|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО**  **ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ** | | |
|  | **НАЦИОНАЛЬНЫЙ**  **СТАНДАРТ**  **РОССИЙСКОЙ**  **ФЕДЕРАЦИИ** | **ГОСТ Р**  **ИСО 21474-3—**  **202** |

**Медицинские изделия для диагностики *in vitro***

**Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот**

**Часть 3**

**Интерпретация результатов и отчеты об исследованиях**

**(ISO 21474-3:2024, IDT)**

*Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения*

**Москва**

**202**

**Предисловие**

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕПриказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 202 г. №

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту   
ИСО 21474-3:2024 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот. Часть 3. Интерпретация и отчеты об исследованиях» (ISO 21474-3:2024 «In vitro diagnostic medical devices – Multiplex molecular testing for nucleic acids – Part 3: Interpretation and reports», IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ТК 212 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро» Международной организации по стандартизации (ИСО).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА.

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)*

© ISO, 2024

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2025

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения

2 Нормативные ссылки

3 Термины и определения

4 Общие требования

5 Интерпретация результатов

5.1 Общие сведения

5.2 Методы интерпретации результатов

5.3 Документация по биоинформатическому анализу

5.4 Мониторинг биоинформационного анализа

5.5 Геномные базы данных

5.6 Базы данных эталонных последовательностей

5.7 Идентификация и аннотация вариаций

5.8 Категоризация вариантов

6 Отчет о результатах исследований

6.1 Общие сведения

6.2 Элементы отчетности

6.3 Содержание отчета об исследовании

6.4 Сообщение об обнаруженных вариантах

6.5 Представление вторичных результатов

6.6 Метод отчетности

Приложение A (справочное) Мультиплексное молекулярное исследование на рак

Приложение B (справочное) Многомерные молекулярные исследования

Приложение C (справочное) Отчеты о результатах анализа хромосомного микрочипа

Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Библиография

Введение

Первое поколение медицинских изделий для диагностики *in vitro* (IVD) для молекулярных исследований на основе нуклеиновых кислот было нацелено на обнаружение или количественное определение одной последовательности нуклеиновых кислот (например, вирусной РНК, мРНК или геномной ДНК) в клиническом образце. Для сравнения, мультиплексное молекулярное исследование одновременно измеряет несколько интересующих последовательностей нуклеиновых кислот в одной реакционной пробирке или системе. Разработка и клиническое использование мультиплексных медицинских устройств IVD быстро расширяются благодаря технологическому прогрессу и новому выяснению клинического значения многих биомаркеров.

По сравнению с анализом одной цели, мультиплексные молекулярные исследования требуют большего количества контролей, более сложных алгоритмов оценки эффективности/анализа данных, а также более сложной интерпретации и представления результатов [1], [2]. Некоторые мультиплексные системы амплифицируют несколько целей на одном этапе реакции, а затем разделяют их на реакции для определения конкретной цели [3].

Лаборатории могут разрабатывать анализы своими силами («тест, разработанный в лаборатории (LDT)», «in-house test» или «тест собственного производства») или использовать коммерчески доступные мультиплексные анализы с использованием различных технологий и приборных платформ. Мультиплексное молекулярное исследование позволяет получить большое количество сложной и многообразной генетической информации, что создает значительные трудности для лаборатории в плане надлежащего анализа, интерпретации и представления данных.

Проведение мультиплексного молекулярного исследования позволяет выявить большое количество генетических вариаций в образце, что имеет решающее значение для оптимального лечения пациента, а рекомендации по лечению разрабатываются на основе конкретных молекулярных результатов, поэтому крайне важно стандартизировать интерпретацию и отчетность результатов молекулярных исследований среди лабораторий, проводящих эти тесты.

Настоящий стандарт описывает требования и рекомендации по различным аспектам интерпретации и представления результатов мультиплексных молекулярных исследований с целью обеспечения качества лабораторных услуг по проведению таких тестов, при внедрении мультиплексных молекулярных исследований на нуклеиновые кислоты для клинического использования.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Медицинские изделия для диагностики *in vitro***

**Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот**

**Часть 3**

**Интерпретация результатов и отчеты об исследованиях**

In vitro diagnostic medical devices. Multiplex molecular testing for nucleic acids. Part 3. Interpretation and reports

**Дата введения — 202**

# 1 Область применения

В настоящем стандарте приведены общие требования к интерпретации и отчетности по мультиплексным молекулярным исследованиям, которые одновременно определяют две или более целевых последовательностей нуклеиновых кислот, представляющих интерес. Настоящий стандарт применим ко всем мультиплексным методам, используемым для исследования с помощью медицинских приборов для диагностики *in vitro* (IVD) и лабораторных тестов (LDT). В нем содержится информация как о качественном, так и о количественном выявлении целевых последовательностей нуклеиновых кислот.

Настоящий стандарт предназначен для руководства по проведению мультиплексных исследований, позволяющих обнаружить или количественно определить целевые последовательности нуклеиновых кислот человека и целевые последовательности нуклеиновых кислот микробных патогенов в клинических образцах человека.

Настоящий стандарт применим к любому молекулярному IVD-исследованию, выполняемому медицинскими лабораториями. Он также предназначен для использования клиентами лабораторий, разработчиками и производителями IVD, биобанками, учреждениями, коммерческими организациями, проводящими биомедицинские исследования, и регулирующими органами. Настоящий стандарт не применим к метагеномному массивному параллельному секвенированию (MPS), но он применим к мультиплексным молекулярным методам, включая 16S-секвенирование.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированной ссылки применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированной – последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 15189:2022, Medical laboratories – Requirements for quality and competence (Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетентности)

ISO 21474-1, In vitro diagnostic medical devices – Multiplex molecular testing for nucleic acids – Part 1: Terminology and general requirements for nucleic acid quality evaluation (Медицинские изделия для диагностики in vitro. Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот. Часть 1. Терминология и общие требования к оценке качества нуклеиновых кислот)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 21474-1, а также следующий термин с соответствующим определением.

Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим интернет-адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО по адресу: http://www.iso.org/obp;

- электропедия МЭК по адресу: http://www.electropedia.org/.

3.1 **этап процесса** (process step): Часть процесса, которая является преимущественно самодостаточной и состоит из одной или нескольких отдельных операций.

[ИСО 10209:2022, 3.1.65]

4 Общие требования

Мультиплексные молекулярные исследования – это IVD и медицинские изделия, которые измеряют несколько последовательностей нуклеиновых кислот одновременно, например, мультиплексная ПЦР, ДНК-микрочипы и методики на основе MPS.

Многомерное молекулярное исследование – это молекулярный тест, который объединяет значения нескольких переменных с помощью интерпретационной функции для получения единого результата для конкретного пациента, включая «классификацию», «оценку» и/или «индекс». Обычно он основан на платформе мультиплексных молекулярных исследований, например, на анализе миРНК [5]. Дополнительные рекомендации см. в приложении B.

Все больше клинических и коммерческих лабораторий проводят мультиплексные молекулярные исследования и выдают соответствующие клинические отчеты, чтобы предоставить информацию для лечения своих пациентов. Однако обнаруженные варианты и соответствующая информация в каждом отчете могут отличаться из-за использования разными лабораториями различных методик (например, мультиплексной ПЦР, ДНК-микрочипов и MPS), панелей (например, коммерческих панелей или разработанных лабораторией панелей тестов), стратегий обогащения мишеней (например, целевого захвата или мультиплексной ПЦР), платформ секвенирования, контрмер по улучшению, процессов биоинформатического анализа и баз данных (например, публичных баз данных или баз данных, созданных самостоятельно).

Основываясь на точных результатах исследования, лаборатории должны проводить научно обоснованную интерпретацию исследований и выпускать точные и полные отчеты, чтобы обеспечить наилучшую диагностику и стратегии лечения для пациентов.

Примечание – Дальнейшие указания по MPS приведены в ИСО 20397-2.

# 5 Интерпретация результатов

**5.1 Общие сведения**

Метод интерпретации должен соответствовать цели и должен быть подтвержден соответствующим валидационным исследованием.

Лаборатория должна иметь документированные процедуры интерпретации и представления результатов, включая алгоритмы, программное обеспечение и базы данных. Процедуры интерпретации должны включать меры по минимизации риска когнитивной предвзятости.

О внедрении менеджмента качества в процесс интерпретации см. стандарт ИСО/МЭК/ИИЭЭ 90003, который содержит руководство для организаций по применению стандарта ИСО 9001 для приобретения, поставки, разработки, эксплуатации и сопровождения компьютерного программного обеспечения, а также соответствующих вспомогательных услуг.

Результаты мультиплексных молекулярных исследований, например, обнаруженные варианты и комбинированные значения нескольких переменных, должны быть тщательно рассмотрены соответствующим образом подготовленными специалистами по молекулярной диагностике в контексте каждого случая, включая гистологические и клинические данные.

Перед представлением отчета необходимо провести классификацию, основанную на фактических данных, например, «классификацию», «балльную оценку» и/или «индексацию». Геномика – это быстро развивающаяся область, поэтому клиническое значение любого варианта в терапии, диагностике или прогнозе должно постоянно пересматриваться.

**5.2 Методы интерпретации результатов**

Методы анализа результатов исследования могут различаться в зависимости от целей использования исследования и от того, являются ли результаты исследования качественными или количественными по своей природе.

Мультиплексные молекулярные исследования, такие как ДНК-микрочипы, и методологии на основе MPS включают в себя мокрый анализ и биоинформационные процессы. Биоинформационные процессы должны включать рассмотрение геномных баз данных, баз данных референсных последовательностей, аннотацию и категоризацию вариантов, а также курирование.

При интерпретации результатов мультиплексных молекулярных исследований лаборатория должна учитывать, что на положительную прогностическую ценность (PPV) и отрицательную прогностическую ценность (NPV) каждой цели выявления влияет распространенность интересующих заболеваний или состояний.

Многомерный анализ с алгоритмическим анализом объединяет результаты двух или более биомаркеров, с демографическими и клиническими данными пациента или без них, в алгоритм для создания классификатора, позволяющего стратифицировать пациентов на различные группы по исходам для последующего клинического наблюдения. Алгоритм может представлять собой простую линейную регрессионную модель или более сложную нелинейную модель (модели), если это необходимо.

Если к анализу применимо отсечение, оно должно использоваться для определения клинической чувствительности и клинической специфичности.

Если многовариантные анализы, такие как анализы на основе миРНК, создаются на основе нескольких аналитов, при этом диагностическая ценность отдельных аналитов отсутствует, результат должен быть описан с помощью баллов риска, а не с помощью показаний отдельных аналитов.

В случае многомерного молекулярного исследования (например, анализа миРНК) алгоритм объединяет уровни экспрессии аналитов и нормализует их в единый числовой балл, который классифицирует людей на группы с положительным, отрицательным и, в некоторых случаях, промежуточным результатом. Поскольку входными данными для алгоритма являются индивидуальные уровни экспрессии аналитов или их концентрации, необходимо контролировать валидность алгоритма [2], [5]. Дополнительные указания см. в приложении B.

Поскольку при ручной интерпретации есть вероятность упустить важную информацию, полученную в результате мультиплексного молекулярного исследования, лабораториям следует внедрить автоматизированную процедуру интерпретации, основанную на своевременном обновлении информативных баз данных.

**5.3 Документация по биоинформатическому анализу**

Лаборатория должна использовать документированную стандартную операционную процедуру (СОП) по биоинформатике для анализа, интерпретации и представления результатов. Полное руководство по процедуре должно быть доступно на рабочем столе или в рабочей зоне.

Лаборатория должна документировать все алгоритмы, программное обеспечение и базы данных, используемые при анализе, интерпретации и представлении результатов.

Версии каждого из этих компонентов в общей биоинформационной системе должны быть зарегистрированы и прослежены для каждого результата пациента.

Для каждого компонента лаборатория может использовать базовую установку по умолчанию, а может настроить процесс, используя альтернативные параметры конфигурации при развертывании отдельных инструментов биоинформатики или при запуске конкретных алгоритмов. Эти адаптированные инструменты должны использоваться в той степени, в которой они не влияют на результаты исследования, и могут быть подвергнуты дополнительным этапам проверки и валидации.

Лаборатория должна документировать любые изменения, которые отличаются от указанной конфигурации, а именно, какие параметры, отсечки и значения используются.

При описании процесса биоинформатики лаборатория должна документировать общий рабочий процесс анализа данных и включать входные и выходные файлы для каждого этапа процесса. Для каждого этапа лаборатория должна разработать и задокументировать приемлемые параметры контроля качества для обеспечения заданных характеристик.

Там, где это применимо, лаборатория должна разработать и задокументировать критерии для вызова вариантов и параметры вызова, включая пороговые значения для глубины покрытия чтений, оценки качества вариантов и процент аллельных чтений.

Соответствие настоящему стандарту, т.е. ИСО 21474-3, должно быть подтверждено соответствующей документацией.

Лаборатория также должна документировать процессы биоинформатики, которые используются для сокращения большого набора данных до списка либо причинно-следственных связей, либо генов-кандидатов, либо вариантов, либо и того, и другого. Например, при анализе наследственных заболеваний лаборатория должна документировать подходы, используемые для выявления рецессивных (латентных или скрытых), доминантных (открытых или явных) и новых вариантов.

Там, где это применимо, биоинформационные анализы проводят путем выравнивания чтений последовательности с эталонной последовательностью. Номер версии эталонной последовательности и детали сборки также должны быть указаны. Дополнительная информация приведена в ИСО 20397-2.

Варианты должны быть названы в соответствии с международной номенклатурой, используемой стандартами отраслевых организаций (например, Общества вариаций генома человека (HGVS), Внутренней системы цитогенетической номенклатуры человека (ISCN) и Международного союза микробиологических обществ)[[1]](#footnote-1)1), что позволяет однозначно соотнести их со стандартизированными номерами ссылок.

По мере увеличения количества интересующих мишеней в мультиплексном анализе, ложноотрицательные результаты (ЛО) для определенных последовательностей могут стать более проблематичными. В частности, следует оценивать мишень с наименьшим содержанием в образце нуклеиновой кислоты.

По мере увеличения числа интересующих мишеней ложноположительные результаты (ЛП) становятся все более проблематичными. Например, внутренним ограничением микрочипов является перекрестная гибридизация зондов с аналогичными последовательностями геноме. Ошибки в последовательностях также могут возникать во время амплификации нуклеиновых кислот, что приводит к неправильному определению оснований. Существует также риск получения неточных результатов из-за контаминации при сборе и обработке клинических образцов. Таким образом, влияние должно быть оценено соответствующим методом, например, с помощью количественного измерения с отсекающими значениями.

**5.4 Мониторинг биоинформационного анализа**

Для биоинформационного анализа полученных данных лаборатория должна отслеживать подтвержденные характеристики параметров, включая надежность, точность и воспроизводимость на каждом этапе.

**5.5 Геномные базы данных**

Геномные базы данных предоставляют информацию, необходимую для точной аннотации и приоритетности вариантов. Лаборатории должны соблюдать следующие меры предосторожности при использовании общедоступных баз данных:

a) Понять содержание базы данных и способ агрегирования данных. Лаборатория должна изучить документацию или опубликованную литературу, относящуюся к данной базе данных, чтобы выяснить источник, тип и назначение базы данных.

b) Обратить особое внимание на ограничения каждой базы данных, чтобы избежать чрезмерной интерпретации результатов аннотирования.

c) Подтвердить версию эталонной последовательности и детали сборки, а также ссылки на транскрипты мРНК, чтобы обеспечить соответствующую аннотацию HGVS или ISCN.

d) По возможности использовать геномные координаты, а не номенклатуру HGVS или ISCN, чтобы однозначно запрашивать геномные базы данных.

e) Оценить качество предоставленных геномных данных, основываясь на источнике, публикации или другой базе данных, количестве конкретных записей (единичных или множественных), глубине исследования, использовании соответствующих контролей, подтверждении соматического происхождения варианта, а также функциональных исследованиях и исследованиях потенциального лекарственного ответа.

f) Проверить качество данных о патологическом диагнозе, если они предоставлены (например, место, диагноз и подтип).

Примечание 1 – К общедоступным ресурсам по геномике относятся: Геномный браузер Калифорнийского университета в Санта-Крузе (UCSC), ENSEMBL, DECIPHER, База данных геномных вариантов (DGV), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Genome Aggregation Database (gnomAD), The Human Gene Mutation Database (HGMD), ClinVar, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), и др. База данных генотипов и фенотипов доступна в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI) и Центре геномной эпидемиологии[[2]](#footnote-2)2).

Примечание 2 – Общественные ресурсы геномики для получения данных о геноме патогенов включают: GenBank, EzBiocloud, KmerFinder, leBIBI, Type Strains Genome (gcType) Database, pubMLST, MycoBank и т.д.[[3]](#footnote-3)3)

Примечание 3 – Nextstrain – это проект с открытым исходным кодом, направленный на использование научного и медицинского потенциала данных о геноме патогенов[[4]](#footnote-4)4).

**5.6 Базы данных эталонных последовательностей**

Базы данных эталонных последовательностей предоставляют информацию о версии сборки генома и сопутствующую информацию о человеке и патогенах, такую как геномные координаты, для однозначного представления вариантов последовательностей.

Видовая идентификация патогенов может быть проведена на основе данных секвенирования генома путем определения 16S-характеристик или идентификации коротких участков ДНК, используемых при сборке генома (например, идентификация k-меров).

В частности, в случае с миРНК каждая последовательность имеет свою номинацию. Название и их последовательности не всегда могут совпадать друг с другом, поскольку базы данных нуклеиновых кислот (например, miRbase) постоянно обновляются. На зарегистрированную номинацию следует ссылаться по названию базы данных и номеру присоединения.

**5.7 Идентификация и аннотация вариаций**

Идентификация вариантов – важнейшая отправная точка интерпретации вариантов в геноме человека и патогенов. Существует множество программных инструментов для выявления вариантов, которые предназначены для выявления одного конкретного изменения, например, однонуклеотидных вариантов (SNV), инделов, структурных вариантов и вариаций числа копий (CNVs). Лаборатории должны понимать ограничения этих средств обнаружения вариантов. Лаборатория должна надлежащим образом проверять и валидировать биоинформационные процессы, включая коммерчески приобретенные биоинформационные пакеты, для качества результатов.

Одним из сложных аспектов аннотации вариантов является перевод геномных координат (т. е. хромосомы и позиции) в соответствующую систему координат кДНК/аминокислот (синтаксис c. и p., соответственно) для интерпретации.

Определенные метрики для обнаруженных вариантов должны быть включены в оценку вариантов для интерпретации. Это особенно важно для интерпретации соматических вариантов в отсутствие парных нормальных и для оценки клонального разнообразия опухолей.

Особую осторожность следует проявлять при оценке возможных гематологических злокачественных новообразований, поскольку многие гены, обычно мутирующие при лейкемии и миелодиспластических синдромах, могут также соматически мутировать в крови здоровых людей (т. е. при клональном гемопоэзе) и, следовательно, могут быть ошибочно аннотированы как полиморфизмы.

Примечание 1 – В мультиплексном молекулярном анализе определенные показатели обнаруженных вариантов могут иметь решающее значение для интерпретации вариантов, такие как количество подтверждающих чтений (глубина покрытия) и частота аллелей вариантов (VAF).

Примечание 2 – При анализе хромосомных микрочипов кариотип, пол и другая генетическая информация могут быть важны для интерпретации вариантов.

**5.8 Категоризация вариантов**

Каждый обнаруженный вариант должен быть классифицирован на основе доказательного подхода. К вариантам относятся SNV, инделы, слитые гены, возникшие в результате геномных перестроек, и CNV. Интерпретация зародышевых вариаций последовательности должна быть сосредоточена на патогенности варианта для конкретного заболевания или причинности заболевания. С другой стороны, интерпретация соматических вариантов должна быть направлена на их влияние на клиническую помощь. Вариант может считаться биомаркером, влияющим на клиническую помощь, если он предсказывает чувствительность, резистентность, токсичность, прогноз или ответ на определенную терапию, или иным образом изменяет принятие клинических решений из-за своего присутствия или отсутствия.

При классификации вариантов лаборатория должна учитывать требования, характерные для мультиплексных молекулярных исследований во всем рабочем процессе для обеспечения точности последовательностей, например, более строгие требования к качеству и количеству образцов, увеличенное количество контролей и более сложные алгоритмы оценки эффективности/анализа данных по сравнению с однокомплексным определением вариантов. Подробную информацию можно найти в ИСО 21474-1 и ИСО 21474-2.

Функция гена, на которую могут быть направлены одобренные или исследуемые препараты, служит критерием включения в клинические испытания, влияет на прогноз заболевания, помогает установить диагноз болезни (например, рака) или требует осуществления мер наблюдения для раннего выявления заболевания. Таким образом, клиническое воздействие должно включать терапевтические, прогностические, диагностические и профилактические действия. Клиническое воздействие того или иного варианта должно определяться в соответствии с имеющимися на данный момент доказательствами. Доказательства, используемые для классификации вариантов, могут быть взвешены по-разному в зависимости от их значимости для принятия клинических решений (см. приложение A для дополнительной информации).

Определение патогенности или клинического влияния вариантов на развитие заболевания остается монументальной задачей. Геномные изменения могут иметь широкий спектр клинического применения, включая диагностику, прогноз, выбор терапии и мониторинг лечения. Рецензируемая литература, руководства по клинической практике и крупномасштабные базы данных мутаций остаются основными источниками доказательств, необходимых для эффективной оценки клинической значимости того или иного варианта. Специалист в области молекулярной медицины должен оценить доказательства, полученные из этих источников.

В лаборатории клинической микробиологии для получения действенных результатов используются такие процессы, как аннотирование, визуализация и сравнение геномов, поиск SNP/вариантов и филогенетический анализ. Клинические приложения включают выявление устойчивости к противомикробным препаратам, детерминанты вирулентности и мультилокусное типирование последовательностей.

Примечание 1 – Интерпретация соматических мутаций и рекомендации по потенциальным целевым препаратам и испытаниям рекомендованы совместными рекомендациями Ассоциации молекулярной патологии (AMP), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Коллегии американских патологов (CAP) [10][[5]](#footnote-5)5).

Примечание 2 – Процесс курирования генов в ресурсе Clinical Genome Resource (ClinGen) предназначен для помощи в оценке силы связи между геном и болезнью на основе общедоступных доказательств [11][[6]](#footnote-6)6).

Примечание 3 – Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) разработал шаблон для получения информации о фенотипе восприимчивости к противомикробным препаратам для организмов, представленных в базе данных BioSample [13].

**6 Отчет о результатах исследований**

**6.1 Общие сведения**

Отчет о результатах исследований является важной частью мультиплексного молекулярного исследования и должен содержать всю информацию, необходимую для того, чтобы врач, заказывающий исследование, и пациент знали, что именно было исследовано, какие результаты были получены в результате исследования, а также любые дополнительные факторы до, во время и после обследования, которые могут повлиять на клиническую интерпретацию результатов. В этом контексте то, что исследование не обнаруживает (т. е. соответствующие отрицательные результаты или неоптимальный сигнал), может быть не менее важным, чем то, что исследование обнаруживает.

При представлении результатов лаборатория должна учитывать все требования, предъявляемые к мультиплексному молекулярному исследованию в рамках всего рабочего процесса, например, более строгие требования к качеству и количеству образцов, увеличенное количество контролей, более сложная оценка эффективности, алгоритмы анализа данных и более сложная интерпретация результатов, чем при однокомплексном диагностическом исследовании.

Неполное или нечеткое представление данных может привести к клиническим ошибкам и неправильному ведению пациента. Поскольку комплексные клинические отчеты являются основой для определения оптимальных стратегий лечения, клинические отчеты без соответствующей клинической интерпретации генотипов и с недостаточной информацией о лекарственных препаратах могут затруднить врачам расшифровку данных и принятие соответствующих мер. Поэтому в отчетах должна быть хорошо документирована научно обоснованная классификация вариантов, связанных с заболеванием. Информация о лекарствах подвержена частым изменениям и находится в компетенции врача, интерпретирующего клинический отчет. Если отчет содержит ссылки на лекарства/лечение, эти ссылки должны быть точными.

Письменные отчеты должны включать результаты, а также конкретные сведения о параметрах, которые оказывают непосредственное влияние на принятие решений, таких как качество образца (например, исходная ДНК, показатели контроля качества), методология и элементы эффективности анализа, например, предел обнаружения для платформы микрочипов, LODP (LOD).

Свойства метода исследования [например, чувствительность, специфичность, LODP (LOD) и минимальная глубина охвата секвенированием] и количество исходной ДНК являются основой для установления FN или неудачных результатов.

В отчете необходимо использовать международно-принятую терминологию и стандартную номенклатуру, например, стандартные методы описания нуклеотидных последовательностей. см. пункты 5.3 и 5.5.

В геномах человека дополнительная информация, такая как присоединение и версия для транскриптов мРНК (например, NM\_004333.4(BRAF):c.1799T>A (p.Val600Glu) и злокачественная меланома) и определение границ экзонов, очень важна для составления правильной номенклатуры вариантов в HGVS.

В отчете должны быть четко описаны метод исследования и ограничения. Клинические рекомендации должны быть краткими и соотноситься с результатами гистологических и клинических исследований, если это применимо.

Отчеты должны быть статичными, и дата их выпуска должна быть четко указана; они не обязательно должны автоматически отзываться или перевыпускаться, или и то, и другое, когда медицинские знания меняются. Поскольку медицинские знания быстро меняются, лабораториям следует ожидать, что их попросят переинтерпретировать результаты предыдущих исследований. Следует рассмотреть вопрос о разработке процесса обновления отчетов по специальному запросу. Лаборатория должна рассмотреть возможность добавления комментария о том, что отчет отражает знания и политику, действующие на дату составления отчета, и не будет автоматически обновлять отчет без специального запроса.

**6.2 Элементы отчетности**

Были проведены обширные анализы, подчеркивающие важность точной идентификации пациента и образца, а также использования четких заявлений о результатах исследования и всесторонней клинической интерпретации.

Эти критерии оценки включают пять основных компонентов: идентификацию пациента, идентификацию образца, интерпретацию результатов исследования и методологические детали, а также оценку точности определения, целостности отчетности и достаточности информации.

Оценку обнаруженных вариантов анализируют на основе содержания соответствующей панели, LODP (LOD) и предполагаемых результатов. Варианты, выходящие за пределы определенного выявляемого диапазона, не должны учитываться в процессе оценки. Результаты FN и FP, для которых зарегистрированный генотип отличается от ожидаемых результатов, следует рассматривать как критические ошибки, поскольку это может повлиять на клиническое ведение. Кроме того, к ошибкам следует отнести результаты, в которых генотип представлен ниже заявленного LODP (LOD) (без дополнительной проверки или объяснения), поскольку лаборатории, предлагающие диагностический мутационный анализ объектов (например, ктДНК), должны проводить исследование на выбранные клинически значимые варианты.

Помимо обнаруженных вариантов, отчет должен содержать и другие элементы, которые могут быть важны для более тщательного анализа результатов или для сравнения с другими результатами, полученными у данного пациента с течением времени, такие как геномные координаты, сборка генома и эталонная последовательность транскрипта/патогена (например, PRJNA183844)[[7]](#footnote-7)7), при условии, что эта информация не отвлекает пациента и врача от интерпретации непосредственно значимых основных элементов отчета. В связи с этим может быть целесообразно включить эту информацию в виде таблицы в конце раздела или в другой раздел с расширенным описанием результатов, в стороне от основных результатов. VAF и охват должны быть оценены и включены в отчет, когда это необходимо. В отчете должно быть указано ограничение охвата секвенирования для используемого анализа. Все гены и «горячие точки» или и те, и другие, не соответствующие минимально необходимым критериям охвата секвенированием, должны быть объявлены в отчете как неудачные.

Отчеты не должны ограничиваться положительными результатами. Необходимо сообщать о значимых отрицательных результатах с учетом специфики заболевания. Убедительные отрицательные результаты должны быть включены для комбинаций лекарств и болезней уровня I [например, окончательное отсутствие мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у пациента с раком легкого или окончательное отсутствие мутации гомолога В (BRAF) вирусного онкогена мышиной саркомы V-raf у пациента с меланомой], для предполагаемых патогенов (например, *Salmonella enterica* у пациента с энтеритом пищевого происхождения). Неопределенность, если она присутствует, должна быть отражена в отчетах. Это включает вопросы качества последовательности, адекватности образца, содержания опухоли и биомедицинских знаний.

**6.3 Содержание отчета об исследовании**

Отчеты об исследовании должны содержать информацию, необходимую для интерпретации результатов исследования (отчеты об исследовании должны содержать достаточную информацию для пользователей, включая соответствующие медицинские интерпретации, имеющие клиническое значение).

Информация, необходимая для интерпретации результатов анализа последовательности генома человека, включает клинические данные субъекта, геоэтническую принадлежность, клиническую чувствительность и специфичность образца.

Отчет об исследовании должен быть четко сформулирован, чтобы пользователь мог понять клиническую полезность и ограничения результатов исследования. Если количество и качество полученного образца может повлиять на результаты, это должно быть указано в отчете.

В отчет о генетическом исследовании должна быть включена следующая информация:

a) необходимость генетического консультирования квалифицированным специалистом по генетическому консультированию;

b) потенциальное воздействие на семью;

c) информацию о необходимых дополнительных испытаниях.

Основной темой отчета является генетическое исследование, но в некоторых случаях предполагаются также исследования нуклеиновых кислот на патогены и молекулярные исследования на соматические генные изменения.

К итоговому отчету должна быть приложена вся информация об интерпретации результатов, включая информацию о том, когда исследование было повторно передано на аутсорсинг (в другую или дополнительную лабораторию).

Лаборатория должна определить критерии для получения информации об организмах, которые имеют высокий клинический индекс отчетности, в зависимости от предполагаемой цели исследования. Патогены следует отличать от их ближайших соседей. Данные о фенотипической восприимчивости генов устойчивости к противомикробным препаратам и факторы вирулентности могут быть представлены в виде подмножеств в существующих базах данных.

Дополнительная информация о содержании отчета об исследовании описана в ИСО 15189. Дополнительные указания см. также в приложениях A, B и C.

**6.4 Сообщение об обнаруженных вариантах**

Полезно давать интерпретационный комментарий к обнаруженным генетическим изменениям, который помещает изменения в клинико-патологический контекст для принятия решений по лечению. Это необходимо для мутаций с выраженной или потенциальной клинической значимостью (например, уровни I и II), как рекомендовано совместным консенсусом AMP и CAP (см. приложение A для дополнительной информации). Подробный анализ вариантов с неизвестной клинической значимостью (например, варианты уровня III) должен быть сбалансирован с целью сохранения наиболее важной информации в отчетах в краткой, четкой и наглядной форме. Комментарии могут включать функциональную, прогностическую или предсказательную значимость варианта для конкретного типа заболевания, влияние на биохимический путь (пути) и распространенность при соответствующих заболеваниях.

Рекомендации должны быть, по возможности, обоснованными и основанными на доказательствах, с соответствующими ссылками на литературу. Однако рекомендации должны быть краткими и тщательно сформулированными, с пониманием того, что решения о лечении или другом ведении пациента основываются на множестве медицинской информации, помимо генетических изменений, многие из которых недоступны молекулярному специалисту, выдающему заключение. Пригодность к лечению основывается на многих факторах, помимо диагноза, указанного в заявке на исследование, и генотипа или уровня экспрессии нуклеиновых последовательностей, выявленных в ходе исследования. Часто эти факторы неизвестны специалисту, выдающему результаты (например, наличие сопутствующих заболеваний, таких как непереносимость глюкозы, аутоиммунные заболевания или сердечная недостаточность), и неучет этих факторов при рекомендации конкретной терапии может привести к путанице, конфликту между пациентом и медицинской командой, а также к беспокойству. Рекомендации по лечению в отчете мультиплексной молекулярной лаборатории должны быть основаны на фактических данных, соответствовать диагнозу заболевания пациента и содержать формулировку, дающую понять, что отчет содержит обобщенные рекомендации по лечению, включающие данные, доступные лаборатории (т. е. диагноз и генотип), но эти дополнительные факторы должны быть учтены при составлении плана лечения для каждого конкретного пациента. Не следует давать рекомендации по проведению конкретных клинических исследований, хотя общие заявления о наличии соответствующих исследований или ссылки на результаты опубликованных исследований допустимы.

**6.5 Представление вторичных результатов**

Клинически значимые генетические находки, не связанные с фенотипом, могут возникать при проведении целевого секвенирования и секвенирования всего генома. Лаборатория должна знать о возможности обнаружения вторичных клинически значимых результатов и должна иметь политику в отношении того, будут ли эти результаты сообщаться в тех анализах, где такие вторичные результаты ожидаются, например, в экзоме [14].

Лаборатории могут разработать свою собственную политику в отношении возврата вторичных результатов. Если политика лаборатории заключается в том, чтобы не сообщать о вторичных результатах или ограничивать их подмножеством вариантов, связанных с определенным заболеванием, это должно быть четко указано в отчете лаборатории по исследованиям, где ожидаются вторичные результаты. В отчете об исследовании должно быть указано, что политика в отношении сообщения о вторичных результатах доступна по запросу.

Ограниченный анализ последовательности панели генов, имеющих отношение к диагностике конкретного заболевания (с помощью целевого секвенирования или целевого биоинформатического анализа), может ограничить, но не исключить возможность вторичных находок. Это может включать выявление вариантов, относящихся к аутосомно-доминантным (явным) заболеваниям, статус носителя рецессивных (латентных) заболеваний, предрасположенность к доминантным (явным) заболеваниям, возникающим в зрелом возрасте (включая рак и нейродегенеративные заболевания), и аллели реакции на лекарственные препараты, известные как фармакогенетические маркеры.

Рекомендации Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) по сообщению о вторичных результатах, имеющих медицинское значение, включают минимальный список генов, о которых рекомендуется сообщать, если обнаружена известная мутация. Лаборатории могут по своему усмотрению следовать рекомендациям ACMG, но не обязательно сообщать только об обнаруженных генах.

Этические соображения также должны приниматься во внимание при принятии решения о раскрытии определенной генетической информации пациентам.

Степень риска, связанного с раскрытием информации о случайных находках, зависит от тяжести заболевания, возможности клинических действий и других показателей соотношения риска и пользы. Например, аллели риска распространенных заболеваний, таких как диабет 2-го типа или сердечно-сосудистые заболевания, которые имеют небольшой размер эффекта (низкий относительный риск), или фармакогенетическая информация о риске могут иметь разные по тяжести последствия по сравнению с генетической информацией, указывающей на предрасположенность к раку или менделевское заболевание, которое поддается или не поддается медицинскому лечению. Все эти аспекты должны быть учтены до того, как результаты будут переданы пациентам.

Одновременный анализ парного образца зародышевой линии желателен, поскольку он уточняет интерпретацию. Однако это не всегда практично и не должно быть обязательным. Когда парный образец зародышевой линии доступен, процесс секвенирования позволяет отделить результаты анализа зародышевой линии от соматических приобретенных вариантов. Зачастую интерпретируются и сообщаются только соматические варианты.

Если в некоторых генах, входящих в панель мультиплексных молекулярных исследований, зародышевые варианты не регистрируются, в первоначальном отчете следует специально указать этот факт. Если пациент или врач просит провести дополнительный анализ на предмет выявления вариантов половых клеток, данные секвенирования половых клеток могут быть пересмотрены позднее и представлены после получения соответствующего согласия пациента. Согласие и его документальное подтверждение может потребоваться для проведения парного герминального исследования.

Если парные образцы зародышевой линии не используются, мультиплексный молекулярный анализ не позволяет различить зародышевые и соматические варианты, и результаты секвенирования могут содержать обе находки. В этом случае о результатах можно сообщить с оговоркой, что используемый мультиплексный молекулярный анализ не позволяет окончательно дифференцировать зародышевые и соматические варианты. В некоторых случаях можно заподозрить наличие зародышевого варианта (например, VAF от 40 % до   
60 %). Однако такую интерпретацию следует проводить с осторожностью и соотносить с клеточностью опухоли. При подозрении на наличие зародышевого варианта может быть предложено исследование образца зародышевой линии пациента (например, крови у пациентов с солидными опухолями). Отчеты должны включать заявление о том, как проводится различие между соматическими и герминальными изменениями, и указания на остающуюся неопределенность, где это необходимо.

Если назначено герминальное исследование на гены предрасположенности к раку, сообщение о герминальных вариантах должно соответствовать установленным рекомендациям, например, рекомендациям ACMG/AMP. Следует предложить генетическое консультирование и направление к клиническому медицинскому генетику. Лаборатории должны иметь политику в отношении сообщения о вариантах с неизвестной значимостью и раскрытия информации о вторичных результатах, включая то, при каких обстоятельствах такие результаты будут или не будут сообщаться [10], [14].

Следует обратиться к описанию отчета о вторичных генетических результатах «Предложения, касающиеся процесса передачи информации в геномной медицине в отношении комплексных геномных анализов опухолей и анализа всего генома/всего экзома зародышевой линии».

**6.6 Метод отчетности**

Отчет об исследовании должен передавать информацию таким образом, чтобы ее было легко интерпретировать даже неспециалисту в области здравоохранения. Отчет должен быть точным, кратким и исчерпывающим и включать всю необходимую информацию, чтобы эксперты могли принять соответствующие решения.

Большие панели (например, ДНК-микрочипы и MPS) иногда требуют передачи большого количества информации, включая технические элементы дизайна анализа. Некоторые из этих сведений не сразу пригодятся всем пациентам и врачам. Основные выводы в отчетах об исследовании должны быть краткими, простыми и понятными, а вспомогательная или справочная информация не должна отвлекать читателя от понимания основных выводов отчета. Вся клинически важная информация должна находиться в начале отчета и оформляться в заметном виде, чтобы увеличить вероятность того, что она будет замечена и понята врачом. Для повышения общей ясности отчета, при условии, что они могут быть интегрированы в медицинскую карту, следует включать графики, диаграммы и таблицы. Методологические детали должны быть представлены в нижней части отчета и включать описание использованных методов, характеристики работы анализа [особенно LODP (LOD), минимальная глубина охвата секвенирования и минимальная чувствительность обнаружения мозаицизма], а также критические показатели качества анализа. Отчет должен содержать подробную информацию о том, что именно было исследовано. В отчете недостаточно просто перечислить названия генов, если не было проведено секвенирование всех этих генов или анализ не выявил все патогенные мутации в перечисленных генах. В окончательном отчете должны быть указаны конкретные локусы генов, экзоны или «горячие точки», подвергшиеся исследованию. По мере того, как генные панели становятся все больше, включение всей этой информации отчет может стать обременительным. Лаборатории могут разместить дополнительную информацию на веб-сайте, доступном для всех пользователей. Однако предпочтительнее использовать отдельный отчет.

Лаборатория должна установить документированные процедуры предоставления результатов экспертизы, включая подробную информацию о том, кто и кому может предоставлять результаты, в соответствии с ИСО 15189.

Дополнительную информацию и руководство по отчетности можно найти в приложениях A, B и C.

**Приложение A**

**(справочное)**

**Мультиплексное молекулярное исследование на рак**

Интерпретация и отчетность о вариантах последовательности при раке были рекомендованы в соответствии с совместным консенсусом Ассоциации молекулярной патологии, Американского общества клинической онкологии и Колледжа американских патологов [10].

Клинические и экспериментальные доказательства были предложены на четырех уровнях.

Согласно совместному консенсусу [10], в сообщениях о соматических вариантах следует указывать их категорию в зависимости от их клинического влияния. Например, варианты первого уровня имеют сильное клиническое значение (уровень доказательств A и B), варианты второго уровня имеют потенциальное клиническое значение (уровень доказательств C или D), варианты третьего уровня имеют неизвестное клиническое значение, а варианты четвертого уровня являются доброкачественными или вероятными доброкачественными. Потенциальные целевые препараты или испытания должны приводить ссылки и указывать их классификацию (уровень доказательности A – D).

Тип образца и его качество также включены, поскольку это может помочь уменьшить негативное влияние образца и обеспечить точность исследования. Заявление с описанием методики исследования и ее ограничений играет важную роль в определении причин ложноотрицательных или ложноположительных результатов и неудач исследования.

a) Биомаркеры уровня А предсказывают ответ или резистентность к терапии, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для определенного типа опухоли, или включены в профессиональные руководства в качестве терапевтических, диагностических и/или прогностических биомаркеров для определенных типов опухолей.

b) Биомаркеры уровня B предсказывают ответ или резистентность к терапии на основе хорошо проведенных исследований с консенсусом экспертов или имеют диагностическое или прогностическое значение, или и то, и другое, для определенных заболеваний на основе хорошо проведенных исследований.

c) Биомаркеры уровня С предсказывают ответ или резистентность к терапии, одобренной FDA или профессиональными обществами для различных типов опухолей (т. е. использование препарата не по назначению), служат критериями включения в клинические испытания, имеют диагностическое или прогностическое значение, либо и то, и другое, основываясь на результатах множества небольших исследований.

d) Биомаркеры уровня D демонстрируют вероятную терапевтическую значимость на основе доклинических исследований или помогают диагностировать и/или прогнозировать заболевание самостоятельно или вместе с другими биомаркерами на основе небольших исследований или многочисленных сообщений о случаях без консенсуса экспертов.

**Приложение B**

**(справочное)**

**Многомерные молекулярные исследования**

Отчеты о многомерных молекулярных исследованиях – это специальные официальные медицинские документы, направляемые лабораторией направляющему врачу и касающиеся результатов и интерпретации исследования пациента. Он включает в себя соответствующее резюме методов, исследуемых мишеней (например, миРНК) и аналитическую интерпретацию [5]. При необходимости в отчет включают клиническую интерпретацию или заключение о влиянии результатов на пациентов. Кроме того, при необходимости учитывают административные элементы страны.

В отчете содержится информация о клиническом значении анализа и методах, использованных при его проведении. Сюда входит краткая информация о назначении и клинической пользе анализа. При необходимости чувствительность и специфичность анализа. Для информации об анализе (методологии анализа) указывается список мишеней (например, анализируемых миРНК). Для обозначения мишени используется стандартная номенклатура, например miRNA(s). Если используется коммерчески доступный набор, он должен быть четко указан в отчете, включая ссылку и версию набора. Если применимо, в отчет должны быть включены ограничения исследования. Дополнительная информация может содержаться в сносках к отчету.

Результаты должны быть представлены в краткой и недвусмысленной форме. Если термины «положительный» и «отрицательный» могут быть неоднозначными, их не следует использовать. Для количественных анализов одного аналита или рассчитанных как балл риска, должны быть представлены как значение, так и референсный диапазон.

В отчете об исследовании должна быть представлена четкая интерпретация результатов и клинические последствия. Могут быть указаны дополнительные исследования, которые могут быть проведены для повышения точности или объема интерпретации. Для интерпретации результатов может быть полезно привести соответствующие ссылки. Если было проведено несколько исследований с использованием одного и того же образца, отдельные результаты могут быть объединены для интерпретации.

Любое известное ограничение анализа должно быть четко представлено для ознакомления предполагаемого получателя.

**Приложение C**

**(справочное)**

**Отчеты о результатах анализа хромосомного микрочипа**

Все отчеты должны включать краткое описание методологии, включая специфику платформы и критерии отчетности. Там, где это уместно и необходимо, следует включать оговорки [15].

Пример – Ограничения при исследовании.

Современные технологии анализа микрочипов определяют только прирост и потерю геномных участков. Поэтому нормальный результат микрочипов может включать SNV или инделы, не охваченные платформой, приросты и потери ниже уровня разрешения платформы, сбалансированную перестройку или эпигенетические события. Дополнительное исследование может быть целесообразным при определенных синдромах или состояниях, когда анализ микрочипов дает нормальные результаты.

# Приложение ДА

**(справочное)**

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов   
национальным стандартам**

Таблица ДА.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Обозначение ссылочного международного стандарта | Степень соответствия | Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта |
| ISO 15189:2022 | IDT | ГОСТ Р ИСО 15189–2024 «Медицинские лаборатории. Требования к качеству и компетентности» |
| ISO 21474-1 | IDT | ГОСТ Р ИСО 21474-1 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот. Часть 1. Терминология и общие требования к оценке качества нуклеиновых кислот» |
| Примечание – В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:  - IDT– идентичный стандарт. | | |

**Библиография**

[1] ISO 20395, Biotechnology – Requirements for evaluating the performance of quantification methods for nucleic acid target sequences – qPCR and dPCR (Биотехнология. Требования к оценке эффективности методов количественной оценки целевых последовательностей нуклеиновых кислот - qPCR и dPCR)

[2] CLSI, Verification and Validation of Multiplex Nucleic Acid Assays Approved Guideline, 2nd Edition; CLSI guideline MM17. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018

[3] Peri AM, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL. Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. BMC Infect Dis. 2022 Oct 2022(1):794. doi: 10.1186/s12879-022-07772-x.PMID: 36266641

[4] ISO 10209:2022, Technical product documentation – Vocabulary – Terms relating to technical drawings, product definition and related documentation (Техническая документация на продукцию. Словарь. Термины, относящиеся к техническим чертежам, определению продукции и соответствующей документации)

[5] Singapore Standards Council. SS 656: 2020. Design, development and validation of miRNA-based diagnostics. [https://www.singaporestandardseshop.sg/Product/ SSPdtDetail/952ba6cf-6c1e-4712-9719-07bd5ece3f09](https://www.singaporestandardseshop.sg/Product/%20SSPdtDetail/952ba6cf-6c1e-4712-9719-07bd5ece3f09)

[6] ISO 20397-2, Biotechnology – Massively parallelsequencing – Part 2: Quality evaluation ofsequencing data (Биотехнология. Массовое параллельное секвенирование. Часть 2. Оценка качества данных секвенирования)

[7] ISO/IEC/IEEE 90003:2018, Software engineering – Guidelines for the application of ISO 9001:2015 to computer software (Разработка программного обеспечения. Руководящие указания по применению ISO 9001:2015 к компьютерному программному обеспечению)

[8] ISO 9001:2015, Quality management systems – Requirements (Системы менеджмента качества. Требования)

[9] ISO 21474-2:2022, In vitro diagnostic medical devices – Multiplex molecular testing for nucleic acids – Part 2: Validation and verification (Медицинские изделия для диагностики in vitro. Мультиплексные молекулярные методы для определения содержания нуклеиновых кислот. Часть 2. Валидация и верификация)

[10] Li M.M, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017, 19(1), 4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002

[11] The Clinical Genome Resource Gene Curation Working Group. Gene Clinical Validity Curation Process Standard Operating Procedure. 2023.

[12] [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/9851/genedisease\_validity\_standard\_ operating\_procedures-\_version\_11\_docx.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/9851/genedisease_validity_standard_%20operating_procedures-_version_11_docx.pdf)

[13] Haft DH, DiCuccio M, Badretdin A, Brover V, Chetvernin V, O'Neill K, Li W, Chitsaz F, Derbyshire MK, Gonzales NR, Gwadz M, Lu F, Marchler GH, Song JS, Thanki N, Yamashita RA, Zheng C, Thibaud-Nissen F, Geer LY, Marchler-Bauer A, Pruitt KD. RefSeq: an update on prokaryotic genome annotation and curation. Nucleic Acids Res. 2018, 46, D851-D860. doi: 10.1093/nar/gkx1068

[14] Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL. ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023 25(8):100866. doi: 10.1016/j.gim.2023.100866. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37347242

[15] Shao L, Akkari Y, Cooley LD, Miller DT, Seifert BA, Wolff DJ, Mikhail FM, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Chromosomal microarray analysis, including constitutional and neoplastic disease applications, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021, 23(10), 1818–1829. doi: 10.1038/s41436-021-01214-w

|  |  |
| --- | --- |
| УДК 57.085.2:006.354 | ОКС 11.100.10 |
| Ключевые слова: медицинские изделия для диагностики IVD, мультиплексные молекулярные методы, интерпретация результатов, отчеты об исследованиях | |

1. 1) Общество вариаций генома человека (HGVS) <https://hgvs-nomenclature.org/stable/>

   Внутренняя система цитогенетической номенклатуры человека (ISCN) <https://iscn.karger.com/>

   Международный союз микробиологических обществ <https://www.the-icsp.org/index.php/international-union-of-microbiological-societies> [↑](#footnote-ref-1)
2. 2) UCSC Genome Browser <https://genome.ucsc.edu>

   ENSEMBL <https://asia.ensembl.org/index.html>

   DECIPHER <https://www.deciphergenomics.org>

   База данных геномных вариантов (DGV) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965079/>

   Онлайновое менделевское наследование у человека (OMIM) <https://www.omim.org>

   gnomAD (Genome Aggregation Database) <https://gnomad.broadinstitute.org>

   База данных мутаций генов человека (HGMD) <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

   ClinVar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

   Каталог соматических мутаций в раке (COSMIC) <https://www.sanger.ac.uk/group/cosmic-catalogue-of-somatic-mutations-in-cancer/>

   Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [↑](#footnote-ref-2)
3. 3) GenBank <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

   EzBiocloud <https://www.ezbiocloud.net>

   KmerFinder <https://www.genomicepidemiology.org>

   leBIBI <https://bio.tools/lebibipqp>

   Геном штаммов типа (gcType) База данных <https://gctype.wdcm.org>

   pubMLST <https://pubmlst.org>

   МикоБанк <https://www.mycobank.org> [↑](#footnote-ref-3)
4. 4) Nextstrain <https://nextstrain.org> [↑](#footnote-ref-4)
5. 5) Ассоциация молекулярной патологии (AMP) <https://www.amp.org>

   Американское общество клинической онкологии (ASCO) <https://www.asco.org>

   Колледж американских патологов (CAP) <https://www.cap.org> [↑](#footnote-ref-5)
6. 6) Ресурс клинического генома (ClinGen) <https://clinicalgenome.org> [↑](#footnote-ref-6)
7. 7) Биопроект NIH <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> [↑](#footnote-ref-7)