

## Оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта

И. А. Алексеева<sup>\*</sup>, О. В. Перельгина, Е. Д. Колышкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

В Российской Федерации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, уделяют особое внимание вопросам, связанным с вакцинопрофилактикой. Учитывая, что в процесс вакцинации, в частности вакцинации для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС-вакцина), вовлечены значительные слои населения, актуальными являются исследования, направленные на повышение качества вакцинных препаратов. Одна из возможностей получения качественных препаратов — изготовление их в стабильных условиях, гарантирующих на выходе однородность продукции. Оценить стабильность условий технологического процесса позволяют карты Шухарта. **Цель работы:** оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта. **Материалы и методы:** использованы данные сводных протоколов 60 серий АКДС-вакцины отечественного производства, поступивших в Испытательный центр ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с сентября 2017 по апрель 2020 г. Для исследования был выбран один из основных показателей качества вакцины — специфическая (защитная) активность коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов препарата. Карты Шухарта для дифтерийного и столбнячного компонентов строили на основе сводных протоколов предприятия-производителя; для коклюшного компонента — как по данным сводных протоколов, так и по результатам, полученным в Испытательном центре при сертификационном контроле этих же серий. Исследование с использованием карт Шухарта проводили в соответствии с ГОСТ Р 50779.42-99 и ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. **Результаты:** проведенный за 2,5 года наблюдения ретроспективный анализ R- и X-карт выявил присутствие характерных трендов, присущих критериям для особых причин. Наиболее тревожная ситуация была выявлена при производстве дифтерийного компонента. Несколько благополучнее технологический процесс проходил при производстве столбнячного и коклюшного компонентов. Подтверждением того, что процесс находился в статистически неуправляемом состоянии, может являться отсутствие корреляции между результатами по оценке активности коклюшного компонента, полученными на предприятии и в Испытательном центре. **Выводы:** на протяжении анализируемого периода процесс производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины не всегда проходил в стабильных условиях. Это указывает на необходимость проведения исследований, направленных на стандартизацию как условий производства, так и условий проведения контрольных испытаний.

**Ключевые слова:** АКДС-вакцина; коклюш; дифтерия; столбняк; технологический процесс; карты Шухарта

**Для цитирования:** Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Колышкина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(4):256–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>

**\* Контактное лицо:** Алексеева Ирина Андреевна; [Alekseeval@expmed.ru](mailto:Alekseeval@expmed.ru)

## Estimation of production consistency of diphtheria, tetanus, and pertussis components of the DTP vaccine using Shewhart charts

I. A. Alekseeva<sup>\*</sup>, O. V. Perelygina, E. D. Kolyshkina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The Russian Federation puts special emphasis on vaccination-related issues, in accordance with the WHO recommendations. The fact that vaccination, in particular with the diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine (DTP vaccine), covers large population groups, accounts for the relevance of research aimed at improving the quality of vaccines. One of the ways to produce vaccines of assured quality is to maintain consistent manufacturing processes that ensure consistency of product characteristics. The stability of the technological processes may be assessed using Shewhart charts. **The aim of the study** was to assess the production consistency of diphtheria, tetanus, and pertussis components of DTP vaccine using Shewhart control charts. **Materials and methods:** the study used data from 60 batch summary protocols of a Russian-produced DTP vaccine that were submitted to the Testing Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products from September 2017 until April 2020. The study assessed one of the main vaccine quality characteristics—specific (protective) activity of diphtheria, tetanus, and pertussis components. Shewhart charts for the diphtheria and tetanus components were constructed based on the manufacturer's summary protocols, while Shewhart charts for the pertussis component were constructed based on both summary protocols and the results obtained by the Testing Centre during certification of the product batches. The Shewhart charts were used in accordance with the national standards GOST R 50779.42-99 and GOST R ISO 7870-2-2015. **Results:** a retrospective analysis of R- and X-charts covering a 2.5-year period revealed some characteristic trends in special-cause criteria. The most alarming situation was observed for the production of the diphtheria component. The technological processes were somewhat safer in the case of the tetanus and pertussis components. The production

process lacked due statistical control, which is confirmed by the lack of correlation between the results of the pertussis component activity assessment obtained by the manufacturer and the Testing Centre. **Conclusions:** during the analysed period, the production of the diphtheria, tetanus, and pertussis components of the DTP vaccine was not always consistent. This highlights the need to conduct research aimed at standardisation of both production processes and control test conditions.

**Key words:** DTP vaccine; pertussis; diphtheria; tetanus; technological process; Shewhart charts

**For citation:** Alekseeva IA, Pereyagina OV, Kolyshkina ED. Estimation of production consistency of diphtheria, tetanus, and pertussis components of the DTP vaccine using Shewhart charts. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(4):256–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>

\* **Corresponding author:** Irina A. Alekseeva; [Alekseeval@expmed.ru](mailto:Alekseeval@expmed.ru)

Иммунопрофилактика и ее эффективность признаны во всем мире. Благодаря проведению массовой вакцинации населения были достигнуты значительные успехи в борьбе с такими тяжелыми заболеваниями, как корь, паротит, краснуха, полиомиелит, гепатиты А и В<sup>1</sup> [1]. Применение вакцин для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС-вакцины) позволило снизить заболеваемость дифтерией, столбняком и коклюшем. Так, зарегистрированное в России в 1913 г. максимальное число случаев дифтерии — 349866 [2], было сведено в 2015 г. до 2; в 2019 г. заболеваемость дифтерией зарегистрирована не была<sup>2</sup>. В 1955 г. в Советском Союзе было зарегистрировано 1043 случая столбняка. В настоящее время в России для столбняка характерна спорадическая заболеваемость, столбняка новорожденных нет<sup>3</sup>. Заболеваемость коклюшем после начала массовой профилактики АКДС-вакциной, включающей в свой состав цельноклеточный коклюшный компонент, снизилась в десятки и сотни раз. Так, показатель заболеваемости коклюшем в допрививочный период составлял 390 и выше на 100 тыс. населения, летальность могла достигать 10% [3]. После начала широкого использования АКДС-вакцины в 1964 г. заболеваемость уже к концу 1970-х годов составила 5,8–10,8 на 100 тыс. населения [3]. В настоящее время заболеваемость коклюшем держится на достигнутом уровне<sup>4</sup>.

Однако в настоящее время, несмотря на выдающиеся достижения иммунопрофилактики, во многих странах мира высказывают недоверие к вакцинам. Рекомендации Стратегической консультативной группы экспертов (SAGE) по иммунизации позволили классифицировать причины недоверия и выделить наиболее часто встречающиеся. Как оказалось, население прежде всего опасается последствий, которые могут быть связаны с вакцинацией, что поднимает другой не менее важный вопрос о недостаточности просветительской и разъяснительной деятельности, проводимой медицинскими учреждениями. К причинам, препятствующим вакцинации, также относят особенности, обусловленные религиозными взглядами населения, значение имеет уровень экономического развития стран и многое другое<sup>5</sup>.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет большое внимание проблеме вакцинопрофилактики населения, и в 2017 г. созданный под эгидой ВОЗ Глобальный план действий по вакцинам рекомендовал странам выработать стратегию, направленную на улучшение ситуации с использованием вакцин, в том числе повышение уровня доверия и принятие роли вакцинации в защите от инфекций. Одним из основных

положений стратегии являются периодически проводимые исследования по оценке отношения общества к вакцинации и разработка плана действий в ответ на возможные кризисные ситуации, которые могут иметь место при вакцинопрофилактике<sup>6</sup>. ВОЗ в своих документах отмечает, что вакцины должны соответствовать самым высоким стандартам качества и безопасности<sup>7</sup>.

В Российской Федерации качеству иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) уделяют особое внимание. В государственном стандарте — фармакопейной статье — изложены требования к качеству вакцинных препаратов и методы их контроля. За качество выпущенных вакцин несет ответственность предприятие-изготовитель. В свою очередь, государство осуществляет надзор за производством, который включает проведение контроля выпущенных серий в государственных испытательных центрах, а также регулярное обследование производств, направленное на оценку соблюдения предприятием требований надлежащих условий производства.

Контроль на производстве или контроль в государственных испытательных центрах основан на исследовании уже изготовленной, но не разлитой вакцины или готового препарата, то есть проводится оценка качества и выявление некачественных образцов среди уже изготовленной продукции.

Эффективный подход к оценке качества продукции предложил У. Шухарт [4, 5]. Применение предложенной им системы статистического управления качеством дает возможность в режиме реального времени проводить наблюдения за технологическим процессом. Постоянный анализ параметров процесса позволяет на самых ранних этапах выявлять отклонения и тем самым не допускать появления брака. Следствием постоянного использования карт Шухарта на производстве является непрерывное повышение стабильности технологического процесса, что обеспечивает выпуск более однородной продукции с показателями качества, соответствующими требованиям нормативной документации (НД). В настоящее время карты Шухарта используют в различных областях деятельности человека [6–8].

Учитывая, что в процесс вакцинации вовлечены значительные слои населения, актуальными являются исследования, направленные на повышение качества вакцинных препаратов. Одна из возможностей получения качественных препаратов — изготовление их в стабильных условиях, гарантирующих на выходе однородность продукции. Карты Шухарта являются именно тем методологическим инструментом, который позволяет оценить стабильность условий технологического процесса.

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. 2020. [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019\\_seb\\_29\\_05.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf)

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Таточенко ВК, Озерецковский НА. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. М.: Боргес; 2018.

<sup>4</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. 2020. [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019\\_seb\\_29\\_05.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf)

<sup>5</sup> Недоверие к вакцинам в мире: анализ данных за три года, представленных в совместном докладе ВОЗ/ЮНИСЕФ — 2015–2017. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018;17(6):56.

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79(29):269–72.

С использованием контрольных карт проводится анализ состояния производства паротитной, коревой, ассоциированной паротитно-коревой вакцин [9–11]. Ранее авторами была предпринята попытка с использованием карт Шухарта провести оценку стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины [12]. Было выявлено, что производственный процесс изготовления препарата не всегда проходил в стандартных условиях. В настоящей работе на большей выборке продолжили исследование по оценке возможности статистического управления технологическим процессом производства коклюшного компонента. Кроме того, проводилось изучение состояния производства и других компонентов АКДС-вакцины.

Цель работы — оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта.

Для достижения цели была поставлена задача: сбор и систематизация значений изучаемых показателей, построение контрольных карт Шухарта на основе собранных материалов и их анализ.

### Материалы и методы

В исследовании использованы данные сводных протоколов анализа 60 серий АКДС-вакцины отечественного производства, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с сентября 2017 по апрель 2020 г. для подтверждения соответствия образцов требованиям нормативной документации (НД), а также данные Испытательного центра (ИЦ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, полученные в ходе испытаний этих же серий. Для исследования был выбран один из основных показателей качества вакцины — специфическая (защитная) активность коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов препарата.

Специфическую активность коклюшного компонента оценивали в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС) 1.7.2.0005.15<sup>8</sup> с использованием фармакопейного стандартного образца иммуногенной активности коклюшной вакцины ФСО 3.2.00089 (ОСО 42-28-89); дифтерийного и столбнячного компонентов — по ОФС.1.7.2.0003.15<sup>9</sup> и ОФС.1.7.2.0004.15<sup>10</sup>.

Карты Шухарта для коклюшного компонента строили как по данным сводных протоколов предприятия-производителя, так и по результатам, полученным в ИЦ при сертификационном контроле этих же серий. Принимая во внимание высокую стоимость и продолжительность опытов по оценке специфической активности коклюшного компонента, для построения карт Шухарта использовали индивидуальные значения результатов опытов.

Для дифтерийного и столбнячного компонентов карты Шухарта строили на основе сводных протоколов предприятия-производителя.

Исследование с использованием карт Шухарта проводили в соответствии с ГОСТ Р 50779.42-99<sup>11</sup> и ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015<sup>12</sup>.

Использование карт Шухарта включает в себя анализ двух контрольных карт: R-карты — карты размахов

и X-карты — карты средних значений подгрупп. R-карта демонстрирует изменчивость значения показателя по отношению к другому, последовательно следующему за первым, и отражает появление нежелательной вариации среди показателей исследуемой группы, сигнализируя таким образом о происходящих изменениях в анализируемой технологической цепи. Величину скользящего размаха R находят, определяя разность между двумя последовательными значениями анализируемого показателя. R-карта отражает однородность процесса. X-карта указывает положение среднего значения процесса и его стабильность.

Построение карт заключается в нанесении на график по оси ординат значений размахов (R-карта) или значений анализируемого показателя (X-карта). Ось абсцисс отражает номера последовательности действий при вычислении размаха или номера серий показателя. Кроме того, на карту наносят центральную линию (CL), верхнюю (UCL) и нижнюю (LCL) контрольные границы. На X-карте центральную линию проводят в соответствии с рассчитанной средней величиной значений анализируемого показателя. На R-карте центральная линия — средняя размахов. Если X-карту строят исходя из индивидуальных значений показателя, то контрольные границы рассчитывают с учетом средней величины скользящих размахов (R). В противоположные стороны от центральной линии откладывают 1, 2 и 3 стандартных отклонения ( $\sigma$ ), которые необходимы при выявлении критериев для особых причин, обозначенных У. Шухартом и описанных в ГОСТах<sup>13</sup>.

Для состояния стабильности или статистической управляемости качеством технологического процесса характерно хаотичное расположение точек, при этом точки не выходят за пределы контрольных границ и не выстраиваются в необычные структуры (тренды). При таком процессе имеется возможность предвидеть значения будущих вариаций. По мнению У. Шухарта, изменчивость статистически управляемого процесса обусловлена обычными, постоянно присутствующими причинами, к которым относят температуру, влажность, колебания электрического и магнитного полей, вибрацию и т. д. В итоге совокупность обычных причин обуславливает системную вариабельность процесса. Выход точек за пределы контрольных границ или их выстраивание в тренды сигнализирует, что процесс становится статистически неуправляемым, он выходит из состояния стабильности. При потере стабильности вариабельность процесса становится труднопредсказуемой, и колебания значения анализируемого показателя могут отличаться от регламентированной величины и превышать допустимый разброс, что отрицательно сказывается как на качестве технологического процесса, так и на качестве выпускаемых препаратов. Потерю статистической управляемости процессом обуславливают внешние, особые, неслучайные причины, приводящие к реальным изменениям в технологической цепи. Особые причины могут быть выявлены, и их воспринимают как непредсказуемые изменения в процессе, такие как, например, работа на неисправном оборудовании, неправильное выполнение технологических операций, несоответствующая квалификация сотрудников и т. д.

<sup>8</sup> Общая фармакопейная статья 1.7.2.0005.15. Иммуногенность коклюшной суспензии и цельноклеточного коклюшного компонента комбинированных вакцин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>9</sup> Общая фармакопейная статья 1.7.2.0003.15. Иммуногенность адсорбированного дифтерийного анатоксина. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>10</sup> Общая фармакопейная статья 1.7.2.0004.15. Иммуногенность адсорбированного столбнячного анатоксина. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>11</sup> ГОСТ Р 50779.42-99. Статистические методы. Контрольные карты Шухарта.

<sup>12</sup> ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

<sup>13</sup> ГОСТ Р 50779.42-99. Статистические методы. Контрольные карты Шухарта.

ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

Как предполагается, каждый выявленный с помощью карт сигнал о воздействии на процесс неслучайной причины должен быть подвергнут расследованию, что требует проведения анализа операций на данном участке технологической цепи. После выявления причины должны быть предприняты корректирующие и превентивные меры для предупреждения повторения причины.

Нормальность распределения значений показателей была оценена графическим методом и с помощью показателей асимметрии и эксцесса. Оценку распределения, как и статистическую обработку данных, проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Взаимосвязь между значениями специфической активности коклюшного компонента, полученными на предприятии и полученными в ИЦ, проводили, используя коэффициент парной ранговой корреляции Спирмена<sup>14</sup>. Коэффициент  $\leq 0,3$  говорит о слабой тесноте (силе) корреляционной связи между рассматриваемыми показателями; значение коэффициента  $\geq 0,4$ , но  $< 0,7$  — об умеренной тесноте связи, а  $\geq 0,7$  — о высокой тесноте связи.

### Результаты и обсуждение

Нормальность распределения значений была подтверждена для данных сводных протоколов предприятия-производителя по анализу показателя активности коклюшного и столбнячного компонентов. Распределение значений данных предприятия для показателя активности дифтерийного компонента и значений показателя активности коклюшного компонента, полученных в ИЦ, были приближены к нормальному.

В настоящее время нет однозначного мнения об области применения контрольных карт. В стандартах<sup>15</sup>, описывающих использование карт Шухарта, предполагается нормальное распределение значений анализируемого показателя. Данное положение связано с тем, что коэффициенты, применяемые при расчете верхней и нижней контрольных границ карт, были получены исходя из допущения о нормальном распределении значений показателя. На основе этого предположения сформировалось мнение, что контрольные карты могут быть использованы для анализа только тех процессов, в которых имеет место нормальное распределение значений показателя [13]. В то же время в стандартах<sup>16</sup> допускается возможность проведения анализа карт в случае, если распределение значений не является нормальным, а приближено к нормальному, но метод определения отклонения и его величина не регламентируются. При традиционном статистическом подходе используют генеральную совокупность, статистические показатели которой (средняя, стандартное отклонение и т. д.) имеют постоянные значения. Выборка подобной совокупности представляет собой статический объект изучения. Технологический процесс является динамическим объектом изучения, то есть у данного процесса отсутствуют фиксированные значения показателей, используемых для построения карт, — средней величины, стандартного отклонения и др. [13]. Ряд авторов предлагает рассматривать указание на необходимость нормального распределения более широко. Высказывается сомнение, что после воздействия на процесс неслучайной причины распределение значений показателя останется нормальным [13–15]. Было установлено, что при анализе данных, распределение

которых не является нормальным, расчетные коэффициенты изменяются примерно на 6%. Для практической деятельности, как считают авторы, это допустимая точность [15]. Как следует из опубликованных работ, контрольные карты Шухарта проявляют устойчивость при их использовании при разных типах распределения, отличных от нормального. В связи с чем авторы делают вывод о возможности применения контрольных карт Шухарта для анализа разных технологических процессов, в том числе и тех, в которых нормальность распределения показателя не подтверждается [13–15].

Если обратиться к мнению автора и разработчика контрольных карт, то можно отметить, что Уолтер Шухарт, имея докторскую степень по физике и являясь специалистом в области статистики, в систему анализа разработанных им карт сознательно не вводил строгих математических ограничений. Он считал, что процессы, проходящие в реальной жизни, практически всегда находятся под воздействием неслучайных причин. Возникающая при этом неконтролируемая изменчивость процесса указывает на отсутствие устойчивого распределения. У. Шухарт полагал, что в реальных условиях, в отличие от теоретических предположений, имеющие место процессы нельзя характеризовать как устойчивые [4, 5]. Проблемы, появляющиеся при вероятностном подходе статистики к анализу контрольных карт, обусловлены оторванностью такого подхода от практики, а условия, задаваемые при математической обработке данных процесса, существенно ограничивают возможность использования контрольных карт. Предложенное У. Шухартом ограничение границ в  $\pm 3\sigma$  обусловлено не математическими расчетами и не предположением о нормальном распределении, а являлось следствием эмпирического доказательства, что при проведении анализа данное ограничение работает [4, 5].

Учитывая, что по ГОСТам<sup>17</sup> допускается анализ контрольных карт, если распределение характеристики процесса не является нормальным, и в то же время разделяя точку зрения исследователей, считающих, что после вмешательства особых причин распределение не может не измениться, мы провели анализ всех построенных карт, в том числе тех, в которых распределение приближено к нормальному.

У. Шухарт, разрабатывая карты, предполагал их использовать как диагностический инструмент для выявления действия неслучайных причин вариабельности на технологический процесс. Основываясь на данных анализа контрольной карты, проведенного в текущий момент или несколько ранее, пользователь карт имеет возможность с определенной точностью установить в обозримой перспективе границы технологического процесса при отсутствии воздействия неслучайных причин. В этом случае появление неслучайных причин может быть выявлено по признакам выхода значений показателя за установленные контрольные границы или выстраивания точек в тренды.

### Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины

Анализ R- и X-карт, построенных по значениям показателя специфической активности (данные сводных протоколов предприятия-производителя), не выявил трендов, то есть характерного расположения точек, сигнализирующих о действии особых причин, приводящих к нарушению стабильности технологического процесса (рис. 1А и 1В). Однако

<sup>14</sup> Коэффициент ранговой корреляции Спирмена. [http://www.infamed.com/stat/sp05\\_js.html](http://www.infamed.com/stat/sp05_js.html)

<sup>15</sup> ГОСТ Р 50779.42-99. Статистические методы. Контрольные карты Шухарта;

ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

<sup>16</sup> Там же.

<sup>17</sup> Там же.

имеются некоторые тревожные предупреждающие сигналы о том, что с технологическим процессом не все благополучно. Так, на R-карте в расположении точек 37–41 не хватает всего одной точки до формирования критерия для особых причин 3. Для точек 50–53 и 53–56 выявлена тенденция к образованию того же тренда.

На X-карте в расположении точек также были выявлены структуры, которым до критерия 3 не хватает всего по одной точке. Это пять возрастающих подряд точек 6–10 и 50–54 и пять убывающих подряд точек 34–38. В связи с тем что завершенных критериев для особых причин на картах не было выявлено, можно условно предположить, что на протяжении анализируемого 2,5-годичного периода производство коклюшного компонента проходило в стабильных условиях. Однако тревожные сигналы на картах не позволяют говорить о благополучии на предприятии.

Отсутствие в определенные промежутки времени стабильности при производстве коклюшного компонента было выявлено при ретроспективном анализе данных, полученных при проведении контроля этих же серий АКДС-вакцины в ИЦ (рис. 1С и 1D). Так, данные на R-карте демонстрируют, что точки 16 и 17 вышли за предел верхней контрольной границы, что является признаком критерия для особых причин 1. Точки 33–41 формируют тренд, соответствующий критерию 2. Также выявлены группы точек 19–23 и 25–29, которым не хватает всего по одному значению до завершения критерия 3. Кроме того, точки 50–53 и 53–56 выстраиваются в структуры, имеющие явную тенденцию к формированию критерия 3.

Признаки неблагополучия технологического процесса, выявленные с помощью R-карты, построенной по данным ИЦ, подтвердили данные X-карты. На карте можно выделить три критерия для особых причин. Так, выход точки 16 за пределы верхней контрольной границы и  $+3\sigma$  свидетельствует о присутствии критерия для особых причин 1. Точки 19–23 и 30–44 формируют тренд, соответствующий критериям 6 и 7 соответственно. Группа точек 49–52 проявляет тенденцию к формированию критерия 3. По всей видимости, на предприятии не смогли обнаружить и ликвидировать неслучайную причину/причины, вызвавшую появление критерия 1, так как выявление последующих завершенных и незавершенных критериев для особых причин происходило через сравнительно незначительные интервалы.

Таким образом, по представленным предприятием сводным протоколам процесс производства можно охарактеризовать как статистически управляемый, хотя и имеет место выявление трех незавершенных критериев для особых причин. При проведенном в ИЦ сертификационном контроле этих же серий препарата было выявлено, что на предприятии процесс изготовления коклюшного компонента не всегда находился в состоянии статистической управляемости, то есть не всегда проходил при стабильных условиях. Объективность полученных в ИЦ данных подтверждают общие точки, формирующие критерии (завершенные и незавершенные) и выявленные на R- и X-картах как предприятия, так и ИЦ. К таким точкам можно отнести 37–41 и 50–56 (R-карта предприятия); 34–38 и 50–54 (X-карта предприятия); 33–41 и 50–56 (R-карта ИЦ); 30–44 и 49–52 (X-карта ИЦ). Приведенные данные свидетельствуют о том, что действие неслучайных причин на производство препарата выявлено с помощью карт Шухарта в двух разных лабораториях независимо друг от друга.

Не все выявленные в ИЦ критерии нашли отражение в картах предприятия, что, по-видимому, можно объяснить различиями испытываемых образцов вакцины, использованных

при контроле в ИЦ и на предприятии. Различие образцов может быть объяснено их изготовлением в условиях неконтролируемой вариабельности при воздействии на технологический процесс неслучайных причин.

Если обратиться к ранее проведенному на том же предприятии исследованию [12], которое включало период с января 2017 по март 2018 г., то можно отметить тенденцию к улучшению ситуации при производстве коклюшного компонента. Так, если ранее за 1 год и 2 месяца из выпущенных 50 серий АКДС-вакцины 50% изготовленного коклюшного компонента было произведено не в стабильных условиях, то есть на процесс воздействовал ряд неслучайных причин, то в настоящее время из 60 серий АКДС-вакцины в условиях действия особых причин произведено 35% препарата. По-видимому, контролирующая структура предприятия работает над возможностью восстановления состояния статистического управления процессом.

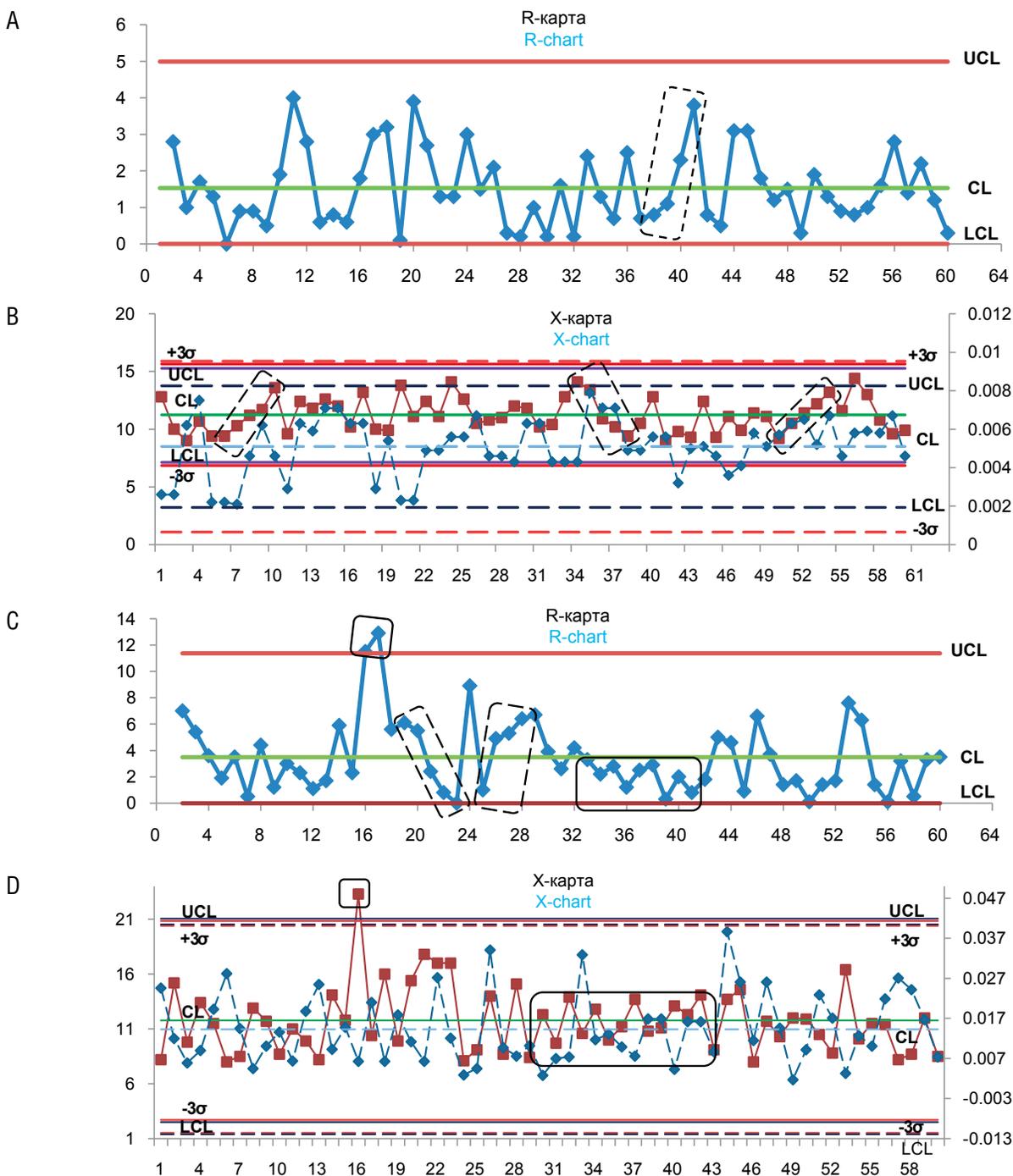
В каждом опыте в качестве референс-препарата, по отношению к которому рассчитывали специфическую активность испытуемого препарата, использовали фармакопейный стандартный образец иммуногенной активности коклюшной вакцины ФСО 3.2.00089 (ОСО 42-28-89). Рассчитанные для каждого опыта значения  $ED_{50}$  ФСО были нанесены на X-карты в соответствии с номерами серий вакцин, которые были испытаны в данном опыте. Как видно из рисунков 1В и 1D, за анализируемый период применительно к использованному ФСО не выявлены тренды, отражающие появление в процессе особых причин. Следовательно, можно констатировать, что тесты по определению специфической активности коклюшного компонента АКДС-вакцины, проводимые на предприятии и в ИЦ, в течение анализируемого периода проходили при стабильных условиях.

За анализируемый период предприятие выпустило 45,0% серий с активностью, превышающей среднюю арифметическую величину данного показателя, и, соответственно, 55,0% — с активностью ниже среднего значения. По данным ИЦ — 41,6 и 58,4% соответственно.

При анализе данных важным является вопрос о корреляции результатов контроля, проведенного на предприятии и в ИЦ, при использовании одних и тех же серий вакцины. Диаграмма рассеяния, построенная с использованием данных, полученных в ИЦ и на предприятии, продемонстрировала слабую отрицательную силу связи: коэффициент корреляции составлял  $-0,10255$  (рис. 2). Корреляция между полученными данными также была оценена с помощью коэффициента парной ранговой корреляции Спирмена, который составил 0,3, что подтвердило заключение, полученное при анализе диаграммы рассеяния о слабой тесноте связи между результатами, полученными на предприятии и в ИЦ. Тем не менее рассчитанное среднее арифметическое значение активности коклюшного компонента за анализируемый период по данным производителя составляет 11,3 МЕ/мл, по данным ИЦ — 11,8 МЕ/мл.

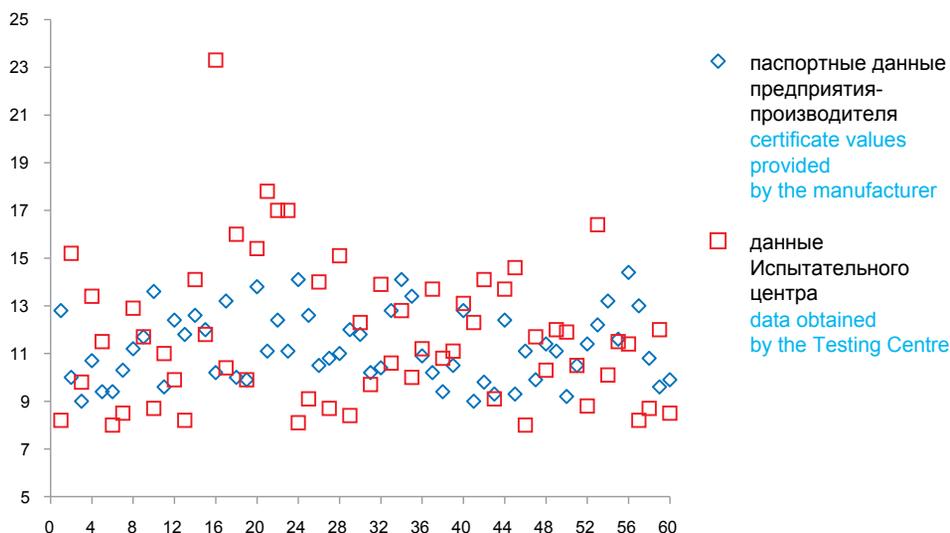
#### **Оценка стабильности производства дифтерийного компонента АКДС-вакцины**

Данные R-карты, построенной по значениям размахов показателя специфической активности дифтерийного компонента, демонстрируют присутствие ряда критериев для особых причин (рис. 3А). Так, расположение точек 11–19 и точек 23–31 формирует два тренда, соответствующих критерию 2. Точка 60 вышла за пределы верхней контрольной границы, что соответствует критерию 1. Кроме того, имеется две группы точек, 9–13 и 46–50, в которых не хватает всего по одной точке до формирования критерия 3. Группа точек 54–57 также демонстрирует выраженную тенденцию к формированию критерия 3. Таким образом, данные R-карты свидетельствуют, что технологический процесс



**Рис. 1.** R- и X-карты технологического процесса производства коклюшного компонента АКДС-вакцины (паспортные данные предприятия-производителя) (A и B соответственно); R- и X-карты технологического процесса производства коклюшного компонента АКДС-вакцины (данные Испытательного центра) (C и D соответственно). На R-картах ось ординат — значения размахов показателей активности между последовательными сериями вакцин; ось абсцисс — порядковые номера серий. На X-картах левая ось ординат — значения иммуногенной активности серий (МЕ/мл), правая ось ординат — значения ED<sub>50</sub> (мл), ось абсцисс — порядковые номера серий. На X-карте непрерывная линия отражает показатели иммуногенной активности вакцины; прерывистая — значения ED<sub>50</sub> ФСО иммуногенной активности коклюшной вакцины. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы; CL — центральная линия;  $\sigma$  — стандартное отклонение. Для X-карт непрерывные линии относятся к графику иммуногенной активности вакцины; прерывистые линии относятся к графику ED<sub>50</sub>.

**Fig. 1.** R- and X-charts of the DTP pertussis component technological process (release certificate provided by the manufacturer) (A and B respectively); R- and X-charts of the DTP pertussis component technological process (data obtained by the Testing Centre) (C and D respectively). For R-charts: Y axis—activity ranges between successive vaccine batches, X axis—vaccine batches. For X-charts: left Y axis—immunogenic activity of the batches (IU/mL), right Y axis—ED<sub>50</sub> (mL), X axis—vaccine batches. The continuous line in the X-chart shows the vaccine immunogenic activity; the intermittent line—ED<sub>50</sub> values of the pharmacopoeial reference standard of pertussis vaccine immunogenic activity. UCL and LCL—upper and lower control limits; CL—central line,  $\sigma$ —standard deviation. For X-charts continuous lines refer to the vaccine immunogenic activity graph; intermittent lines refer to the ED<sub>50</sub> graph.



**Рис. 2.** Диаграмма рассеяния, отражающая взаимосвязь между показателями иммуногенной активности отдельных серий вакцины, полученными на предприятии-производителе и в Испытательном центре. Ось ординат — значения иммуногенной активности (МЕ/мл); ось абсцисс — порядковый номер серии.

**Fig. 2.** Scatter plot showing the correlation between the immunogenic activities of individual vaccine batches obtained by the manufacturer and the Testing Centre. Y axis—immunogenic activity (IU/mL), X axis—vaccine batch.

за анализируемый период неоднократно выходил из состояния статистической управляемости.

Тревожные сигналы, выявленные с помощью R-карты, были подтверждены результатами построенной X-карты, на которой выделено несколько сформированных критериев для особых причин (рис. 3В). Так, точки 4–12 формируют тренд, соответствующий критерию 2, точки 21–35 — критерию 7, точки 52, 53, 54, 56 — критерию 1, точки 55–59 — критерию 6. Кроме того, выявлены группы точек 13–20 и 33–37, демонстрирующие выраженную тенденцию к образованию критериев для особых причин: не хватает всего по одной точке для формирования критериев 2 и 3. Комбинация точек 38–51 представляет собой незавершенный критерий 7, а кроме того, эти точки имеют явную тенденцию к последовательному росту значений показателя, что впоследствии проявилось выходом точек за верхнюю контрольную границу. Следует отметить, что незавершенный критерий 2 непосредственно предшествовал завершенному критерию 7, а незавершенные критерии 3 и 7 — завершенным критериям 1 и 6.

Таким образом, за анализируемый период в технологическом процессе выявлена практически непрерывная цепь завершенных и незавершенных критериев для особых причин, что свидетельствует о потере предприятием состояния статистической управляемости процессом при производстве дифтерийного компонента были произведены в условиях воздействия необычных причин (рассчитано с учетом только завершенных критериев 2, 7, 1 и 6).

Необходимо отметить, что большинство точек R-карты, сигнализирующих о неблагоприятии производственного процесса, вошли в выявленные тренды на X-карте.

За анализируемый период предприятие выпустило 43,3% серий со значениями показателя активности, превышающими среднее арифметическое значение показателя, и, соответственно, 56,7% — со значениями ниже средней величины показателя.

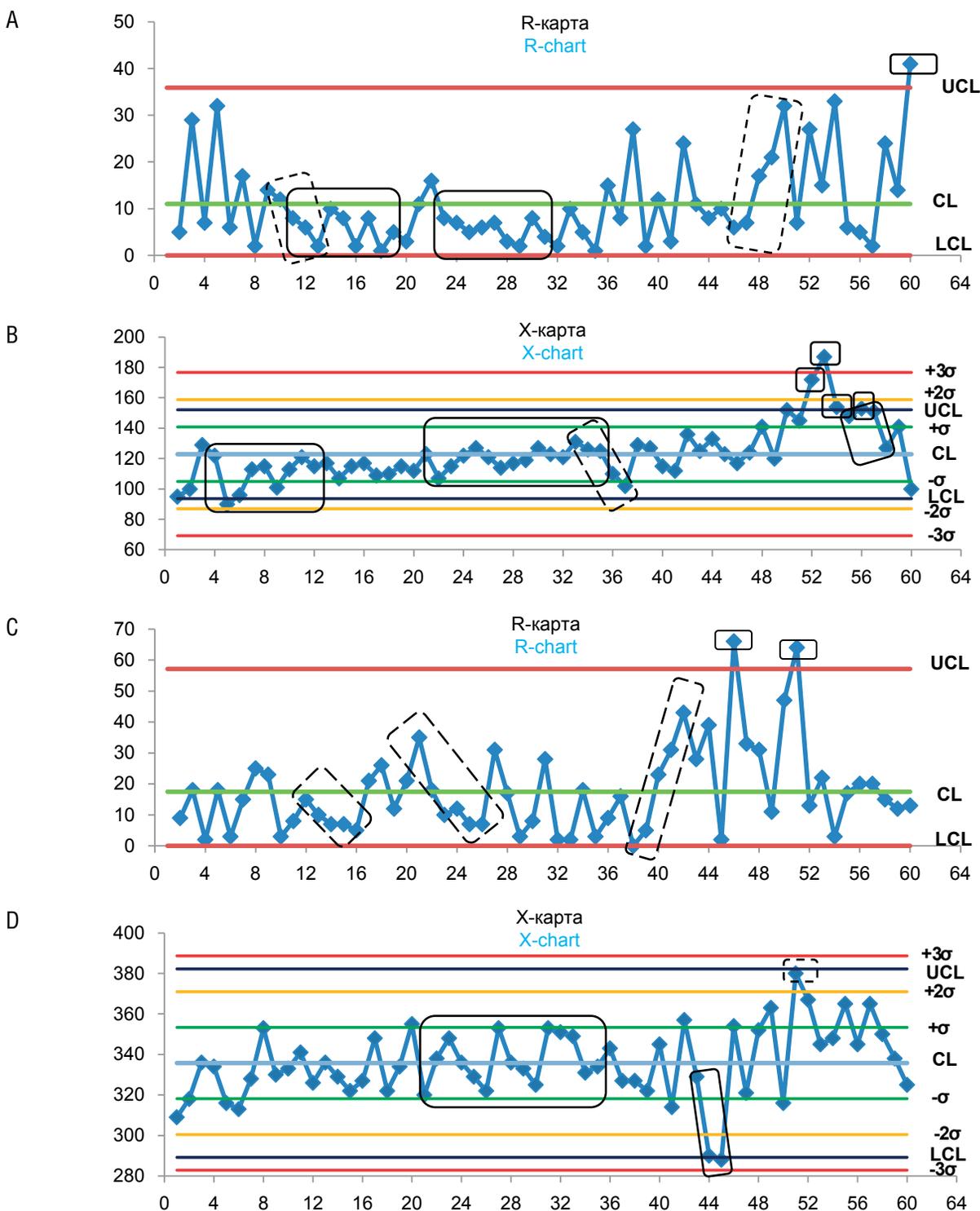
#### **Оценка стабильности производства столбнячного компонента АКДС-вакцины**

Данные R-карты, построенной по значениям размахов показателя специфической активности столбнячного компонента, демонстрируют выход за пределы верхней контрольной границы точек 46 и 51, что сигнализирует о нарушении состояния статистического управления процессом (рис. 3С). Выходу за пределы границы предшествовали комбинации точек 12–16, 21–26 и 38–42, структура которых представляет собой незавершенный критерий 3.

Результаты анализа данных по построенной X-карте подтвердили тревожные сигналы R-карты (рис. 3D). На ней были выявлены группы точек 21–35 и 43–45, соответствующие критериям 7 и 5 соответственно, а также группы точек 36–39, 41, соответствующие незавершенному критерию 3. Необходимо отметить, что, как и в случае с дифтерийным компонентом, незавершенный критерий для особых причин предшествовал завершенному. Так, незавершенный критерий 3 (точки 36–39, 41) предшествовал завершенному критерию 5. О неблагоприятии процесса также говорит точка 51, максимально близко расположенная к верхней контрольной границе.

Взаимосвязь двух видов карт выражена через отражение критических структур R-карты в X-карте. Так, точки 21–26 карты значений размахов показателя активности и точка 46 вошли на X-карте в состав завершенных критериев 7 и 5 соответственно. Точка 51 R-карты, вышедшая за пределы границы, соответствует точке 51, максимально близко расположенной около верхней контрольной границы X-карты.

Анализ R- и X-карт позволил сделать заключение, что в течение анализируемого периода процесс производства столбнячного компонента АКДС-вакцины был подвержен воздействию необычных причин, в результате чего 18 из 60 серий, что составляет 30%, произведены в условиях, не соответствующих стабильным. 48,3% серий предприятие выпустило со значениями показателя активности, превосходящими среднее значение показателя, и 51,7% серий — со значением ниже средней величины.



**Рис. 3.** R- и X-карты технологического процесса производства дифтерийного компонента АКДС-вакцины (паспортные данные предприятия-производителя) (A и B соответственно); R- и X-карты технологического процесса производства столбнячного компонента АКДС-вакцины (паспортные данные предприятия-производителя) (C и D соответственно). На R-картах ось ординат — значения размахов показателей активности между последовательными сериями вакцин; ось абсцисс — порядковые номера серий. На X-картах ось ординат — значения иммуногенной активности серий (МЕ/мл), ось абсцисс — порядковые номера серий. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы; CL — центральная линия;  $\sigma$  — стандартное отклонение.

**Fig. 3.** R- and X-charts of the DTP diphtheria component technological process (release certificate provided by the manufacturer) (A and B respectively); R- and X-charts of the DTP tetanus component technological process (release certificate provided by the manufacturer) (C and D respectively). For R-charts: Y axis—activity ranges between successive vaccine batches, X axis—vaccine batches. For X-charts: Y axis—immunogenic activity of batches (IU/mL), X axis—vaccine batches. UCL and LCL—upper and lower control limits; CL—central line,  $\sigma$ —standard deviation.

Оценка состояния технологического процесса изготовления АКДС-вакцины, проведенная с использованием контрольных карт Шухарта, позволила установить, что производство препарата за 2,5 года наблюдения не всегда проходило в стабильных условиях. Так, для всех трех компонентов вакцины (коклюшного, дифтерийного и столбнячного) результаты анализа R-карты продемонстрировали нежелательные вариации значений показателя активности; результаты анализа X-карты — изменения в стабильности процесса. Это сигнализирует, что процесс в определенные промежутки времени был подвергнут воздействию особых (неслучайных) причин. В этой ситуации задача предприятия заключается в своевременном выявлении особых причин, их устранении и принятии мер по возвращению процесса в статистически управляемое состояние. Такая деятельность предприятия, направленная на восстановление стабильности производства, прослеживается в отношении коклюшного компонента. Так, по сравнению с ранее проведенным исследованием [12] число серий, изготовленных в условиях воздействия неслучайных причин, уменьшилось до 35% по сравнению с ранее установленными 50%.

Но, судя по представленным данным, предприятие не всегда успешно справлялось с возникающими проблемами. Наиболее тревожная ситуация была выявлена при производстве дифтерийного компонента. За период наблюдения (2,5 года) только 7 серий из 60 (11,7%) не были вовлечены в завершенные и приближенные к завершенным критерии для особых причин. По-видимому, контролирующие структуры предприятия по каким-то причинам не имеют возможности в полной мере активно проводить расследование выполненных не в стабильных условиях технологических операций и выявлять причины возникновения неконтролируемой изменчивости процесса. Предполагается, что расследование должно охватывать не только непосредственно сам технологический процесс, но и всю вспомогательную деятельность, связанную с процессом, включая контроль поступающих сырья и материалов, приготовление питательных сред, пробоподготовку, водо- и воздухоподготовку и многое другое. Это связано с тем, что необычная причина может возникнуть и проявить себя на любом этапе процесса. Важность выявления необычных причин очевидна. Если бы контролирующие структуры предприятия более внимательно отнеслись к анализу контрольных карт, в частности в отношении производства дифтерийного и столбнячного компонентов, то были бы выявлены явные тенденции к выходу процесса из состояния статистической управляемости, которые проявлялись незавершенными критериями для особых причин. Своевременно предприняв необходимые действия, можно было не допустить выход процесса из состояния стабильности.

Длительное нахождение процесса в состоянии статистической неуправляемости, по нашему мнению, сказалось на результатах проведенного анализа по корреляции данных по активности коклюшного компонента, полученных на предприятии и в ИЦ. По-видимому, это обусловлено тем, что при статистически неуправляемом состоянии процесса, то есть в условиях неконтролируемой изменчивости, конечная продукция характеризуется значительной неоднородностью, что не могло не повлиять на результаты контроля, проведенного на предприятии и в ИЦ. Вопрос, связанный с необходимостью получения на предприятии и в лаборатории контролирующего органа сходных результатов (при испытаниях одних и тех же серий препарата), является чрезвычайно важным, но может быть решен только после того, как предприятие восстановит состояние статистического управления процессом

производства, что будет гарантировать выпуск однородной продукции. При этом большое внимание следует уделить совершенствованию процедуры пробоотбора, вопросам как стандартизации операционных процедур, так и условий проведения испытаний.

Нестабильная ситуация при производстве препаратов опасна также тем, что возрастает опасность изготовления бракованных препаратов. Тем не менее, согласно данным сводных протоколов предприятия-производителя, а также результатам, полученным в ИЦ, произведенные и выпущенные предприятием за анализируемый период серии АКДС-вакцины по специфической активности, а также и по другим показателям спецификации соответствовали требованиям НД. Итог влияния неслучайных причин на технологический процесс неизвестен: информации о браке на производстве ИЦ не имеет.

Таким образом, использованные в данном исследовании контрольные карты Шухарта позволили оценить состояние производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины. Данный метод, позволяющий осуществлять статистическое управление качеством, при всей своей кажущейся простоте чрезвычайно эффективен, направлен на предупреждение потерь и позволяет избежать производства некачественной продукции. С помощью контрольных карт в режиме реального времени можно быстро выявить ошибки в технологическом процессе, а посредством своевременного вмешательства в процесс возможно избежать их накопления и воздействовать на качество продукции. В связи с этим непрерывный мониторинг технологических операций является неотъемлемой частью статистического управления процессом производства, так как направлен на снижение вариабельности технологического процесса, что в итоге должно обеспечить выпуск более однородной и качественной продукции. Предприятие, использующее статистическую систему управления качеством, способно увеличить объем выпускаемой продукции, добиться повышения производительности труда, обеспечить существенное снижение расходов на качество и повысить свою конкурентоспособность.

## Выводы

1. Проведенная оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта продемонстрировала, что в течение периода сентябрь 2017 — апрель 2020 г. технологический процесс неоднократно выходил из состояния статистической управляемости.
2. Отсутствие корреляционной связи между результатами испытаний, полученными на предприятии — производителе вакцины и в Испытательном центре, должно стимулировать совместные исследования, направленные на стандартизацию как условий производства, так и условий проведения контроля произведенной продукции.

**Вклад авторов.** *И. А. Алексеева* — идея исследования, обобщение материала, написание, доработка текста рукописи; *О. В. Перельгина* — окончательное утверждение версии рукописи для публикации; *Е. Д. Кольшкينا* — сбор и систематизация данных, анализ и интерпретация результатов исследования, оформление графического материала.

**Authors' contributions.** *Irina A. Alekseeva*—elaboration of the study idea, summarising the data, writing and editing of the paper; *Olga V. PereLygina*—approval of the final version of the paper for publication; *Elena D. Kolyshkina*—collection and systematisation of data, analysis and interpretation of the study results, preparation of the graphic materials.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 121022000147-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Литература / References

1. Юнасова ТН, Горенков ДВ, Рукавишников АВ, Мовсесянц АА, Меркулов ВА. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(3):154–60. [Yunasova TN, Gorenkov DV, Rukavishnikov AV, Movsesyants AA, Merkulov VA. Analysis of Measles Incidence in Russia and Problems of Measles Prevention at the Elimination Stage. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(3):154–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-154-160>
2. Соловьев МЮ, Ковалев ЕВ, Ненадская СА, Мирошниченко ГА, Воротникова ИС, Слись СС и др. Об актуальных вопросах иммунопрофилактики инфекционных болезней. *Главный врач Юга России*. 2015;(4):6–9. [Solovyev MYu, Kovalev EV, Nenadskaya SA, Miroshnichenko GA, Vorotnikova IS, Sliis SS, et al. About actual questions of immunoprophylaxis of infectious diseases. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Doctor of the South of Russia*. 2015;(4):6–9 (In Russ.)]
3. Покровский ВИ, Онищенко ГГ, Черкасский БЛ, Ковалева ЕП, Брико НИ, Сергиев ВП и др. *Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: руководство для врачей*. М.: Медицина; 2003. [Pokrovskij VI, Onishhenko GG, Cherkasskij BL, Kovaleva EP, Briko NI, Sergiev VP, et al. *Evolution of infectious diseases in Russia in the XX century: a guide for doctors*. Moscow: Medicina; 2003 (In Russ.)]
4. Shewhart WA. Economic control of quality of manufactured product. New York: D Van Nostrand Reinhold Company, Inc.; 1931.
5. Shewhart WA. Statistical method from the viewpoint of quality control New York: Dover Publ., Inc.; 1986.
6. Адлер ЮП, Жулинский СФ, Шпер ВЛ. Проблемы применения методов статистического управления процессами на отечественных предприятиях. *Методы менеджмента качества*. 2009;8:36–40. [Adler YuP, Zhulinsky SF, Shper VL. Problems of using methods of statistical process control at domestic enterprises *Metody menedjmenta kachestva = Methods of Quality Management*. 2009;8:36–40 (In Russ.)]
7. Седдон Дж. *Свобода от приказов и контроля. Путь к эффективному сервису*. Пер. с англ. М.: РИА «Стандарты и качество»; 2009. [Seddon J. *Freedom from Command and Control. Rethinking Management for Lean Service*. Moscow: Standards and quality; 2009 (In Russ.)]
8. Батчиков СА, Глазьев СЮ, ред. *Эффективность государственного управления*. Пер. с англ. М.: Фонд «За экономическую грамотность», Российский экономический журнал, Изд. АО «Консалтбанкир»; 1998. [Batchikov SA, Glazev SYu, Eds. *Effectiveness of public administration*. Moscow: Foundation “For Economic Literacy”, Russian Economic Journal, “Consultbanker”; 1998 (In Russ.)]
9. Кольшхин ВМ, Васильев АВ. Оценка стабильности производства коревой вакцины. *Биотехнология*. 2008;1:57–63. [Kolyshkin VM, Vasiliev AV. Assessment of the stability of the measles vaccine production. *Biotechnologiya = Biotechnology*. 2008;1:57–63 (In Russ.)]
10. Кольшхин ВМ, Васильев АВ. Оценка стабильности производства ассоциированной паротитно-коревой вакцины. *Биотехнология*. 2008;4:64–8. [Kolyshkin VM, Vasiliev AV. Assessment of stability of mumps-measles associated vaccine production. *Biotechnologiya = Biotechnology*. 2008;4:64–8 (In Russ.)]
11. Кольшхин ВМ, Васильев АВ. Оценка стабильности производства паротитной вакцины. *Биотехнология*. 2008;5:68–75. [Kolyshkin VM, Vasiliev AV. Assessment of the anti-mumps vaccine manufacturing stability. *Biotechnologiya = Biotechnology*. 2008;5:68–75 (In Russ.)]
12. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Кольшхина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям иммуногенной активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):243–8. [Aleksееva IA, Perelygina OV, Kolyshkina ED. Estimation of consistency of production of the pertussis component of DTP vaccine in terms of immunogenic activity and specific safety using Shewhart charts. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):243–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>
13. Васин ЛА, Нечаев ЮВ. Проблемы применения метода Шухарта для мониторинга технологических процессов. *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. 2013;5:133–40. [Vasin LA, Nechaev JV. Quandaries of a Shewhart method application for technological process monitoring. *Izvestiya Tula State University (Izvestiya TulGU) = Proceedings of the Tula State University. Technical science*. 2013;5:133–40 (In Russ.)]
14. Максимова ОВ, Шпер ВЛ. Исследование эффективности работы контрольных карт Шухарта. *Методы менеджмента качества*. 2010;12:40–5. [Maksimova OV, Shper VL. Quandaries of a Shewhart method application for technological process monitoring. *Metody menedjmenta kachestva = Methods of Quality Management*. 2010;12:40–5 (In Russ.)]
15. Уилер Д, Чамберс Д. *Статистическое управление процессами: Оптимизация бизнеса с использованием контрольных карт Шухарта*. М.: Альпина Бизнес Букс; 2009. [Wheeler D, Chambers D. *Understanding Statistical Process Control*. Moscow: Alpina Business Books; 2009 (In Russ.)]

## Об авторах / Authors

**Алексеева Ирина Андреевна**, д-р. мед. наук. *Irina A. Alekseeva*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5586-2933>

**Перельгина Ольга Викторовна**, канд. мед. наук. *Olga V. Perelygina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5029-3751>

**Кольшхина Елена Дмитриевна**. *Elena D. Kolyshkina*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4976-483X>

Поступила 06.04.2021

После доработки 05.10.2021

Принята к публикации 10.12.2021

Received 6 April 2021

Revised 5 October 2021

Accepted 10 December 2021