

Лабораторные исследования в медицине

А.Г. Кочетов¹⁻³, О.В. Лянг²⁻⁴, И.А. Жирова³, О.О. Ивойлов^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Развитие клинической лабораторной диагностики происходит в русле доказательной медицины, которая требует, чтобы принимаемые клинические решения базировались на диагностических методах с доказанной информативностью. Это формирует запрос на научную обоснованность использования лабораторных исследований и применение вероятностных инструментов интерпретации, соответствующих поставленным задачам. В основе инструментов интерпретации результатов лабораторных исследований лежит понятие неопределенности – аналитической, биологической и клинической. Включение лабораторного исследования в клинические рекомендации, выбор и назначение пациенту этого исследования должны производиться не с позиции представлений о повышении или снижении лабораторного показателя при заболевании, а на основе его научно доказанных характеристик как лабораторного биомаркера – чувствительности, специфичности, прогностической ценности, а также связи с теми или иными клиническими событиями, исходами, рисками. Эти характеристики носят вероятностный характер и могут быть определены.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, доказательная медицина, информативность, интерпретация лабораторных исследований, клинические рекомендации, прогностическая ценность, референтные интервалы, пороговые значения, лабораторные биомаркеры.

Для цитирования: Кочетов А.Г., Лянг О.В., Жирова И.А., Ивойлов О.О. Лабораторные исследования в медицине. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (4): 4–8. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000501

Laboratory diagnostics in medicine

A.G. Kochetov¹⁻³, O.V. Lyang²⁻⁴, I.A. Zhirona³, O.O. Ivoilov^{1,3}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

The development of clinical laboratory diagnostics is in line with the evidence-based medicine, which requires that clinical decisions have to be based on diagnostic methods with proven informativity. This creates a request for the scientific validity of the use of laboratory researches and application of probabilistic interpretation tools corresponding to the tasks. The concept of indefiniteness (analytical, biological and clinical) is at the heart of interpretation of laboratory results. The inclusion of laboratory research in clinical guidelines, the choice and appointment of this research to the patient should not be made from the position of ideas about increasing or decreasing the laboratory index in the disease, but on the basis of its scientifically proven characteristics as a laboratory biomarker – sensitivity, specificity, predictive value, as well as the relationship with certain clinical events, outcomes, risks. These characteristics are probabilistic and can be defined.

Keywords: clinical laboratory diagnostics, evidence-based medicine, informativity, interpretation of laboratory researches, clinical guidelines, predictive value, reference intervals, thresholds, laboratory biomarkers.

For citation: Kochetov A.G., Lyang O.V., Zhirona I.A., Ivoilov O.O. Laboratory diagnostics in medicine. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 4–8. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000501

В теории и практике традиционной медицины прочно закрепились необходимость выполнения и оценки результатов лабораторных исследований. Роль их возрастает по мере развития научно-технического прогресса, представляющего все больший объем научной информации, во многом опосредованный использованием именно лабораторных методов.

Одни и те же лабораторные методы могут использоваться в различных областях деятельности человека, не только в медицине. Однако в медицине более важное значение имеет не точность лабораторных исследований, а определение неопределенности полученных результатов в связи с наличием не только аналитической, но прежде всего биологической групповой и индивидуальной вариации, причем во многих случаях разной в зависимости от наличия того или иного заболевания. Более того, постепенно мы начинаем отходить от оценки лабораторных исследований по prevalенсу заболевания и все чаще используем преваленс собы-

тий, конкретизирующих непосредственно сами патогенетические процессы, которые обуславливают течение различных заболеваний.

Постепенно уходит в прошлое заволаживающее влияние и абсолютность понятия «нормы». От этого понятия мы перешли к терминологии референтных интервалов, пределов, пороговых значений, критериев индивидуальной оценки результата и его динамики. С изменением взглядов на роль клиничко-лабораторных исследований сопряжена эволюция подходов к разработке референтных интервалов. Отбор референтных индивидуумов в классическом варианте проводится *a priori*, т.е. в исследование включают тех, кто на данный момент представляется исследователям здоровым, либо *a posteriori*, когда о состоянии участника исследования судят на основании анализа его медицинской документации [1]. В настоящий момент появляются крупные исследования совершенно иного дизайна по отбору референтных индиви-

дуумов – регистрируется информация о субъективном благополучии, смерти, причине смерти, госпитализации, инвалидизации. В данных исследованиях вышеуказанные подходы сочетаются с дальнейшим анализом исходов участников исследования в процессе многолетних наблюдений за ними, что в итоге позволяет сформировать «максимально здоровые» референтные группы [2].

Другой вектор развития концепции референтных интервалов направлен в сторону мультицентровых исследований [3]. Их масштаб постоянно растет и из местного вышел на региональный уровень. Более того, Комитет по референтным интервалам и пороговым значениям Международной федерации клинической химии (C-RIDL IFCC) реализует крупные многоцентровые международные исследования по разработке и сравнению референтных интервалов в разных странах мира [4, 5]. Важным результатом этой работы стала, в том числе, оценка величины «межнациональной» биологической вариации аналитов (*between-country variation*) по отношению к групповой – еще одного компонента неопределенности в вероятностной интерпретации результата анализа [4]. В условиях курса на глобальную стандартизацию лабораторных методов это открывает перспективы для разработки общих референтных интервалов с возможностью их верификации в лабораториях любой точки мира, в том числе становится предпосылкой к созданию единых стандартизованных подходов к скринингу состояния здоровья и реализации мер профилактики.

Ответной реакцией на проблему клинической неопределенности – недостаточности сведений о клиническом состоянии пациента и низкой степени его предсказуемости – являются активная разработка и использование пороговых значений лабораторного теста, определенных по преваленсу событий и обладающих как диагностическим, прогностическим, так и целеполагающим значением при проведении терапии. В ряде случаев они могут быть количественно привязаны к определенному перцентилу референтного распределения, как, например, для кардиоспецифичных тропонинов [6]. Это совершенно независимые критерии, устанавливаемые консенсусом экспертов – специалистов клиники и лаборатории путем объективной оценки характеристических кривых (ROC-анализ), величины рисков, частоты тех или иных исходов. В отличие от референтных интервалов, отвечающих на вопрос, здоров ли пациент, пороговые значения связаны с определенным заболеванием, клиническим синдромом, патогенетическим механизмом. Они отвечают на вопросы: «имеет ли пациент риск заболевания?», «болен ли пациент данным заболеванием?», «какую степень тяжести, стадию оно имеет?», – однако так же, как и референтный интервал, зависят от величины аналитической неопределенности [7]. Разработка простых и надежных алгоритмов верификации общепринятых пороговых значе-

ний для их применения в условиях конкретного медицинского учреждения (по аналогии с верификацией референтных интервалов) представляется важной задачей, без решения которой невозможно дальнейшее развитие всей концепции.

Другим не менее важным направлением развития статистических инструментов интерпретации результатов лабораторных исследований является индивидуальный подход – применение вероятностных критериев, основанных на представлении о внутрииндивидуальной вариации (RCV) аналитов, базирующихся на различных моделях расчета RCV. Концепция RCV активно развивается. Исходя из характеристик биологической и аналитической вариации исследуемого маркера определяется количество повторных определений у пациента, которое необходимо выполнить, чтобы рассчитать его гомеостатическую точку (*set point*) с заданной неопределенностью [8]. Для работы с последовательно получаемыми кумулятивными результатами предложена динамическая модель RCV [9]. Данные подходы позволяют индивидуализировать результат лабораторного исследования, очистив его от групповой вариации, маскирующей статистически значимые сдвиги показателей гомеостаза у конкретного пациента.

Важной особенностью индивидуальной оценки динамики лабораторного исследования является возможность устанавливать в качестве клинического порога принятия решения уровень его изменения, что уже реализуется на практике или демонстрируется в прикладных исследованиях. Например, величина повышения концентрации кардиоспецифичного тропонина за 1 ч принята существующими клиническими рекомендациями в качестве одного из диагностических критериев инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, причем с интерпретацией результата лабораторного исследования в зависимости от применяемой аналитической системы [6]. Ретроспективным исследованием продемонстрирована более высокая эффективность применения RCV для диагностики острого повреждения почек в сравнении с известными диагностическими критериями: RIFLE, AKIN, Waikar & Bonventre [10].

Изменение подходов к оценке лабораторных исследований привело к появлению нового направления в клинической медицине – исследованиям биомаркеров. На январь 2019 г. в базе данных PubMed найдено более 15 тыс. публикаций, связанных с биомаркерами, из них 2300 обзорных статей и 890 оригинальных. В российской базе данных РИНЦ количество публикаций, посвященных биомаркерам различных заболеваний, меньше и составляет 291, из которых 3 – обзорные статьи. Это подтверждает интерес исследователей к данному направлению, с одной стороны, с другой – более глубокое изучение данных публикаций обнаруживает их разнородность и отсутствие общего алгоритма в поиске биомаркеров.

Определение биомаркера впервые дано в 2001 г. Национальным институтом здоровья США – это показатель, который можно объективно измерить и который может служить индикатором физиологического или патологического процесса, или ответа на лекарственную терапию [11]. Зна-

Сведения об авторах:

Лянг Ольга Викторовна – д.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд-нием клинической лабораторной диагностики ФГБУ ФЦЦПИ, проректор по учебной работе АНО ДПО ИЛМ. ORCID: 0000-0002-1023-5490

Жирова Ирина Алексеевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Ивойлов Олег Олегович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ассистент каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4684-8440

Контактная информация:

Кочетов Анатолий Глебович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, ректор АНО ДПО ИЛМ, рук. отд. лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(917)504-79-57; e-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

чально в медицине использовались физиологические биомаркеры (температура тела, артериальное давление и т.д.), но в настоящее время на первый план выходят молекулярные (лабораторные). В основном это белки и нуклеиновые кислоты [12]. Существует несколько классификаций лабораторных биомаркеров, основные из них: по типу молекулы (ДНК, РНК, белки, продукты метаболизма) и по поставленной задаче [13].

В зависимости от задачи выделяют следующие группы биомаркеров:

1. Диагностические, которые позволяют установить факт наличия или отсутствия заболевания, его степень тяжести (например, концентрация гликированного гемоглобина – сахарный диабет).
2. Прогностические, позволяющие оценить риск развития заболевания или его осложнений (например, полиморфизмы генов факторов свертывания).
3. Терапевтические, которые помогают оценить или предсказать эффективность лекарственной терапии (международное нормализованное отношение – эффективность варфарина) [14].

Важно отметить, что далеко не каждый лабораторный показатель можно назвать биомаркером. Главное, что отличает биомаркер, – это его статистически обоснованная взаимосвязь с заболеванием, осложнением, эффектом терапии, которая выражается в следующих характеристиках: статистическая значимость различий по выбранному признаку, характеристические (ROC)-кривые, кривые Каплана–Мейера, пороговое значение с рассчитанной чувствительностью и специфичностью, предсказательная ценность маркера, отношение правдоподобий по наличию и отсутствию признака и индекс точности. ROC-анализ признан оптимальным для выбора биомаркеров на Консорциуме по экспериментально-прогностической оценке безопасности в 2010 г. [15].

Как показал анализ публикаций РИНЦ, посвященных биомаркерам, только в 20% исследований приводятся чувствительность, специфичность, прогностическая ценность показателя. В большей части работ показатель назван биомаркером на основании его статистически значимого повышения/понижения/появления при определенной патологии.

С целью поиска биомаркеров используется два основных подхода: на основе гипотезы и на основе открытия [16]. При первом подходе исследователь предполагает, что данный показатель может являться биомаркером определенного заболевания, так как знает патогенез этого заболевания и возможную роль показателя в нем. При втором подходе проводится скрининг большого числа молекул, которые, возможно, связаны с заболеванием. При таком поиске «вслепую» обычно используются хроматография-масс-спектрометрия, ядерно-магнитный резонанс, секвенирование. Выявление наиболее значимых показателей затем может привести к появлению новой гипотезы об этиопатогенезе заболевания.

Еще одним важным моментом является объем выборки. Он должен быть статистически обоснован. Как правило, не рекомендуется использовать выборку с количеством менее 100 пациентов, поскольку в этом случае исследование не будет иметь достаточной статистической мощности [12].

Обнаруженный биомаркер необходимо валидировать, т.е. подтвердить его методологическую и клиническую пригодность. Валидный маркер можно определить аналитическим методом и получить полную воспроизводимость, о клинической значимости этого маркера существует общепризнанное мнение. Все остальные биомаркеры можно от-

нести к категории исследуемых [12]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют нормативные и/или методические указания в отношении того, как следует проводить валидацию биомаркеров, а также отсутствуют специалисты по валидации, которые имеют опыт одновременно и в биоанализе, и в клинической сфере [17].

Если обобщить все требования к биомаркеру, то можно выделить следующие: он должен иметь высокую чувствительность и специфичность, измеряться с помощью надежных тест-систем, определяться в легкодоступном биоматериале, легко измеряться в реальном времени, иметь установленный референтный интервал и доказанную взаимосвязь с заболеванием или эффективностью лечения [18].

Именно эти требования являются причиной низкой частоты перевода тысяч потенциальных биомаркеров в клиническую практику. В США за год официально признается менее 1–2 биомаркера по всем заболеваниям. Еще одна возможная причина – сами методики выявления биомаркеров. Масс-спектрометрия не дает столь высокую производительность, как, например, иммуоферментные методики, при этом иммуоферментный анализ не обладает мультиплексностью масс-спектрометрии. Также существующий подход «один биомаркер на одно заболевание» не отражает многофакторность многих заболеваний, поэтому изучение биомаркеров должно быть направлено на выявление ключевых точек, которые позволяют зафиксировать эту многофакторность [19].

В отличие от разработки лекарственных средств, доклинические испытания лабораторных тестов проводятся редко, что негативно сказывается на внедрении, а также клинической и экономической эффективности использования биомаркеров в медицинской практике. Однако мы уже наблюдаем становление трансляционной лабораторной диагностики, позволяющей предварительно оценить аналитическую точность и клиническую ценность лабораторного теста на стандартизованных и регулируемых моделях заболеваний и процессов с использованием экспериментальных животных. Особенно важное значение приобретает применение экспериментальных моделей при оценке лабораторного теста в тех случаях, когда из этических соображений представляется невозможным соблюдать протокол исследования по ведению пациента и приходится проводить мероприятия, которые нарушают чистоту эксперимента, но предотвращают гибель или осложнения. Появились первые в России оригинальные публикации в данном направлении, в частности, касающиеся тестов, в основе которых используются методы кристаллохимии органических соединений – одних из наиболее чувствительных, специфичных методов, но сложных с точки зрения аналитики и интерпретации [20].

В зарубежной литературе существует такое понятие, как Biomarker Pipeline, которое можно перевести как «биомаркеропровод», т.е. разработка биомаркера [21–23]. Biomarker Pipeline представляет собой последовательный процесс, который начинается открытием биомаркера, затем следует его валидация, апробация в клинике, оценка и практическое внедрение (или удаление из обращения в случае доказанной неэффективности применения). Но на каждом из этих этапов могут возникать свои проблемы: выбор недостаточно надежного лабораторного метода, ограниченная внешняя оценка, недоказанная клиническая польза. Поэтому на входе в Biomarker Pipeline имеется огромное число показателей, а на выходе – единицы. И именно клиническая польза, т.е. улучшение исхода заболевания при приемлемых затратах, от внедрения биомаркера является основополагающей. Однако показано, что сами по себе биомаркеры редко при-

водят к улучшению исходов у пациентов, эффект от внедрения в практику проявляется только в том случае, если результаты тестирования повлияют на последующие клинические действия, такие как начало, прекращение или изменение терапии, назначение дополнительных тестов и пр. Поэтому каждое исследование, посвященное биомаркерам, должно ставить своей целью выявление группы риска, определение в которой данного биомаркера приведет к положительным клиническим и, возможно, экономическим последствиям, считают J. Ioannidis и P. Bossuyt [24].

Изучение направлений, в которых проводится исследование биомаркеров, позволяет выделить следующие: на первом месте идут онкозаболевания, также встречаются метаболические нарушения, инфекционная патология (в том числе сепсис), психические расстройства [25–28]. Небольшую, но очень значимую с медико-социальной точки зрения часть представляют собой исследования по поиску биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, на чью долю приходится до 22% в общей структуре смертности.

Классификация лабораторных тестов по видам и целям исследований чаще всего не несет какой-либо ценной информации для клинициста. Связано это прежде всего с тем, что практически отсутствуют справочники лабораторных тестов с указанием характеристик тестов. Поэтому утверждения в них о том, что тот или иной показатель повышается или снижается при том или ином заболевании, можно считать голословными, так как за пределами текста остаются вопросы о том, какова ценность таких утверждений, какими публикациями они подтверждены – если публикациями, в которых не представлены характеристики теста, то их голословность становится явной. То же самое можно сказать о российских «учебниках» для специалистов, занимающихся лабораторными исследованиями. Некоторые разделы в них как раз относятся к тому типу справочников, которые лучше воспринимать с художественной, чем с научно-практической точки зрения.

Исходя из вышеуказанного, закономерным считается вопрос использования лабораторных исследований в порядках, стандартах и критериях качества оказания медицинской помощи, для которых с этого года в России основополагающими являются клинические рекомендации с очень странным, наглядно отличающимся от принятого в мировой практике алгоритмом оформления, утверждения и применения. Но мы видим явный прогресс в попытках обоснования и создания доказательной базы существующей в России практики здравоохранения, при которой лицензируются учреждения и аккредитуются врачи, а не наоборот, не так, как в странах с развитой эффективной системой здравоохранения.

Включение только охарактеризованных лабораторных исследований в клинические рекомендации и последующая корректировка создаваемых на их основе документов резко снизят количество лабораторных тестов, обязательных к назначению, выполнению и интерпретации, что снимет в России остроту проблемы управления назначениями и применения результатов исследования.

Современные технологии позволяют не особо беспокоиться об аналитической составляющей лабораторных исследований, так как в этом направлении достигнуты высочайшей степени автоматизация и стандартизация. По мере внедрения в здравоохранение мультиплексных лабораторных нанотехнологий произойдет удешевление экспресс-исследований, которые по точности и воспроизводимости не уступают исследованиям, выполняемым непосредственно в лаборатории, «фабрики по производству анализов» будут

постепенно оставаться в прошлом, резко снизится их количество, и эра выполнения лабораторных исследований по месту взятия биоматериала с использованием соответствующего компактного лабораторного мини-оборудования надолго восторжествует в здравоохранении. Несомненно, для здравоохранения и пациента такое развитие событий является наиболее объективно желательным в рамках принятия и оценки врачебных решений, доступности и своевременного оказания медицинской помощи.

Однако остаются проблемы качества лабораторных исследований, нарушение которого в настоящее время происходит в основном за счет долабораторного этапа, который состоит из подготовки пациента к лабораторному исследованию, идентификации пациента, взятия и идентификации биоматериала, его хранения и транспортировки в лабораторию. В соответствии с существующим в настоящее время в России законодательством в клинических рекомендациях нет места, если каким-то образом не выделяются в контексте самих рекомендаций, например взятие крови для определения липидов натощак, после еды или вне зависимости от приема пищи. Обязательное обсуждение и утверждение, а не только представление в клинических рекомендациях ссылок на публикации по вопросам, касающимся лабораторных исследований, решают данную проблему, но это решение никак не отражается в документах, подготовленных на основе клинических рекомендаций. Возможно, таким решением будет указание в порядках оказания медицинской помощи на обязательность соблюдения ссылок, представленных в клинических рекомендациях по теме лабораторной диагностики.

В целом качество лабораторных исследований должно оцениваться наличием в лаборатории системы внутреннего контроля качества, включающей аналитическую верификацию метода, и участием в системе межлабораторных сравнений результатов лабораторных исследований контрольного материала, проходящего те же самые этапы, что и проба пациента, и их сопоставлений с так называемым правильным результатом. Межлабораторные сравнения лабораторных исследований, часто называемые внешней оценкой качества, не имеют никакого отношения к системным «сличениям» – термина, применяемого к метрологическим системам прослеживаемости результатов исследований, в которых основной задачей является оценка работы оборудования с использованием стандартов с известным уровнем аналита. «Правильность» результата лабораторного исследования определяется самым высоким организационным и технологическим уровнем его получения и меняется по мере развития научно-технического прогресса. Соответственно, стоимость участия лабораторий в системе сравнений с «правильным» результатом высокая, так как немногие системы оценки качества лабораторных исследований могут позволить себе «правильный» результат ввиду высокой стоимости поддержания такого организационного и технологического уровня – это осуществимо на государственном уровне или в очень крупной частной компании, специализирующейся на лабораторных исследованиях в ветеринарии и медицине.

Аналитическая неопределенность лабораторных измерений и их диапазонная интерпретация могут вызвать сомнения в необходимости высокоточного результата лабораторного исследования в медицине. Но именно для того, чтобы не перекрывались границы аналитической и клинической неопределенности, обозначенные биомаркерными характеристиками, нужны высокоточное определение лабораторного показателя и сопоставление его результа-

тов в различных лабораториях. Особенно актуально это по мере развития глобальной информатизации и становления единой облачной платформы хранения и обработки данных, которые в конечном итоге позволят перейти к интерпретации результата на основе знания персональных гомеостати-

ческих точек пациента и представлений о внутрииндивидуальной биологической вариации, что значительно повысит клиническую информативность лабораторных тестов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008;28(30). <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/>
2. Risch M, Nydegger U, Risch L. SENIORLAB: a prospective observational study investigating laboratory parameters and their reference intervals in the elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5726. doi: 10.1097/MD.00000000000005726
3. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med*. 2016;26(1):5-11. doi: 10.11613/BM.2016.001
4. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2017;467:70-82. doi: 10.1016/j.cca.2016.09.016
5. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. *Clin Chim Acta*. 2017;467:83-97. doi: 10.1016/j.cca.2016.09.015
6. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2016;(37):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
7. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(6):420-31. doi: 10.1080/10408363.2018.1482256
8. Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: an update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(5):313-25. doi: 10.3109/10408363.2016
9. Lund F, Petersen PH, Fraser CG. A dynamic reference change value model applied to ongoing assessment of the steady state of a biomarker using more than two serial results. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(2):283-94. doi: 10.1177/0004563219826168
10. Garner A, Lewington A, Barth J. Detection of patients with acute kidney injury by the clinical laboratory using rises in serum creatinine: comparison of proposed definitions and a laboratory delta check. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:59-62. doi: 10.1258/acb.2011.011125
11. NIH Biomarkers Definitions Working Group Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
12. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(1):52-9 [Don ES, Tarasov AV, Epshstein OI, Tarasov SA. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017;62(1):52-9 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59
13. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры трансляционной медицины. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(1):6-13. [Osipova TV, Bukhman VM. Biomarkers of translational medicine. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2018;17(1):6-13 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13
14. Ansari D, Aronsson L, Sasor A, et al. The role of quantitative mass-spectrometry in the discovery of pancreatic cancer biomarkers for translational science. *J Transl Med*. 2014;12:87. doi: 10.1186/1479-5876-12-87
15. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;5:455-62. doi: 10.1038/nbt.1625
16. McDermott JE, Wang J, Mitchell H, et al. Challenges in Biomarker Discovery: Combining Expert Insights with Statistical Analysis of Complex Omics Data. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;1:37-51. doi: 10.1517/17530059.2012.718329
17. Allinson JL. Clinical biomarker validation. *Bioanalysis*. 2018;12:957-68. doi: 10.4155/bio-2018-0061
18. Beger RD, Bhattacharyya S, Yang X, et al. Translational biomarkers of acetaminophen-induced acute liver injury. *Arch Toxicol*. 2015;9:1497-522. doi: 10.1007/s00204-015-1519-4
19. Antoranz A, Sakellaropoulos T, Saez-Rodriguez J, Alexopoulos LG. Mechanism-based biomarker discovery. *Drug Discov Today*. 2017;8:1209-15. doi: 10.1016/j.drudis.2017.04.013
20. Супильников А.А., Шатохина С.Н., Нуждин Е.В. и др. Изучение закономерностей распределения химических элементов в твердофазных структурах сыворотки крови человека и экспериментальных животных по данным рентгеноспектрального микроанализа. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2016;4(24):84-94 [Supilnikov AA, Shatohina SN, Nuzhdin EV, et al. Study of regularities of distribution of chemical elements in solid structures of human and experimental animals serum according to x-ray microanalysis. *Vestnik medicinskogo instituta "Reaviz": reabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2016;4(24):84-94 (In Russ.)].
21. Borchers CH, Parker CE. Improving the biomarker pipeline. *Clin Chem*. 2010;12:1786-8. doi: 10.1373/clinchem.2010.155705
22. Witkowska HE, Hall SC, Fisher SJ. Breaking the bottleneck in the protein biomarker pipeline. *Clin Chem*. 2012;2:321-3. doi: 10.1373/clinchem.2011.175034
23. Guo F, Capaldi D, Kirby M, et al. Development of a pulmonary imaging biomarker pipeline for phenotyping of chronic lung disease. *J Med Imag*. 2018;5(2):026002. doi: 10.1117/1.JMI.5.2.026002
24. Ioannidis JPA, Bossuyt PMM. Waste, Leaks, and Failures in the Biomarker Pipeline. *Clin Chem*. 2017;5:963-72. doi: 10.1373/clinchem.2016.254649
25. Kao WT, Chang CL, Lung FW. 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. *J Affect Dis*. 2018;238:597-608. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.035
26. Zhang J, Han X, Gao C, et al. 5-Hydroxymethylome in Circulating Cell-free DNA as A Potential Biomarker for Non-small-cell Lung Cancer. *Genom Proteom Bioinform*. 2018;3:187-99. doi: 10.1016/j.gpb.2018.06.002
27. Xiao K, Su L, Yan P, et al. α -1-Acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis. *Crit Care*. 2015;4:744-51. doi: 10.1016/j.jccr.2015.04.007
28. Harel E, Shoji J, Abraham V, et al. Identifying a potential biomarker for primary focal segmental glomerulosclerosis and its association with recurrence after transplantation. *Clin Transplant*. 2019;28:e13487. doi: 10.1111/ctr.13487

Поступила 22.09.2019