,77	(0,86; 1,00)	(1,7; 1,84)
	13—<19 лет	**0,86**	**1,75**	**(0,79; 0,93)**	**(1,68; 1,82)**	**0,85**	**1,67**	**(0,78; 0,92)**	**(1,6; 1,74)**

Продолжение табл. 1 см. на следующей странице

Таблица 1. **Стратифицированные по возрасту и полу педиатрические РИ, перенесенные с системы Abbott Architect на Beckman Coulter** *(продолжение)*

Аналит	Возраст	РИ для девочек				РИ для мальчиков			
		нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела	нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела
Триглицериды (TG), ммоль/л	0—14 дней	0,95	3,19	(0,85; 1,05)	(3,09; 3,29)	0,95	3,19	(0,85; 1,05)	(3,09; 3,29)
	15 дней—<1 года	0,58	3,18	(0,48; 0,68)	(3,08; 3,28)	0,58	3,18	(0,48; 0,68)	(3,08; 3,28)
	1 год—<19 лет	0,47	2,41	(0,37; 0,57)	(2,31; 2,51)	0,47	2,41	(0,37; 0,57)	(2,31; 2,51)
				Обмен белков					
Альбумин (ALB), г/л	0—14 дней	28	42	(26; 30)	(40; 44)	28	42	(26; 30)	(40; 44)
	15 дней—<1 года	25	47	(23; 27)	(45; 49)	25	47	(23; 27)	(45; 49)
	1 год—<8 лет	35	46	(33; 37)	(44; 48)	35	46	(33; 37)	(44; 48)
	8—<15 лет	38	48	(36; 40)	(46; 50)	38	48	(36; 40)	(46; 50)
	15—<19 лет	**35**	**50**	**(33; 37)**	**(48; 52)**	**39**	**51**	**(37; 41)**	**(49; 53)**
Альбумин (ALBm), г/л	0—14 дней	29	42	(28; 30)	(41; 43)	29	42	(28; 30)	(41; 43)
	15 дней—<1 года	26	47	(25; 27)	(46; 48)	26	47	(25; 27)	(46; 48)
	1 год—<8 лет	36	46	(35; 37)	(45; 47)	36	46	(35; 37)	(45; 47)
	8—<15 лет	38	48	(37; 39)	(47; 49)	38	48	(37; 39)	(47; 49)
	15—<19 лет	**36**	**50**	**(35; 37)**	**(49; 51)**	**39**	**51**	**(38; 40)**	**(50; 52)**
Антистрептолизин О (ASO–), МЕ/мл	0—6 мес	0	0	(0; 0)	(0; 0)	0	0	(0; 0)	(0; 0)
	6 мес—<1 года	0	3	(0; 0)	(0; 23)	0	3	(0; 0)	(0; 23)
	1 год—<6 лет	0	82	(0; 0)	(62; 102)	0	82	(0; 0)	(62; 102)
	6—<19 лет	0	328	(0; 0)	(308; 348)	0	328	(0; 0)	(308; 348)
Компонент комплемента C3 (C3), г/л	0—14 дней	0,56	1,31	(0,50; 0,62)	(1,25; 1,37)	0,56	1,31	(0,50; 0,62)	(1,25; 1,37)
	15 дней—<1 года	0,57	1,71	(0,51; 0,63)	(1,65; 1,77)	0,57	1,71	(0,51; 0,63)	(1,65; 1,77)
	1 год—<19 лет	0,91	1,63	(0,85; 0,97)	(1,57; 1,69)	0,91	1,63	(0,85; 0,97)	(1,57; 1,69)
Компонент комплемента C4 (C4), г/л	0—<1 года	0,06	0,34	(0,04; 0,08)	(0,32; 0,36)	0,06	0,34	(0,04; 0,08)	(0,32; 0,36)
	1 год—<19 лет	0,13	0,43	(0,11; 0,15)	(0,41; 0,45)	0,13	0,43	(0,11; 0,15)	(0,41; 0,45)
Иммуноглобулин A (IgA), г/л	0—<1 года	0,0	0,3	(0,0; 0,0)	(0,2; 0,4)	0,0	0,3	(0,0; 0,0)	(0,2; 0,4)
	1 год—<3 лет	0,0	0,9	(0,0; 0,0)	(0,8; 1,0)	0,0	0,9	(0,0; 0,0)	(0,8; 1,0)
	3 года—<6 лет	0,3	1,6	(0,2; 0,4)	(1,5; 1,7)	0,3	1,6	(0,2; 0,4)	(1,5; 1,7)
	6—<14 лет	0,5	2,3	(0,4; 0,6)	(2,2; 2,4)	0,5	2,3	(0,4; 0,6)	(2,2; 2,4)
	14—<19 лет	0,5	3,1	(0,4; 0,6)	(3; 3,2)	0,5	3,1	(0,4; 0,6)	(3; 3,2)
Иммуноглобулин G (IgG), г/л	0—14 дней	3,0	13,6	(2,5; 3,5)	(13,1; 14,1)	3,0	13,6	(2,5; 3,5)	(13,1; 14,1)
	15 дней—<1 года	1,0	6,8	(0,5; 1,5)	(6,3; 7,3)	1,0	6,8	(0,5; 1,5)	(6,3; 7,3)
	1 год—<4 лет	3,0	11,2	(2,5; 3,5)	(10,7; 11,7)	3,0	11,2	(2,5; 3,5)	(10,7; 11,7)
	4 года—<10 лет	5,2	13,2	(4,7; 5,7)	(12,7; 13,7)	5,2	13,2	(4,7; 5,7)	(12,7; 13,7)
	10—<19 лет	6,4	14,9	(5,9; 6,9)	(14,4; 15,4)	6,4	14,9	(5,9; 6,9)	(14,4; 15,4)

Окончание табл. 1 см. на следующей странице

Таблица 1. **Стратифицированные по возрасту и полу педиатрические РИ, перенесенные с системы Abbott Architect на Beckman Coulter** *(окончание)*

Аналит	Возраст	РИ для девочек				РИ для мальчиков			
		нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела	нижний предел	верхний предел	доверительный интервал для нижнего предела	доверительный интервал для верхнего предела
Иммуноглобулин M (IgM), г/л	0—14 дней	0,2	0,5	(0,1; 0,3)	(0,4; 0,6)	0,2	0,5	(0,1; 0,3)	(0,4; 0,6)
	15 дней—<13 нед	0,2	0,7	(0,1; 0,3)	(0,6; 0,8)	0,2	0,7	(0,1; 0,3)	(0,6; 0,8)
	13 недель—<1 года	0,3	0,9	(0,2; 0,4)	(0,8; 1)	0,3	0,9	(0,2; 0,4)	(0,8; 1)
	1 год—<19 лет	**0,6**	**1,8**	**(0,5; 0,7)**	**(1,7; 1,9)**	**0,5**	**1,5**	**(0,4; 0,6)**	**(1,4; 1,6)**
Преальбумин (PAB), г/л	0—14 дней	0,02	0,12	(0,00; 0,04)	(0,10; 0,14)	0,02	0,12	(0,00; 0,04)	(0,10; 0,14)
	15 дней—<1 года	0,05	0,25	(0,03; 0,07)	(0,23; 0,27)	0,05	0,25	(0,03; 0,07)	(0,23; 0,27)
	1 год—<5 лет	0,12	0,24	(0,10; 0,14)	(0,22; 0,26)	0,12	0,24	(0,10; 0,14)	(0,22; 0,26)
	5—<13 лет	0,15	0,27	(0,13; 0,17)	(0,25; 0,29)	0,15	0,27	(0,13; 0,17)	(0,25; 0,29)
	13—<16 лет	0,19	0,33	(0,17; 0,21)	(0,31; 0,35)	0,19	0,33	(0,17; 0,21)	(0,31; 0,35)
	16—<19 лет	**0,18**	**0,35**	**(0,16; 0,20)**	**(0,33; 0,37)**	**0,21**	**0,37**	**(0,19; 0,23)**	**(0,35; 0,39)**
Общий белок (TP), г/л	0—14 дней	54	83	(52; 56)	(81; 85)	54	83	(52; 56)	(81; 85)
	15 дней—<1 года	45	71	(43; 47)	(69; 73)	45	71	(43; 47)	(69; 73)
	1 год—<6 лет	62	75	(60; 64)	(73; 77)	62	75	(60; 64)	(73; 77)
	6—<9 лет	65	77	(63; 67)	(75; 79)	65	77	(63; 67)	(75; 79)
	9—<19 лет	66	81	(64; 68)	(79; 83)	66	81	(64; 68)	(79; 83)
Общий белок (TPm), г/л	0—14 дней	52	81	(50; 54)	(79; 83)	52	81	(50; 54)	(79; 83)
	15 дней—<1 года	43	69	(41; 45)	(67; 71)	43	69	(41; 45)	(67; 71)
	1 год—<6 лет	59	73	(57; 61)	(71; 75)	59	73	(57; 61)	(71; 75)
	6—<9 лет	62	75	(60; 64)	(73; 77)	62	75	(60; 64)	(73; 77)
	9—<19 лет	63	79	(61; 65)	(77; 81)	63	79	(61; 65)	(77; 81)
Трансферрин (TFRN), г/л	0—<9 нед	1,12	2,30	(0,98; 1,26)	(2,16; 2,44)	1,12	2,30	(0,98; 1,26)	(2,16; 2,44)
	9 нед—<1 года	1,15	3,28	(1,01; 1,29)	(3,14; 3,42)	1,15	3,28	(1,01; 1,29)	(3,14; 3,42)
	1 год—<19 лет	2,26	3,41	(2,12; 2,40)	(3,27; 3,55)	2,26	3,41	(2,12; 2,40)	(3,27; 3,55)

Примечание. Результаты приведены в единицах системы СИ. Специфичные для девочек РИ и для мальчиков — выделены полужирным шрифтом. В случаях, когда в диапазоны перенесенных РИ попало менее 80% результатов измерений образцов из референтной группы базы CALIPER, аналиты выделены полужирным курсивом (данные РИ не верифицированы).

Таблица 2. **Верификация перенесенных РИ**

	Аналит	Результаты верификации
Биохимия	Прямой билирубин	97,4 (84,3)
	Общий билирубин	**84,6 (59,4)**
	Кальций	НП
	Диоксид углерода (энзиматический) (CO2E)	НП
	Креатинин (энзиматический)	93,2 (89)
	Железо	94,1 (94,1)
	Магний	**73,5 (49,6)**
	Фосфор (PHS)	95,8 (93,2)
	Фосфор (PHOSm)	НП
	Азот мочевины (BUN)	97,4 (93,2)
	Азот мочевины (BUNm)	98,3 (94)
	Мочевая кислота	95,7 (88,9)
Ферменты	Щелочная фосфатаза (ALP)	89,8 (85,6)
	Аланинаминотрансфераза (ALT)	94,1 (85,6)
	Амилаза	98,3 (95,8)
	Аспартатаминотрансфераза (AST)	95,8 (87,3)
	Гамма-глутамилтрансфераза (GGT)	93,9 (88,6)
	Лактатдегидрогеназа	93,2 (85,5)
Липиды и липопротеины	Аполипопротеин B	90,4 (82,5)
	Общий холестерин	89,8 (88,1)
	ЛПВП	94,1 (89,8)
	Триглицериды	87,3 (82,2)
Обмен белков	Альбумин (ALB)	97,4 (94)
	Альбумин (ALBm)	97,4 (94,9)
	Антистрептолизин-О	**80,7 (79,8)**
	Компонент комплемента C3	94,7 (93)
	Компонент комплемента C4	90,4 (90,4)
	С-реактивный белок высокочувствительный (CRPH)	НП
	Гаптоглобин (HPT)	НП
	Иммуноглобулин A	93 (88,6)
	Иммуноглобулин G	93 (90,4)
	Иммуноглобулин M	91,2 (84,2)
	Преальбумин	92,1 (89,5)
	Общий белок (TP)	94 (83,8)
	Общий белок (TPm)	97,4 (95,7)
	Трансферрин	94,8 (88,7)

Примечание. Для каждого аналита указан процент образцов из референтной группы CALIPER, результаты измерения которых попали в соответствующие нижний и верхний референтные пределы, включая 95% доверительные интервалы. Число в скобках указывает на процент образцов, результаты измерения которых попали в рассчитанные диапазоны РИ. «НП» означает, что РИ не были перенесены, исходя из статистических критериев. Результаты, выделенные полужирным шрифтом, указывают на РИ, не прошедшие верификацию.

Обсуждение

В настоящей работе результаты биохимических исследований, выполняемых на системах Abbott Architect, сравнивали с соответствующими данными, полученными на Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800, с целью переноса РИ базы CALIPER. Аналитические характеристики методик Beckman Coulter DxC приведены в **табл. 3**. Сравниваемые данные были представлены графически, а взаимосвязь двух систем последовательно оценена с помощью линейной корреляции, показателей нормальности, разброса и эксцесса для установки надежности и возможности переноса каждого педиатрического РИ с помощью линейного уравнения. После расчета перенесенных РИ они были верифицированы таким образом, чтобы по меньшей мере 80% результатов проанализированных образцов из биобанка CALIPER попадали в диапазоны новых РИ для системы Beckman Coulter. Большинство рассмотренных биохимических методик (86%) соответствовали критериям переноса, позволяющим рассчитать РИ для анализаторов DxC Beckman Coulter с разбивкой по возрасту и полу. Процедура верификации соответствует протоколам CLSI с одним существенным исключением: для верификации переносимых РИ применено требование, чтобы 90% результатов измерений образцов референтной группы попадали в диапазоны новых РИ, включая 95% доверительные интервалы. При альтернативном подходе, когда результаты по 80% образцов референт-

Таблица 3. **Показатели смещения для методик системы Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800**

Аббревиатура	Аналит	Воспроизводимость			Аналитический диапазон	Калибратор	Метод
		уровень 1	уровень 2	уровень 3			
		среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)			
			Биохимия				
BUN, ммоль/л	Азот мочевины	0,23 0,01 2,4	0,39 0,01 2,1	0,55 0,01 1,5	0,05—1,2	NIST SRM 912a	Уреазный (УФ)
BUNm, ммоль/л	Азот мочевины (метод 2)	1,08 0,02 1,5	1,74 0,02 1,4	2,44 0,04 1,5	0,04—7	NIST SRM 912a	Уреазный
CR-E, мкмоль/л	Креатинин энзиматический	91,94 0,88 1,0	395,15 2,65 0,7	695,71 4,86 0,7	9—2210	NIST SRM 914a	Энзиматический
DBIL, мкмоль/л	Прямой билирубин	16,93 0,29 1,7	67,55 0,67 1,0	100,72 1,30 1,3	2—171	Прослеживаемый к NIST SRM 916a	Диазо
FE, мкмоль/л	Железо	9,18 0,29 3,2	29,32 1,18 4,0	47,50 1,96 4,1	1—90	NIST* SRM 937	Феррозиновый
PHS, ммоль/л	Фосфор	0,79 0,01 1,4	1,66 0,02 1,4	2,48 0,03 1,0	0,3—4	NIST SRM 3139a	Фосфомолибдатный
TBIL, мкмоль/л	Общий билирубин	13,34 1,47 10,9	70,62 1,52 2,1	129,96 1,74 1,3	2—513	Прослеживаемый к NIST SRM 916a	Ендрассик-Гроф
URIC, мкмоль/л	Мочевая кислота	154,05 0,89 0,6	400,30 2,68 0,7	634,06 3,51 0,6	30—714	NIST SRM 913b	Энзиматический (Триндер)
			Ферменты				
ALP, МЕ/л	Щелочная фосфатаза	41,8 1,24 2,9	153,4 2,54 1,7	262,9 3,73 1,4	5—1000	IFCC и DGKCh метод	Кинетический
ALT, МЕ/л	Аланинаминотрансфераза	23,8 0,84 3,5	164,9 1,05 0,6	306,4 2,14 0,7	5—400	IFCC-метод	Генри
AMY7, МЕ/л	Амилаза	77,91 0,728 0,9	532,41 3,937 0,7	987,58 7,701 0,8	5—1200	IFCC первичный референтный метод	Энзиматический-G7
AST, МЕ/л	Аспартатаминотрансфераза	29,9 0,76 2,5	172,4 1,56 0,9	312,7 2,21 0,7	5—400	IFCC-метод	Генри

Продолжение табл. 3 см. на следующей странице

Таблица 3. **Показатели смещения для методик системы Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800** *(продолжение)*

Аббревиатура	Аналит	Воспроизводимость			Аналитический диапазон	Калибратор	Метод
		уровень 1	уровень 2	уровень 3			
		среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)			
GGT, МЕ/л	Гамма-глутамилтрансфераза	30,5 0,96 3,1	176,8 4,49 2,5	320,1 7,68 2,4	5—750	IFCC-метод	Шац
LD, МЕ/л	Лактатдегидрогеназа	51,05 1,335 2,6	204,12 3,143 1,5	351,08 5,060 1,4	5—750	IFCC-метод	Лактат-пируватный
			Липиды				
APOB, г/л	Аполипопротеин B	0,52 0,01 1,6	1,32 0,02 1,2	1,74 0,03 1,5	0,4—3	Референсный материал IFCC SP3	Иммунотурбидиметрия
CHOL, ммоль/л	Холестерин	2,62 0,02 0,9	4,15 0,05 1,3	5,67 0,07 1,2	0,1—19	NIST SRM 911b энзиматический	Энзиматический
HDLD, ммоль/л	ЛПВП	0,81 0,01 1,6	1,18 0,01 1,0	1,57 0,02 1,5	0,1—3,5	NIST SRM 911b энзиматический	Гомогенный
TG, ммоль/л	Триглицериды	0,86 0,01 1,5	1,42 0,02 1,1	1,91 0,02 1,0	0,1—11,3	Рабочий калибратор производителя энзиматический	Энзиматический (GPO-Триндер)
			Обмен белков				
ALB, г/л	Альбумин	23,70 0,23 1,0	37,90 0,37 1,0	52,00 0,58 1,1	10—70	NIST SRM 927a	Бромкрезоловый пурпурный
ALBm, г/л	Альбумин (метод 2)	24,70 0,43 1,7	38,80 0,29 0,7	53,10 0,37 0,7	10—70	NIST SRM 927a	Бромкрезоловый пурпурный
C3, г/л	Компонент комплемента C3	0,84 0,02 2,4	1,85 0,03 1,5	2,54 0,05 2,0	0,1—3,5	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
C4, г/л	Компонент комплемента C4	0,23 0,01 2,4	0,39 0,01 2,1	0,55 0,01 1,5	0,05—1,2	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
IGA, г/л	Иммуноглобулин A	1,08 0,02 1,5	1,74 0,02 1,4	2,44 0,04 1,5	0,04—7	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия

Продолжение табл. 3 см. на следующей странице

Таблица 3. **Показатели смещения для методик системы Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800** *(продолжение)*

Аббревиатура	Аналит	Воспроизводимость			Аналитический диапазон	Калибратор	Метод
		уровень 1	уровень 2	уровень 3			
		среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)	среднее значение SD CV (%)			
IGG, г/л	Иммуноглобулин G	5,37 0,09 1,6	8,63 0,15 1,7	12,02 0,20 1,7	2—32	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
IGM, г/л	Иммуноглобулин M	0,41 0,01 1,4	0,69 0,01 1,3	0,97 0,01 0,9	0,3—24	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
PAB, г/л	Преальбумин	0,176 0,003 1,8	0,333 0,012 3,6	-	0,02—0,6	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
TP, г/л	Общий белок	40,40 0,51 1,3	63,00 0,49 0,8	85,60 0,73 0,9	30—12	NIST SRM 927a	Биуретовый
TPm, г/л	Общий белок (метод 2)	38,30 0,71 1,9	61,20 0,86 1,4	83,60 1,06 1,3	10—120	NIST SRM 927a	Биуретовый
TRFN, г/л	Трансферрин	1,58 0,03 1,9	2,55 0,04 1,5	3,52 0,06 1,7	0,7—8,5	CRM 470	Иммунотурбидиметрия
			РИ не верифицированы				
MG, ммоль/л	Магний	0,49 0,01 1,3	0,93 0,01 1,4	1,37 0,02 1,3	0,04—2,88	NIST SRM 929	Кальмагитный
ASO–, МЕ/л	Антистрептолизин-О	102,52 5,279 5,2	211,48 6,671 3,2	370,34 8,952 2,4	25—800	Человеческая сыворотка ВОЗ, 1 международный стандарт	Иммунотурбидиметрия
			РИ не перенесены				
CALC, ммоль/л	Кальций общий	1,93 0,22 1,2	2,70 0,03 1,0	3,44 0,04 1,1	0,5—5	NIST* SRM 915a	Непрямая потенциометрия
CO2E, ммоль/л	Диоксид углерода	10,4 0,34 3,2	16,5 0,43 2,6	24,2 0,56 2,1	5,0—45,0	NIST SRM 351a	PEPC-активированный
CRPH, мг/дл	С-реактивный белок высокочувствительный	1,36 0,031 2,2	4,89 0,079 1,6	0,068 0,002 3,2	0,020—8,000	CRM 470	Иммунотурбидиметрия

Окончание табл. 3 см. на следующей странице

Таблица 3. **Показатели смешения для методик системы Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800** *(окончание)*

Аббревиатура	Аналит	Воспроизводимость				Аналитический диапазон	Калибратор	Метод
		уровень 1		уровень 2		уровень 3			
		среднее значение SD CV (%)		среднее значение SD CV (%)		среднее значение SD CV (%)			
HPT, г/л	Гаптоглобин	0,80 0,01 1,7		1,44 0,02 1,7		2,10 0,04 1,8	0,15—3	Прослеживаемый к референтному материалу IFCC для белков плазмы, BCR-470	Иммунотурбидиметрия
PHOSm, ммоль/л	Фосфор (метод 2)	0,68 0,01 1,9		1,47 0,02 1,6		2,25 0,04 1,9	0,16—3,88	NIST SRM 3139a	Фосфомолибдатный-УФ

Примечание. Значения аналитической вариации были рассчитаны по результатам измерения образцов контрольных материалов, постановки которых проводились согласно протоколу в каждой аналитической серии. Также приведены данные из инструкций к Beckman Coulter DxC800 по соответствующим аналитическим диапазонам, калибраторам и методам измерения.

ной группы должны были находиться в пределах РИ, не включая 95% доверительные интервалы, более 90% РИ рассматриваемых аналитов прошли верификацию. При верификации РИ производителя протоколы CLSI рекомендуют 90% попадания минимум по 20 независимым образцам пациентов. Протокол переноса CALIPER более строгий, чем это требование, в нескольких аспектах. Во-первых, для получения линейного уравнения переноса были использованы образцы 200 пациентов. Дополнительно для поддержания линейных соотношений на всем диапазоне данных использованы строгие статистические критерии (нормальность распределения в сочетании с отсутствием относительной или абсолютной кластеризации). Если коэффициент корреляции Пирсона был менее 0,95, для учета вариабельности в обоих методах использовали регрессию Deming с большей репрезентативностью [14]. Наконец, для верификации перенесенных РИ были использованы 100 независимых образцов из референтной группы CALIPER, а не 20, как рекомендовано CLSI. CLSI устанавливает такие требования либо для верификации существующего РИ производителя, либо для получения РИ с использованием данных измерений проб пациентов. В конкретном случае для более полного анализа были объединены критерии обоих подходов; поэтому мы считаем, что использования таких «двойных» критериев достаточно для верификации попадающих в перенесенные РИ. РИ для CALC и CO_2 не были перенесены, поскольку сравнительный анализ не выявил достаточной степени корреляции. Предыдущие попытки перенести РИ по CO_2 с Abbott Architect на системы других производителей дали аналогичные результаты [11]. Это, вероятно, связано с летучестью CO_2 после взаимодействия с атмосферой и потерями при хранении и оттаивании образцов для постановки на разных анализаторах [15, 16]. Подобно CO_2, результаты по CALC на платформах Abbott и Beckman Coulter также показали слабую корреляцию (R^2=0,42). Abbott и Beckman Coulter применяют разные технологии для оценки концентрации кальция. В то время как Abbott Architect использует арсеназо-III для получения сине-фиолетового комплекса, абсорбцию которого можно измерить при длине волны 660 нм [17], на Beckman Coulter Synchron Unicel DxC800 общая концентрация кальция получается с помощью ионселективного электрода [18]. Реакция проходит в специальном буфере, который регулирует соотношение связанного и свободного кальция в разведенном образце. Измерение концентрации кальция с помощью различных ионселективных электродов подвержено колебаниям pH, вызванным длительным хранением или воздействием атмосферы [19], но более точно оценивает истинное содержание кальция в пробе. Также результаты измерения концентрации общего кальция могут быть ложно повышены или понижены при гипер- или гипопротеинемии соответственно [20]. Подобные «со-

путствующие» вариации могут быть представлены широким разбросом остатков вокруг линии наилучшего соответствия при сравнении методик, что указывает на колебания расчетных концентраций общего кальция. Недавние оценки, проведенные Коллегией американских патологов (CAP) для анализа общего кальция на Beckman Coulter, демонстрируют превосходное соответствие с методиками различных производителей, и это позволяет сделать вывод о том, что невозможность сопоставить данные с Abbott может заключаться в пре- или постаналитических факторах, влияющих на один или оба анализа.

Остальные аналиты с неперенесенными РИ не соответствовали дополнительным статистическим критериям. Анализ результатов измерений CRPH не продемонстрировал проблем со сравнением на более низких концентрациях, но РИ не были перенесены, скорее так как результаты измерений проб пациентов не имели нормального распределения. Распределение по CRPH продемонстрировало наличие эксцесса, сужение пика и удлинение хвостов. Важно отметить, что это не означает наличия недостатков в методике Beckman Coulter, но является свидетельством ее способности определять широкий спектр колебаний концентрации С-реактивного белка. Часто «платой» за высокую чувствительность методики является выявление субклинических сдвигов в концентрациях так называемых суррогатных маркеров. Концентрация С-реактивного белка меняется в ответ на стресс и инфекцию [21], поэтому логично предположить, что у некоторых пациентов отмечены высокие значения CRPH без наличия выраженных клинических признаков.

В некотором смысле способность обнаруживать эти сдвиги демонстрирует высокую чувствительность методики CRPH Beckman Coulter, однако отсутствие нормального распределения исключает этот показатель из кандидатов на перенос РИ. Для измерения двух оставшихся аналитов с неперенесенными РИ (HPT и PHOSm) на разных анализаторах используются аналогичные методики, поэтому различия вряд ли будут присущи химическим реакциям. Определение гаптоглобина производится иммунотурбидиметрическим методом и может быть подвержено изменениям в зависимости от партии антител. РИ методик, основанных на применении антител, трудно переносить, потому что совсем небольшая разница в аффинности может приводить к разным реакциям на различных концентрациях аналита [22]. В данном случае методика Beckman Coulter DxC по сравнению с Abbott Architect демонстрирует первоначальный отрицательный сдвиг, который становится положительным при увеличении концентрации гаптоглобина. Это не указывает на наличие проблемы, присущей конкретной методике, но отражает общее отсутствие стандартизации иммунохимических методов измерений. Наконец, в методиках Beckman Coulter DxC и Abbott Architect для количественного определения PHS используются химические соединения молибдата аммония. РИ для PHS переносятся соответствующим образом на DxC Beckman Coulter, в то же время для PHOSm они не могут быть перенесены из-за экстремальных выбросов, приводящих к эксцессу распределения. Наблюдались лишь небольшие различия между РИ CALIPER, полученными с использованием методик Abbott, и теми, которые были перенесены на биохимические показатели Beckman Coulter DxC.

РИ DBIL для мальчиков и девочек были немного выше на DxC Beckman Coulter, тогда как для CR-E и URIC — немного ниже при расчете для DxC Beckman Coulter относительно Abbott Architect. Хотя эти изменения отражают различия между производителями, сходство РИ является свидетельством хорошей стандартизации и наличия строгого контроля технологий для обеих аналитических систем. Это касается даже иммунотурбидиметрических методик, так как РИ для переноса по IgA, IgG и IgM были практически идентичны полученным на Abbott Architect. Несмотря на высокую степень сходства, для нескольких аналитов в перенесенных РИ были отмечены различия. Для GGT, например, при переносе на Beckman Coulter DxC верхний и нижний РИ на 50% ниже, чем на Abbott Architect.

ASO продемонстрировал существенную разницу как у мальчиков, так и у девочек в возрастном интервале 6 мес — 1 год с верхним пределом РИ 3 МЕ/мл на Beckman Coulter DxC по сравнению с 30 МЕ/мл на Abbott Architect. Остальные группы РИ для ASO были очень схожи между обеими системами.

В заключение, в настоящем исследовании был успешно выполнен перенос педиатрических РИ для большого количества биохимических аналитов базы данных CALIPER [23] на аналитическую систему Beckman Coulter DxC800, широко используемую во многих лабораториях. Это важная часть стратегии по распространению данных CALIPER, направленной на обеспечение более широкого использования РИ CALIPER в педиатрических центрах Канады и всего мира.

Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить всех участников исследования и их семьи, без которых это исследование было бы невозможно. Мы также отмечаем важность работы волонтеров CALIPER и координаторов проекта, которые посвятили свое время и усилия проекту CALIPER. Это исследование было поддержано грантами Канадского института медицинских исследований (CIHR) и Beckman Coulter, Inc.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ritchie RF, Palomaki G. Selecting clinically relevant populations for reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:702-709. https://doi.org/10.1515/cclm.2004.120
2. Ceriotti F. Establishing pediatric reference intervals: a challenging task. *Clin Chem*. 2012;58:808-810. https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.183483
3. Sizonenko PC. Endocrinology in preadolescents and adolescents. I. Hormonal changes during normal puberty. A*m J Dis Child*. 1978;132:704-712. https://doi.org/10.1001/archpedi.1978.02120320064015
4. Ridefelt P, Hellberg D, Aldrimer M, Gustafsson J. Estimating reliable paediatric reference intervals in clinical chemistry and haematology. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2014;103:10-15. https://doi.org/10.1111/apa.12438
5. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*. 2012;58:854-868. https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741
6. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem*. 2013;59:1393-1405. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204222
7. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, et al. Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals. *Clin Chem*. 2013;59:1215-1227. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204123
8. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; appoved guideline. CLSI Document C28-A3cThird ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. https://clsi.org
9. Ghoshal AK, Soldin SJ. Evaluation of the Dade Behring Dimension RxL: integrated chemistry system-pediatric reference ranges. *Clin Chim Acta*. 2003;331:135-146. https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00114-1
10. Lynch M, Thompson A, Gaumond B, Kilroy J, Leonard H, Jacob A, et al. Transference of reference intervals in the validation of automated chemiluminescent immunoassays on a new platform. *Clin Chem*. 1998;44:2061-2063. http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/44/9/2061.full.pdf
11. Estey MP, Cohen AH, Colantonio D, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*. 2013;46:1197-1219. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001
12. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples: Approved Guideline — Third Edition. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. https://clsi.org
13. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Found Stat Comput Vienna Austria; 2013. https://doi.org/10.4324/9780203059159-185
14. Martin RF. General deming regression for estimating systematic bias and its confidence interval in method-comparison studies. *Clin Chem*. 2000;46:100-104. http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/46/1/100.full.pdf
15. Forrester RL, Wataji LJ, Silverman DA, Pierre KJ. Enzymatic method for determination of CO2 in serum. *Clin Chem*. 1976;22:243-245. https://pdfs.semanticscholar.org/0202/ccb2531d0e29504882fe81563513f1c881f2.pdf
16. Bandi ZL. Estimation, prevention, and quality control of carbon dioxide loss during aerobic sample processing. *Clin Chem*. 1981;27:1676-1681. http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/27/10/1676.full.pdf
17. Morgan BR, Artiss JD, Zak B. Calcium determination in serum with stable alkaline Arsenazo III and triglyceride clearing. *Clin Chem*. 1993;39:1608-1612. http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/39/8/1608.full.pdf
18. Boetefür AK, Müller-Plathe O. Evaluation of a new method for determining the total calcium concentration using diluted plasma and an ion-selective electrode. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995;33:749-754. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49054-9_2743-1
19. Grima JM, Brand MJ. Activity and interference effects inmeasurement of ionized calcium with ion-selective electrodes. *Clin Chem*. 1977;23:2048-2054. http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/23/11/2048.full.pdf
20. Besarab A, Caro JF. Increased absolute calcium binding to albumin in hypoalbuminaemia. *J Clin Pathol*. 1981;34:1368-1374. https://doi.org/10.1136/jcp.34.12.1368
21. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:406-418 https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22153.x
22. Bordeaux J, Welsh A, Agarwal S, Killiam E, Baquero M, Hanna J, et al. Antibody validation. *Biotechniques*. 2010;48:197-209. https://doi.org/10.2144/000113382
23. Caliper pediatric reference interval database. Доступ: 20 мая 2015. http://www.caliperdatabase.com/cdb/

Поступила 18.02.19
Received 18.02.19
Принята к печати 29.03.19
Accepted 29.03.19

Приложение А.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к настоящей работе можно найти по ссылке:
http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.002