



## 12 ЛЕКЦИЙ ПО ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕТРОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

### Лекция 11. Метрологическое обеспечение количественных лабораторных исследований

**М.И. Прищепа, кандидат технических наук, ЗАО «АНАЛИТИКА»**

Данная лекция посвящена базовым вопросам метрологического обеспечения измерений вообще и количественных лабораторных исследований в частности.

Начнем с определения метрологии и описания ее основных принципов и допущений. В соответствии с основными метрологическими терминами и определениями [1] метрология – это наука об измерениях, методах и средствах обеспечения их единства и способах достижения требуемой точности. Метрология, как и любая другая наука, базируется на ряде основополагающих принципов и допущений. Во-первых, в метрологии предполагается, что измеряемая физическая величина всегда имеет истинное значение, то есть значение, которое идеальным образом характеризует ее в качественном и количественном отношении. Во-вторых, в метрологии предполагается, что истинное значение физической величины постоянно в течение времени проводимых исследований. И, наконец, в-третьих, в метрологии предполагается, что определить это истинное значение с абсолютной точностью невозможно. Истинное значение физической величины, как говорят метрологи, может быть соотнесено с понятием абсолютной истины. Оно может быть получено только теоретически в результате бесконечного процесса измерений с бесконечным совершенствованием методов и средств измерений. Поэтому на практике используют так называемые действительные значения величины. Действительное значение – это значение, полученное экспериментальным путем и настолько близкое к истинному значению величины, что в поставленной измерительной задаче может быть использовано вместо него.

Последнее допущение о невозможности получения с абсолютной точностью истинного значения связано с главной особенностью измерений, заключающейся в том, что любая конкретная реализация измерительной процедуры всегда отличается от других ее реализаций, что в итоге сказывается на конкретном значении результата измерения. Помимо этой особенности следует иметь также в виду, что процесс получения измерительной информации всегда представляет собой некое взаимодействие средства измерения и наблюдаемого объекта, которое в той или иной степени деформирует его исследуемые свойства, которые были у этого объекта до проведения наблюдений. В итоге повторные результаты измерения одной и той же физической величины даже при сохранении внешних условий в неизменном виде каждый раз получаются разными. Весь накопленный опыт практических измерений позволяет утверждать, что результат измерения есть всегда случайная величина, а реализация самой измерительной процедуры является всегда случайным событием. Это утверждение очень часто называют основным постулатом метрологии.

Именно на этом постулате, который легко поддается проверке и остается справедливым практически для любых видов измерений, и основана практически вся метрология. Вследствие того, что метрология рассматривает отклонения измеряемых значений физической величины от ее истинного значения как случайные события, то она широко использует для их анализа аппарат теории вероятностей и

математической статистики. Тем не менее тот факт, что результаты измерений являются «случайными» величинами, ни в коей мере не означает, что они могут принимать совершенно произвольные значения. На самом деле, и это хорошо известно из практики, вероятности появления тех или иных значений результатов повторных измерений физической величины весьма различны. И чем больше отклонение результата от своего генерального среднего, тем меньше вероятность его появления.

Огромное значение для метрологии в целом имеет также так называемая центральная предельная теорема теории вероятностей. Из этой теоремы вытекает, что если какой-либо результат наблюдения, в том числе и результат измерения, является некой суммой многих случайных независимых или слабо зависимых событий, каждое из которых вносит в нее относительно малый вклад и не является доминирующим, то при увеличении в сумме числа слагаемых распределение получаемых результатов стремится к нормальному [2,3]. Этот закон теории вероятностей отражает широкомасштабное распространение в природе такого распределения, что и стало одной из причин его наименования. Так, например, из практики сложных измерений известно, что если величина отклонения каждого результата измерений одной и той же физической величины от ее истинного значения является следствием множества причин, вклад каждой из которых незначителен по сравнению с суммарным действием всех остальных и не является доминирующим, то тогда совокупность результатов повторных измерений одной и той же физической величины в одних и тех же условиях будет подчиняться нормальному закону распределения. К такому виду сложных измерений по всей видимости относятся и все количественные лабораторные исследования. Поэтому результаты повторных измерений уровня аналита в аликвотах одной и той же биопробы в одних и тех же условиях с использованием одной и той же аналитической системы распределяются, как известно, всегда по нормальному закону распределения. Собственно, именно на этом и основывается принцип ведения внутрилабораторного контроля качества по контрольным материалам для аналитических систем (далее – АС). Суть этого принципа состоит в том, что если результаты повторных измерений уровня аналита в аликвотах контрольного материала перестают подчиняться нормальному распределению, параметры которого первоначально были получены на основе данных установочной серии, то обычно причиной этого является статистически значимое изменение одной или обеих аналитических характеристик используемой АС.

Следует отметить, что невзирая на кажущуюся близость процессов измерений вообще и количественных исследований биопроб в частности, специалисты, работающие в области лабораторной медицины, зачастую задаются вопросом о том, в какой степени количественные лабораторные исследования можно всё-таки относить к измерениям в общепринятом смысле, предчувствуя, что между первыми и вторыми есть какие-то важные и, может быть, даже существенные отличия. Попробуем поглубже разобраться в этом вопросе. Начнем с самого начала – с понятия измерения величины как видит это метрологи.

В соответствии с основополагающими официальными документами в области метрологии, к которым можно отнести и рекомендации [1], метрологи под измерением физической величины понимают процесс экспериментального получения одного или более значений этой величины, которые могут быть обоснованно ей приписаны. Как правило, измерение подразумевает нахождение отношения измеряемой величины к некой однородной величине, принятой за ее единицу и обычно хранящейся в средстве измерения. Получившуюся величину искомого отношения называют числовым значением измеряемой

величины, а числовое значение совместно с обозначением используемой единицы называют значением физической величины. Под средством измерения метрологи [1] понимают техническое средство, предназначенное для измерений, имеющее нормированные метрологические характеристики, воспроизводящее и (или) хранящее единицу физической величины. Обычно размер этой единицы принимают неизменным (в пределах установленной погрешности) в течение определенного интервала времени, называемого межповерочным интервалом. Межповерочные интервалы зависят от стабильности того или иного средства измерений, варьируя от нескольких месяцев до нескольких лет.

*Примечание 11.1. В рекомендациях, которые предшествовали документу [1], отмечалось, что при невозможности выполнить измерение (например, вследствие того что не выделен объект измерения как физическая величина или не определена должным образом единица измерений этой величины) вместо измерения следует практиковать так называемое **оценивание** по условным шкалам.*

Из вышесказанного следует, что при наличии средства измерения, а также если выделен объект измерения как физическая величина и определена должным образом единица измерений этой физической величины, то с точки зрения понятия измерения, количественные лабораторные исследования в принципе тоже можно было бы отнести к измерениям. Но у количественных лабораторных исследований всё-таки есть своя специфика, вследствие чего они и отличаются от общепринятых измерений. Отличие их в основном состоит в том, что, хотя в медицинских лабораториях и проводят как бы измерения, но ввиду ряда обстоятельств без возможности обеспечения их единства. Чтобы точнее разобраться в этом вопросе и прояснить, в чем именно состоит вышеупомянутая специфика, уточним, что же понимают метрологи под единством измерений и его обеспечением.

Под единством измерений, как следует из документа [4], метрологи понимают состояние измерений, при котором их результаты выражены в допущенных к применению единицах величин, а показатели точности измерений не выходят за установленные границы. Обеспечение единства и точности измерений проводится путем цепочки передачи размеров единиц физических величин от единых эталонов к так называемым образцовым средствам измерений, а от образцовых – к рабочим средствам измерений. И как это указано в том же документе [4], технической основой обеспечения единства измерений являются:

а) система единых общепризнанных международных или национальных эталонов единиц и шкал физических величин, которую общепринято называть единой эталонной базой;

б) поверочная схема или точнее – система передачи размеров единиц и шкал физических величин от общепризнанных эталонов ко всем рабочим средствам измерений с помощью национальных или международных рабочих эталонов и других образцовых средств измерений (средств поверки);

в) система общепризнанных международных или национальных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов.

Отсюда очевидным образом следует, что для создания единства измерений, то есть такого состояния измерений какой-либо физической величины, при котором измеренный результат в пределах выбранной точности не зависит ни от времени, ни от места проведения, ни от средств измерений,

необходимо прежде создать соответствующий эталон (или комплекс эталонов) для поддержания в стабильном состоянии и передачи в пространстве единицы физической величины, включая ее хранение и воспроизведение, а также способы передачи ее размера от такого эталона к рабочим средствам измерений. Иначе говоря, для обеспечения единства *измерений* необходима тождественность *единиц*, в которых проградуированы все существующие *средства измерения* одной и той же физической величины.

Следует отметить, что единство измерений не является абстрактной самоцелью. Оно действительно необходимо для того, чтобы иметь возможность **сопоставлять** результаты измерений, выполненных в разных местах и в разное время, с использованием разных методов и средств измерений. Другое дело – имеется ли в наличии всё необходимое, чтобы добиться единства измерений в той или иной области при текущем развитии науки и техники. Так, например, ситуация в лабораторной медицине, с точки зрения возможностей достижения единства измерений, усугубляется практическим отсутствием технических основ для его реализации, главным образом, отсутствием необходимой для этого эталонной базы. Вследствие чего в лабораторной медицине не определены должным образом единицы измеряемых величин и практически отсутствуют поверочные схемы.

Как указывалось выше в примечании 11.1, когда невозможно выполнять измерения в общепринятом смысле, например вследствие того, что не определены должным образом единицы измерений исследуемых физических величин, то тогда вместо измерения следует, видимо, практиковать так называемое **оценивание** таких величин по условным шкалам. Поскольку в области лабораторной медицины пока по перечисленным выше причинам не удается добиться единства измерений, то скорее всего имеет смысл вместо понятия **измерения** уровней аналитов в биопробах начать использовать понятие **оценивание**, предложенное в документе, предшествовавшем документу [1], и полностью «заморозить» оказание услуг по проведению ежегодных поверок средств измерений, принадлежащих лабораториям лечебно-профилактических учреждений. По крайней мере для всех тех аналитов, для которых пока не создана техническая основа обеспечения единства их измерений. Разумно, по всей видимости, также полностью приостановить и даже законодательно запретить проводить поверки АС в целом и в отдельности измерительных преобразователей, входящих в их состав. Весь опыт последних нескольких десятилетий показал, что такие поверки кроме значимых временных и материальных затрат лабораториям абсолютно ничего на дают с точки зрения продвижения к единству проводимых ими измерений.

Таким образом, можно констатировать, что вследствие фактического отсутствия технической основы обеспечения единства измерений, преимущественно ввиду отсутствия единых международных и национальных эталонов единиц и шкал физических величин, исследуемых в лабораторной медицине, в настоящее время обеспечить единство измерений в медицинских лабораториях не представляется возможным. По крайней мере, для большинства исследуемых аналитов. По этой причине предлагается вместо понятия измерения уровней аналитов ввести понятие их оценивания. Хотя бы на временной основе – до тех пор, пока не появится соответствующее метрологическое обеспечение для лабораторных исследований. Сейчас же, говоря на языке метрологии, в лабораторной медицине отсутствует полноценное метрологическое обеспечение количественных исследований, в том числе отсутствуют как сами эталоны единиц величин, количественно исследуемых в лабораториях, так и соответственно схемы передачи

размеров этих единиц от эталонов к образцовым и, в конечном счете, к рабочим средствам измерений, что необходимо для проверки правильности проведения калибровки АС и других задач поверки.

Именно по этой причине вопросы метрологического обеспечения ряда важных для клиницистов измерительных задач решаются в лабораторной медицине другими способами. Особенно те из них, решение которых невозможно без более-менее достоверной информации о величинах систематических смещений АС, используемых в лабораториях. Из этих способов можно выделить ведение внутрилабораторного контроля качества (далее – ВКК) по контрольным материалам и по ежедневным средним по пациентам, а также участие в программах внешней оценки качества (далее – ВОК), которые решают задачи, возлагаемые на эталоны и поверки, хотя только и отчасти.

Ниже перечислены метрологические задачи, которые, в силу изложенного ранее, не могут решаться лабораториями в рамках своих внутренних метрологических ресурсов. Так, например, персонал лаборатории, ведя процедуры ВКК только по контрольным материалам, в принципе не имеет возможности:

а) подстраивать систематические смещения своих собственных АС под систематические смещения тех АС, которые использовались для установления общепринятых границ референтных диапазонов, вследствие чего каждая лаборатория вынуждена тем или иным образом уточнять для своих клиницистов, значения границ референтных диапазонов, которые даются в справочниках или в инструкциях к наборам реагентов;

б) подстраивать систематическое смещение своей АС к какому-либо общепризнанному эталону или иному стабильному метрологическому реперу, вследствие чего каждая лаборатория вынуждена участвовать в программах ВОК;

в) обеспечивать сопоставимость результатов своих пациентов, полученных в процессе их жизни или течения их болезней, вследствие чего каждая лаборатория вынуждена вести контроль по ежедневным средним по пациентам.

Из вышеизложенного, становится понятно, почему каждая лаборатория, поставившая перед собой задачу обеспечения объективности и сопоставимости получаемых результатов, просто обязана внедрять у себя типовые методы оценки соответствия измерительных свойств всех своих АС установленным для них требованиям и затем вести контроль их стабильности. Для оценки и поддержания аналитического качества своих результатов на должном уровне каждая клинично-диагностическая лаборатория (далее – КДЛ) обречена не только оперативно вести процедуры ВКК для каждой своей АС в процессе ее эксплуатации, но и участвовать в программах ВОК, чтобы иметь возможность сравнивать свои контрольные результаты с аналогичными результатами, имеющими более высокий статус надежности и достоверности. Такая возможность, в общем и целом, может появиться у лабораторий только по итогам сравнения своих контрольных результатов с аналогичными результатами других КДЛ, участвующих в конкретной программе ВОК, или с результатами КДЛ, имеющих статус референтных, или путем использования в своей практике общепризнанных референтных методик лабораторных исследований, если, конечно, таковые в принципе имеются.

Эти принципы были «узаконены» в установленном порядке и в России около 15 лет тому назад. Однако, если необходимость ведения ВКК в настоящее время уже очевидна практически для всех сотрудников отечественных КДЛ, то причины участия в программах ВОК осознаны далеко не всеми. Хотя,

если вспомнить, то лет 15-20 назад и необходимость ведения ВКК для значительного числа заведующих КДЛ была не вполне очевидной. И это не удивительно, поскольку доступно изложенных методических материалов по этой непростой теме явно не хватало, да и сейчас они не в избытке.

Типовые и современные методы оценки соответствия аналитических характеристик (далее – АХ) установленным для них требованиям и технологии мониторинга их стабильности с использованием контрольных материалов были подробно описаны ранее – в [Лекции 5](#) и [Лекции 8](#). Поэтому здесь уделим внимание только процедурам ведения ВКК по ежедневным средним по пациентам (далее – ЕСПП) и общепринятым методологиям ВОК.

Контрольные карты по ЕСПП строятся и ведутся в общем по тем же принципам, что и контрольные карты по контрольным материалам. Цель их ведения – долговременный контроль стабильности систематического смещения АС в процессе ее эксплуатации. Для ведения статистического контроля в этом случае используются результаты исследования проб пациентов. Преимуществами такого метода является то, что он, с одной стороны, не требует контрольных материалов промышленного изготовления, а с другой стороны, позволяет выявлять случаи существенного изменения систематической ошибки результатов не только на аналитическом этапе, но и на преаналитическом этапе, что может обуславливаться, например, нарушениями взятия, предварительной обработки или хранения проб пациентов.

Данный метод имеет также и ряд ограничений. Прежде чем начинать ведение карты по ежедневным средним, нужно принять во внимание, что лаборатория должна для усреднения отбирать ежедневные результаты по пациентам вполне определенным образом:

а) во-первых, лаборатория должна по каждому аналиту ежедневно в течение 20 рабочих дней отбирать результаты исследований только условно здоровых пациентов, то есть отбирать только те результаты, которые попадают в соответствующий диапазон усреднения, равный референтному диапазону для данного аналита, расширенному симметрично на 20%;

б) во-вторых, отобранные таким образом в течение дня результаты сортируют отдельно для мужчин, отдельно для женщин и отдельно для детей; для каждой группы отобранных результатов должно быть ежедневно не менее 15–20, по которым затем рассчитывают средние значения для каждого из 20 рабочих дней;

в) затем по этим 20 ежедневным средним для каждой группы рассчитывают среднеарифметическое значение, стандартное отклонение  $S$  и коэффициент вариации  $CV$ ;

г) затем сравнивают полученное значение  $CV$  со значением  $CV_{ас}$ , которое было получено в установочной серии для данной аналитической системы; если отличие между ними получается существенным, то есть если они будут отличаться друг от друга более, чем в 1,5–2 раза, то это будет указывать на недостаточное количество усредняемых за день результатов, и поэтому надо будет расширить диапазон усреднения еще на 20%, чтобы увеличить количество результатов, усредняемых за день; соответственно все расчеты за 20 дней придется повторить; возможно, надо будет сделать таким же образом несколько итераций.

Необходимо помнить, что диапазон усреднения не должен быть слишком узким, так как это снижает чувствительность данного метода контроля к выявлению ошибок, но и не должен быть слишком широким,

так как при этом будет большой разброс средних изо дня в день. Хотя пределы усреднения могут быть установлены достаточно произвольно, но, как правило, рекомендуется использовать диапазон усреднения шире референтного диапазона в 1,2–2,0 раза. Если усреднять все полученные за день результаты, то даже один сильно патологический результат может существенно изменить ежедневное среднее. Поэтому в расчет должны приниматься только те значения, которые укладываются в определенный диапазон усреднения.

*Примечание 11.2. Следует также иметь в виду, что обследуемый изо дня в день контингент должен быть достаточно однородным, то есть не должно быть сильных количественных и качественных изменений обследуемых лиц. Если в лаборатории в определенные дни происходит смена обследуемого контингента, например, в один из дней обследуются только новорожденные или только больные диабетом, то средние значения по этим дням в расчет принимать не следует.*

Карты по ЕСПП анализируются по тем же правилам, что и карты по контрольным материалам. Для построения и ведения карт по ЕСПП используют аналогичную последовательность действий, что и для построения и ведения карт Леви-Дженнинга по контрольным материалам. Следует также иметь в виду, что при осуществлении такого контроля можно вести контроль правильности только на уровне среднего значения по пациентам.

*Примечание 11.3. Огромными преимуществами обладает технология совместного ведения для АС статистического контроля и по контрольным материалам (далее – КМ), и по ЕСПП в рамках общих процедур ВКК. Дело в том, что с помощью контроля по КМ можно выявлять только ошибки, обусловленные изменениями АХ АС во время ее эксплуатации, то есть возникающие непосредственно в процессе анализа биопробы. Грубые ошибки, способные значимо исказить полученный результат исследования, могут возникать также и из-за нестандартного взятия пробы, и из-за неправильной ее обработки, и из-за нарушений процесса ее хранения, то есть еще до проведения непосредственного ее анализа в КДЛ. Понятие же достоверности результата, как говорится *in vitro*, то есть результата исследования пробы, взятой накануне у пациента, подразумевает незначимую с точки зрения клинициста величину его отклонения от истинного содержания исследуемого аналита в соответствующей биожидкости самого пациента, то есть, как говорится *in vivo*. Одновременное ведение статистического контроля по КМ и по ЕСПП позволяет не только выявлять интегрально все возможные грубые ошибки результата, включая ошибки и при взятии, и при хранении, и при анализе пробы, но и отделять ошибки, возникшие на преаналитическом этапе, от ошибок, возникших на аналитическом этапе. Такая возможность обусловлена тем, что контингент, обследуемый ежедневно в лаборатории отдельного ЛПУ, во-первых, в среднем является условно здоровым почти по всем анализам, и, во-вторых, ежедневное среднее почти по каждому аналиту условно здоровых пациентов не изменяется изо дня в день, если обследованный контингент дополнительно дифференцировать по полу и возрасту. Таким образом, природа нам подарила уникальный КМ для ведения контроля качества лабораторных результатов, так сказать, ходячий контрольный материал в виде «усредненных за день значений содержания аналита в*

биожидкостях» обследованных пациентов. Если при одновременном ведении для данного аналита контрольных карт и по КМ, и по ЕСПП контроль по КМ не выявляет значимых ошибок, а контроль по ЕСПП выявляет, то скорее всего возникшие ошибки результатов измерений будут связаны не с изменением АХ используемой АС, а с ошибками при проведении преаналитических процедур, включая подготовку пациента, или с ошибками при преобразовании пробы, или с ошибками при ее хранении до момента проведения исследований. О такой возможности контроля очень важно знать персоналу лаборатории, поскольку именно лаборатория отвечает за достоверность выдаваемых в клинику лабораторных результатов.

*Примечание 11.4.* И еще особенно важно отметить, что ежедневные средние по пациентам (ЕСПП) по каждому исследуемому аналиту могут играть для каждой конкретной лаборатории, вернее для каждой конкретной АС, роль если не эталона, то некоего высокостабильного метрологического репера, что позволяет не только следить за стабильностью систематического смещения АС, но и вносить при необходимости соответствующую коррекцию в получаемые за день результаты по пациентам.

Следует различать методологии и цели по оценке аналитического качества, заложенные в программах ВКК и ВОК. Любая программа ВКК включает два основных этапа, каждый из которых преследует свои конкретные цели. Установочная серия решает задачи только по проверке соответствия АХ установленным нормам, что необходимо обязательно делать при вводе новой или обновленной АС в эксплуатацию. Контроль за стабильностью изначальных значений АХ возлагается уже на статистический этап ВКК. Для проверки соответствия установленным нормам АХ и для ведения контроля за аналитической стабильностью АС вполне достаточно результатов, получаемых в самой лаборатории. Но данные, полученные в установочной серии и при ведении статистического этапа, не могут служить подтверждением предположения о получении правильных результатов при использовании данной лабораторной методики. Для этого необходима соответствующая эталонная база. Без такой базы осуществить проверку предположения о том, что используемая лабораторная методика имеет ту или иную степень правильности, с помощью только результатов, получаемых в самой лаборатории, невозможно. Но зато такая проверка может осуществляться лабораториями путем участия их АС в программах ВОК.

В любой программе ВОК лаборатории – участники программы – анализируют образцы КМ одного и того же лота и передают свои результаты в офис организатора этой программы, где все эти данные проверяются на наличие грубых ошибок. Затем, после исключения грубых ошибок, вычисляются среднее значение и значение стандартного отклонения, которые определяют реальные АХ работы вышеупомянутой группы лабораторий. На этой основе определяются сравнительные данные о месте каждой конкретной лаборатории среди группы участников. Иногда полученные данные используются для определения целевых значений уровней аналитов в используемом КМ, если они были получены референтными методами или референтными лабораториями.

Лаборатории легко определяют показатели прецизионности своих АС, используя результаты анализа образцов КМ, например промышленного изготовления. Надежные данные о воспроизводимости



результатов будут иметь место до тех пор, пока у лаборатории имеется в наличии достаточно данных, полученных за существенный период времени.

Значительно труднее лабораториям определять правильность своих измерительных методик. Собственных текущих данных исследования образцов КМ или проб пациентов для этого оказывается недостаточно. Лабораториям необходимо сравнить свои контрольные результаты с истинными или правильными результатами. Но так называемые «истинные» результаты, как правило, определяются на основе данных, полученных другими лабораториями, использующими тоже общепринятые методики исследования. Например, с целью проверки нового метода обычно анализируют образцы пациентов и новым, и общепринятым методом. Для определения метод-зависимого систематического сдвига полученное новым методом среднее значение сравнивают со средним значением, полученным общепринятым методом. При этом существенным обстоятельством является именно возможность сравнения результатов вновь исследуемой и общепринятой методики, обычно заложенная в методологии типовых программ ВОК. Ну и наконец самое главное – к уникальным свойствам программ ВОК можно отнести возможность мониторинга правильности используемых лабораториями методов, в том смысле, что если данные участия конкретной лаборатории в программе ВОК демонстрируют стабильную работу используемых лабораторией методов, то это подтверждает также правильность значений и в ее рутинных исследованиях.

Участвующие в любой программе ВОК лаборатории должны, конечно, анализировать образцы КМ одного и того же лота, приобретенного у их изготовителя, авторизованного поставщика или организатора программы ВОК. Эти данные тем или иным способом пересылаются участниками разработчику этой программы, которые затем статистически обрабатываются и рассылаются участникам в виде отчетов. Отчет, получаемый каждым участником, как правило, содержит данные об усредненных за месяц или за иной выделенный период значениях средних, стандартных отклонений и коэффициентов вариаций как по участнику, получателю отчета, так и по всей группе в целом.

Большинство изготовителей и поставщиков КМ предлагают для лабораторий свои собственные программы ВОК. Таким образом лаборатории, которые используют один и тот же лот КМ, собственно, и создают группу участников данной программы ВОК. Каждая лаборатория анализирует КМ на своей рутинной основе и представляет результаты анализа изготовителю или поставщику КМ для статистического анализа. Изготовитель или поставщик КМ затем представляет каждому участнику отчет, который иллюстрирует сравнение данных от каждой лаборатории либо относительно среднего значения всей группы лабораторий, либо относительно среднего значения референтных или лучших из группы лабораторий, либо относительно целевого значения для исследуемого анализа, определенного по референтной методике. Разные программы ВОК представляют данные и отчеты по-разному: либо в бумажной форме, либо в компьютерных файлах, либо средствами сети интернет. В прошлом бумажные отчеты представлялись только тогда, когда все данные были обработаны. Иногда это отнимало месяцы, что приводило к потере смысла получения такой информации, ибо она значительно устаревала за это время. Сейчас отчеты по итогам проведенного этапа обычно представляются в сроки менее 30 дней – или сразу после проведения статистического анализа, или даже сразу после инициирования запроса на них.

Так или иначе после получения за текущий этап данных от всех лабораторий офис программы ВОК начинает их анализировать. Обычно это делается с помощью специальной компьютерной программы. В первую очередь, проверяются данные на отсутствие среди них грубых ошибок, которые при их наличии из последующих расчетов исключаются. Обычно под грубыми ошибками понимают результаты, выходящие за пределы трех стандартных отклонений, поэтому стандартное отклонение для группы участников вычисляют для каждого КМ. Отчет посылают каждой участвующей в программе ВОК лаборатории, чтобы описать ее работу либо в сравнении с усредненной работой всех участников или их статистически значимой части, относящейся к референтным или к лучшим лабораториям, либо в сравнении с референтными значениями, которые представляют значения для анализируемых КМ максимально близкие к их истинным значениям.

*Примечание 11.5. К рангу референтных лабораторий можно, по всей видимости, относить только те лаборатории, которые умеют воспроизводить с высокой точностью и правильностью размеры единиц измеряемых ими величин, в том числе концентрации или активности аналитов, измеряемых ими, так сказать, референтно, а также уметь обеспечивать стабильность размеров этих единиц во времени. Умение воспроизводить с высокой точностью и правильностью размеры единиц физических величин обычно обеспечивается использованием такими лабораториями референтных материалов или референтных методик измерения, а также сравнением своих результатов с результатами других референтных лабораторий. Напомним, что референтная методика измерений в соответствии с документом [1] – это методика, принятая для получения результатов измерений, которые могут быть использованы для оценки правильности измеренных значений величины, полученных по другим методикам измерений величин того же рода, а также для калибровки или для определения характеристик стандартных образцов. Что касается возможности обеспечения стабильности размеров единиц во времени, то ее связывают, как правило, со стабильными прототипами эталонов таких единиц, которые, по всей видимости, можно также называть метрологическими реперами. Известно, что такую функцию практически для всех аналитов потенциально может выполнять представительная (репрезентативная) выборка обследуемых лабораторией пациентов, условно здоровых по данному аналиту и разделенных по полу и возрасту. Ежедневные средние значения результатов анализа биопроб таких пациентов по любому аналиту, полученные с использованием стабильной аналитической системы, имеют нормальное распределение со своими весьма стабильными во времени математическим ожиданием и дисперсией. Именно поэтому такая представительная выборка и может служить медицинской референтной лаборатории в качестве эталона или метрологического репера.*

Типовой отчет, который получает каждый участник программы ВОК, обычно включает:

- идентификационный номер лаборатории, который является уникальным номером для каждого участника данной программы ВОК;
- номер образца или лота КМ, который подвергался анализу;

- наименование исследуемого аналита;
- код используемой анализатором методики, или наименование используемой методики, или наименование набора реагентов, который использовался для исследования данного аналита;
- значения текущего этапа, например текущего месяца или квартала, соответственно для среднего, стандартного отклонения, коэффициента вариации, характеризующие работу всей группы участников, а также количество измерений, которые они все вместе провели по каждому из исследуемых аналитов в каждом из используемых КМ;
- накопленную к текущему дню для данного лота информацию по среднему, стандартному отклонению, коэффициенту вариации, характеризующую работу конкретной лаборатории, а также количество измерений, которые она провела по каждому из исследуемых аналитов в каждом из используемых КМ;
- значения показателя SDI по каждому исследуемому аналиту, характеризующего в единицах группового стандартного отклонения разницу между средним индивидуальной лаборатории и средним всей группы лабораторий как для текущего месяца, так и для всего времени исследования КМ данного лота;
- значения показателя CVI по каждому исследуемому аналиту, представляющего собой отношение коэффициента вариации индивидуальной лаборатории к коэффициенту вариации всей группы лабораторий как для текущего месяца, так и для всего времени исследования КМ данного лота;
- график изменения во времени (как правило в течение последних 6 месяцев) полной ошибки по каждому из исследуемых аналитов, демонстрирующий суммарное влияние смещения и случайной ошибки индивидуальной лаборатории для каждого из исследуемых аналитов;
- график Юдена, показывающий месторасположение ежемесячных средних значений индивидуальной лаборатории для КМ двух разных уровней относительно соответствующих групповых средних или референтных значений для тех же самых КМ.

Показатель SDI: его наименование происходит от аббревиатуры «Standard Deviation Index», он описывает в относительных единицах разницу между систематическим смещением метода индивидуальной лаборатории и систематическим смещением всей группы лабораторий. Значения показателя SDI для каждого из исследуемых аналитов рассчитывают по формуле:

$$SDI = \frac{X_{\text{сред lab}} - X_{\text{сред group}}}{S_{\text{group}}} \quad (11.1)$$

где  $X_{\text{сред lab}}$  – среднее за исследуемый период значение содержания аналита в КМ для конкретного индивидуального участника,  $X_{\text{сред group}}$  – среднее за исследуемый период аналогичное значение или для всей группы участников или только для референтных лабораторий – участников данной программы ВОК,  $S_{\text{group}}$  – стандартное отклонение всей группы лабораторий за исследуемый период.

Тогда, например, значение SDI, равное 0,00, будет указывать на то, что среднее конкретной лаборатории абсолютно точно равно среднему группы. Значение SDI, равное 2,00, будет указывать на то,

что среднее лаборатории на два стандартных отклонения группы больше среднего группы, что в свою очередь означает, что у лаборатории проблемы с правильностью метода, поскольку систематическое смещение метода лаборатории близко к верхней границе, допускаемой для группы. Любое значение SDI выше 2,00 должно быть обязательно проанализировано лабораторией.

Показатель CVI: его наименование происходит от аббревиатуры «Coefficient of Variation Index», он представляет собой отношение коэффициента вариации индивидуальной лаборатории к коэффициенту вариации всей группы. Значения показателя CVI для каждого из исследуемых аналитов рассчитывают по формуле:

$$CVI = \frac{CV_{lab}}{CV_{group}} \quad (11.2)$$

где  $CV_{lab}$  – коэффициент вариации контрольных результатов за исследуемый период у участника, а  $CV_{group}$  – коэффициент вариации контрольных результатов за исследуемый период у всей группы участников данной программы ВОК.

Таким образом, значение показателя CVI = 1,00 будет указывать на то, что CV данной лаборатории равно в точности CV группы. Значение CVI < 1 будет указывать на то, что случайная составляющая ошибки лаборатории меньше, чем наблюдаемая случайная ошибка всей группы участников. Значение CVI > 1 будет указывать на то, что случайная составляющая ошибки лаборатории больше, чем случайная составляющая ошибки всей группы участников.

Напомним, что полная ошибка представляет собой некую совокупность систематической составляющей (смещения) и случайной составляющей погрешности АС, как это было проиллюстрировано в предыдущих лекциях. Чтобы объединить систематическую и случайную составляющие погрешности, необходимо, чтобы они обе были измерены в одних и тех же единицах. Во избежание неточностей лучше использовать их абсолютные значения. Хотя в лабораторной медицине достаточно часто используют их относительные значения, выражая и случайную, и систематическую ошибки в процентах по отношению, например, к измеренному значению. Относительную случайную ошибку действительно широко используют на практике, обычно называя ее коэффициентом вариации CV. Систематическое смещение преобразовывают в проценты по формуле:

$$V_{lab}(\%) = |X_{сред lab} - X_{сред group}| \cdot \frac{100}{X_{сред group}} \quad (11.3)$$

где  $V_{lab}(\%)$  – относительное значение систематического смещения в процентах.

Наибольшее (с 95% доверительной вероятностью) возможное значение относительной полной ошибки  $TE_{lab}(\%)$  результата анализа при известных относительной систематической ошибке  $V_{lab}(\%)$  и относительной случайной ошибке  $CV_{lab}$  рассчитывают по формуле:

$$TE_{lab}(\%) = B_{lab}(\%) + 1,65 \cdot CV_{lab} \quad (11.4)$$

где показатель  $TE_{lab}(\%)$  представляет собой ошибку наихудшего случая, то есть случай наибольшей возможной полной ошибки, когда и случайная, и систематическая ошибки метода отклонили результат исследования аналита в одну и ту же сторону от его истинного значения.

Обычно значение лабораторной измерительной методики  $TE_{lab}(\%)$ , полученное на основе данных установочной серии, сравнивается с предельно допустимым значением для такой ошибки, установленным либо отраслевым приказом, либо государственным стандартом, либо международным стандартом. Если наблюдаемое или рассчитанное значение  $TE_{lab}(\%)$  для лабораторной методики исследования аналита меньше установленного для этого аналита предельного значения полной ошибки, то тогда считается, что эта методика работает в приемлемых аналитических границах. В противном случае – такую методику без дополнительных модификаций использовать в лабораторной практике недопустимо.

*Примечание 11.6. В реальной жизни можно найти огромное разнообразие отчетов и видов представления результатов в программах ВОК. Каждая программа ВОК имеет свой собственный подход к представлению отчетов и результатов. Вообще-то одну и ту же искомую информацию можно получить из любой программы ВОК, но придется поискать, где она представлена, а затем разобраться, каким образом она представлена. Особенно в тех случаях, когда организаторы программ ВОК навязывают свою нестандартную специальную статистику или графики, пытаясь установить некоторую однозначность или своеобразную уникальность.*

В любом случае самой существенной информацией, которую лаборатория – участник программы ВОК получает из каждого отчета, является разница между средним лаборатории и средним всей или части группы из лучших или референтных лабораторий – участников данной программы ВОК. К важной информации можно также отнести данные по показателям SDI и CVI. Дополнительно к этим данным в отчете могут быть указаны предельно допустимые отклонения среднего лабораторного значения от среднего группового значения, устанавливаемого на базе данных текущего месяца или на базе всех накопленных данных. В качестве предельно допустимых отклонений для результатов индивидуального участника от группового среднего организатор программы ВОК может указывать требования к полной ошибке, полученные с использованием предельно допустимых значений для систематического смещения и стандартного отклонения или коэффициента вариации, вычисленных на основе биологических вариаций того или иного аналита, или максимального допустимого значения для систематического смещения, вычисленного на основе биологических вариаций, если средние значения участников за месяц получены с использованием статистически значимого количества контрольных результатов.

Кроме вышеуказанного представления сравнительных результатов отдельной лаборатории и всей группы участников программы ВОК рекомендуется также информировать отдельные лаборатории о качестве их работы за период в несколько, например, 6 или 12 последних месяцев, представляя графически ежемесячные данные о лабораторном среднем, ее стандартном отклонении и/или коэффициенте вариации.

Такой отчет мог бы быть очень полезен для выделения существенных отклонений значений случайной и/или систематической ошибки метода на протяжении периода в несколько месяцев. Это также поможет в оценке значимости влияния на АХ лабораторного метода происшедших за это время изменений в реагентах, калибраторах и измерительных характеристиках анализатора.

Теперь вкратце опишем свойства графика Юдена. График Юдена используется с самого начала возникновения программ ВОК и интересен тем, что он обеспечивает дополнительное понимание типов встречающихся аналитических ошибок. Сам Уильям Джон Юден в своей публикации 1969 года описывал его как график результатов анализа двух образцов. В программах ВОК в качестве двух исследуемых образцов используют два контрольных материала с разными уровнями аналита, результаты анализа которых, полученных каждой КДЛ, наносят в виде точки на обычный двухкоординатный декартовый XY-график отдельно для каждого участника: результат анализа одного контрольного материала – это значение координаты по оси X, другого – по оси Y. На таком графике можно достаточно просто охарактеризовать аналитическое качество лаборатории для разных уровней аналита, если на график нанести границы допускаемых значений полной ошибки при анализе обоих КМ, например, в виде групповых средних для КМ 1 и 2 уровней +/- два стандартных отклонения для соответствующих групповых дисперсий.

Обычно для построения графика Юдена используют средние за месяц (или за все время анализа лота) значения исследования двух различных контрольных материалов, например, с нормальным и патологическим уровнями содержания аналита, полученные самостоятельно каждым участником программы ВОК. Соответственно, все усредненные за месяц значения анализа КМ с нормальным уровнем (обычно уровень аналита в таком КМ обозначают номером 1) для каждой КДЛ наносят на ось X, а все соответствующие усредненные за месяц значения анализа КМ с патологическим уровнем (обычно уровень аналита в таком КМ обозначают номером 2) для каждой КДЛ наносят на ось Y. Если точка пересечения оси X с осью Y (начало координат) совпадает с точкой пересечения групповых средних соответственно для КМ уровней 1 и 2, то тогда такая точка, по всей видимости, отображает аналитически идеальную работу лаборатории. Реальная аналитическая работа каждой индивидуальной КДЛ представляется на графике соответствующей точкой, которая располагается на соответствующем расстоянии от «идеальной» точки, зависящем от того, каким аналитическим качеством работы обладает данная лаборатория. Чем хуже АХ метода у КДЛ, тем дальше ее точка располагается от «идеальной» и, соответственно, чем лучше, тем ближе. Такая простая иллюстрация позволяет легко выявлять и типы текущих аналитических проблем, имеющихся у КДЛ. Иногда для наглядности через положительный и отрицательный квадранты проводят прямую под углом  $45^\circ$  через пересечение осей абсцисс и ординат, а также две касательные к окружности (радиус которой определяют специальным образом), проведенные параллельно этой прямой. Радиус окружности обычно полагают равным максимальной допускаемой полной ошибке для данного аналита в его единицах измерения.

Так, если точка располагается в положительном или отрицательном квадранте графика Юдена на почти одинаковом удалении как по оси X, так и по оси Y от «идеальной» точки, то это говорит о том, что у КДЛ скорее всего проблема с калибровкой, что приводит к наличию пропорциональной систематической ошибки в результатах исследований. Если же точка располагается вблизи оси Y, но на значительном

удалении от «идеальной» точки, это говорит о том, что у данной лабораторной методики, скорее всего, имеет место быть значительное ухудшение линейности на высоких концентрациях исследуемого аналита.

Для больших лабораторий участие в программах ВОК можно часто рассматривать как дополнительную опцию. Многие большие лаборатории считают, что участие в программе ВОК имеет для них не очень высокую эффективность, хотя и связаны с большими затратами, в том числе и трудозатратами. Такие лаборатории обычно имеют у себя по несколько измерительных методик определения для каждого аналита, дающих возможность внутрилабораторного сравнения результатов между собой, к тому же они, как правило, имеют доступ к референтным материалам и методам для поддержания нужной точности своих методов.

Для небольших лабораторий участие в программах ВОК чуть ли не единственная возможность сравнивать на постоянной основе свои результаты с другими КДЛ. Они, как правило, не имеют в достаточном количестве нормальных результатов по пациентам, чтобы вести статистический контроль по ЕСПП. Такие лаборатории имеют ограниченные ресурсы и для поддержания у себя нескольких измерительных методик определения аналита, что необходимо для обеспечения возможности внутрилабораторного сравнения результатов. Участие в программе ВОК дает им, по крайней мере, возможность на постоянной основе, например, ежемесячно или ежеквартально, сравнивать свои результаты с результатами других КДЛ. И даже чаще, если программа ВОК реализуется через сеть интернет.

Лаборатории, имеющие подразделения, расположенные на большом удалении друг от друга, считают программы ВОК прекрасным инструментом для сравнения аналитических характеристик подразделений между собой, главным образом для сравнения систематических смещений между используемыми аналитическими системами. Особенно это важно для тех лабораторий, где пациенты в процессе их лечения могут тестироваться в разных подразделениях.

**В завершение лекции подведем некоторые итоги.** Для этого вспомним еще раз о научно-технической базе и о технологиях, применяемых метрологами для обеспечения единства измерений в промышленности, спорте и торговле. Это прежде всего развитая иерархическая структура эталонов и стандартных образцов для пошаговой передачи размеров единиц измеряемых физических величин от первичных государственных эталонов к рабочим средствам измерений, обычно включающая на первых шагах передачи размера единицы рабочие государственные эталоны и на последних – рабочие эталоны или калибраторы обычно в виде стандартных образцов состава или свойств измеряемой величины. Наличие такой структуры эталонов и стандартных образцов позволяет также создавать образцовые средства измерений тоже разной иерархии, которые, в свою очередь, позволяют осуществлять первичные и периодические поверки как нижестоящих образцовых, так рабочих средств измерений. Периодические поверки обычно проводятся ежегодно, если АХ поверяемых средств измерений имеют соответствующую стабильность. Такие поверки позволяют удостовериться в том, что все рабочие средства измерений имеют приемлемые АХ как при первичном выпуске их в эксплуатацию, так и в процессе эксплуатации, а также после ремонта. Именно наличие развитой эталонной базы и технологии первичных и периодических поверок позволяют обеспечивать в некоторых областях человеческой деятельности единство измерений, что, в свою

очередь, позволяет сопоставлять результаты измерений, выполненных в разных местах и в разное время, с использованием разных методов и измерительных средств.

А теперь сравним с вышеупомянутыми технологиями обеспечения единства измерений технологии, разработанные и применяемые медицинскими лабораториями для обеспечения сопоставимости результатов своих измерений. Особых различий в методологических подходах мы практически не найдем. Единственное существенное отличие состоит в наличии полноценного метрологического обеспечения для проведения общепромышленных измерений, восходящего к единым международным или государственным эталонам измеряемых величин, и его практическом отсутствии для количественных исследований, проводимых в медицинских лабораториях. Для количественных исследований в КДЛ до сих пор не создана система единых национальных эталонов для обеспечения передачи стабильного во времени размера единиц измеряемых в лабораториях величин. Именно по этой причине вместо технологии поверок для обеспечения сопоставимости получаемых в КДЛ результатов измерений были разработаны и внедрены иные технологии.

Во-первых, была разработана и внедрена методология ВКК. Во-вторых, была разработана и внедрена методология ВОК, участие в которой в зависимости от страны является для каждой лаборатории или обязательным, или добровольным. Технология ВКК позволила создать замену, хотя и не такую полноценную, технологиям первичных и периодических поверок. В КДЛ вместо первичной поверки рабочего средства измерения с использованием образцового средства измерения на вводимой в эксплуатацию АС проводится установочная серия измерений содержания исследуемого аналита в образцах контрольного материала. И, соответственно, вместо периодических поверок рабочих средств измерений КДЛ осуществляют практически ежедневно оперативный контроль стабильности во времени АХ АС, используя для этого измерения содержания аналита в образцах одного и того же КМ в каждой проводимой аналитической серии. Таким образом в исследованиях, проводимых в медицинских лабораториях, роль образцовых средств измерений выполняют контрольные материалы с содержанием в них аналитов, значения которых аттестованы по технологиям изготовителей КМ. Требуемое для установочной серии и оперативного контроля аналитическое качество образцов КМ состоит главным образом в стабильности и однородности, то есть в отсутствии флуктуаций содержания аналита в течение заявленного срока и между флаконами одного и того же лота КМ, а также в точности аттестованного значения. Все упомянутое зависит главным образом от правильного выбора лабораторией изготовителя КМ.

Для подмены метрологических функций единого эталона в качестве средства для воспроизведения стабильного размера единицы измеряемой физической величины лаборатории используют методологию ведения оперативного контроля по ЕСПП, дифференцируя пациентов по их возрасту и полу. Это предоставленное нам природой уникальное метрологическое свойство усреднённого за день «ходячего пациента», практически здорового с точки зрения исследуемого аналита, ещё не так широко используется медицинскими лабораториями для практической реализации функции метрологического репера. И понятно почему. Работа эта весьма трудоемкая, а позволяет осуществлять лишь только контроль стабильности размера единицы измеряемой величины, но не проверку правильности самого размера. Для проверки, так сказать, относительной правильности размера единицы измеряемой величины собственной АС в сравнении



с АС, установленными в других КДЛ, лаборатории вынуждены участвовать в программах ВОК, которые собственно и были с этой целью разработаны и внедрены, по крайней мере, во многих развитых странах мира. Таким образом, основную функцию единого эталона, то есть стабильное и правильное воспроизведение размера единицы измеряемой величины, реализовать с помощью единой технологии в КДЛ пока не удалось. Чтобы решать такую метрологическую задачу лаборатории вынуждены вести статистический контроль по ЕСПП и участвовать в программах ВОК. При этом задача решается не в полном объёме, с точки зрения установления абсолютной правильности размера единиц величин, исследуемых в лабораторной медицине.

Итак, главные задачи, которые решаются лабораториями путем ведения процедур ВКК, следующие. Во-первых, это оценка клинической приемлемости значений АХ АС на момент ее первичного или послеремонтного запуска в эксплуатацию путем сравнения с установленными нормами ее систематического смещения и стандартного отклонения, полученных по данным установочной серии. В некотором смысле цель проведения установочной серии весьма схожа с целью проведения первичной поверки. Во-вторых, это статистический контроль за отсутствием в процессе эксплуатации АС существенных изменений ее АХ, то есть изменений ее систематического смещения и стандартного отклонения. Таким образом, получается, что главная цель ведения статистического этапа ВКК такая же как и у периодических поверок, – регулярно убеждаться, что сегодня эксплуатационные значения АХ АС практически такие же, как и вчера, как и изначально они были при ее запуске в эксплуатацию или после ремонта, когда они были признаны клинически приемлемыми. С единственным отличием, что периодические поверки проводятся обычно 1 раз в год, а статистический контроль ВКК – главным образом из-за краткосрочной стабильности калибровки АС и используемых в работе реагентов – приходится вести ежедневно.

К сожалению, следует отметить, что оценка по образцам КМ приемлемости величины систематического смещения АС при ее запуске в эксплуатацию еще не обуславливает на 100% достоверность того, что проведенная для нее калибровка является гарантированно правильной. На самом деле, значения содержания или иных свойств аналитов в образцах КМ конкретного лота, приведенные изготовителем КМ в его паспорте, далеко не всегда являются «истиной в последней инстанции», что опять же обусловлено отсутствием в настоящее время национальных поверочных схем, восходящих к общепризнанным единым мировым или национальным эталонам, способным правильно и стабильно воспроизводить размер единицы измеряемой величины или, как сейчас принято говорить, обеспечивать прослеживаемость результатов к международным или национальным эталонам. И это ещё не все проблемы.

Из практики также известно, что в разных флаконах одного и того же лота даже при одинаковых условиях их хранения фактические уровни аналитов могут с определенной вероятностью отличаться в большей или меньшей степени. Однако в паспортах многих КМ отсутствуют характеристики степени однородности содержания аналитов во флаконах одного и того же лота. Кроме того, известно, что слабо контролируемые 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 реальные содержания аналитов в образцах КМ могут существенно различаться.

Отсюда следует, что предположение о том, что измерительная методика изначально имела правильность в пределах допуска, требует дополнительной проверки. И если в результате проведенной калибровки АС, используемая в КДЛ, будет на самом деле обладать существенным систематическим смещением относительно абстрактной якобы идеальной аналитической системы, использованной когда-то для определения границ референтного диапазона, то, невзирая на отсутствие у нее систематического смещения по результатам установочной серии, последующие результаты анализа биопроб будут существенно или завышены или занижены. В таком случае справочными данными о границах референтных диапазонов клиницистам пользоваться будет уже нельзя, поскольку получаемые результаты исследований проб пациентов с патологией могут оказываться в границах нормы и наоборот, результаты обследования здоровых пациентов могут оказываться за пределами нормы. Соответственно, поэтому у клиницистов не будет возможности принимать гарантированно правильные решения в задачах скрининга и диагностики нозологий.

*Примечание 11.7. На самом деле идеальных АС не существует и вопрос о точности справочных данных о границах референтных диапазонов остаётся до сих пор открытым. Именно в этой связи некоторое время назад появились разработки международных организаций по стандартизации лабораторных исследований [7], рекомендующие обязательное уточнение границ норм самими лабораториями при внедрении ими каждой новой АС. Поэтому каждая КДЛ должна иметь еще и внешний независимый механизм контроля правильности 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 референтной измерительной методике или в референтной лаборатории, если таковые имеются. Во-вторых, это использование дополнительно к стандартизованным процедурам ВКК по КМ статистического контроля на основе ЕСПП. И, наконец, в-третьих, это регулярное участие КДЛ, вернее всех ее АС, 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 не будут различаться в пределах установленной для них точности.*

Напомним еще раз, что самым важным, что могут получать сотрудники лабораторий в результате участия в той или иной программе ВОК – это возможность регулярно оценивать систематическое смещение своих АС относительно среднего значения, полученного по результатам всех участников данной программы. Такое среднее значение, как показывает опыт, 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 позволяют вести мониторинг правильности методов и подтверждать то, что стабильная работа используемых методов обеспечивает также получение правильных результатов и для 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 с использованием референтных методик или референтными лабораториями.

Ну и наконец специально отметим, что правильность и стабильность калибровок АС могут проверяться двумя видами работ:

а) степень **правильности** калибровок своих АС лаборатории могут проверять по данным участия в программах ВОК – чем ближе результаты лаборатории к средним значениям группы участников, тем калибровки АС, используемых в данной лаборатории, будут более правильными;

б) степень **стабильности** калибровок эксплуатируемых АС лаборатории могут проверять до какой-то степени по данным контроля по образцам КМ или глобально – по данным статистического контроля по ЕСПП.

Ежедневные средние по условно здоровым пациентам (ЕСПП) являются единственным в настоящее время стабильным метрологическим репером. Если ежедневные средние значения результатов по пациентам по данному анализу мало меняются изо дня в день, демонстрируя определенного рода стабильность, то это означает реальную стабильность калибровки. По сути, каждая лаборатория, желающая получить статус референтной по исследованиям конкретного анализа, должна вести в обязательном порядке статистический контроль по ЕСПП для соответствующей АС.

Несмотря на обязательность ведения ВКК и наличие вышеуказанных механизмов внешнего контроля за правильностью калибровки, сопоставимость результатов между КДЛ и аналитическое качество результатов в отдельных КДЛ пока 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 раньше, порой с недоверием относиться к результатам не только «чужих», но часто и «своих» лабораторий. И это несмотря на то, что за прошедшие годы практически все отечественные КДЛ были переоснащены и используют сейчас современные средства лабораторной диагностики.

Для каждого анализа требования к степени сопоставимости результатов его измерений определяются клиническими аспектами, точно такими же, как и для определения предельно допускаемых значений для АХ типовых АС, используемых в лабораториях. Сейчас широко используют для этого данные по биологическим вариациям анализов. Достаточно очевидно, что идеальная степень сопоставимости результатов, получаемых разными лабораториями в разное время, достигаться будет тогда и только тогда, когда все они вместе будут работать как одна лаборатория, использующая АС с АХ, неизменяющимися в процессе их эксплуатации.

Ввиду практического отсутствия в регионах референтных лабораторий в качестве носителя «истинного» регионального значения содержания анализа в образцах КМ, используемых в регионе, предлагается использовать среднее значение по группе участников региональной программы ВОК. Поскольку усреднение будет проводиться по относительно большому числу участников, то такое групповое среднее для каждого лота КМ будет мало меняться от цикла к циклу и являться своеобразным «эталонным» значением. Такой «подарок» от природы объясняется тем, что систематические смещения АС участников программ ВОК изменяются обычно на незначительные величины и разнонаправленно. При этом чем больше число участников программы ВОК, тем выше стабильность группового среднего. Полученные значения

группового среднего и группового стандартного отклонения и будут определять реальные АХ суммарной работы АС лабораторий региона.

### **Литература к Лекции 11.**

1. Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения. Рекомендации по межгосударственной стандартизации РМГ 29-2013. – М.: Стандартиформ, 2014.
2. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. 10 издание, стереотипное. – М.: Академия, 2005.
3. Гнеденко Б.В. Курс теории вероятностей, 6 издание, дополн и перераб. – М.: Наука, Физматгиз, 1988.
4. Федеральный закон от 26.06.2008 №102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» (с изм. и доп., вступил в силу с 29.12.2021).
5. ГОСТ Р 53133.1-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях».
6. ГОСТ Р 53133.2-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».
7. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — 3d Edition. CLSI document C28-A3c (ISBN 1-56238-682-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008.