

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© МУРАВСКАЯ Н.П., МЕНЬШИКОВ В.В., 2014

УДК 616-074/-078:006

Муравская Н.П., Меньшиков В.В.

НА ПУТИ К ОТЕЧЕСТВЕННОЙ РЕФЕРЕНТНОЙ СИСТЕМЕ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФГУП ВНИИОФИ Росстандарта, ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России

Для надежного обеспечения достоверности результатов исследований, выполняемых в клиничко-диагностических лабораториях, необходимо применение стандартных образцов и референтных методик выполнения измерений как ориентиров при метрологической прослеживаемости, калибровке измерительных приборов и контроле качества результатов. В статье представлен анализ недостатков, мешающих формированию в России отечественной референтной системы, гармонизированной с возможностями, предоставляемыми международными организациями — Объединенным комитетом по метрологической прослеживаемости в лабораторной медицине, под эгидой Международного бюро весов и мер, Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины и др.

Рассмотрены результаты проведенной за последние годы при участии авторов статьи разработки отечественных нормативных документов, стандартных образцов и методик, представляющих первые шаги к созданию отечественной референтной системы, которая охватывала бы весь диапазон современных аналитических технологий лабораторной медицины.

Предложены меры на отечественном и международном уровне, которые способствовали бы быстрейшему решению задачи создания отечественной референтной системы для лабораторной медицины в интересах повышения эффективности медицинской помощи гражданам России.

Ключевые слова: стандартные образцы; референтные методики выполнения измерений; метрологическая прослеживаемость; референтная система для лабораторной медицины.

N.P. Muravskaia¹, V.V. Menshikov²

ON THE WAY TO NATIONAL REFERENCE SYSTEM OF LABORATORY MEDICINE

¹The All-Russian research institute of optical physical measurements of Rosstandart, Moscow, Russia²The I.M. Sechenov First Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

The application of standard samples and reference techniques of implementation of measurements is needed for a valid support of reliability of analyses applied in clinical diagnostic laboratories. They play role of landmarks under metrologic monitoring, calibration of devices and control of quality of results. The article presents analysis of shortcomings interfering with formation of national reference system in Russia harmonized with possibilities provided by international organizations. Among them are the joint Committee on metrologic monitoring in laboratory medicine under the auspices of the International Bureau of Weights and Measures, the International Federation of clinical chemistry and laboratory medicine, etc.

The results of the recent development of national normative documents, standard samples and techniques assisted by the authors of article are considered. They are the first steps to organization of national reference system which would comprise all range of modern analytical technologies of laboratory medicine. The national and international measures are proposed to enhance the promptest resolving of task of organization of national reference system for laboratory medicine in the interests of increasing of effectiveness of medical care to citizen of Russia.

Key words: standard sample; reference technique; application of measurement; metrologic monitoring; reference system; laboratory medicine

Лабораторная медицина является не только старейшей, но и по сей день бурно развивающейся сферой объективных методов оценки состояния пациента, диагностики, мониторинга и прогнозирования развития болезней человека. В настоящее время лабораторная медицина использует десятки аналитических технологий, позволяющих измерять количество или оценивать неразумные свойства многих сотен компонентов биоматериалов человека, обнаружение отклонений которых за референтные пределы значений является важной информацией для принятия клинических решений. При довольно широком круге форм патологии результаты лабораторных исследований могут играть решающую роль для определения характера лечебных мер.

Поэтому лабораторная информация широко востребована отечественной клинической медициной. В течение года клинические лаборатории государственных и муниципальных медицинских организаций нашей страны в соответствии с назначениями клиницистов выполняют почти 4 млрд ана-

лизов, что позволяет обеспечить в среднем для одного пациента в стационаре 53,4 анализа, а на 100 посещений в амбулаторно-поликлинической помощи — 185 анализов. Высокая клиническая востребованность лабораторной информации в свою очередь предъявляет не менее высокие требования к ее достоверности, без чего нельзя быть уверенным в клинической безопасности пациента при использовании лабораторных результатов. Известно, что лабораторные ошибки способны отрицательно повлиять на правильность диагноза и предпринимаемых лечебных мер.

Анализ факторов, отрицательно влияющих на достоверность полученной лабораторией диагностической информации, приводит к выводу о существенной роли не только умений и компетентности оператора, но в значительной мере и тех метрологических и функциональных свойств, которыми обладают предлагаемые медицинской промышленностью средства анализа (инструменты, реагенты) и являющиеся основой их применения методики измерения величин и оценки

неразмерных свойств. Дополнительные трудности доставляют средства анализа (в особенности тест-системы реагентов), предназначенные для исследования одних и тех же аналитов, но существенно различающиеся по своим свойствам и, следовательно, дающие несопоставимые результаты.

Для решения этой проблемы, которую усугубляет разнообразие химических и биологических свойств самих аналитов и особенности аналитических технологий, предлагаемых для их обнаружения и измерения, были предложены решения, основанные на применении метрологической прослеживаемости от практических лабораторных результатов до эталонов или методик измерения наиболее высокого порядка [1, 2]. Для реализации идеи метрологической прослеживаемости было необходимо установить критерии для эталонов и референтных методик, а также для референтных лабораторий, способных применить эталоны и референтные методики как опорные пункты для оценки лабораторных результатов и характеристик средств и методик лабораторного анализа [3—5]. Авторы настоящей работы имели непосредственное отношение к введению в действие упомянутых документов в статусе национальных стандартов Российской Федерации (2006—2007 гг.). В последнее время были подготовлены новые версии национальных стандартов, гармонизированных с международными нормативными документами (ГОСТ Р ИСО 15194—2013; проект ГОСТ Р ИСО 15193 приведен ниже).

На международном уровне практический путь к решению проблемы достоверности лабораторной информации был предложен в 2002 г. соглашением Международного бюро мер и весов (МБМВ), Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины и Международной ассоциации по аккредитации лабораторий о создании Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (ОКПJM). В настоящее время в базе данных этого комитета (<http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm-db>) представлены перечни более 200 сертифицированных референтных материалов для примерно 130 измеряемых величин и более 125 референтных методов измерения для 76 различных маркеров состояния здоровья человека.

Референтные материалы и референтные методики измерения, рекомендуемые Объединенным комитетом по прослеживаемости в лабораторной медицине, составляют три группы данных. Первая группа относится к хорошо определенным веществам или измеряемым величинам, изученным международно-признанными референтными методами. Результаты их определения прослеживаются до единиц Международной системы единиц. К их числу относятся газы крови, электролиты, субстраты и метаболиты, металлы (не являющиеся электролитами), ферменты, непептидные гормоны, некоторые белки, лекарства и ряд других аналитов. Вторую группу составляют референтные материалы, значения измеряемых величин которых не прослеживаются до единиц СИ, а приписаны на основе международно-признанного протокола (факторы свертывания, нуклеиновые кислоты, показатели групп крови, серологические продукты микробов, некоторые белки и очищенные вещества). В эту группу входят и некоторые очищенные вещества, которые из-за отсутствия референтных методик измерения не могут непосредственно применяться для калибровки рутинных методов, пока коммутативность не будет установлена или не будет применен протокол переноса на коммутативную пробу независимого стандартизованного международно-признанного значения матричного эффекта. В третьей группе представлены сертифицированные референтные материалы номинальных (качественных) свойств. Указанные материалы и методы рассмотрены и с применением системы качества ОКПJM международно-признаны соответствующими требованиям ИСО 15193 и ИСО 15194.

МБМВ были также определены первичные методы для передачи единиц величин в области лабораторной медицины: атомно-абсорбционная спектрометрия, спектрофотометрия, ионная хроматография, индуктивно-связанная

плазма, газовая хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, жидкостная хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, индуктивно-связанная плазма с масс-спектрометрией и изотопным разбавлением.

В настоящее время ряд национальных метрологических институтов, таких как ПТБ (Германия), НИСТ (США), НФЛ (Великобритания), ВНИИМ (Россия), также участвуют в разработке стандартных образцов (референтных материалов). В этом направлении также активно работают национальные метрологические институты Кореи, Японии, Франции, Китая, Австралии. Для обеспечения признания международной эквивалентности эталонов МБМВ проводит международные сличения. За последние пять лет МБМВ было проведено 6 международных сличений в области лабораторной медицины: холестерин, глюкоза, креатинин, кальций, непептидные гормоны (кортизол, прогестерон) в сыворотке крови, ПЦР, ДНК. По результатам проведенных сличений МБМВ принимает решения об утверждении референтных материалов и референтных методик (табл. 1).

ОКПJM был разработан международный документ WG-2-P-00 "Иерархическая схема калибровки и измерений в области лабораторной медицины. Политика в области качества и определения", который определяет иерархию калибровки в лабораторной медицине (см. рисунок).

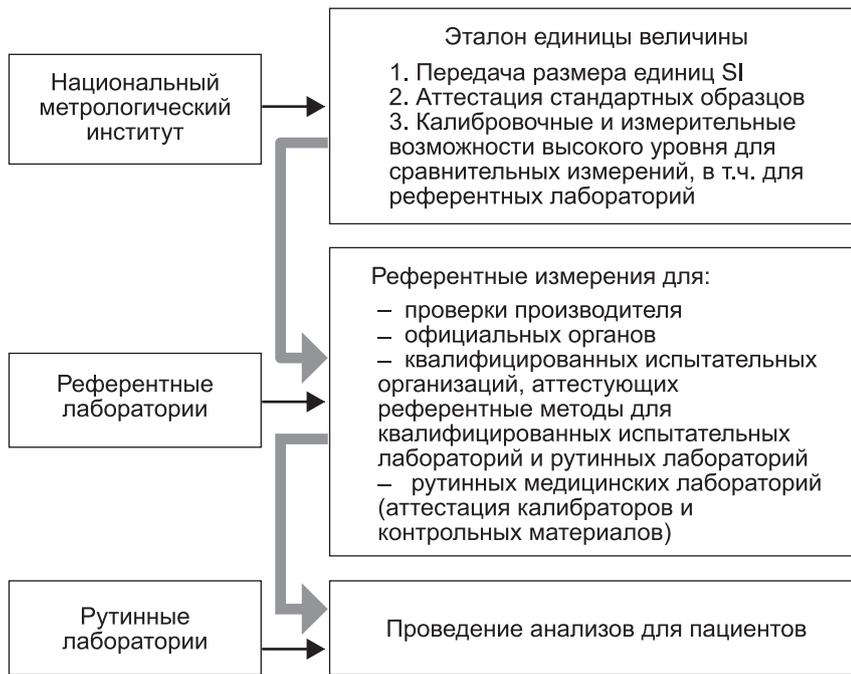
Наряду с развитием разработки референтных материалов, референтных методик для обеспечения прослеживаемости становится необходимым создание референтных лабораторий. Эта деятельность также является одним из важных направлений в ОКПJM.

В настоящее время в МБМВ (по данным на март 2014 г.) зарегистрированы 105 референтных метрологических услуг

Таблица 1

Заявленные и утвержденные МБМВ референтные материалы и референтные методики состава биопроб

Категории аналитов	Количество поданных заявок		Количество зарегистрированных МБМВ	
	референтные материалы	референтные методики измерений	референтные материалы	референтные методики измерений
Газы крови	1	1	0	0
Эритроциты	70	23	29	23
Ферменты	20	7	11	6
Субстраты и метаболиты	69	44	39	35
Неэлектролитные металлы	43	50	30	15
Непептидные гормоны	15	26	14	22
Нуклеиновые кислоты	5	0	0	0
Витамины	8	2	7	0
Белки	114	20	43	19
Группа крови	3	0	0	0
Факторы свертывания	34	0	12	0
Антиген—антитело	10	8	0	0
Лекарства	84	5	23	3
Другие	6	2	3	0
Всего	482	188	211	123



Иерархическая схема калибровки и измерений в лабораторной медицине.

(по 36 анализам), выполняемых 25 референтными лабораториями различных стран мира (Германия, Великобритания, Китай, Италия, Испания, Бельгия, Франция, Япония). Аналиты, исследуемые в референтных лабораториях: лекарства (3), электролиты в крови (6), ферменты (7), метаболиты и субстраты (6), непептидные гормоны (10), белки (2), витамины (2).

В нашей стране до последнего времени не существовало целостной референтной системы лабораторной медицины, охватывающей весь диапазон практически изучаемых аналитов в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций. Поэтому Н.П. Муравской был предпринят ряд шагов к научному обоснованию и практическому созданию отечественной референтной системы для лабораторной медицины.

Анализ реальных условий выполнения лабораторных диагностических исследований сотен весьма различающихся по своим химическим и биологическим свойствам компонентов биоматериалов человека привел к выводу, что во многих случаях невозможно осуществить классическую цепочку переноса единиц величин к стандартным образцам и средствам измерений (ИСО 17511), осуществить метрологическую прослеживаемость практического результата, полученного в лаборатории при исследовании биопробы пациента, до эталонов и методик измерения высшего уровня.

Проведенные автором исследования метрологических характеристик различных средств измерений, применяемых в лабораторной медицине, в том числе более 100 типов приборов, позволили установить следующее:

— более 50% испытанных средств измерений возможно проверить только при помощи аттестованных смесей с определенной рецептурой приготовления и определения концентраций исследуемого компонента. Погрешности таких смесей не всегда могут удовлетворять уровню заявленных характеристик средств анализа;

— существующие национальные эталоны не полностью удовлетворяют потребностям в диапазонах воспроизводимых величин, которые необходимы в лабораторной медицине (так, Государственный первичный эталон ГЭТ 156-9 воспроизводит единицу величины оптической плотности до 2Б, тогда как в настоящее время необходимо измерение оптической плотности биопроб в диапазоне 3—6Б);

— в России отсутствуют в полном объеме стандартные образцы состава биопроб для определения метрологических характеристик таких приборов, как коагулометры, приборы для измерения гликозилированного гемоглобина, ПЦР-анализаторы и др., а также аттестации методик измерения биопроб.

Для устранения этих недостатков под руководством и при участии автора проводилась работа по многим направлениям. Прежде всего, были созданы комплекты мер:

- комплект светофильтров КНС 10.2;
- комплект светофильтров КНС 10.5;
- комплект мер КМОП-Н;
- комплект мер флуоресценции КМФ.

В табл. 2—4 представлены метрологические характеристики трех из этих комплектов мер.

С участием автора во ФГУП ВНИИОФИ создан и утвержден государственный первичный эталон массовой концентрации и компонентов в твердых и жидких средах, опирающийся на международные референтные методы (ГЭТ 196—2011). Проведена работа по аттестации и внедрению методик для определения концентрации электролитов (Ca, K, Mg, Na) в сыворотке крови методами ИСП-спектрометрии, пламенной атомной абсорбциометрии, пламенной атомной эмиссионной спектрометрии.

На этой основе были разработаны референтные методики измерений электролитов в сыворотке и плазме крови. Следует отметить также, что Национальным метрологическим институтом ФГУП "ВНИИМ им. Д.И. Менделеева" были

Таблица 2

Метрологические характеристики комплекта мер КНС 10.2

№ п/п	Наименование характеристик	Значение характеристик
1	Спектральный диапазон, нм	260—900
2	Диапазон спектральных коэффициентов пропускания (СКНП), %	2—92
3	Погрешность измерения длин волн, нм	± 5
4	Погрешность измерения СКНП, %	± 0,2

Таблица 3

Метрологические характеристики комплекта мер КМОП-Н

№ п/п	Наименование характеристик	Значение характеристик
1	Спектральный диапазон, нм	340—800
2	Диапазон оптической плотности мер, Б	0,01—4,0
3	Погрешность измерения оптической плотности, Б	± 0,007

Таблица 4

Метрологические характеристики комплекта мер флуоресценции

№ п/п	Наименование характеристик	Значение характеристик
1	Спектральный диапазон эмиссии, нм	470—669
2	Спектральный диапазон возбуждения, нм	300—500
3	Диапазон интенсивности флуоресценции, отн. ед.	0,0005—1,2
4	Погрешность измерения интенсивности флуоресценции, %	± 2

разработаны стандартные образцы молярной концентрации холестерина в крови (ГР 9913—2011), форменных элементов крови — гематологический контроль (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин) (ГР 9624—2010), ДНК (ГР 9866—2011).

Таким образом, заложены основы для создания отечественной референтной системы лабораторной медицины:

— имеются необходимые нормативные документы применительно к составляющим референтной системы лабораторной медицины — стандартным образцам, референтным методикам измерений, метрологической прослеживаемости калибраторов, референтным лабораториям;

— разработан ряд стандартных образцов для исследования компонентов биоматериалов человека;

— разработаны референтные методики для лабораторных исследований ряда клинически важных аналитов.

На созданной основе должна быть продолжена разработка как стандартных образцов, так и референтных методик для всего спектра исследований в различных разделах лабораторной медицины.

Представляется, что для интенсификации работы в этих направлениях целесообразно создание комплексной национальной программы, в которой приняли бы участие не только организации, входящие в систему Росстандарта, но и ведущие научные организации систем Минобрнауки и Минздрава России.

При этом должны быть установлены систематические международные контакты:

— с Объединенным комитетом по метрологической прослеживаемости в области лабораторной медицины МБМВ;

— с организациями, разрабатывающими под эгидой Всемирной организации здравоохранения референтные образцы и референтные методики как для измерения величин, так и неразмерных свойств;

— с национальными метрологическими институтами зарубежных стран, активно разрабатывающими стандартные образцы и референтные методики.

Осуществление этих мер важно не только для дальнейшего совершенствования общегосударственных мер технического регулирования, но и для практической работы каждой клинико-диагностической лаборатории, сотрудники которой должны иметь постоянную опору на активно функционирующую отечественную референтную систему лабораторной медицины для того, чтобы повседневно уверенно обеспечивать профилактическую и лечебную медицинскую помощь достоверной лабораторной информацией.

ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ Р ИСО 17511—2006 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам. М.: Стандартинформ; 2007.
- ГОСТ Р ИСО 18153—2006 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам. М.: Стандартинформ; 2007.
- ГОСТ Р ИСО 15193—2007 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных методик выполнения измерений. М.: Стандартинформ; 2008.
- ГОСТ Р ИСО 15194—2007 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2008.
- ГОСТ Р ИСО 15195—2006 Лабораторная медицина. Требования к лабораториям референтных измерений. М.: Стандартинформ; 2007.

REFERENCES

- State standard ISO 17511—2006 *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrator and control materials*. М.: Standardinform; 2007.
- State standard ISO 18153—2006 *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of catalytic concentration of values assigned to calibrator and control materials*. М.: Standardinform; 2007.
- State standard ISO 15193 — 2007 *In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin. Presentation of reference measurement procedures*. М.: Standardinform; 2008.
- State standard ISO 15193—2007 *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials*. М.: Standardinform; 2008.
- State standard ISO 15195—2006 *Laboratory medicine. Requirements for reference measurement laboratories*. М.: Standardinform; 2007.

Поступила 26.06.14

Received 26.06.14

ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 15193
НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO* ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИН В ПРОБАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. ТРЕБОВАНИЯ К ОПИСАНИЮ РЕФЕРЕНТНЫХ МЕТОДИК ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ

***IN VITRO* MEDICAL DEVICES MEASUREMENT OF QUANTITIES IN SAMPLES OF BIOLOGICAL ORIGIN REQUIREMENTS FOR CONTENT AND PRESENTATION OF REFERENCE MEASUREMENT PROCEDURES**

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к содержанию референтной методики выполнения измерения для медицинских изделий для диагностики *in vitro* и медицинских лабораторий.

Примечание. Ожидается, что опытный лабораторный работник, следуя процедуре измерения, описанной в соответствии с настоящим стандартом, может получить результаты измерения с неопределенностью измерения, не превышающей обусловленный интервал.

Настоящий стандарт применим к референтным методикам измерений, дающих значения дифференциальных или рациональных величин. Приложение А содержит информацию относительно номинальных (качественных) свойств и ординальных (порядковых) величин.

Настоящий стандарт действителен для любого лица, органа или организации, участвующих в одном из разделов лабораторной медицины и имеющих намерение составить документ, который бы служил референтной методикой выполнения измерений.