

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Синявкин Д.О.¹, Ермолаева Е.А.², Сайфуллин Р.Ф.^{1,3}, Байков Д.А.¹, Бычичко Д.Ю.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСФЕРА РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ КОНЦЕНТРАЦИИ β -ХГЧ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНАЛИТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ SIEMENS IMMULITE 2000 XPi И ORTHO VITROS 3600 НА MINDRAY CL-2000i

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, Россия;

²ООО «Фокус-М», 115280, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

Количественное определение содержания свободных бета-субъединиц хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови имеет важное прогностическое значение в клинической картине беременности в норме и при патологии. Первичным этапом диагностических мероприятий является сравнение полученных результатов с популяционными референсными интервалами (РИ). Цель исследования - проведение переноса РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови женщин, находящихся на разных сроках беременности, с иммунохемилюминесцентных анализаторов Immulite 2000 XPi (Siemens AG, ФРГ) и Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, США) на иммунохемилюминесцентный анализатор CL-2000i (Mindray Medical International Limited, КНР). Исследование проведено на 347 образцах архивной сыворотки крови женщин, срок беременности которых составлял от 1 до 12 недель. Концентрацию β -ХГЧ в сыворотке измеряли на иммунохемилюминесцентных анализаторах в параллельных пробах по парам: Siemens Immulite 2000 XPi - Mindray CL-2000i (204 исследования) и Ortho Vitros 3600 - Mindray CL-2000i (143 исследования). Результаты парных измерений концентраций β -ХГЧ логарифмировали, затем применяли модели линейной регрессии Пассинга-Баблока и Деминга в качестве статистических инструментов для нахождения уравнения связи (уравнения трансфера) для пересчёта РИ. Разработанные РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови беременных женщин, регистрируемой при использовании аналитических систем Mindray серии CL, прошли оценку корректности на клиническом материале и внедрены в лабораторную и клиническую практику медицинского учреждения.

Ключевые слова: беременность; референсный интервал; бета-ХГЧ; ХГЧ.

Для цитирования: Синявкин Д.О., Ермолаева Е.А., Сайфуллин Р.Ф., Байков Д.А., Бычичко Д.Ю. Результаты проведения трансфера референсных интервалов для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови беременных женщин с аналитических платформ Siemens Immulite 2000 XPi и Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (7):428-436. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-428-436>.

Для корреспонденции: Бычичко Дмитрий Юрьевич, канд. мед. наук, специалист по продукции ООО «Фокус-М»; e-mail: bdi@fokus-m.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Частичное финансирование проведённого исследования предоставлено ООО «Фокус-М» в рамках программы поддержки научных разработок.

Благодарность. Особую благодарность выражаем среднему медицинскому персоналу лаборатории за сбор биологического материала и проведение анализов.

Поступила 29.03.2023

Принята к печати 20.04.2023

Опубликовано 03.07.2023

Sinyavkin D.O.¹, Ermolaeva E.A.², Sayfullin R.F.^{1,3}, Baykov D.A.¹, Bychichko D.Yu.²

THE RESULTS OF THE TRANSFER OF REFERENCE INTERVALS FOR THE SERUM CONCENTRATION OF β -hCG OF PREGNANT WOMEN FROM ANALYTICAL PLATFORMS SIEMENS IMMULITE 2000 XPi AND ORTHO VITROS 3600 TO THE MINDRAY CL-2000i

¹Moscow City Clinical Hospital 52, 123182, Moscow, Russia;

²LLC «Fokus-M», 115280, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

Measurement of serum free beta chains of human chorionic gonadotropin (β -hCG) concentration has an important prognostic value in the clinical picture of pregnancy in normal and pathological conditions. The first stage of in vitro diagnostics is the

comparison of the obtained results with population reference intervals (RI). Therefore, the purpose of this study was to transfer the RI for the concentration of β -hCG in the blood serum of women at different stages of pregnancy from Immulite 2000 XPI (Siemens AG, Germany) and Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, USA) CLIA platforms to CL-2000i (Mindray Medical International Limited, China) The study was carried out on 347 samples of archival blood serum of women whose gestation period ranged from 1 to 12 weeks. The concentration of β -hCG in serum was measured on pairs on CLIA analyzers in parallel: Siemens Immulite 2000 XPI - Mindray CL-2000i (204 studies) and Ortho Vitros 3600 - Mindray CL-2000i (143 studies). The results of paired measurements of β -hCG concentrations were logarithm. The Passing-Bablok and Deming linear regression models were used to find the transfer equations for recalculating RI. RIs for serum concentration of β -hCG of pregnant women using Mindray CL series analytical systems were developed. New RIs passed intralaboratory validation and were introduced into the laboratory and clinical practice.

Key words: pregnancy; reference interval; beta-hCG; hCG.

For citation: Sinyavkin D. O., Ermolaeva E. A., Sayfullin R. F., Baykov D. A., Bychichko D. Yu. The results of the transfer of reference intervals for the serum concentration of β -hCG in pregnant women from analytical platforms Siemens Immulite 2000 XPI and Ortho Vitros 3600 to the Mindray CL-2000i. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (7): 428-436 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-428-436>.

For correspondence: Bychichko D. Yu., Product Specialist, LLC «Focus-M»; e-mail: bdi@fokus-m.ru

Information about authors:

Sinyavkin D. O.,	https://orcid.org/0000-0002-9222-7987 ;
Ermolaeva E. A.,	https://orcid.org/0000-0003-2409-9220 ;
Sayfullin R. F.,	https://orcid.org/0000-0003-0191-3728 ;
Baykov D. A.,	https://orcid.org/0000-0002-7901-0126 ;
Bychichko D. Yu.,	https://orcid.org/0000-0003-1585-4415 .

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. Partial funding for the study was provided by LLC Fokus-M as part of the scientific development support program.

Acknowledgment. We would like to express our special thanks to the paramedical staff of the laboratory for the collection of biological material and conducting analyses.

Received 29.03.2023

Accepted 20.04.2023

Published 03.07.2023

Введение. Лабораторное диагностическое исследование сыворотки крови беременных женщин на содержание свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) является важной частью комплексного мониторинга течения беременности. Гликопротеин β -ХГЧ продуцируется трофобластом, его концентрация экспоненциально увеличивается до 13-15-й недели, далее снижается до уровня 20-30% от максимального до конца беременности. После родоразрешения концентрация этого гликопротеина снижается ниже порога регистрации аналитических систем [1, 2].

Мониторинг концентрации β -ХГЧ позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы одно- и многоплодной беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [3-5]. Изменение концентрации β -ХГЧ (абсолютное снижение или замедление роста концентрации в первом триместре беременности) является одним из прогностических признаков клинической картины неразвивающейся беременности [6, 7], угрозы выкидыша [8]. Мониторинг уровня β -ХГЧ является удобным инструментом для выявления эктопической беременности (совместно с инструментальными методами исследования, такими как трансвагинальное ультразвуковое исследование) и оценки результата аспирационного и хирургического прерывания эктопической беременности [9-11].

Для адекватной первичной интерпретации проведенного количественного анализа содержания β -ХГЧ в пробе врачу-клиницисту необходимо провести срав-

нение результатов пациента с установленными валидированными популяционными референсными интервалами (РИ) [12-14]. В России разработка, перенос (трансфер) и валидация РИ является задачей каждой отдельной лаборатории [15-17]. Труднодоступность традиционно применяемых систем и реагентов в данном ЛПУ, необходимость в гармонизации результатов, получаемых при использовании имеющихся аналитических систем в лаборатории, и установлении актуальных РИ стали предпосылками к проведению настоящей работы. Цель исследования - проведение трансфера РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови женщин, находящихся на разных сроках беременности, с аналитических иммунохемилюминесцентных платформ Siemens и Ortho на Mindray.

Материалы и методы. Исследование проходило на базе Клинико-диагностической лаборатории № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Работа проведена в соответствии с рекомендациями, изложенными в международных и государственных стандартах: IFCC и CLSI EP28-A3c (С28-A3)¹, ГОСТ ISO/IEC 17025-2019², ГОСТ Р 53022.3-2008³, ГОСТ Р ИСО 15189-2015⁴. Поскольку для выполнения настоящего исследования необходим биологический материал специфической популяционной группы (беременных женщин), результаты оценивали ретроспективно нерандомизированно, работая с архивной сывороткой, с целью полного исключения риска создания физического и психоэмоционального негативного состояния участвующих в исследовании женщин. Для проведения трансфера РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке

крови использовали венозная кровь 347 беременных женщин (срок беременности составлял от 1-й до 12-ти недель, медиана возраста - 33,5 года, 95% доверительный интервал для медианы [32,2; 34,1]), прошедших обследование в отделениях ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». После сбора биологического материала кровь центрифугировали в пластиковых пробирках, содержащих активатор свёртывания и разделительный гель (SARSTEDT AG&Co, Германия) для получения сыворотки. Концентрацию β -ХГЧ в сыворотке измеряли на иммунохимических анализаторах в параллельных пробах по парам: Siemens Immulite 2000 XPi - Mindray CL-2000i (204 исследования) и Ortho Vitros 3600 - Mindray CL-2000i (143 исследования). На анализаторе Mindray CL-2000i (Mindray Medical International Limited, КНР) постановку проб осуществляли после исследования концентрации β -ХГЧ на Immulite 2000 XPi (Siemens AG, ФРГ) или Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, США), т.е. использовали архивную сыворотку, хранившуюся при температуре от +2 до +8 °С в лабораторном холодильнике POZIS ХЛ-250 (АО «ПО-ЗиС», Россия) от 1 до 24 ч (медиана - 7,8 часа, 95% доверительный интервал для медианы [6,3; 11,2]). Для измерения концентрации β -ХГЧ в сыворотке применяли соответствующие наборы реактивов для каждого из производителей аналитических систем.

Постановку парных проб вели поэтапно. Пробы сыворотки крови пациентов, поступившие в лабораторию, подвергали обработке в рамках стандартных операционных процедур (СОП) и исследовали на аналитических платформах Siemens Immulite 2000 XPi и/или Ortho Vitros 3600. Затем пробы исследовали на платформе Mindray CL-2000i. Полученные результаты из ЛИС обобщали в таблице результатов для дальнейшей статистической обработки.

Заключительным этапом исследования была статистическая обработка результатов парных измерений концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови, проведённая в соответствии с международными стандартами и алгоритмами, используя специализированное программное обеспечение: GraphPad Prism (LLC GraphPad Software, США), MedCalc (MedCalc Software Ltd, США) и Microsoft Excel (пакет Microsoft 365 MSO, Microsoft Corporation, США). Проверку на соответствие полученной выборки нормальному распределению осуществляли по критерию Д'Агостино-Пирсона. Линейность зависимости результатов парных измерений исследовали с использованием диаграммы Бланда-Алтмана (распределения процентной разности), диаграмм квантиль-квантиль (стандартная z-оценка). Логарифмирование проводили с помощью

встроенной функции. Вычисление уравнения зависимости (уравнения трансфера) производили по методам Пассинга-Баблока и Деминга, в первом случае использовали коэффициент корреляции Спирмена, во втором – Пирсона [18-20]. Выбросы оценивали, применяя критерий Тьюки. Для полученных результатов указывали 95% доверительные интервалы (ДИ) и уровень значимости (p), где это возможно. Рассчитанные РИ сопоставляли с РИ, указанными производителями аналитических наборов, валидировали на выборке из 21-й беременной женщины, срок беременности которых составлял от 1-й до 12-ти недель с нормальным течением беременности.

Результаты. В зависимости от аналитической системы результаты работы разделены на две части. В первой части работы проведён трансфер РИ для концентрации β -ХГЧ с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i (204 исследования). Результаты парных измерений подвергли логарифмированию, полученная выборка имела линейную зависимость и соответствовала нормальному распределению по критерию Д'Агостино-Пирсона (рис. 1, а - е).

Исходя из диаграммы «квантиль-квантиль» и диаграммы процентной разницы Бланда-Алтмана (см. рис. 1, а, б) можно заключить, что имеется линейная зависимость между логарифмами концентраций β -ХГЧ в парных пробах при использовании аналитических систем Siemens и Mindray. Средняя разность между измерениями составляет 0,19% (ДИ - [-0,45; 0,84%]), стандартное отклонение составило 3,48%, что подтверждает отсутствие значительной системной ошибки в парных измерениях. CUSUM-тест не выявил значимых отклонений от линейной модели зависимости (при $p=0,15$). Характер распределения точек на диаграмме Бланда-Алтмана позволяет сделать вывод, что зависимость процентной разности от величины измерений отсутствует. Соответственно, результаты парных измерений хорошо согласуются.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена при построении линейной регрессии Пассинга-Баблока (см. рис. 1, в, г) составил 0,995 (ДИ - [0,994; 0,996] при $p<0,0001$), что означает наличие тесной линейной зависимости между результатами. На диаграмме распределения остатков точки расположены случайно, без видимых зависимостей и тенденций, что также подтверждает предпочтительность модели линейной регрессии. Вычислено уравнение регрессии:

$$\lg(C_{Mindray}) = -0,133 + 1,040 \lg(C_{Siemens})$$

¹CLSI EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3rd edition.

²ГОСТ ISO/IEC 17025-2019: Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий, 01.09.2019. GOST ISO/IEC 17025-2019: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, 01.09.2019.

³ГОСТ Р 53022.3-2008: Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3: Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов, 01.01.2010. GOST R 53022.3-2008: Clinical laboratory technologies. Requirements for quality of clinical laboratory tests. Part 3: Assessment of laboratory tests clinical significance, 01.01.2010.

⁴ГОСТ Р ИСО 15189-2015: Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности, 01.06.2016. GOST R ISO 15189-2015: Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence, 01.06.2016.

где: $C_{Mindray}$ и $C_{Siemens}$ - соответствующие значения концентраций β -ХГЧ при использовании аналитической системы Mindray или Siemens соответственно.

ДИ для коэффициента наклона составил [1,02;

1,06], что исключает значение «1», ДИ для интерсепта - [-0,19; -0,09], что исключает значение «0». Результаты применения уравнения трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу Пассинга-Баблока приведены в табл. 1.

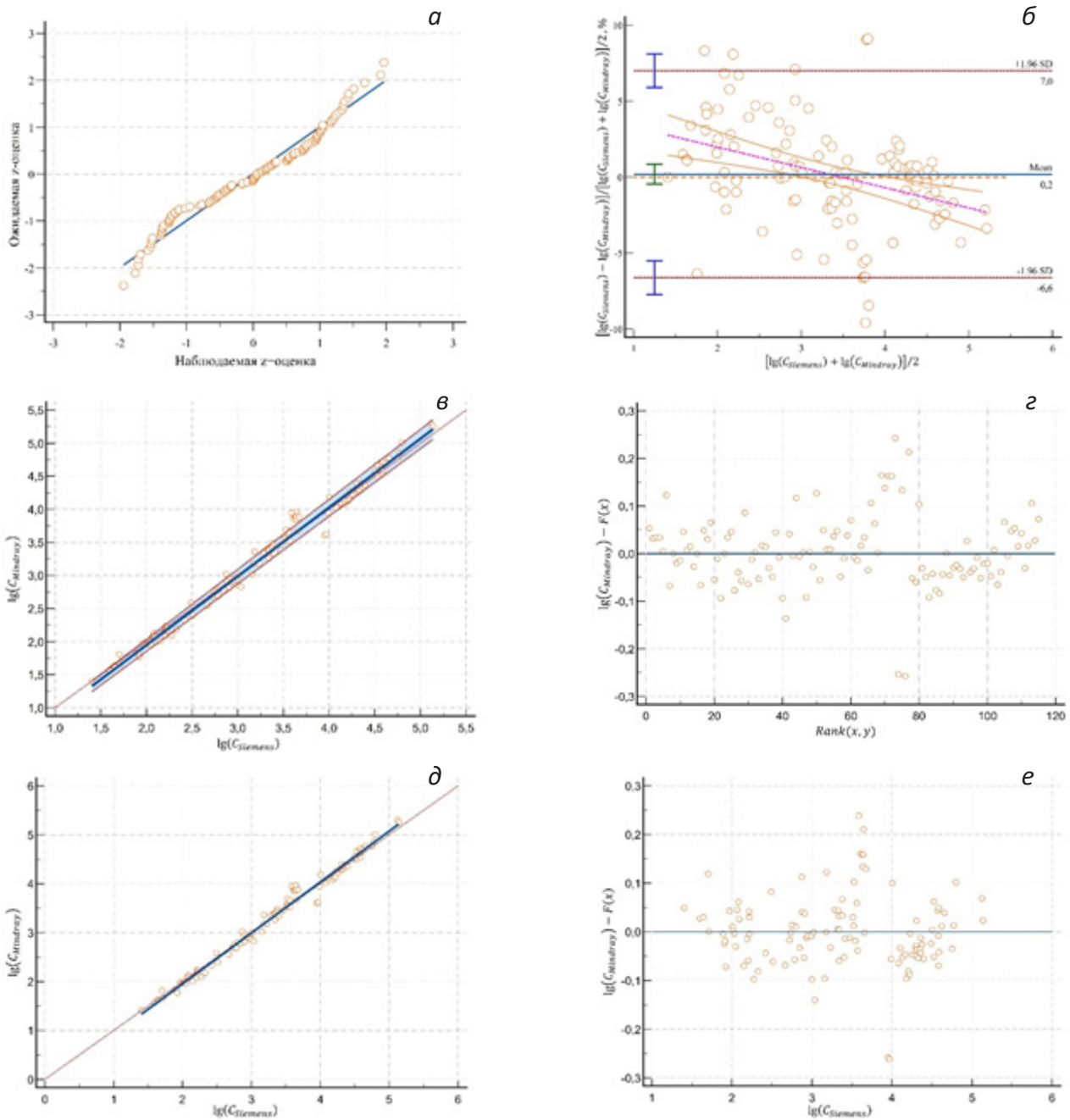


Рис. 1. Графики проведённого трансфера РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i. а - диаграмма «квантиль-квантиль» (стандартная z-оценка), б - диаграмма Бланда-Алтмана (процентная разница), в - регрессия Пассинга-Баблока, г - диаграмма распределения остатков для регрессии Пассинга-Баблока [19], д - регрессия Деминга, е - диаграмма распределения остатков для регрессии Деминга.

Вычисленный общий РИ для концентрации β -ХГЧ в результате трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу Пассинга-Баблока в период беременности с 1-й по 10-ю неделю составил от 43,07 до 239882,96 мМЕ/мл, что совпадает с данными,

представленными в инструкции от Mindray, где указан РИ от 50 до 221796 мМЕ/мл, с разницей менее 8%.

Коэффициент корреляции Пирсона при построении линейной регрессии Деминга с коэффициентом вариации 5,0% (см. рис. 1, д, е) составил 0,994 (ДИ

- [0,991; 0,996]), что означает наличие тесной линейной связи между результатами. На диаграмме распределения остатков точки расположены случайно, без видимых зависимостей и тенденций, как и при построении регрессии Пассинга-Баблока, что также подтверждает предпочтительность модели линейной регрессии. Вычислено уравнение регрессии Деминга:

$$\lg(C_{Mindray}) = -0,133 + 1,040 \lg(C_{Siemens}),$$

где: $C_{Mindray}$ и $C_{Siemens}$ - соответствующие значения концентраций β -ХГЧ при использовании аналитической системы Mindray или Siemens соответственно.

Таблица 1

РИ для концентрации β -ХГЧ, вычисленные в результате трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу регрессии Пассинга-Баблока

Срок беременности, недели	Siemens Immulite 2000 XPi		Mindray CL-2000i	
	НП РИ, мМЕ/мл	ВП РИ, мМЕ/мл	НП РИ, мМЕ/мл	ВП РИ, мМЕ/мл
1-2	50,00	500,00	43,07	472,19
2-3	100,00	5000,00	88,56	5176,25
3-4	500,00	10000,00	472,19	10642,83
4-5	1000,00	50000,00	970,86	56743,56
5-6	10000,00	100000,00	10642,83	116669,68
6-7	15000,00	200000,00	16224,62	239882,96
7-8	15000,00	200000,00	16224,62	239882,96
8-12	10000,00	100000,00	10642,83	116669,68

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: НП РИ - нижний предел референсного интервала, ВП РИ - верхний предел референсного интервала.

ДИ для коэффициента наклона составил [1,02; 1,06], что исключает значение «1», а ДИ для интерсепта - [-0,17; -0,08], что исключает значение «0». Результаты применения уравнения трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу Деминга приведены в табл. 2.

Вычисленный РИ для концентрации β -ХГЧ в ре-

зультате трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу Деминга в период беременности с 1-й по 10-ю неделю составил от 43,63 до 243204,27 мМЕ/мл, что примерно совпадает с данными, представленными в инструкции к анализатору Mindray, где указан РИ от 50 до 221796 мМЕ/мл, с разницей менее 10%.

Таблица 2

РИ для концентрации β -ХГЧ, вычисленные в результате трансфера с Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу Деминга

Срок беременности, недели	Siemens Immulite 2000 XPi		Mindray CL-2000i	
	НП РИ, мМЕ/мл	ВП РИ, мМЕ/мл	НП РИ, мМЕ/мл	ВП РИ, мМЕ/мл
1-2	50,00	500,00	43,63	478,44
2-3	100,00	5000,00	89,72	5246,01
3-4	500,00	10000,00	478,44	10786,98
4-5	1000,00	50000,00	983,78	57521,31
5-6	10000,00	100000,00	10786,98	118276,92
6-7	15000,00	200000,00	16445,04	243204,27
7-8	15000,00	200000,00	16445,04	243204,27
8-12	10000,00	100000,00	10786,98	118276,92

Во второй части аналогичный порядок вычислений использован в проведении трансфера РИ для концентраций β -ХГЧ в сыворотке крови женщин, находящихся на различном сроке беременности, с аналитической системы Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i (143 парных результата). Парные измерения подвергли логарифмированию, полученная выборка имела линейную зависимость и соответствовала нормальному измерению (рис. 2, а - е).

Исходя из диаграммы остатков «квантиль-кван-

тиль» и диаграммы процентной разницы Бланда-Алтмана (рис. 2, а, б) можно заключить, что имеется линейная зависимость между логарифмами концентраций β -ХГЧ при использовании аналитических систем Ortho и Mindray. Средняя разность между измерениями составила 3,75% при ДИ [3,15; 4,34%], стандартное отклонение составило 3,15%, что подтверждает отсутствие значительной системной ошибки в парных измерениях. CUSUM-тест не выявил значимых отклонений от линейной модели зависимости (при

$p=0,06$). Характер распределения точек на диаграмме Бланда-Алтмана позволяет сделать вывод, что зависимость процентной разности от величины логариф-

ма концентрации β -ХГЧ отсутствует. Соответственно, можно заключить, что результаты парных измерений хорошо согласуются.

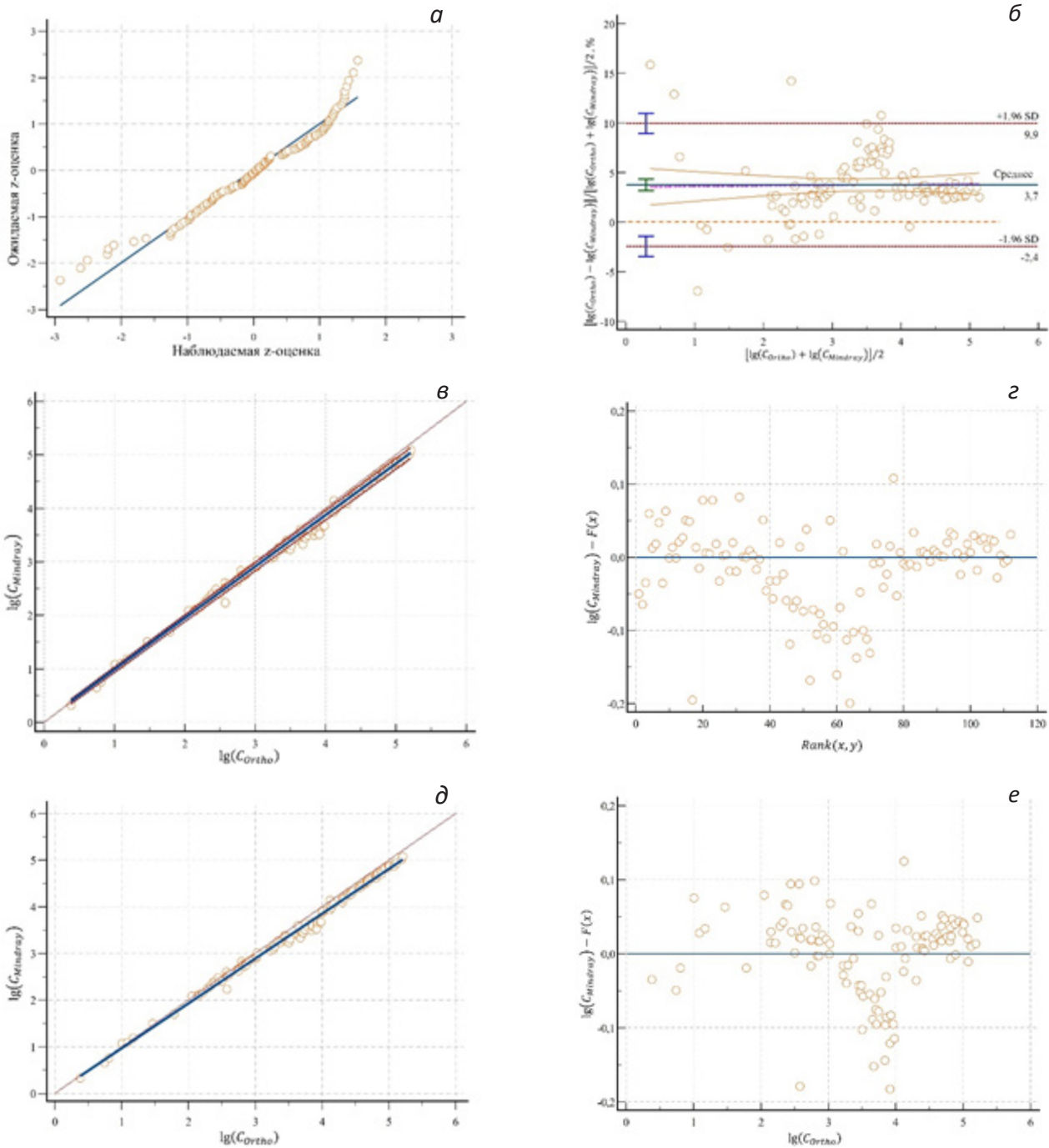


Рис. 2. Графики проведённого трансфера РИ для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i. а - диаграмма «квантиль-квантиль» (стандартная z-оценка); б - диаграмма Бланда-Алтмана (процентная разность); в - регрессия Пассинга-Баблока; г - диаграмма распределения остатков для регрессии Пассинга-Баблока; д - регрессия Деминга; е - диаграмма распределения остатков для регрессии Деминга [19].

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена при построении линейной регрессии Пассинга-Баблока (рис. 2, в, г) составил 0,997 (при $p < 0,0001$), что означает наличие тесной линейной зависимости между результатами. На диаграмме распределения остатков

точки расположены случайно, без видимых зависимостей и тенденций, что также подтверждает предпочтительность модели линейной регрессии. Вычислено уравнение регрессии:

$$\lg(C_{Mindray}) = 0,028 + 0,962 \lg(C_{Ortho})$$

где: $C_{Mindray}$ и C_{Ortho} - соответствующие значения концентраций β -ХГЧ при использовании аналитической системы Mindray или Ortho соответственно. ДИ для коэффициента наклона составил [0,950;

0,973], что исключает значение «1», ДИ для интерсепта - [0,019; 0,064], что исключает значение «0».

Результаты применения уравнения трансфера с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Пассинга-Баблока приведены в табл. 3.

Таблица 3

РИ для концентрации β -ХГЧ, вычисленные в результате трансфера с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Пассинга-Баблока

Срок беременности, недели	Ortho Vitros 3600		Mindray CL-2000i	
	НП РИ мМЕ/мл	ВП РИ мМЕ/мл	НП РИ мМЕ/мл	ВП РИ мМЕ/мл
1-2	50,00	500,00	45,85	419,82
2-3	100,00	5000,00	89,31	3843,60
3-4	500,00	10000,00	419,82	7485,69
4-5	1000,00	50000,00	817,63	35189,60
5-6	10000,00	100000,00	7485,69	68534,24
6-7	15000,00	200000,00	11055,40	133475,31
7-8	15000,00	200000,00	11055,40	133475,31
8-12	10000,00	100000,00	7485,69	68534,24

Вычисленный референсный интервал концентрации ХГЧ в результате переноса с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Пассинга-Баблока в период беременности с 1-й по 10-ю неделю составил от 45,85 до 133475,31 мМЕ/мл, что примерно совпадает с данными, представленными в инструкции от производителя Mindray, где указан РИ от 50 до 221796 мМЕ/мл по НП, но вычисленный ВП РИ ниже указанного производителем в 1,6 раза.

Коэффициент корреляции Пирсона при построении линейной регрессии Деминга с коэффициентом вариации 5,0 % (рис. 2, *д*, *е*) составил 0,997 при ДИ [0,996; 0,998], что означает наличие тесной линейной связи между результатами. Диаграмма распределения остатков имеет «пресный» вид, как и при построении регрессии Пассинга-Баблока, что также подтверждает предпочтительность модели линейной регрессии. Вычислено уравнение регрессии Деминга:

$$\lg(C_{Mindray}) = 0,007 + 0,961 \lg(C_{Ortho}),$$

где: $C_{Mindray}$ и C_{Ortho} - соответствующие значения

концентраций β -ХГЧ при использовании аналитической системы Mindray или Ortho соответственно.

ДИ для коэффициента наклона составил [0,950; 0,972], что исключало значение «1», ДИ для интерсепта - [0,003; 0,015], что исключало значение «0». Результаты применения уравнения трансфера с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Деминга приведены в табл. 4.

Вычисленный РИ концентрации ХГЧ в результате трансфера с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Деминга в период беременности с 1-й по 10-ю неделю составил от 42,90 до 127208,11 мМЕ/мл, что значительно ниже данных, представленных в инструкции от производителя (Mindray), где указан РИ от 50 до 221796 мМЕ/мл (ВП рассчитанного РИ в 1,7 раза ниже указанного Mindray). Полученные РИ методом регрессии Деминга немного уже (примерно на 4,7% в среднем), чем РИ, полученные в результате применения регрессии Пассинга-Баблока.

Обсуждение. Наиболее приближены к данным производителя РИ для концентрации β -ХГЧ в сыво-

Таблица 4

РИ для концентрации β -ХГЧ, вычисленные в результате трансфера с Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i по методу Деминга

Срок беременности, недели	Ortho Vitros 3600		Mindray CL-2000i	
	НП РИ мМЕ/мл	ВП РИ мМЕ/мл	НП РИ мМЕ/мл	ВП РИ мМЕ/мл
1-2	50,00	500,00	42,90	394,81
2-3	100,00	5000,00	83,69	3633,20
3-4	500,00	10000,00	394,81	7086,83
4-5	1000,00	50000,00	770,11	33434,07
5-6	10000,00	100000,00	7086,83	65215,68
6-7	15000,00	200000,00	10475,78	127208,11
7-8	15000,00	200000,00	10475,78	127208,11
8-12	10000,00	100000,00	7086,83	65215,68

ротке крови беременных женщин, рассчитанные в результате трансфера с аналитической платформы Siemens Immulite 2000 XPi на Mindray CL-2000i по методу регрессии Пассинга-Баблока, приведённые в табл. 2: разница между рассчитанными РИ и РИ, указанными производителем диагностических наборов, составила менее 8%, что сопоставимо с межлотовой вариацией для набора реактивов. Резко заниженные данные в результате трансфера РИ с платформы Ortho Vitros 3600 на Mindray CL-2000i могут быть объяснены заранее заниженными РИ для Ortho, которые используются в этом конкретном ЛПУ: ВП РИ указанный производителем составляет 150 854 против 200000 мМЕ/мл, используемого в ЛПУ. Проведённая оценка корректности вычисленных РИ для концентрации β -ХГЧ при использовании аналитической системы Mindray CL-2000i, в которой участвовала 21 женщина на точно известных сроках беременности (от 4-х до 11-ти недель), подтвердила корректность новых РИ в 20 случаях из 21. Соответственно, использование новых РИ рационально и адекватно в рамках решения клинических задач, связанных с измерением концентрации этого анализата.

Заключение. Вычисленные референсные интервалы для концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови отличаются от референсных интервалов, указанных производителем, менее чем на 8% и внедрены в лабораторную и клиническую практику отделений ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Использование разработанных РИ позволяет оценить течение беременности, наличие патологий и эффективность проведённого лечения. Метод регрессии Пассинга-Баблока более предпочтительный и позволяет получить РИ, которые прошли внутреннюю валидацию в лаборатории, при этом коэффициенты корреляции выше, чем у регрессий Деминга. Прежде чем использовать референсные интервалы из настоящего исследования, лабораториям рекомендуется провести их валидацию для конкретной популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: справочник. СПб: ФОЛИАНТ; 2012.
2. Обоскалова Т.А., Кудрявцева Е.В., Коваль М.В., Росюк Е.А., Севостьянова О.Ю., Воронцова А.В. Ведение нормальной беременности на амбулаторно-поликлиническом этапе. Учебное пособие. Обоскалова Т.А. ред., Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет; 2022.
3. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Кудряшова Е.К., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть II: сывороточные белки PAPP-A и β -ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(1):34-43. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-43.
4. Tacker D.H. Retrospective evaluation of 99th percentile hCG results to adjust clinical decision points. *Clin. Biochem*. 2019; 74:76-9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.007.
5. Tesarik J., Galán Lázaro M., Mendoza N., Mendoza Tesarik R. Double HCG trigger improves recovery of oocytes in women with a paucifollicular response to ovarian stimulation: A pilot study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022; 157(1):149-53.

- DOI: 10.1002/ijgo.13735.
6. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., Малиновская В.В., Сви-стунов А.А., Выжлова Е.Н., Жигалова Е.А. Факторы риска в патогенезе неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(3):30-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-30-38.
 7. Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Алеев И.А., Руднева О.Д., Рябинкина Т.С. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины), 1-е изд. М.: Status-Praesens; 2015.
 8. Celik E., Melekoğlu R., Baygül A., Kalkan U., Şimşek Y. The predictive value of maternal serum AFP to PAPP-A or b-hCG ratios in spontaneous preterm birth. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. 2022; 42(6):1956-61. DOI: 10.1080/01443615.2022.2055452.
 9. Киселев С.И., Питько М.В. Стеночная беременность (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021; 27(1):88-101. DOI: 10.17116/reprou20212701188.
 10. Гадаева И.В., Хохлова И.Д., Джибладзе Т.А. Внематочная (эк-топическая) беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2020; 7(1):4-9. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-4-9.
 11. Sabbioni L., Carossino E., Severi F. M., Luisi S. From β -hCG values to counseling in tubal pregnancy: what do women want? *Gynecological Endocrinology*. 2019; 35(12):1021-6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640201.
 12. Ozarda Y., Higgins V., Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 57(1):30-7. DOI: 10.1515/cclm-2018-0059.
 13. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современная теория и практика ре-ферентных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019; 8(2):36-44. DOI: 10.17116/labs2019802136.
 14. Мошкин А.В., Савельев Л.И. Популяционные референтные интервалы. Дискуссия. *Лабораторная служба*. 2019; 8(2):4-9. DOI: 10.17116/labs201980214.
 15. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г., Уртаева З.А., Мар-тиросов М.Ю., Грачёва Н.П. и др. Референтные интервалы ко-личества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроци-тарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i». *Астраханский медицинский журнал*. 2016; 11(3):117-25.
 16. Ольховик А.Ю., Окша Т.А., Васильев А.В., Садовников П.С., Эмануэль В.Л. Верификация ожидаемых значений тест-систем Cobas в качестве референтных интервалов для российской по-пуляции Северо-Западного федерального округа. *Лаборатор-ная служба*. 2019; 8(3):20-30. DOI: 10.17116/labs2019803120.
 17. Ивойлов О.О., Максимова Н.Л., Криворучко А.Б., Иванов А.М. Практические подходы к установлению референтных интервал-лов эритроцитов на основе данных пациентов. *Лабораторная служба*. 2019; 8(2):17-24. DOI: 10.17116/labs2019802117.
 18. Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regres-sion. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2011; 21(1):49-52. DOI: 10.11613/BM.2011.010.
 19. Passing H., Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*. 1983; 21(11): 709-20.
 20. Higgins V., Nieuwesteeg M., Adeli K. Reference intervals: theory and practice. In: Clarke W., Marzinke M.A. eds. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:37-56. DOI: 10.1016/B978-0-12-815499-1.00003-X.

REFERENCES

1. Verin V.K., Ivanov V.V. Hormones and their effects: a handbook [Gormony i ikh effekty: spravochnik]. St. Petersburg: FOLIANT; 2012. (in Russian)

2. Oboskalova T.A., Kudryavtseva E.V., Koval M.V., Rosyuk E.A., Sevostyanova O.Yu., Vorontsova A.V. Management of normal pregnancy at the outpatient stage. Tutorial. [Vedeniye normal'noy beremennosti na ambulatorno-poliklinicheskom etape. Uchebnoye posobiye] Oboskalova T.A., ed. Yekaterinburg: Ural'skiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet; 2022. (in Russian)
3. Tsbizova V. I., Govorov I. E., Pervunina T. M., Komlichenko E. V., Kudryashova E. K., Blinov D.V., Makatsariya A.D., Di Renzo G.K. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part II: serum proteins PAPP-A and β -hCG as markers of adverse pregnancy outcomes. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2020; 14(1):34-43. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-43. (in Russian)
4. Tacker D.H. Retrospective evaluation of 99th percentile hCG results to adjust clinical decision points. *Clin. Biochem*. 2019; 74:76-9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.007.
5. Tesarik J., Galán Lázaro M., Mendoza N., Mendoza Tesarik R. Double HCG trigger improves recovery of oocytes in women with a paucifollicular response to ovarian stimulation: A pilot study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022; 157(1):149-53. DOI: 10.1002/ijgo.13735.
6. Kagramanova Zh.A., Lanshchakova P.E., Malinovskaya V.V., Svis-tunov A. A., Vzhlova E.N., Zhigalova E.A. Risk factors in the pathogenesis of non-developing pregnancy by the type of embryonic miscarriage. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020; 19(3):30-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-30-38. (in Russian)
7. Radzinsky V.E., Makletsova S.A., Aleev I.A., Rudneva O.D., Ry-abinkina T.S. The undeveloped pregnancy. Methodological recommendations of IARM (Interdisciplinary association of specialists of reproductive medicine) [Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy meditsiny)], 1st ed. Moscow: StatusPraesens; 2015. (in Russian)
8. Celik E., Melekoğlu R., Baygül A., Kalkan U., Şimşek Y. The predictive value of maternal serum AFP to PAPP-A or b-hCG ratios in spontaneous preterm birth. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. 2022; 42(6):1956-61. DOI: 10.1080/01443615.2022.2055452.
9. Kiselev S.I., Pitko M.V. Mural pregnancy (case report and literature review). *Problemy Reproduktsii*. 2021; 27(1):88-101. DOI: 10.17116/repro20212701188. (in Russian)
10. Gadayeva I.V., Khokhlova I.D., Dzhibladze T.A. Ectopic pregnancy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva*. 2020; 7(1):4-9. DOI: 10.18821/2313872620207149. (in Russian)
11. Sabbioni L., Carossino E., Severi F.M., Luisi S. From β -hCG values to counseling in tubal pregnancy: what do women want? *Gynecological Endocrinology*. 2019; 35(12):1021-6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640201.
12. Ozarda Y., Higgins V., Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 57(1):30-7. DOI: 10.1515/cclm-2018-0059.
13. Evgina S.A., Saveliev L.I. Current theory and practice of reference interval. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(2):36-44. DOI: 10.17116/labs2019802136. (in Russian)
14. Moshkin A.V., Savel'ev L.I. Population reference intervals. Discussion. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(2):4-9. DOI: 10.17116/labs201980214. (in Russian)
15. Petrova O.V., Shashin S.A., Tarasov D.G., Urtaeva Z.A., Martirosov M.U., Gracheva N.P. et al. Reference intervals of the quantity of red blood cells, concentration of haemoglobin, haematocrit and the erythrocyte indices values at adult population of the astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 11(3):117-25. (in Russian)
16. Olkhovik A.Yu., Oksha T.A., Vasiliev A.V., Sadovnikov P.S., Emanuel V.L. Verification of Expected Values as Reference Ranges for Cobas systems in North-West Russian Federal Region population. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(3):20-30. DOI: 10.17116/labs2019803120. (in Russian)
17. Ivoylov O.O., Maksimova N.L., Krivoruchko A.B., Ivanov A.M. Practical approaches to establishing reference intervals of red blood cells based on patient data. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(2):17-24. DOI: 10.17116/labs2019802117. (in Russian)
18. Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2011; 21(1):49-52. DOI:10.11613/BM.2011.010.
19. Passing H., Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*. 1983; 21(11): 709-20.
20. Higgins V., Nieuwesteeg M., Adeli K. Reference intervals: theory and practice. In: Clarke W., Marzinke M.A. eds. Contemporary Practice in Clinical Chemistry. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:37-56. DOI: 10.1016/B978-0-12-815499-1.00003-X.