

РАЗМЫШЛЕНИЯ НА ТЕМУ: «ЧТО ТАКОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ КАЧЕСТВО, ИЛИ ЗАЧЕМ ВЕСТИ ВКК И УЧАСТВОВАТЬ В ВОК»



М.И. Прищепа,

*к.т.н., Президент
ЗАО «АНАЛИТИКА»*

Более 25 лет автор в своей профессиональной деятельности касается вопросов аналитического качества результатов лабораторных исследований (далее — «результаты») и с удовлетворением отмечает, что за последнее время в этой области достигнут существенный прогресс, особенно в нашей стране.

К одному из главных достижений можно отнести формирование требований к «идеальному» аналитическому качеству результатов. Существование этих требований в том, что результаты должны быть не только достоверными, но и одновременно представленными в клинику, иначе говоря, быть максимально полезными для решения клинических задач, адекватно соответствуя текущему составу и свойствам биопроб пациента. Достоверными же результатами принято считать [1] результаты, попадающие в определенные границы, которые вычисляются на основе данных об индивидуальных и групповых биологических вариациях для каждого показателя. Требовать более высокого аналитического качества результатов бессмысленно, так как это уже не сможет улучшить работу клиницистов. С другой стороны, результаты с более низкой достоверностью или существенно запаздывающие будут только вводить клиницистов в заблуждение.

Чего до сих пор не удалось сделать, так это создать эталонные образцы биожидкостей — носителей истинных данных о собственном составе или свойствах аналитов. В настоящее время ввиду отсутствия таких образцов для оценки аналитического качества результатов (включая оценку величины систематической погрешности) широко пользуются образцами контрольных материалов (КМ) промышленного изготовления, хотя значения содержания аналитов в КМ каждый изготовитель устанавливает по собственным правилам, привлекая для этого не только референсные лаборатории. Так, например, согласно действующему в РФ регламенту [2] изначально считается, что методика будет давать правильные результаты, если результаты исследований показателей в образцах КМ, полученные в установочных сериях, не отклонялись от паспортных значений выше установленных этим же регламентом пределов (или пределов, устанавливаемых КДЛ самостоятельно на основе

данных о биологических вариациях показателей и с учетом аналитических возможностей своих методик). Предполагается также, что результаты будут оставаться правильными до тех пор, пока аналитические характеристики (воспроизводимость и правильность) методики не будут меняться. Как только будет выявлено явное изменение в аналитических характеристиках методики, сразу же должен накладываться запрет на выдачу результатов в клинику до установления и устранения причины изменений. Особо отметим, что для контроля за аналитической стабильностью методики достаточно результатов, получаемых в самой КДЛ. А вот положение о том, что методика изначально имела правильность в пределах допуска, требует проверки, которая невозможна только на основе результатов, которые может получить сама КДЛ.

Результаты с качеством, удовлетворяющим установленным требованиям [2], действительно будут способствовать решению клинических задач скрининга, постановки диагноза и контроля за лечением, по крайней мере, в отдельных клиниках. Хотя и не исключено, что из-за отсутствия внутрिलाбораторных способов проверки величины систематического сдвига КДЛ при этом придется регулярно уточнять границы нормальных диапазонов для некоторых (или даже всех) показателей. И для того, чтобы таким образом обеспечивать в масштабе страны сопоставимость результатов между лабораториями, придется во всех КДЛ использовать образцы одного и того же КМ. На практике этот путь вряд ли возможен, и главное, что он приведёт в тупик — привяжет к одному изготовителю КМ аналитику КДЛ всей страны, оторвав ее от аналитики всего мира.

Методологически более правильно было бы добиваться в КДЛ искомого качества с помощью известных технологий обеспечения единства измерений, применяемых в других областях человеческой деятельности. Однако практически обеспечивать таким путем требуемое качество результатов в настоящее время не представляется возможным — главным образом, из-за фактического отсутствия эталонной базы для анализа состава и свойств биопроб, элементы которой могли бы стать основой для так называемых государственных и/или отраслевых поверочных схем для лабораторных средств измерений.

Представляется, что отечественной лабораторной службе не следует пытаться обеспечить единство измерений в КДЛ в условиях отсутствия соответствующего метрологического обеспечения лабораторных измерительных методик, а следует последовательно двигаться в направлении улучшения сопоставимости результатов между КДЛ иными уже известными путями. Например, в США существуют узаконенные технологии достижения сопоставимости лабораторных результатов, по крайней мере между лабораториями одной «ведомственной» принадлежности. Такие технологии основаны на так

называемых программах профессионального тестирования, обычно финансируемых медицинскими страховыми компаниями. Профессионально пригодными, то есть имеющими право на проведение исследований соответствующего анализата, считаются только те КДЛ, результаты которых в большинстве циклов таких внешних программ тестирования отклоняются от группового значения не выше установленного предела. В результате с точки зрения аналитического качества все такие КДЛ работают как одна, выдающая результаты в пределах установленных требований по точности.

«Секрет» достижения такого уровня аналитического качества известен. Для достижения и поддержания сопоставимости результатов между своими КДЛ «ведомство» принуждает эти КДЛ выдерживать регулярные проверки в рамках программ тестирования их профессиональной пригодности. В свою очередь, КДЛ вынуждены из-за этого вести собственный ВКК (внутрилабораторный контроль качества) для всех методик и дополнительно участвовать в других программах ВОК (внешней оценки качества результатов). Таким образом, каждая КДЛ, ставящая перед собой задачу обеспечения объективности результатов, «обречена» не только вести свой собственный ВКК, но и «добровольно» участвовать в программах ВОК, поскольку ей необходимо сравнить свои контрольные результаты с «истинными», которые, как правило, могут определяться только на основе данных, полученных другими КДЛ, или имеющими статус референсных, или использующими общепризнанные референсные методики (если, конечно, таковые имеются).

Эти же принципы были закреплены в установленном порядке и в РФ более 10 лет тому назад. Однако, если необходимость вести ВКК в настоящее время уже очевидна практически для всех отечественных КДЛ, то необходимость участия в программах ВОК осознана далеко не всеми. Хотя, если вспомнить, лет 15 назад и необходимость ведения ВКК для многих КДЛ была и не очень понятной, и не вполне очевидной. И это не удивительно, так как доступно изложенных методических материалов по этой теме явно не хватало, да и сейчас они не в избытке.

Напомним, что главная цель, которую преследуют процедуры ВКК, изложенные, например, в [3] — это, во-первых, оценка изначальной приемлемости аналитических характеристик каждой методики на момент ее запуска на основе данных о систематическом сдвиге и воспроизводимости, получаемых в установочной серии и, во-вторых, регулярный статистический контроль за неизменностью аналитических характеристик (сдвига и воспроизводимости) методики в процессе ее эксплуатации. Иными словами, главная цель ВКК — убеждаться, что сегодня аналитика методики практически такая же, как и вчера, как и изначально при ее запуске, когда она была признана приемлемой. Методология такого контроля подразумевает регулярное проведение статистического анализа достаточно большого количества результатов, поэтому контроль и называется статистическим. Заметим попутно, что и измерение само по себе как событие — это глубоко статистический процесс, когда для оценки качества получаемых результатов, ввиду их неопределенности при повторных измерениях, используют термины «доверительный интервал» и «доверительная вероят-

ность». Поэтому абсолютно недостаточно эпизодически при возникновении сомнений в достоверности результата анализа срочно проводить анализ содержания исследуемого анализата в образцах КМ и сравнивать полученный результат с границами, указанными в паспорте на этот КМ — это «чужие» границы (как правило, границы доверительного интервала для паспортного значения КМ)! Соответственно, какого аналитического качества были результаты анализа биопроб между эпизодами такого «оперативного контроля», никто знать не может, и гарантировать достоверность ранее полученных результатов не имеет права!

Необходимость регулярного ведения ВКК понимают все сотрудники КДЛ, интуитивно чувствуя, что стабильность характеристик рутинных лабораторных методик не столь велика, как хотелось бы. И действительно, по результатам анализа большого количества опытных данных по наиболее широко используемым методикам стабильность в среднем не превышает 48 часов. Для одних методик стабильность их аналитических характеристик — главным образом систематического сдвига — составляет менее 1 часа, а для других может составлять и несколько месяцев. Именно поэтому КДЛ и вынуждены не ежегодно, а ежедневно, или даже в каждой серии (или еще чаще!) контролировать стабильность каждой измерительной методики. С этой целью и анализируются наряду с пробами пациентов образцы КМ, результаты анализа которых проверяются с помощью контрольных правил, позволяющих установить принадлежность результатов к тому же самому нормальному распределению, к которому принадлежали результаты анализа образцов КМ при запуске методики (точнее, при запуске последнего используемого лота КМ).

Но даже в таких условиях аналитической стабильности измерительных лабораторных методик клиницисты смогут гарантированно решать только одну из задач, а именно задачу контроля эффективности терапии. Действительно, любая динамика изменения уровня анализата будет обусловлена именно изменением состояния пациента, а не изменением «состояния» методики, поскольку КДЛ контролирует её стабильность. В любом случае это немало, и такая возможность появилась у клиницистов только благодаря тому, что в КДЛ ведётся ВКК!

Что же касается обеспечения гарантированного решения других клинических задач, таких как скрининг и постановка диагноза, то для этого, помимо ведения ВКК, требуется ещё и проведение гарантированно надежной калибровки методик. Калибровка методики должна быть проведена так, чтобы систематический сдвиг получаемых с ее помощью результатов не смещал их значимым образом ни в сторону завышения, ни в сторону занижения, то есть чтобы результаты обследования всех здоровых пациентов попадали в нормальные диапазоны, указанные в общепризнанных источниках — таких, например, как «справочник Тица» [4], а результаты анализа пациентов с конкретной патологией были всегда вне пределов нормы и отражали тяжесть этой патологии. К сожалению, оценка по образцам КМ приемлемости величины систематического сдвига при запуске методики еще не обуславливает на 100% того, что проведена гарантированно надежная калибровка методики. Значения содержания или свойств анализатов в об-

разцах КМ данного лота, приведенные в его паспорте, далеко не всегда есть «истина в последней инстанции», что опять же обусловлено отсутствием в настоящее время национальных поверочных схем, восходящих к общепризнанным эталонам состава и свойств биопроб (или, как сейчас принято говорить, прослеживаемости результатов к национальным эталонам). И это только во-первых. Во-вторых, содержание и/или свойства аналита могут с определенной вероятностью различаться и между образцами КМ в разных флаконах одного и того же лота даже при одинаковых условиях их хранения (найти в паспортах КМ характеристику степени однородности содержания аналитов во флаконах одной серии автору до сих пор не удавалось). В-третьих, известно, что слабоконтролируемые условия транспортировки и/или хранения образцов КМ также могут приводить к существенным изменениям их состава и свойств относительно исследуемых аналитов. В результате паспортные значения и реальное содержание аналита в образце могут существенно различаться. Отсюда очевидно, что предположение о том, что методика изначально имела правильность в пределах допуска, требует проверки. И если в результате проведенной КДЛ калибровки измерительная методика будет на самом деле обладать существенным систематическим сдвигом, невзирая на его положительную оценку по образцам КМ, то тогда все результаты анализа биопроб будут существенно или завышены или занижены. В таком случае справочными данными о границах норм клиницистам пользоваться будет уже нельзя, поскольку получаемые результаты исследований пациентов с патологией могут оказываться в границах нормы и наоборот, соответственно у клиницистов не будет возможности принимать гарантированно правильные решения в задачах скрининга и диагностики нозологий.

Поэтому каждая КДЛ, помимо возможности сравнения своих результатов с паспортными данными для КМ, должна иметь еще внешний независимый механизм контроля за правильностью проведенной калибровки своих методик. Для КДЛ существует несколько таких механизмов. Во-первых, это сравнение своих результатов с данными анализа образцов той же пробы или КМ по референсной методике или в референсной лаборатории, если таковые имеются. Во-вторых, это использование дополнительно к стандартизованным процедурам ВКК технологий контроля на основе средних значений результатов по здоровым пациентам. И, наконец, в-третьих, это регулярное участие КДЛ в программах ВОК. Последний механизм наиболее эффективен и наименее трудо- и материальнозатратен. Кроме того, он, по всей видимости, является в настоящее время единственным способом реализации задач улучшения сопоставимости результатов между КДЛ любого административного или иного подчинения вплоть до их «идеальной» сопоставимости, когда результаты анализа биопробы пациента в любой КДЛ будут действительно идентичны по точности с точки зрения решения всех клинических задач. Главное, что может получить КДЛ от участия в программе ВОК — это возможность регулярно оценивать систематический сдвиг своих результатов относительно среднего значения результатов всех участников данной программы ВОК, которое, как доказано многочисленными исследованиями, является достаточно стабильным «метрологическим репером» и практически

не меняется во времени для одного и того же лота КМ при статистически значимом числе участников. Именно поэтому программы ВОК обладают уникальным свойством проводить мониторинг правильности методов и подтверждать то, что стабильная работа используемых КДЛ методов обеспечивает также истинные или правильные значения результатов рутинных исследований. Было бы не лишним отметить также, что нередко получаемые в рамках программ ВОК данные используются для определения целевых значений в используемых КМ, если они были получены референсными методами или референсными лабораториями.

Несмотря на обязательность ведения ВКК и наличие вышеуказанных механизмов внешнего контроля за правильностью калибровки, сопоставимости результатов между КДЛ и аналитическое качество результатов в отдельных КДЛ оставляют желать лучшего, о чём свидетельствует мало изменившаяся практика повторного назначения лечащими врачами тех же самых анализов при перемещении пациента в новую клинику. Клиницисты продолжают, как и 25 лет тому назад, с недоверием относиться к результатам не только «чужих», но часто и «своих» КДЛ. И это несмотря на то, что за прошедшие годы практически все отечественные КДЛ были переоснащены и используют сейчас современные средства лабораторной диагностики.

В чем могут состоять причины такого состояния аналитического качества результатов в отечественных КДЛ? Во-первых, это отсутствие в работе тех лабораторий, где есть проблемы с объективностью результатов, процедур ВКК в должном объеме. Во-вторых, нерегулярное или пассивное участие КДЛ в программах ВОК — возможно, из-за наивной веры в то, что используемые в КДЛ аналитические системы (особенно известных мировых марок!), включая приборы, реагенты, калибраторы и контроли, автоматически должны обеспечивать результаты требуемого качества, то есть веры в то, чего в принципе быть не может из-за наличия тех же «метрологических» проблем и у изготовителей лабораторных измерительных систем — как «закрытых», так и «открытых». Собственно, именно из-за отсутствия эталонов состава и свойств биопроб и/или референсных методов никто из изготовителей никогда не указывает в паспортах на свою измерительную продукцию такую аналитическую характеристику как систематическая погрешность (допускаемый систематический сдвиг) результатов. В-третьих, это практическое отсутствие предложений по отечественным программам ВОК, особенно с обратной связью для участников, в том числе локальных программ ВОК для КДЛ отдельных регионов. Играет роль и отсутствие научно-методических обоснований принципиальной необходимости участия КДЛ в программах ВОК для достижения сопоставимости результатов между КДЛ любой административной подчиненности.

Тем не менее, способы улучшения сопоставимости результатов между отечественными КДЛ, по крайней мере между КДЛ региональной подчиненности, есть! Сроки для достижения «идеальной» сопоставимости между КДЛ будут, конечно, существенно варьировать от региона к региону из-за различий в географических, экономических и прочих условиях, но они вполне разумные — по оценкам автора, в пределах 3-5 лет.

Одним из таких способов может стать тот, о котором пойдет речь ниже.

Поскольку среднестатистический пациент, за редким исключением, за время своего лечения в ЛПУ вряд ли будет покидать свой регион, то тогда есть определенный смысл для начала ограничиться достижением сопоставимости результатов между КДЛ именно одного региона. В качестве конечной цели региону следует добиваться того, чтобы результаты исследований аналитов в образце биопробы пациента в любой КДЛ данного региона были действительно идентичны по точности с точки зрения их полезности для решений клинических задач всех трех типов. Для достижения такого состояния аналитики в лабораторной службе региона необходимо, во-первых, запустить последовательно для всех исследуемых аналитов региональные программы ВОК, разделяя их, например, по видам исследований, и, во-вторых, потребовать обязательного участия каждой КДЛ в тех программах, в которых исследуются её аналиты. Цикличность каждой региональной программы ВОК должна быть, на взгляд автора, не менее 6 раз в год. Выбор производителей используемых КМ можно оставить за разработчиком и/или исполнителем региональной программы ВОК, потребовав чтобы образцы этих КМ в любом случае обладали определенной стабильностью состава и свойств аналитов, а также однородным распределением КМ по флаконам. В-третьих, потребовать от каждого участника, чтобы, например, через год или два после запуска региональной программы ВОК его усредненные за цикл результаты анализа образцов КМ по каждому аналиту отклонялись от соответствующих средних значений по всем участникам не свыше предельно-допустимых значений В20% для относительного систематического сдвига, приведенных в приложениях А и/или Б к [2], регламентирующему национальные аналитические требования к результатам лабораторных исследований. Если к какому-то моменту это будет достигнуто для всех КДЛ — участников соответствующей региональной программы ВОК, то это и будет означать достижение «идеальной» сопоставимости результатов по данному аналиту между всеми КДЛ региона.

Ввиду массового отсутствия в регионах референсных лабораторий в данном способе в качестве носителя «истинного» значения содержания аналита в образцах КМ предлагается использовать среднее значение по группе участников региональной программы ВОК. Несмотря на то, что усреднение будет проводиться по самим участникам программы, известно [5], что такое групповое среднее для каждого лота КМ практически не меняется от цикла к циклу, являясь для

участников, в условиях отсутствия референсной базы, своеобразным «эталонным» значением. Такой «подарок» от природы измерений объясняется тем, что систематические сдвиги измерительных методов участников имеют тенденцию изменяться на незначительные величины и разнонаправленно. При этом, чем больше число участников программы ВОК, тем выше стабильность группового среднего. Здесь особо следует отметить, что все результаты от каждого участника предварительно должны быть проверены на наличие грубых ошибок, как и в любой программе ВОК, и только затем, после исключения грубых ошибок, могут вычисляться значения группового среднего и группового стандартного отклонения (SD или CV%), которые собственно и будут определять реальные аналитические характеристики суммарной работы лабораторий региона.

И если усредненный за время цикла результат каждой КДЛ не будет отклоняться от этого «эталонного» значения более, чем на величину В20% (то есть CV% группы должно быть не более $0,5 \cdot В20\%$), то тогда, с точки зрения состояния аналитического качества, все КДЛ — участники программы эффективно будут работать как одна КДЛ, выдающая результаты в пределах установленных требований к точности. Работы по достижению такого состояния аналитического качества в КДЛ региона можно было бы назвать работами по обеспечению сопоставимости результатов.

Изложенные соображения и возможности Интернета подвигли ЗАО «Аналитика» на разработку интернет-программ для ведения ВКК и ВОК, способных послужить и основой для работ по улучшению сопоставимости межлабораторных результатов. Запуск этих проектов намечен на 2014 год — год 25-летия компании «Аналитика».

Литература

1. Callum G. Fraser. Biological variation. From Principles to Practice. AACC Press. 2001.
2. ГОСТ Р 53133.1-2008. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в КДЛ.
3. ГОСТ Р 53133.2-2008. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Правила проведения ВКК количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием КМ.
4. Алан Г.Б. Ву Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. 4 издание. Ред. А. Ву. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. М. Лабо-ра, 2013, 1280 с.
5. James Westgard. Basic QC Practices. AACC Press. 2010.

ЗАО «АНАЛИТИКА» рекомендует высококачественные контрольные материалы и калибраторы

БИОХИМИЯ



контрольные материалы Humatrol, Serodos и Turbidos, калибратор Autocal (Human)

КОАГУЛОЛОГИЯ



референтные плазмы TriniCAL, контрольные плазмы TriniCHECK и HemoStat (Tcoag, Human)

ГЕМАТОЛОГИЯ



контрольная кровь J.T.Baker на 8 и 12 параметров со сроком хранения до 6 месяцев для большинства марок геманализаторов, калибратор CalSet и другие материалы (Avantor)