

КОМИССИЯ НАУЧНОГО  
ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Протокол заседания комиссии № 6

г. Москва

«17» февраля 2023 г.

Место проведения заседания: ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора; ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора (очно-дистанционный формат).

Состав комиссии НЭС:

Председатель – Иванов И.В. (Генеральный директор ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Заместитель председателя – Казьмин И.А. (Врио генерального директора ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора).

Ответственный секретарь – Лучина М.С. (Специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Эксперты:

Чернейкина Э.П. (Врио заместителя начальника ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Фомина Н.М. (Заместитель генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Коровкина Т.В. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Приглашенные:

Горайко О.В. (Эксперт ОНКЭИПМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Козлова Е.А. (Руководитель ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Ридингер М.И. (Эксперт ОНКЭИПМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора).

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Формирование общего подхода к оценке влияния интерферирующих веществ в рамках проведения клинических испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*. **Докладчик: Козлова Е.А.**

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Утвердить общий подход к оценке влияния интерферирующих веществ в рамках проведения клинических испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*, в соответствии с разработанными предложениями по определению минимальных требований.

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ**

### **Предисловие**

Интерферирующие вещества могут быть значительным источником ошибок в клинических лабораторных измерениях. Такие ошибки в некоторых случаях могут представлять опасность для пациента. В то время как прецизионность регулярно контролируется внутренним контролем качества, а точность может быть верифицирована путем сравнения с референсными материалами, лаборатории не могут легко обнаружить ошибку, вызванную интерферирующими веществами. Таким образом, производители аналитических систем для диагностики *in vitro* (IVD) должны включать оценку воздействия потенциально мешающих веществ в свои анализы рисков на этапе проектирования.

С другой стороны в п. 53в Приказа Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2021 г. № 885н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» указано, что в ходе проведения испытаний определяют полноту и достоверность установленных нормативной документацией, технической и эксплуатационной документацией производителя (изготовителя) характеристик безопасности и эффективности медицинского изделия для диагностики *in vitro* в соответствии с предназначенным производителем применением медицинского изделия по назначению, в том числе его диагностическую чувствительность, специфичность и воспроизводимость, а также функциональных характеристик (аналитическую чувствительность, специфичность, воспроизводимость, линейность и иные характеристики), указанных в технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя).

Цель этого документа — дать клиническим организациям варианты оценки интерферирующих в контексте клинико-лабораторных испытаний. Чтобы учесть разнообразие существующих и будущих процедур измерения, мы предоставляем некоторые рекомендации вместо жестких протоколов.

### **Валидация аналитической специфичности**

Валидация означает предоставление объективных доказательств того, что специфичность метода, включая любые ограничения, описанные в маркировке заявлений, отвечает требованиям, установленные производителем.

- Перекрёстную реактивность интерферента с относительно высокой концентрацией следует тестировать как в отсутствие, так и в присутствии аналита при его концентрации вблизи LoD.
- По возможности следует проверять интерференцию препаратов или

метаболитов, которые можно ожидать будут интерферировать или которые обычно вводят совместно с аналитом. Например, перекрестную реактивность антител к «фенобарбиталу» следует проверять с использованием барбитуратов, используемые обычно в популяции пациентов и с лекарствами структурно подобных фенобарбиталу.

• По возможности следует проверять перекрестную реактивность путем анализа сыворотки пациентов с высокими терапевтическими концентрациями родственных препаратов, которые, как можно ожидать, будут интерферировать. Таким образом, система измерения «фенобарбитал» должна использоваться для анализа сыворотки пациентов, не получавших фенобарбитала, но получавших, например, секобарбитал, бутабарбитал, пентобарбитал и др.

Расчет перекрестной реактивности показан в следующем уравнении:

$$\% \text{ перекрестной реактивности} = 100 \times \left( \frac{\text{измеренное значение} - \text{истинное значение}}{\text{концентрация перекрестно реагирующего вещества}} \right)$$

Расчет интерференции

$$\% \text{ интерференции} = 100 \times \left( \frac{\text{измеренное значение} - \text{истинное значение}}{\text{истинное значение}} \right)$$

где измеренное значение является результатом, когда в образце присутствуют как аналит, так и интерферент. Единицы концентрации для аналита и интерферирующего вещества должны быть одинаковыми.

**Интерферирующие вещества, которые рекомендуется оценить в ходе клинико-лабораторных испытаний:**

**А) В общем случае, например, цельная кровь, сыворотка.**

- Эндогенные интерференты при заданных для исследования концентрациях: гемоглобин, альбумин, билирубин, триглицериды, холестерин.

- Экзогенные интерференты, не менее 3 из списка:

Ванкомицин гидрохлорид, митоксантрон гидрохлорид, эверолимус, дексаметазон, левофлоксацин, ацикловир, циклофосфамид, доксорубин гидрохлорид, винкристин сульфат, меркаптопурин, преднизолон, линезолид, эритропоэтин, микофенолят мофетил, меропенем, азитромицин такролимус

**Б) Формалин – фиксированные образцы в парафиновых блоках:**

Эффект некротической ткани, экзогенные вещества (парафин, этанол, ксилол, экстракционные буферы и протеиназа К) и гемоглобин.

**Г) Назофарингеальные мазки:**

Дексаметазон 3 мг/мл, кровь человека (ЭДТА), муцина, оксиметазолиновый назальный спрей (Африн), назальный гель.

**Д) Урогенитальные и цервикальные мазки:**

Кровь, муцин, альбумин, крем от геморроя.

**Примеры приготовления тестовых растворов для интерференционных испытаний**

*Гемолиз: процедура осмотического шока*

Высокий уровень: 500 мг/дл гемоглобина

Основной раствор:

- (1) Соберите 5 мл гепаринизированной крови.
  - (2) Центрифугируйте десять минут, чтобы осадить клетки.
  - (3) Уберите плазму и замените ее 10 мл изотонического раствора.
  - (4) Медленно переверните пробирку десять раз. Отцентрифугируйте десять минут и удалите солевой раствор. Повторите промывание физиологическим раствором. еще дважды.
  - (5) Разбавьте клетки равным объемом дистиллированной воды. Переверните пробирку и хорошо перемешайте десять раз. Заморозить на ночь.
  - (6) Разморозить клетки и довести до комнатной температуры.
  - (7) Центрифугируйте 30 минут, чтобы удалить строму. Сохранить супернатант (гемолизат).
  - (8) Проанализируйте гемолизат, чтобы определить концентрацию гемоглобина.
- Тестовый пул: добавьте измеренный объем гемолизата к 10 мл сыворотки, чтобы получить гемоглобин 500 мг/дл.
- Контрольный пул: добавьте эквивалентный объем физиологического раствора к 10 мл того же пула сыворотки. Определить фактический уровень гемоглобина в пулах по анализам.
- Ссылка: Meites S. Reproducibly simulating hemolysis for evaluating its interference with chemical methods. Clin Chem. 1973;19:1319.

#### **Липемия: процедура ультрацентрифугирования**

Высокий уровень: 3000 мг/дл триглицеридов

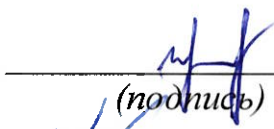
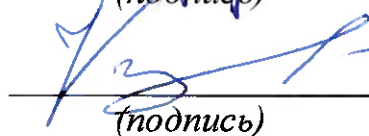
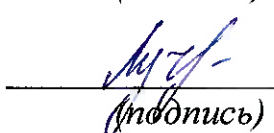
Тестовый материал: пул липемической сыворотки с уровнем триглицеридов 3000 мг/дл.

Тестовый пул: пул липемической сыворотки (необработанной).

Контрольный пул: осветлить липемический образец с помощью ультрацентрифугирования. Сделайте анализ и используйте прозрачную часть образца в качестве контрольного пула.

Стабильность: Используйте свежий. Не замораживать.

Ссылка: Novros J, PhD, Ortho-Clinical Diagnostics, Personal communication, 1995.

Председатель	 (подпись)	/	Иванов И.В.	/	(фамилия, инициалы)
Заместитель председателя	 (подпись)	/	Казьмин И.А.	/	(фамилия, инициалы)
Секретарь	 (подпись)	/	Лучина М.С.	/	(фамилия, инициалы)