

На правах рукописи

**ЭМАНУЭЛЬ
АРТЕМ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И СРЕДСТВ
МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ
РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ
ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ**

05.11.15 - Метрология и метрологическое обеспечение

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург
2013

Работа выполнена в Федеральном государственном унитарном предприятии «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И.Менделеева»

Научный руководитель: Конопелько Леонид Алексеевич, доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кондрашкова Галина Анатольевна - заведующая кафедрой информационно-измерительных технологий и систем управления ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров, доктор технических наук, профессор

Выговтов Анатолий Андреевич – профессор кафедры экспертизы потребительских товаров ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный торгово-экономический университет, кандидат технических наук

Ведущая организация: Институт аналитического приборостроения Российской Академии наук, Санкт-Петербург.

Защита состоится «23» 2013 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д.308.004.01 при Федеральном государственном унитарном предприятии "Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И.Менделеева": 190005, Санкт-Петербург, Московский пр., 19

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУП «ВНИИМ им. Д.И.Менделеева».

Автореферат разослан «21» ноября 2013 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат технических наук, доцент

Телитченко Г. П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Основным элементом «Концепции развития здравоохранения РФ до 2020 года» является безусловная направленность на обеспечение качества медицинской помощи (Иванов Г.А., 2011, Улумбекова Г.Э., 2010).

Клиническая лабораторная диагностика является неотъемлемым разделом медицины, обеспечивающим адекватный уровень диагностического и лечебного процесса, путем предоставления до 70-80% общей диагностической информации (Приказ МЗ РФ №380 от 25.12.1997). Аналитическая надежность лабораторных исследований обеспечивает правильность принятия клинических решений (Меньшиков В.В., 2012).

Принципиальная особенность измерений, используемых в клинической лабораторной диагностике, заключается в гетерогенности биоматериалов, содержащих наряду с измеряемым аналитом, «конкомитанты» и «растворители», которые составляют «матрицу» пробы. Кроме того, при химических исследованиях, к которым относится большая часть лабораторных исследований имеются технические средства, непосредственно осуществляющими измерения физического свойства пробы биологического материала, как правило, специально модифицированного различными компонентами химических реакций – реагентами (Карпищенко А.И., 2012). Такая аналитическая система основана на сравнении физических свойств конкретной биологической пробы, с аналогичными характеристиками специальной пробы, максимально приближенной по своим свойствам к исследуемой, прежде всего, по составу матрицы, но с заведомо известным содержанием искомого аналита (Волкова Р.А., 2013; Муравская Н.П., 2007).

Такой образец сравнения, «калибратор» аналитической системы, представляет собой «стандартный образец» и является носителем единицы измерения, обеспечивающим прослеживаемость измерений в лабораторной медицине (Проценко В.Н., 2002).

В международном сообществе сложилась целостная система управления качеством в деятельности медицинских лабораторий. Международным бюро мер и весов, Международной организацией законодательной метрологии, Международной организацией по стандартизации были разработана Декларация по метрологической прослеживаемости, согласно которой «непротиворечивость и сопоставимость результатов измерений является необходимым условием ... обеспечения повсеместного принятия результатов». Но это условие выполнимо только в тех случаях, когда результаты измерений прослеживаемы к признанным на международном уровне опорным точкам для сравнения (Directive 98/79/EC). Среди наиболее актуальных проблем

лабораторной медицины является проблема гармонизации результатов лабораторных исследований (Мошкин А.В., Долгов В.В., 2004). Процесс гармонизации может осуществляться с помощью различных методологических подходов межлабораторного сравнения с применением эталонов, стандартных референтных материалов и разнообразия программного обеспечения (Слаев В.А., Чуновкина А.Г., 2009; Гейне Д.В., 2012). Обеспечение метрологической корректности результатов лабораторных исследований – это комплексная задача, которая требует комплексного межведомственного решения. Наиболее результативным направлением обеспечения аналитического качества в отечественной лабораторной службе и, этим снижением рисков медико-экономической деятельности учреждений здравоохранения (Долгих Т.И., 2013) является метрологическая аттестация методик выполнения измерений. В отечественной лабораторной службе пока нет опыта обеспечения качества лабораторной диагностики, основанного на применении международных принципов, сформулированных в модели всеобщего управления качеством, документированной системы менеджмента, формализованной в Российской системе стандартизации ГОСТ Р ИСО 9001-2008 и серии специализированных стандартов по лабораторной медицине (Антонов В.С., 2012; Годков М.А., Зенина Л.П., 2012; Первушин Ю.В., 2012).

Медико-экономическая эффективность внедрения современных принципов менеджмента качества и метрологической корректности измерений в области лабораторной медицины обуславливает **актуальность проблемы** по созданию межведомственной референтной системы обеспечения прослеживаемости измерений в клинико-диагностических лабораториях с включением ее в международную систему сличений.

Цель исследования: разработка комплексного подхода к обеспечению метрологической прослеживаемости результатов лабораторных исследований на примере измерения содержания холестерина в крови.

Основные задачи, которые необходимо решить для достижения указанной цели, включают в себя следующее:

- разработка стандартного образца содержания холестерина в крови и методики поверки портативного анализатора «в месте лечения».
- формулировка основ метрологического обеспечения количественных измерений в области лабораторной диагностики на примере содержания холестерина в крови.

Предметом исследования являются системы обеспечения прослеживаемости измерений и менеджмента качества в клинико-диагностических лабораториях.

Объектом исследования являются методы определения содержания

холестерина в крови.

Методы исследований. Использовались хромато-масс-спектрометрический метод с изотопным разведением, биохимические и фотометрические методы, статистические методы оценки результатов.

Новые научные результаты:

1. Разработана комплексная модель обеспечения метрологической прослеживаемости результатов лабораторных исследований в медицинской лаборатории на примере определения содержания холестерина в крови на основе отечественных технологий.

2. Разработана технология изготовления стандартного образца содержания холестерина в крови.

3. Впервые проведена валидация измерений содержания холестерина анализатором «в месте лечения» на основе применения стандартного образца содержания холестерина в крови.

4. Разработаны требования к неопределенности измерений содержания холестерина в крови с учетом коэффициентов внутри- и межиндивидуальной биологической вариации аналита.

5. Результаты исследований метрологических характеристик стандартного образца подтверждают заявленные метрологические характеристики на основе сличений с эталонными материалами NIST.

Практическая ценность работы заключается в следующем:

Разработан, исследован и внедрен в метрологическую практику новый Государственный стандартный образец содержания холестерина в крови (ГСО 9913-2011). Применение этого стандартного образца обеспечило участие ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» в международных ключевых сличениях CCQM K6.2 «Определение общего холестерина» (проводимые под эгидой Консультативного комитета по количеству вещества МБМВ).

Результаты проведенных теоретических и экспериментальных исследований были использованы в разработке проекта государственной поверочной схемы для средств измерения содержания органических компонентов в жидких и твердых средах.

Предложен подход к валидации биохимических анализаторов и анализаторов «в месте лечения» в клинико-диагностических лабораториях на основе вновь разработанного стандартного образца.

Практическая ценность и новизна подтверждается тем, что на основе выполненных во ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» исследований, получена Золотая медаль ВВЦ (май 2013г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Принципы обеспечения требуемой неопределенности измерений

концентрации холестерина в клинико-диагностических лабораториях основаны на предельно допустимых значениях смещения и общей аналитической вариации, рассчитанных из коэффициентов внутри- и межиндивидуальной биологической вариации аналита.

2. Разработанная комплексная модель обеспечения метрологической прослеживаемости результатов лабораторных исследований молярной концентрации холестерина соответствует клиническим требованиям к неопределенности измерений содержания холестерина в крови.

3. Комплекс научных, теоретических и экспериментальных результатов по разработке стандартного образца содержания холестерина решает задачу оценки точности результатов измерений, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях с помощью стационарных биохимических анализаторов и анализаторов «в месте лечения».

Внедрение результатов работы.

Материалы диссертационного исследования использованы при создании «Стандартного образца молярной концентрации холестерина в крови (ГСО 9913-2011), методики поверки анализатора "CardioCheck", учебного пособия «Управление качеством деятельности медицинских лабораторий: проведение внутренних аудитов», рекомендованного УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей и «Методических указаний по обеспечению клинической безопасности получения и применения лабораторной информации», разработанных в составе рабочей группы по развитию и внедрению системы обеспечения качества лабораторных исследований Профильной комиссии МЗ РФ по клинической лабораторной диагностике. Материалы диссертационного исследования внедрены в СМК в лабораториях СПб: Всероссийского Центра экстренной и радиационной медицины МЧС, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, НПФ «Хеликс», ЗАО «Центр доказательной медицины»; г.Вологды: ООО «Центр лабораторной диагностики), а также построения производственных процессов в ОАО «Витал диагностикс деволупмент», ООО «Ассоциация медицины и аналитики» и ООО «Центр коллективного пользования «Аналитическая спектроскопия» (Санкт-Петербург).

Апробация работы.

Материалы работы докладывались на 9 Всероссийской научно-практической конференции «Управление качеством» (10-11 марта 2010г.), научно-практической конференции с международным участием «Национальные дни лабораторной медицины России (Москва, 2012 г.), конференции специалистов клинической лабораторной диагностики Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2012г.), научно-практической

конференции с международным участием «Оптимизация диалога лаборатории и клиники» (Санкт-Петербург, 4-5.06.2012), 2-й международной конференции «Здравоохранение и медицинские изделия в России 2013» (Санкт-Петербург, 22-23 мая 2013 года). Обсуждение выводов и практических рекомендаций, полученных в результате диссертационного исследования, проводится на страницах сайта 15189.ru.

Личное участие автора.

Автором выполнены теоретические и экспериментальные исследования по определению массовой концентрации холестерина в биологических жидкостях, на основе которых разработан, исследован и внедрен в метрологическую практику новый Государственный стандартный образец содержания холестерина в крови (ГСО 9913-2011).

Автором подготовлен проект государственной поверочной схемы для средств измерений содержания холестерина в крови, в том числе портативного анализатора "CardioCheck". Автором проведена валидация биохимических анализаторов, используемых в централизованных клинико-диагностических лабораториях, на основе разработанного стандартного образца с оценкой неопределенности измерений.

Автор лично участвовал в разработке и внедрении системы менеджмента качества медицинских лабораторий на основе требований ГОСТ Р ИСО 15189-2009 и производителей изделий медицинского назначения на базе ГОСТ Р ИСО 13485-2007. Автор участвовал в разработке учебного пособия «Управление качеством деятельности медицинских лабораторий: проведение внутренних аудитов» и «Методических указаний по обеспечению клинической безопасности получения и применения лабораторной информации». Самостоятельно проведен статистический анализ полученных результатов, сформулированы научные выводы.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, 7 из них в журналах по перечню ВАК, а также учебное пособие, рекомендованное УМО в качестве учебного пособия для системы последиplomного образования специалистов клинической лабораторной диагностики: «Управление качеством деятельности медицинских лабораторий: проведение внутренних аудитов» (Санкт-Петербург, 2012).

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», пяти глав результатов исследований, заключения и приложений. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками, 4 схемами и содержит 21 таблицу. Библиографический список включает 253

наименования (105 отечественных, 39 иностранных источников и 107 наименований нормативно-технической документации).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность исследования, определены его цель и задачи, представлена научная новизна и практическая значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных современным подходам к оценке метрологической корректности качества в лабораторной диагностике, описаны тенденции развития управления качеством и пути их реализации на международном, государственном уровнях, а также в условиях отдельных клиничко-диагностических лабораториях. Обоснован выбор лабораторного параметра из государственной программы диспансеризации населения: оценка уровня холестерина крови, поскольку он отражает состояние сердечнососудистой системы, поражение которой является наиболее значимым в структуре смертности (Сквирская Г.П., Свещинский М.Л., 2010).

Во второй главе охарактеризованы материалы и методы исследования. Алгоритм обеспечения прослеживаемости результатов измерений построен на разработке стандартного образца и создания иерархии передачи эталонного значения к конкретной биологической пробе. Технологический компонент работы опирался на оценку и контроль неопределенности. Расширенная неопределенность рассчитывается по формуле: $U(C_k) = k \cdot (\sqrt{u_{BI}^2(C_k) + u_A^2(C_k)})$, где $k = 2$ в соответствии с ЕА-4/02 «Руководство по выражению неопределенности при измерениях и калибровке». В основе разрабатываемого стандартного образца использована биологическая матрица, присутствующая в калибраторах отечественной компании «Витал диагностикс деволупмент», производство в котором сертифицировано на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 13485.

В третьей главе проведен анализ медицинских требований к аналитическим характеристикам клинических лабораторных исследований, характеризующих предельно допускаемые значения смещения (ПДЗ) и общую аналитическую вариацию, рассчитанную из коэффициентов внутри- (V_1) и межиндивидуальной (V_G) биологической вариации (Приказ МЗ РФ №45/2000): $V_1 = 6,0 \%$ и $V_G = 15,2 \%$

Требования к целевому значению смещения (В) формулируются в виде неравенства: $B < 0,25 \cdot \sqrt{V_1^2 + V_G^2}$ т. е. $B < 0,49 \%$, а целевое значение общего

коэффициента аналитической вариации: $CV_a < 0,5V_1$, т.е. $CV < 3\%$. ПДЗ

CV_a рассчитывается по формуле: $CV_n = \sqrt{\frac{n-2}{\chi^2}}$ где χ^2 - критерий Пирсона

с уровнем значимости 0,05 и числом степеней свободы (n-1); при n=10 $\chi^2=3,33$, при n=20 $\chi^2=10,12$. ПДЗ величины относительного смещения составил $\pm 6\%$, коэффициент аналитической вариации =0,9 %.

Схема прослеживаемости при исследовании уровня холестерина в крови была ориентирована на рекомендации CCQM-K6 по применению метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением. В качестве опорного стандартного образца использован стандартный образец молярной концентрации холестерина в сыворотке крови SRM 1951b, NIST с погрешностью 0,45 %.

В соответствие с п.5.2 ГОСТ Р ИСО 17511-2006 для обеспечения прослеживаемости концентрации холестерина использована иерархия калибровки и метод компарирования с эталонным образцом сравнения на биохимическом анализаторе Synchron UniCel 800 PRO (Beckman & Coulter, США). Расчет относительной погрешности аттестованного значения клинико-диагностических лабораториях проводился с учетом следующих значений составляющих:

- доверительные границы абсолютной погрешности аттестованного значения SRM 1951b составляет $\pm 0,022$ ммоль/л (P=0,95), что соответствует расширенной неопределенности U (при $k=2$);

- пределы допускаемой относительной погрешности анализатора UniCel 800 PRO составляет $\pm 0,25$ ммоль/л;

- доверительные границы случайной погрешности оценки молярной концентрации холестерина на анализаторе UniCel 800 PRO составляет $\pm 0,35$ ммоль/л (P=0,95).

Результаты исследования аналитических характеристик стандартного образца молярной концентрации холестерина в крови выявили соответствие приведенным выше требованиям к точности: доверительные границы относительной погрешности составили менее 7 % (P=0,95), а максимальный разброс в содержании холестерина между партиями не превышает 6 %.

Подтверждение возможности применения разработанного стандартного образца для оценки точностных характеристик измерений содержания холестерина проведено по следующему алгоритму:

- 1) Калибровка анализатора UniCel 800 PRO по SRM 1951b Level 1 (4, 804 ммоль/л) и последующие измерения стандартного образца и SRM 1951b Level 1,

2) Калибровка анализатора UniCel 800 PRO по стандартному образцу и последующие измерения стандартного образца и SRM 1951b Level 1,

3) Калибровка анализатора UniCel 800 PRO по калибратору Витал (5,172 ммоль/л) и последующие измерения стандартного образца и SRM 1951b Level 1.

Для каждой точки градуировки рассчитывалась расширенная неопределенность (коэффициент охвата $k=2$, $P=0,95$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что смещение аттестованного значения стандартного образца находится в пределах требований ОСТ 91500.13.0001-2003. При этом, показано, что при калибровке прибора стандартным образцом показатели относительного смещения ($B=-5,9$) и коэффициента вариации ($CV=0,64$) меньше, чем при калибровке прибора калибратором «Мультиконт Витал» ($B=-7,9$ и $CV=0,94$). Наличие этого незначительного сдвига мы рассматриваем как проявление матричного эффекта, что и отражает совокупность проблемы «метод-зависимых» значений, решение которой относится к сфере гармонизации исследований.

Разработанный стандартный образец зарегистрирован в Федеральном информационном фонде в качестве ГСО содержания холестерина в крови утвержденного типа (ГСО 9913-2011), метрологические характеристики которого представлены в таблице 1.

Таблица 1. Метрологические характеристики ГСО 9913-2011

Аттестуемая характеристика ГСО	Интервал допускаемых значений ГСО	Границы относительной погрешности аттестованного значения δ^* , при $P=0,95$, %
Молярная концентрация холестерина, ммоль/л	от 3,10 до 5,55	± 7

^{*}) - соответствует относительной расширенной неопределенности U при $k = 2$, где k - коэффициент охвата.

В четвертой главе на основе разработанного ГСО 9913-2011 представлена методика поверки анализаторов, реализующих разные методы измерений содержания холестерина: портативное устройство Cardio Check (диагностика «в месте лечения») и стационарный анализатор UniCel 800 PRO, принятый в качестве референтного, метрологические характеристики которого представлены в таблице 2. Результаты измерений молярной концентрации холестерина не выявили статистически значимых различий между двумя тестируемыми методами: смещение при измерении холестерина составило 4,1 %.

Предложенная модель референтной системы включает ФГУП «ВНИИМ Д.И. Менделеева», СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, СПбГПУ и обеспечивает метрологическую прослеживаемость для СИ молярной концентрации

холестерина от национального эталона, который служит для калибровки рабочих эталонов более низкой точности. Характеристики стандартного образца используются для оценки неопределенности измерения в клинико-диагностических лабораториях практического здравоохранения, что может быть оформлено как Государственная поверочная схема, полностью соответствующая положению Директивы ЕС 98/79/ЕС.

Центральным звеном в цепи метрологической прослеживаемости в предлагаемой системе являются национальные лаборатории 1-го и 2-го уровня, обеспечивающие, с одной стороны, привязку к исходному национальному эталону СИ, а, с другой, непосредственную связь с производителями контрольных материалов и клинико-диагностическими лабораториями в соответствии с Рекомендациями МИ 3238-2009 «ГСИ. Обобщенная поверочная схема для средств измерений (аналитических приборов) содержания компонентов в жидких и твердых веществах и материалах». В таблице 3 представлены характеристики разработанной схемы метрологической прослеживаемости.

Таблица 2. Метрологические характеристики анализатора UniCel 800 PRO.

Действительное значение молярной концентрации холестерина в стандартном образце, ммоль/дм ³	Среднее измеренное значение молярной концентрации холестерина в стандартном образце, ммоль/дм ³	Отклонение среднего измеренного значения от действительного значения молярной концентрации холестерина в стандартном образце, ммоль/дм ³	Расширенная неопределенность измерений при калибровке, ммоль/дм ³	Относительная расширенная неопределенность измерений при калибровке, %
4,78	4,57	- 0,21	0,29	6,1
14,61	14,17	- 0,44	0,86	5,9
Примечание – значение относительной расширенной неопределенности при коэффициенте охвата 2 соответствует границам допускаемой относительной погрешности при доверительной вероятности P = 0,95.				

Рабочий эталон 0-го разряда (РЭ-0) применяют для: воспроизведения и передачи единицы массовой (молярной) концентрации холестерина в биологической жидкости; сличений эталона с международными эталонами; арбитражных измерений; измерениях, требующих точности на уровне РЭ-0. Аттестация РЭ-0 выполняется по первичному методу (хромато-масс спектрометрия с изотопным разбавлением). В качестве РЭ-0 в предлагаемой схеме использован эталон NIST.

Рабочий эталон 1-го разряда (РЭ-1) применяют для калибровки (поверки) рабочих эталонов 2-го разряда в метрологических центрах Росстандарта и референтных лабораториях системы здравоохранения. В качестве РЭ-1 использован биохимический анализатор, прошедший испытания в целях утверждения типа, в частности анализатор UniCel 800 PRO фирмы «Beckman & Coulter», США.

Таблица № 3. Метрологические характеристики рабочих эталонов.

Рабочие эталоны	Диапазон значений		Доверительная относительная погрешность δ_o , не более, %
	Массовой концентрации холестерина, мг/дм ³	Молярной концентрации холестерина, ммоль/дм ³	
0-го разряда	от 1200 до 2150	от 3,10 до 5,55	± 2
1-го разряда	от 970 до 6100	от 2,5 до 12	$\pm 4-5$
2-го разряда:	от 1200 до 2150	от 3,10 до 5,55	± 7

Рабочий эталон 2-го разряда (РЭ-2) применяют для калибровки (поверки) рабочих средств измерений: биохимических анализаторов стационарного или портативного типа. В качестве РЭ-2 рекомендуется разработанный ГСО 9913.

В пятой главе рассмотрены вопросы внедрения СМК как инструмент обеспечения метрологической корректности измерений в клинико-диагностических лабораториях. Проведен комплексный анализ гармонизированных директив (IVD, MDD) и основополагающих стандартов ISO, а также ГОСТ Р и ГОСТ Р ИСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования получены следующие основные результаты:

1. Обоснована необходимость разработки комплексной модели обеспечения метрологической прослеживаемости результатов лабораторных исследований в медицинской лаборатории.

2. Разработана технология изготовления стандартного образца содержания холестерина в крови.

3. Разработан, исследован и внедрен в метрологическую практику новый Государственный стандартный образец содержания холестерина в крови (ГСО 9913-2011). Применение этого стандартного образца обеспечило участие ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» в международных ключевых сличениях ССQM К6.2 «Определение общего холестерина» (проводимые под эгидой Консультативного комитета по количеству вещества МБМВ).

4. Разработаны требования к неопределенности измерений содержания холестерина в крови с учетом коэффициентов внутри- и межиндивидуальной биологической вариации аналита.

5. Проведена валидация измерений содержания холестерина анализатором «в месте лечения» на основе применения разработанного стандартного образца.

6. Предложенная референтная система лабораторных исследований апробирована в СЗФО.

Таким образом, совокупность полученных результатов позволяет обеспечивать метрологическую прослеживаемость результатов измерений содержания холестерина в крови, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях.

Публикации автора в журналах, рекомендованных ВАК

1. Эмануэль А.В. Внедрение стандарта ИСО 13485:2003 на отечественном предприятии [Текст] /Эмануэль А. В., Эмануэль В. Л., Зубков Ю. П., Осипова О. Н. // Компетентность. 2009 № 5/66 – С. 24-32.

2. Эмануэль А.В. Практика внедрения систем менеджмента качества [Текст] /Зубков Ю. П., Осипова О. Н. Эмануэль В. Л., Эмануэль А.В. // Компетентность. 2009 № 3/64. - С. 34-40.

3. Эмануэль А.В. Проблемы внедрения систем менеджмента качества в лабораторной медицине [Текст]/Эмануэль А.В., Иванов Г.А.// Клиническая лабораторная диагностика. 2010 № 9 – С. 40-41.

4. Эмануэль А.В. Методологические аспекты внедрения систем качества в области лабораторной медицины [Текст]/Иванов Г.А., Эмануэль А.В.//Клиническая лабораторная диагностика. 2011 № 5 – С.54-56.

5. Эмануэль А.В. Методика проведения внутренних аудитов медицинских лабораторий на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15189:2009. Учебное пособие [Текст] / А.В. Эмануэль, Г.А. Иванов, Ю.П. Зубков, Л.А. Конопелько, О.Н. Осипова, О.А. Тарасенко. Под ред. проф. Никонова Е.Л., Новикова В.А., Эмануэля В.Л. М.// СПб.– «Издательство СПбГМУ». Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. – 83 с.

6. Эмануэль А.В. Разработка методов и средств метрологической прослеживаемости клинических лабораторных измерений содержания холестерина [Текст] Стандартные образцы. 2013 № 2 –С.15-21.

7. Эмануэль А.В. Применение менеджмента рисков на основе стандарта ИСО 14971: методические подходы. [Текст] / Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Гейне Д.В.// Вестник Росздравнадзора. 2013. № 3. - С. 45-59.

Публикации автора в других изданиях

1. Эмануэль, А.В. Внедрение международных стандартов системы ISO в России - проблемы и перспективы [Текст]/А. В. Эмануэль, О. Н. Осипова // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2008. № 3. - С. 55 - 58.

2. Эмануэль, А.В. Практика внедрения ИСО 13485:2003 и Директив 98/79/ЕС IVD и 93/42/ЕС MDD. [Текст] / А. В. Эмануэль, О. Н. Осипова // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2008. № 4. - С. 46 - 61.

3. Эмануэль В.Л. Руководство по качеству системы менеджмента качества медицинской лаборатории. Учебное пособие / Осипова О.Н., Меньшеня В.А., Капитулец Н.Н., Савичева А.М., Чередниченко Д.В., Эмануэль А.В. (под ред. проф. Эмануэля В.Л. и Домейки) // М. СПб. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 88 с.

4. Эмануэль, А.В. Основные требования системы менеджмента качества и особенности их реализации в организациях здравоохранения [Текст]/Эмануэль Ю.В., Хотин А.Л., Эмануэль А.В.//Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. № 6 (31) – С.8-12.

5. Эмануэль А.В. Организация работы специалиста по качеству. [Текст] / Тарасенко О.А., Эмануэль В.Л., Эмануэль А.В. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2009 №5. - С. 111 - 117.

6. Эмануэль А.В. Оптимизация работы с организационно-распорядительной документацией [Текст] / Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2009 №6. – С. 45-49.

7. Эмануэль А.В. Организация системы менеджмента качества в лабораторной медицине. [Текст] / Эмануэль А.В., Тарасенко О.А., Осипова О.Н. // Лаборатория 4 Медицинский алфавит. 2009, №17.- С. 21-24.

8. Эмануэль А.В. Организация системы менеджмента качества в лабораторной медицине. [Текст] / Тарасенко О.А., Осипова О.Н., Эмануэль А.В.// Лаборатория. Журнал для врачей. М. - 2009. № 4.- С.12-15.

9. Эмануэль А.В. Стандарт ИСО 13485-2003 и его применение на отечественных предприятиях по производству медицинских изделий. [Текст] /Сб. материалов девятой Всероссийской научно-практической конференции «Управление качеством», 10-11 марта 2010/ГОУ ВПО «МАТИ» - Российский государственный технологический университет имени К.Э. Циолковского//Зубков Ю.П., Новиков В.А., Конопелько Л.А., Эмануэль А.В. – М.: МАТИ, 2010. – С.117-119.

10. Эмануэль А.В. Метрологическая корректность лабораторной диагностики на различных уровнях оказания медицинской помощи. [Текст] /там же //Зубков Ю.П., Новиков В.А., Конопелько Л.А., Эмануэль А.В. – М.: МАТИ, 2010. – С.119-121.

11. Эмануэль А.В. Применение системы менеджмента качества в организациях здравоохранения [Текст] / Эмануэль Ю.В., Хотин А.Л., Эмануэль А.В. //Справочник заведующего КДЛ. 2011 № 7 – С. 5-16.

12. Эмануэль А.В. Технология создания руководства по качеству для медицинской лаборатории в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15189 и ГОСТ Р ИСО 9001[Текст]/Справочник зав. КДЛ 2011 № 12–С.3-15.

13. Эмануэль А.В. Элементы системы менеджмента качества на базе ГОСТ Р ИСО 9001-2008 и ГОСТ Р ИСО 9004-2010. Обзор стандартов. [Текст] / Менеджмент Качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2012 № 1 (11). – С. 112-122.

14. Эмануэль А.В. Разработка и внедрение системы менеджмента качества на базе стандартов ИСО в учреждении здравоохранения [Текст] / Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Евсеев О.В. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2012 № 2 (12).– С. 131-141.

15. Эмануэль А.В. Управление персоналом в учреждениях здравоохранения [Текст] / Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Евсеев О.В., Волков В. Н. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2012 № 3 (13). – С. 108-124.

16. Эмануэль А.В. Роль медицинской лаборатории в учреждении здравоохранения. Современные правила организации взаимодействия лаборатории и клиницистов.

[Текст] /Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Эмануэль В.Л.//Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2012 № 4 (14). - С.80-87.

17. Эмануэль А.В. Организация работы специалиста по системе менеджмента качества медицинской лаборатории [Текст] / Эмануэль А.В., Евсеенко О.В. // Справочник заведующего КДЛ. 2012 № 5 – С. 3-9.

18. Эмануэль А.В. Методические рекомендации по составлению стандартных операционных процедур [Текст] / Эмануэль А. В., Евсеенко О. В., Иванов Г.А.//Справочник заведующего КДЛ 2012 № 7 – С. 10-17.

19. Эмануэль А.В. Практика разработки и внедрения систем менеджмента качества в медицинских лабораториях. ГОСТ Р ИСО 15189-2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». [Текст] /Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Эмануэль В.Л. // Лабораторная служба. 2012 № 2 том 1 – С. 9-19.

В работах, выполненных в соавторстве, личное участие принадлежит каждому участнику в равной мере.

