

СОПОСТАВИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАК ШАГ К ЕДИНСТВУ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ В КДЛ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ



**ПРИЩЕПА
Михаил
Иванович**
кандидат
технических
наук

ЗАО "Аналитика"
(Москва)

Результаты исследований анализа биопробе пациента, выполненные разными КДЛ, можно признать сопоставимыми для этих КДЛ, если результаты исследования в любой из них неотличимы с точки зрения требований к аналитическому

качеству, установленных нормативными документами – приказами МЗ РФ №45 от 7.02.2000 г. [1] или № 220 от 26.05.2003 г. [2]. Это значит, что результаты исследования анализа в одной КДЛ могут быть признаны другой КДЛ, так как они выполнены с одинаковыми характеристиками по правильности и воспроизводимости. Тогда динамика результатов исследований анализа в пробах пациента будет характеризовать динамику изменения самого анализа у пациента, а не аналитические проблемы КДЛ.

Сопоставимость важна, прежде всего, для КДЛ региональной лабораторной службы, так как пациенты мигрируют, в основном, в пределах региона. Отечественное здравоохранение традиционно построено по принципу вертикали, пациенты в пределах региона передаются от первичного поликлинического звена до областных и краевых центров. Поэтому требуется объективная сопоставимая информация о динамике лабораторных показателей пациента в первую очередь для региона.

В настоящее же время даже отдельная КДЛ не может оценить сопоставимость своих результатов пациентов, поэтому не удивительно, что данные об анализах в пробе пациента в разных КДЛ региона, как правило, несопоставимы. Отсюда – массовое назначение повторно тех же самых исследований не только при поступлении пациента в другое ЛПУ, но даже в рамках отдельно взятой КДЛ, особенно для постановки и уточнения диагноза, чуть реже – во время контроля за лечением.

Последний документ МЗ РФ [2], регламентирующий порядок ведения контроля качества в КДЛ, имеет очень важные последствия для улучшения сопоставимости результатов и их объективизации, так как устанавливает нормы точности лабораторных показателей. Этот документ автоматически потребует прекращения использования в КДЛ измерительных методик, не удовлетворяющих (даже теоретически) установленной [2] норме по допустимой случайной ошибке.

Можно значительно снизить число повторных анализов и сократить срок постановки диагноза, если обеспечить сопоставимость результатов исследований проб пациента как в отдельной КДЛ, так и в лабораторной службе, по крайней мере, региона. А это не только экономия средств лабораторной службы – это экономия средств других служб, связанных с обеспечением лечения и пребывания пациента в ЛПУ.

Обеспечение сопоставимости лабораторных результатов в регионе следует считать первоочередной задачей региональной лабораторной службы.

Однако до сих не удавалось поддерживать сопоставимость результатов ни в отдельной КДЛ, ни в КДЛ региона. Успехи в метрологии лабораторной медицины сейчас почти те же, что и 20 лет назад, когда многие полагали, что обеспечение КДЛ современными приборами, реагентами, калибраторами и контрольными материалами (КМ) ведущих производителей решит все метрологические проблемы. Многие КДЛ получили современное оснащение, но автоматического решения метрологической проблемы не произошло. Единство измерений в КДЛ не обеспечено, нет и сопоставимости результатов исследований.

Отсутствие стабильных во времени эталонных и образцовых мер для проверки аналитических характеристик измерительных лабораторных методик – основная причина отсутствия метрологически стабильных рабочих средств измерений (СИ) и несопоставимости результатов измерений.

Метрологические задачи с точки зрения оценки аналитического качества результатов в КДЛ решали путем:

- контроля адекватности результатов *in vitro* данным *in vivo* через клиническую картину;
- контроля стабильности метрологических характеристик тестов (в основном биохимических) через использование контрольных материалов (КМ) (главным образом слитых сыровоток) и карт Леви-Дженнинга.

В настоящее время для контроля метрологической стабильности лабораторных тестов широко используются соответствующие КМ промышленного изготовления, те же карты Леви-Дженнинга, но с правилами Вестгарда, характеризующих неизменность аналитических характеристик теста. Однако объективной аналитической информации о нестабильности образцов КМ и о разбросе реального содержания исследуемых показателей во флаконах КМ одного и того же лота нет ни в паспортах, ни в иной документации на КМ. А без неё нельзя дать оценку объективности и, соответственно, сопоставимости результатов исследований. Важно отметить, что это характерно не только для нашей страны – эта метрологическая проблема характерна для всего мира, таков современный мировой уровень развития метрологии лабораторной медицины.

В мире нет законченной метрологической схемы (метрологического обеспечения) для лабораторных исследований. Чтобы обеспечивать единство измерений физической величины, нужна единая мера этой физической величины. А нет единой меры – нет единства результатов измерений, нет, соответственно, их сопоставимости.

При постановке в КДЛ количественной методики в первую очередь стараются ее откалибровать наилучшим образом с помощью стандартных образцов состава или свойств исследуемых биопроб. Именно таким образом в измерительную методику привносится мера измерения исследуемого анализа. Затем проверяют правильность калибровки теста. Обычно это делают двумя путями: во-первых – оперативно, с помощью аттестованных КМ, сопоставляя их измеренные и паспортные данные, во-вторых – статистически, оценивая адекватность лабораторных данных клинической картине пациента. Само по

себе использование очень хороших калибраторов, приборов и реагентов не гарантирует необходимой стабильности метрологической настройки теста. Зачастую даже в КДЛ, прекрасно оснащенных и ведущих внутрилабораторный контроль качества, нет ожидаемой сопоставимости результатов. Чего же не хватает даже ведущим отечественным и зарубежным КДЛ? Не хватает высокостабильных эталонов состава и свойств биопроб, по которым можно было бы при необходимости проверять стабильность во времени метрологической настройки методик в любой КДЛ. К сожалению, таких высокостабильных эталонов для лабораторной диагностики практически нет в мире. Нет эталонов, нет и образцовых мер или иных образцовых СИ, необходимых для выполнения поверки аналитических характеристик используемых в КДЛ рабочих СИ. К тому же очень мало референтных методов, т.е. методов измерений содержания или свойств аналита, свободных от факторов, влияющих на правильность результатов исследований. Поэтому степень объективности результатов исследований порой даже невозможно оценить. Это касается не только отдельных КДЛ, но и лабораторной службы страны и мира в целом.

Возможны ли в настоящих условиях шаги в сторону улучшения сопоставимости результатов исследований? Чтобы ответить на этот вопрос сначала четко определимся с используемой терминологией.

Под используемыми биопробами и результатами будем понимать КМ и результаты их исследований.

Под сопоставимостью результатов исследований аналита для отдельной КДЛ следует понимать неизменность систематической ошибки результатов исследований в течение времени наблюдения за тестом. Иными словами, речь идет о временной сопоставимости результатов биопроб пациента в одной и той же отдельной КДЛ.

В качестве количественного критерия допустимой временной нестабильности для сопоставимости результатов измерений аналита, наблюдаемого в отдельной КДЛ, будем использовать допустимый предел систематического сдвига, устанавливаемый документами [1] или [2]. Согласно приложения 1 отраслевого стандарта [2], реальная ежедневно наблюдаемая систематическая ошибка, оцененная на базе 20 результатов, не должна превышать предельного допустимого значения, декларированного этим документом. В противном случае результаты исследований будут несопоставимыми, могут искажать клиническую картину и вводить клинициста в заблуждение (это, как правило, и приводит к назначению повторных анализов).

Для оценки изменчивости систематического сдвига можно использовать среднее по 20 результатам не в серии, а в течение дня, если стабильность систематического сдвига (калибровки) в течение дня высока. Если последующий опыт покажет, что стабильность калибровки высока изо дня в день, то можно период между контролями систематической ошибки увеличить до 1 раза в неделю, 1 раза в 2 недели и т. д.

Ввиду того, что не существует системы высокостабильных эталонов и образцовых мер состава и свойств биопроб, ни один изготовитель КМ не может дать абсолютных гарантий ни о фактическом содержании аналитов в КМ при его выпуске, ни о фактической стабильности во времени содержания аналита во флаконах одной серии. Поэтому ограничиваться только процедурой оценки сопоставимости результатов в отдельной КДЛ нельзя. КДЛ должна иметь дополнительно высокостабильные по аналитам ориентиры, пусть и не высокоточные. В качестве таких дополнительных возможностей могут выступать: а) еже-

дневные средние значения аналита по биопробам обследуемых в КДЛ условно нормальных пациентов и б) средние межлабораторные значения аналита в образцах КМ одной и той же серии по данным ведущих в регионе КДЛ (например, по результатам региональной внешней оценки качества исследований). Такие метрологические подходы в отсутствие иных эталонов - единственная возможность отслеживать неизменность систематических ошибок для каждой КДЛ региона, а также осуществлять и поддерживать сопоставимость результатов лабораторных исследований во всем регионе, т.е. поддерживать пространственную сопоставимость результатов исследований.

Под региональной (пространственной) сопоставимостью результатов лабораторных исследований аналита будем понимать неизменность систематического сдвига для отдельной КДЛ относительно среднего значения, полученного по данным измерения аналита ведущими КДЛ региона при использовании образцов КМ одной и той же серии (лота). В качестве количественного критерия неизменности систематического сдвига среди КДЛ региона будем использовать, как и ранее для оценки временной сопоставимости, допустимый предел систематического сдвига, устанавливаемый документами [1] или [2]. То есть будем считать результаты исследований по выбранному аналиту сопоставимыми для КДЛ региона, если их реально наблюдаемая систематическая ошибка, оцененная на базе среднего по 20 результатам, не превышает предельного допустимого значения смещения B_{20} из приложения 1 отраслевого стандарта [2], но рассчитанного относительно среднего по ведущим КДЛ региона. В противном случае результаты исследований следует считать несопоставимыми в пределах региона.

Результаты исследований аналита можно признать сопоставимыми во всем регионе, если среднее по 20 значениям аналита, измеренным каждой участвующей КДЛ, не отклоняется от среднего по ведущим КДЛ более, чем на значение B_{20} из приложения 1 документа [2]. Это будет означать, что результаты исследования аналита одной КДЛ в течение времени контроля сопоставимости могут быть признаны другой КДЛ, а динамика результатов исследований аналита в пробах пациентов будет правильно отражать динамику их содержания у пациента, а не аналитическую проблему самих КДЛ.

Главные особенности региональных программ по улучшению сопоставимости результатов исследований состоят в следующем:

- а) используются результаты исследований образцов КМ, "очищенные" от случайной составляющей ошибки;
- б) в качестве высокостабильного измерительного ориентира для оценки систематического сдвига отдельной КДЛ используется среднее выполняющих в регионе функции экспертных ведущих КДЛ. Для этих КДЛ обязательно вхождение в национальную (лучше межнациональную) сеть экспертных (референтных) лабораторий;
- в) в регионе постоянно поддерживается обратная связь между экспертными КДЛ и всеми участниками программы по вопросам метрологического обеспечения КДЛ.

Какая КДЛ и каким образом может получить статус экспертной, необходимо рассмотреть отдельно. Ясно, что для такой КДЛ необходимо наличие современных методов лабораторной диагностики, понимание всех аспектов проблемы обеспечения сопоставимости результатов исследований, широкомащтабная работа по поддержанию стабильности аналитических характеристик собственных измерительных методик, опреде-

ление содержания аналита относительно референтной лаборатории федерального уровня.

Естественно, для обеспечения сопоставимости результатов исследований в пределах страны можно использовать ту же методологию и те же требования к каждой КДЛ, участвующей в федеральной программе.

Движение в сторону обеспечения сопоставимости результатов исследований как в отдельной КДЛ, так и в регионе в целом, невозможно без перманентного ведения внутрилабораторного контроля качества каждой КДЛ в соответствии с документами [1], [2]. Начать работу по улучшению сопоставимости результатов исследований, как составной части обеспечения единства измерений в КДЛ, лабораторная служба региона должна с оценки текущего состояния сопоставимости результатов исследований. Организационно для этого потребуются, по-видимому, создание регионального контрольного центра (КЦ) на базе ведущей КДЛ - например, КДЛ диагностического центра или областной клинической больницы. Обязательно потребуется создание надежной обратной связи между КЦ и каждой КДЛ региона и осуществления КЦ контроля за динамикой сопоставимости в регионе по определенной программе. В положение о региональном КЦ должны войти работы по периодической рассылке по КДЛ образцов КМ, сбор очищенных от случайных ошибок данных исследования этих образцов, обработка полученных данных относительно паспортных значений КМ, рассылка итогов всем участникам с оценкой результатов каждого адресата и всего распределения результатов для определения сопоставимости результатов в целом. Кроме того, КЦ собирал бы статистику по стабильности систематического сдви-

га между средним по всем КДЛ и паспортным значением КМ и другую полезную информацию об аналитическом качестве лабораторных исследований в регионе.

Заключение

Измерить – значит сравнить измеряемую физическую величину с эталонной мерой. При наличии эталонных мер вопрос обеспечения сопоставимости результатов измерений или, иначе, вопрос обеспечения единства измерений, решается периодическим сравнением результатов измерений каждого отдельного рабочего СИ с эталонной или образцовой мерой (т.е. через поверки СИ). Если стабильных во времени эталонных мер нет, как это и имеет место в КДЛ, то отстаиваемая Госстандартом методология поверок СИ в принципе не может работать для обеспечения сопоставимости результатов измерений, нужна иная метрологическая концепция. Таковая и предложена в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ №45 от 7.02.2000 "О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ".
2. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.13.0001-2003 "Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов". Утвержден приказом МЗ РФ №220 от 26.05.2003 г.

Адрес автора: 129343, Москва, а/я 93,
E-mail: prishepa@aha.ru

Средства контроля качества лабораторных исследований в соответствии с ОСТ 91500.13.0001-2003



Контрольные материалы для биохимических исследований (HUMAN, ФРГ)

HUMATROL N и HUMATROL P - контрольные материалы на основе бычьей сыворотки для контроля правильности и воспроизводимости, аттестованные более чем по 40 параметрам, с концентрациями компонентов в области нормы (HUMATROL N) или патологии (HUMATROL P).

SERODOS и SERODOS PLUS - контрольные материалы на основе человеческой сыворотки для контроля правильности и воспроизводимости, аттестованные более чем по 60 параметрам, с концентрациями компонентов в области нормы (SERODOS) или патологии (SERODOS PLUS).

В контрольных материалах **HUMAN** для каждого компонента аттестовано несколько зависимых от метода значений (target value) и референтное значение (reference method), если для компонента существует референтный метод. Лаборатория использует аттестованное значение (target value) для контролируемого компонента в соответствии с применяемым методом. Кроме аттестованных значений в инструкции к контрольным материалам, как правило, приводятся допустимые интервалы (maximum permitted range). В материалах **HUMAN** допустимые интервалы приведены в соответствии с германскими нормами и представляют собой пределы, куда должен попасть результат однократного измерения контрольного материала.

Сроки годности контрольных материалов и калибраторов **HUMAN** в лиофилизированном виде составляют 1-2 года. Стабильность контрольных материалов после разведения - от 10 дней до 3 месяцев, стабильность разведенных калибраторов - от нескольких часов до 1 месяца.



Контрольная кровь для гематологических исследований (J.T. BAKER, Нидерланды)

КОНТРОЛЬНАЯ КРОВЬ 8 PARAMETER CONTROL аттестована по 8 параметрам: концентрации лейкоцитов (WBC) - эритроцитов (RBC) - гемоглобина (HGB) - гематокрит (HCT) - средний объем эритроцита (MCV) - среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) - средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) - концентрация тромбоцитов (PLT) и предназначена для использования на геманализаторах фирм COULTER, SYSMEX, ABBOTT, ABX ROCHE, MMI и др.

КОНТРОЛЬНАЯ КРОВЬ 12 PARAMETER CONTROL аттестована по 12 параметрам: концентрации лейкоцитов (WBC) с дифференциацией по 3 субпопуляциям, эритроцитов (RBC) - гемоглобина (HGB) - гематокрит (HCT) - средний объем эритроцита (MCV) - среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) - средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) - ширина распределения эритроцитов (RDW) - концентрация тромбоцитов (PLT) - средний объем тромбоцита (MPV) и предназначена для использования на геманализаторах с дифференциацией лейкоцитов по 3 субпопуляциям. Срок годности контрольной крови - 4 месяца до и 2 недели после вскрытия флакона. Хранение - строго при 2-8°C.

КОНТРОЛЬНАЯ КРОВЬ CD CONTROL предназначена для использования только на геманализаторах ABBOTT [Cell-Dyn 3000/3500]. Срок годности - 3 месяца до и 2 недели после вскрытия флакона. Хранение - строго при 2-8°C.

Все типы контрольной крови выпускаются с низкими, нормальными и высокими значениями определяемых параметров. График рассылки контрольных материалов можно получить в ЗАО «АНАЛИТИКА» или на <http://www.analytica.ru>



Регулярные поставки контрольных материалов HUMAN и J.T. BAKER в России эксклюзивно обеспечивает ЗАО «АНАЛИТИКА»

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ «ОС» (АНАЛИТИКА, РОССИЯ)

Программа «ОС» (свидетельство МЗ РФ №058 от 05.09.2000г.) обеспечивает автоматизированное ведение внутрилабораторного контроля качества в полном соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №45 от 07.02.2000г. и утвержденного приказом МЗ РФ № 220 от 26.05.2003г. ОСТ «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».

Программу «ОС» используют более 500 российских лабораторий.

129343, Москва, а/я 93 Тел.: (095) 737 0363, (095) 748 1168 Факс: (095) 737-0365 E-mail: info@analytica.ru <http://www.analytica.ru>