

# КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАВИЛЬНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ

**Л. Кошева**, кандидат технічних наук, доцент,

**О. Мішина**, аспірант, Національний авіаційний університет, м. Київ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРАВИЛЬНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Л. Кошева, кандидат технических наук, доцент,  
О. Мишина, аспирант, Национальный авиационный университет, г. Киев

CLINICAL AND DIAGNOSTIC TESTS: ENSURE TRUENESS OF THE RESULTS

L. Kosheva, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor,  
O. Mishina, Lecturer, National Aviation University, Kyiv

У статті відзначено актуальність проблеми забезпечення порівнянності результатів клініко-діагностичних досліджень. Показано зв'язок між їхньою порівнянністю та правильністю, які, у свою чергу, залежать від метрологічної простежуваності результатів, а також комутабельності матеріалів та специфічності методик, що знайшло своє відображення у положеннях відповідних стандартів. Проаналізовано основні напрями забезпечення метрологічної порівнянності та правильності результатів.

## ВСТУП

**З**авдання лабораторної медицини полягає в якісному і кількісному оціненні змісту певних клітинних або хімічних компонентів у біологічних матеріалах людини. Стандартизація у цій сфері медичної діяльності необхідна для забезпечення надійності результатів лабораторних досліджень та можливості їх порівняння поза залежністю від часу та простору.

Виконання умови порівнянності останнім часом стало особливо актуальним через інтенсивну міграцію людей. Результати аналізів конкретного зразка біологічного матеріалу повинні бути однаковими, незалежно від того, де вони зроблені.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

Під *метрологічною порівнянністю* (metrological comparability) (надалі — порівнянністю) результатів



Л. Кошева



О. Мішина

будь-яких вимірювань розуміють такий їх стан, за якого кількість даної властивості простежена до того самого еталону [1].

Гарантією порівнянності результатів вимірювання є їхня правильність, для забезпечення якої



необхідне виконання умови простежуваності отриманих результатів. Правильність характеризує ступінь близькості середнього значення, отриманого на підставі великої серії вимірювань, до істинного значення [2].

Під **метрологічною простежуваністю** (metrological traceability) розуміють властивість результату вимірювання або значення еталона, що полягає в можливості встановлення його зв'язку з відповідними еталонами, зазвичай міжнародними або національними, за допомогою безперервного ланцюга звірень, що мають установлені невизначеності [3]. Забезпечення метрологічної простежуваності (далі — простежуваності) — один з основних факторів підвищення **точності й вірогідності** лабораторних досліджень.

Для результатів медичних лабораторних досліджень простежуваність до одиниць SI забезпечується за допомогою спеціальних референтних систем (референтних матеріалів, методик та вимірювальних лабораторій).

Особливості забезпечення метрологічної простежуваності у медичних лабораторних дослідженнях спричинило необхідність створення у Міжнародному бюро з мір і вагів Об'єднаного комітету із простежуваності в лабораторній медицині, основним завданням якого є створення у кожній країні **калібрувальної ієрархії з простежуваності**. Розроблено серію стандартів [2—5], у яких міститься один з основних постулатів простежуваності результатів вимірювання — від біопроба до національного еталона або одиниць SI, і описуються кроки з забезпечення точності й вірогідності проведення лабораторних аналізів. Передбачається, що комплекс цих стандартів дозволить не лише упорядкувати процес проведення лабораторних досліджень, але й створити достатню кількість стандартних зразків і еталонів різного рівня для метрологічного забезпечення лабораторної медицини.

Актуальність даного питання відзначається й у Директиві [6], відповідно до якої з 2003 року не рекомендується експлуатувати прилади, реактиви або устаткування для медичного діагностування, для яких відсутній безперервний ланцюг передавання розміру одиниці, що не забезпечує порівнянності результатів [7].

Залежно від можливостей простежуваності до одиниць SI й від досяжності різних метрологічних рівнів методик виконання вимірювань (МВВ) та калібраторів можна виділити дві групи величин.

1. Величини, для яких результати вимірювання простежувані до одиниць SI. Для них доступні первинна референтна методика та атестовані стандартні зразки, використовувані як калібратори. Ці види величин охоплюють більшу частину рутин-

них результатів, надаваних медичними лабораторіями.

2. Величини, для яких результати вимірювання не можуть бути простежені до одиниць SI.

Варто звернути увагу, що в біологічних дослідженнях перед вимірюванням шуканого компонента аналіта відбувається попереднє перетворення (виділення) цього компонента зі зразка. Тому різні МВВ, застосовувані при цьому, дадуть різні результати. Таким чином, простежуваності підлягають не лише застосовувані технічні засоби, але й МВВ.

В основу ланцюга простежуваності покладена **первинна референтна МВВ** (primary reference measurement procedure), що має найвищі метрологічні характеристики й складається з повністю описуваних і зрозумілих операцій, для якої може бути встановлена повна характеристика невизначеності й результати якої тому приймають без посилання на еталон вимірюваної величини. Для визначення кількості речовини Консультативним комітетом з кількості речовини як первинні референтні методики було встановлено принципи вимірювання: мас-спектрометрія з ізотопним розведенням, кулонометрія, гравіметрія, титриметрія та криометрія.

Нижньою (замикаючою) ланкою є **рутинна МВВ кінцевого споживача**, яка описує вимірювальну систему, що у більшості випадків поставляється виробником та забезпечується **калібратором продукту** (product calibrator), що виготовлений виробником і призначений для застосування з кінцевим продуктом виробника для періодичної перевірки правильності одержуваних результатів. Система вимірювання обов'язково повинна мати **стандартний зразок**.

**Стандартний зразок** (reference material RM) — це матеріал або речовина, властивості яких досить однорідні, а значення їх кількісного оцінювання призначені для калібрування приладу, оцінювання МВВ або приписування значень матеріалам. Стандартний зразок може виконувати функцію **калібратора** або **контрольного матеріалу правильності**. **Калібратор** забезпечує простежуваність результату, отриманого даною вимірювальною системою, і його числове значення використовується як незалежна змінна в калібрувальній функції, а **контрольний матеріал правильності** (trueness control material) застосовується для оцінювання систематичної похибки результату вимірювання у вимірювальній системі.

Стандартний зразок, значення властивостей якого встановлено під час атестації за методикою, що забезпечує метрологічну простежуваність одиниці розміру властивостей, і супроводжується значенням невизначеності із заданою довірчою



ймовірністю, називають *атестованим стандартним зразком*.

Простежуваність результату вимірювання забезпечується:

- калібруванням вимірювального устаткування шляхом застосування відповідних еталонів;
- застосуванням первинного методу, результати якого прямо простежуються до одиниць SI;
- порівнянням з відомою методикою;
- вибором відповідних вимірюваних величин стандартних зразків, що мають властивість комутабельності. *Комутабельність матеріалу* (commutability of material) — це властивість матеріалу, що забезпечує правильність одержуваних результатів на будь-якому етапі дослідження. Вона характеризує близькість відповідності між математичним відношенням результатів, отриманих за двома МВВ для встановленої величини у даному матеріалі, і математичним відношенням результатів, отриманих тими ж двома методиками для величини в рутинних пробах. Математичне відношення між результатами, отриманими за допомогою рутинної методики, і результатами, отриманими за допомогою методики більш вищого рівня, має бути однаковим для усіх досліджуваних проб людського походження.

Таким чином, простежуваність значень, приписаних калібраторам і контрольним матеріалам, повинна бути забезпечена використанням наявних стандартних зразків, референтних МВВ та калібрувальних матеріалів. Відповідно до цієї концепції було розроблено стандарт [8], що описує ієрархічний порядок МВВ і калібрувальних матеріалів через безперервний ланцюг альтернативних методик і еталонів (стандартних зразків, калібраторів). За можливості, простежуваність має бути продемонстрована до одиниць SI, що очолює ієрархію калібрування.

Первинні методи рідко застосовуються у ході випробування або калібрування. Там, де це можливо, простежуваність до результатів первинного методу досягається прямим звіренням результатів, отриманих первинним методом і досліджуваним методом. Це можна зробити, наприклад, введенням відомих добавок у холосту пробу або в аналізований зразок. Однак завжди необхідно оцінювати розходження у відгуках вимірювальної системи для використаного еталона та для аналізованої проби. На жаль, у багатьох випадках і зокрема, під час введення відомих добавок, виправлення на це розходження у відгуках, як і невизначеність цього виправлення, можуть бути великими. Таким чином, хоча простежуваність результату до одиниць SI, у принципі, і може бути встановлена, на практиці, крім найпростіших випадків, невизначеність результату може виявитися неприйнятно ве-

ликою або навіть кількісно невизначеною. Якщо ж невизначеність не можна визначити кількісно, то її простежуваність не може бути встановлена [9]. А отже, і правильність, і порівнянність результату.

Детальний опис приписування значення величини стандартному зразку з використанням заданої послідовності МВВ, каліброваних стандартними зразками вищого рівня для величини того ж виду здійснюється за допомогою *протоколу переносу (калібрування)* ((calibration) transfer protocol). Опис протоколу переносу має містити в собі підстави для вибору стандартних зразків, їх стабільність і комутабельність; підстави для вибору методики, включаючи устаткування; відповідні статистичні методи; оцінювання впливу матриці та будь-яких модифікацій аналіта. Принципи відповідних протоколів переносу розмірів величини (ієрархії калібрування) представлені в положеннях стандарту [4] при описі референтної МВВ та [5] при описі стандартних зразків.

*Правила* забезпечення простежуваності значень, приписаних калібраторам і контрольним матеріалам, призначеним для встановлення або підтвердження правильності результатів вимірювання, установлені у [3].

Ланцюжок простежуваності та ієрархія калібрування базується на таких *принципах*:

- вимірювана величина має бути визначена з посиланням на передбачуване використання у відношенні до конкретного медичного рішення;
- ланцюг простежуваності має бути встановлено до початку вимірювання й описано ієрархією калібрування, що сходиться у протилежному напрямку, тобто від метрологічно вищого еталона до результату кінцевого споживача (рисунк);
  - кожний рівень в ієрархії калібрування має бути представлений МВВ або еталонам, причому останній може бути вимірювальною системою або стандартним зразком, що виконує функції калібратора;
  - даний еталон з його приписаним значенням має служити калібратором еталона наступного нижчого рівня через МВВ або через заданий протокол калібрування;
  - значення, приписане еталону на даному рівні, має супроводжуватися невизначеністю результату вимірювання. При обчисленні цієї невизначеності необхідно врахувати всі послідовні невизначеності еталонів і методик всіх вищих рівнів ієрархії калібрування.

Оскільки *структура* сучасного ланцюжка простежуваності залежить від метрологічних можливостей, будь-який опис елементів ланцюжка повинен містити визначення термінів і підтвердження метрологічних властивостей вимірювальних систем і використовуваних стандартних зразків.



В ієрархії калібрування, що забезпечує простежуваність до одиниць SI, повинні бути ідентифіковані такі поняття:

а) **Одиниця вимірювання SI** як основна, так і похідна, до якої має бути здійснена простежуваність, наприклад моль, кілограм, моль на кубічний метр (мілімоль на літр), грам на кілограм ( $10^{-4}$ ).

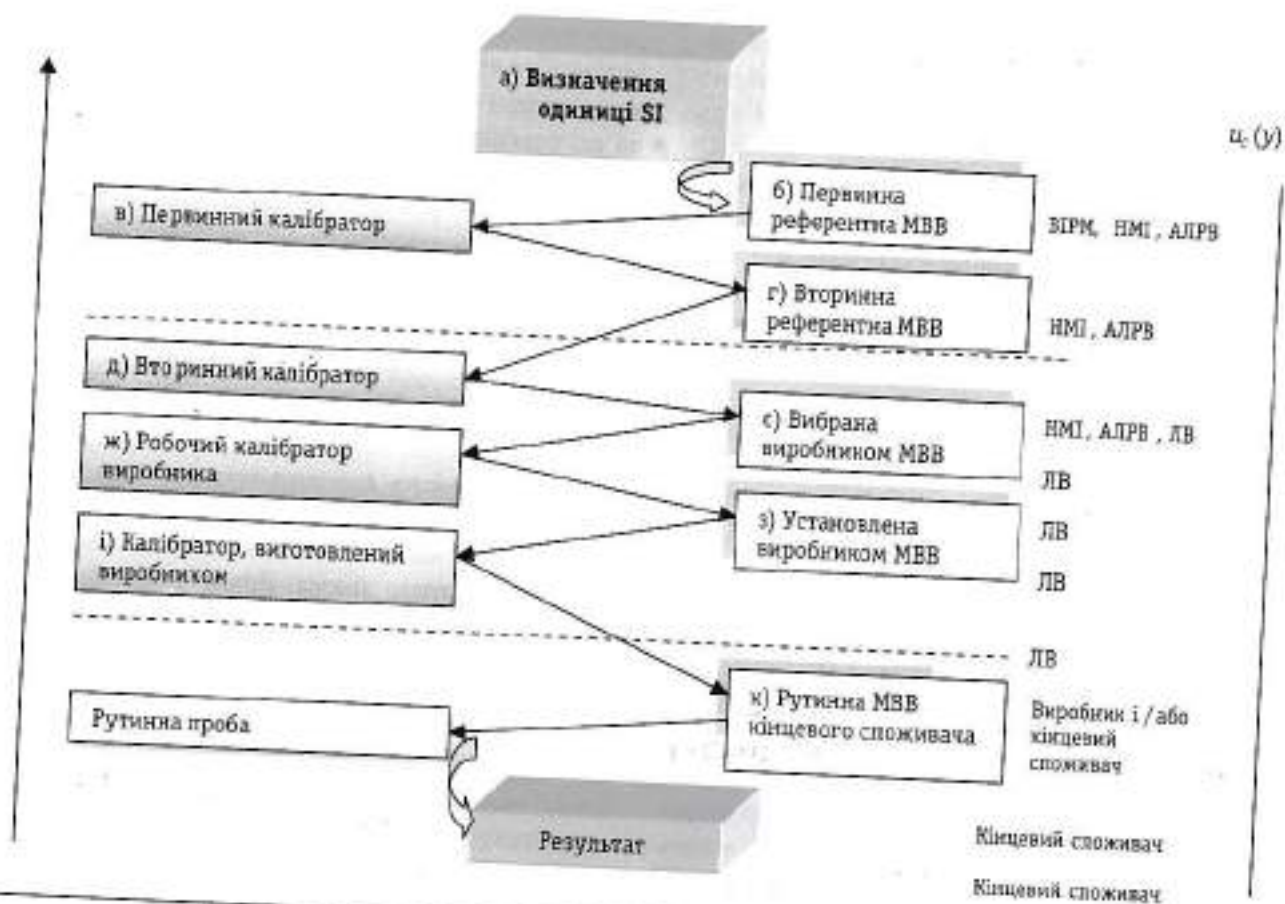
б) **Первинна референтна МВВ** має бути заснована на принципі вимірювання, що є аналітично специфічним, простежена до одиниці SI без посилаючя на калібратор тієї самої величини й мати найменшу невизначеність.

в) **Первинний калібратор** відтворює одиницю величини з найменшою досяжною на даний момент часу невизначеністю результату вимірювання. Це поняття підпорядковується поняттю «первинний стандартний зразок» і означає стандартний зразок, широко відомий як такий, що має найвищі метрологічні властивості. Як правило, первинний калібратор — це матеріал з високим очищенням, який міс-

тить точно визначений фізико-хімічними методами аналіз, вивчений на стабільність, цілісність складу й супроводжуваний сертифікатом. Значення його може бути оцінене за допомогою первинної референтної методики або опосередковано шляхом визначення ступеня чистоти матеріалу відповідним аналітичним методом.

г) **Вторинна референтна МВВ** має описувати вимірювальну систему, калібровану первинним калібратором. Може бути встановлена національним метрологічним інститутом або лабораторією відповідних референтних вимірень.

д) **Вторинний калібратор** повинен мати значення, приписане за допомогою вторинної референтної методики. Це може бути, наприклад, матеріал з матрицею, що нагадує матрицю проб людського походження, які мають бути вимірені рутинними методиками кінцевих споживачів. Зазвичай передає одиницю вимірювання з національного метрологічного інституту в калібрувальні лабораторії або



Екстенсивна ієрархія калібрування й метрологічна простежуваність до одиниць SI

- ВІРМ — Міжнародне бюро з мір та вагів;
- НМІ — Національний метрологічний інститут;
- АЛРВ — акредитована лабораторія референтних вимірювань;
- ЛВ — лабораторія виробника;

позначення  $u_c(y)$  встановлено для сумарної стандартної невизначеності виміру



центри калібрування виробника й повинен мати сертифікат.

є) **Вибрана виробником МВВ** має визначати вимірювальну систему, калібровану первинним або вторинним доступним калібратором.

ж) **Робочий (внутрішній) калібратор виробника** повинен мати значення, приписане за допомогою методики, обраної виробником. Комутабельність калібрувального матеріалу має бути продемонстрована як у відношенні методики, обраної виробником, так і відносно методики, що буде калібрувана.

з) **Установлена виробником МВВ** пролокує калібрування калібратором виробника або калібратором вищого рівня і повинна мати підтверджену аналітичну специфічність.

1) **Калібратор, виготовлений виробником**, призначений для калібрування (атестації) рутинної методики кінцевих споживачів і повинен мати значення, приписане відповідно до встановленої виробником методики.

Екстенсивна ієрархія калібрування може бути вкорочена залежно від доступності методик та калібраторів (рисунок). Коли пари послідовних рівнів (калібрування й методика) пропущені, невизначеність буде зменшена за рахунок зменшення кількості етапів.

Для вимірюваної величини, що *не має значень, простежених до одиниць SI*, може не існувати первинної референтної методики або первинного калібратора. У цьому випадку методикою або калібратором вищого рівня мають бути міжнародно визнана референтна методика або міжнародно визнаний калібрувальний матеріал.

**Міжнародно визнана референтна МВВ й міжнародно визнаний калібрувальний матеріал (калібратор)** — це відповідно методика, що дає значення, які не простежуються до одиниць SI, але які за міжнародною угодою використовуються як еталонні для певної величини, й калібратор, значення величини якого також не простежено до одиниць SI і також приписано на основі міжнародної угоди.

Міжнародна угода за такими системами референтних вимірювань необхідна для того, щоб уникнути положення, при якому різні регіональні або національні системи референтних вимірень, що мають різні ланцюги простежуваності можуть давати різні результати досліджень проб пацієнтів, тим самим порушуючи умову порівняльності результатів у часі й просторі. Методики, за якими отримані результати не простежуються до одиниць SI, можуть висувати вимоги простежуваності до устаткування, наприклад під час визначення обсягу, часу, маси, тиску.

Для таких величин можливі варіанти верхніх меж ланцюжка простежуваності:

- доступні міжнародно визнана референтна методика та стандартні зразки (калібрувальні матеріали) зі значеннями, приписаними цією процедурою;

- є міжнародно визнана референтна методика, але відсутні міжнародно визнані калібрувальні матеріали. Тоді необхідно розробити калібрувальні матеріали;

- є міжнародно визнані стандартні зразки (використовуються як калібратори) із протоколом для приписування значення, однак відсутня міжнародно визнана референтна методика. У цьому разі необхідно розробити методику;

- відсутні й референтна методика, і стандартні зразки для калібрування. У цьому випадку виробник може сам установити методику й калібратори для приписування значення виробленому ним калібратору з подальшим зведенням їх у ранг національних, а потім міжнародних.

Для оцінювання простежуваності результати, отримані за допомогою рутинної методики, мають бути співвіднесені з результатами, отриманими за референтною методикою шляхом застосування *лінійної регресії* з кутовим коефіцієнтом, близьким до одиниці, і нульовим відрізком, що відтинається на осі ординат за встановленою довірчою ймовірністю. Значна відмінність відрізка, що відтинається на осі ординат при рутинній методиці може вказувати на розходження аналітичної специфічності між двома методиками й, отже, *поставити під сумнів принцип метрологічної простежуваності, а відповідно і правильності та порівняльності результатів*.

Як при будь-якій експериментальній процедурі під час оцінювання правильності виникає деяка невизначеність результатів.

**Невизначеність вимірювання** має бути виражена у термінах, властивих приписаному значенню кожної вимірюваної величини, що має відношення до стандартного зразка. При вираженні невизначеності вимірювання переважно додержуватися принципів, викладених у [10]. При цьому встановлюється приписане значення  $u$ , що характеризує стандартний зразок, і його розширена невизначеність  $U$  або сумарна стандартна невизначеність  $u_c$  ( $u_c$ ), що належить до вимірюваної величини. Під час розрахунку розширеної невизначеності враховується фактор охоплення  $k = 2$ , що дає рівень довірчої ймовірності 95 %. Невизначеність приписаного значення калібраторів і контрольних матеріалів правильності надається за запитом кінцевого споживача.

## ВИСНОВКИ

1. Правильність результатів забезпечується їхньою метрологічною простежуваністю, комута-



бельністю матеріалів та належною специфічністю методик.

2. Гарантія правильності та порівняльності результатів дослідження біопроб вимагає створення ланцюжка простежуваності від результатів, отриманих рутинною методикою до одиниці SI.

3. При біологічних дослідженнях необхідно забезпечувати простежуваність не лише стандартних зразків, але й відповідних МВВ, розглядаючи їх як єдину систему, коли стандартний зразок із приписаним значенням є калібратором для нижчого

рівня через МВВ або через заданий протокол калібрування, враховуючи, що матеріал біопроб за своєю фізичною природою відрізняється від стандартних зразків, і результати визначення вмісту аналіта в них за реалізації різних методик можуть суттєво відрізнятися.

4. У багатьох випадках при клініко-діагностичних дослідженнях вимірювана величина не має значення, простежуваного до одиниці SI, що вимагає створення та міжнародного визнання референтної МВВ й/або калібрувального матеріалу. ■

#### ЛІТЕРАТУРА

1. ISO/IEC Guide 99-12:2007. International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms. VIM, 3rd edition, JCGM 200:2008 (Міжнародний словник з метрології. Основні та загальні поняття і відповідні терміни).
2. ГОСТ Р ИСО 15189:2003. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
3. ГОСТ Р ИСО 17511:2006. Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам.
4. ISO 15193:2002. In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Presentation of reference measurement procedures (Медичне обладнання для діагностування in vitro. Вимірювання величин у пробах біологічного походження. Опис референтних методик виконання вимірювань).
5. ISO 15194:2002. In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials (Медичне обладнання для діагностування in vitro. Вимірювання величин у пробах біологічного походження. Опис стандартних зразків).
6. Директива 98/79/ЕС Європейського парламенту і Ради від 27.10.1998 «Про Вироби медичного призначення для in vitro діагностування».
7. Муравская Н. П. Проблемы метрологического обеспечения средств измерений в клинической лабораторной медицине // Клиническая лабораторная диагностика. — 2007. — № 9. — С. 31—32.
8. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials (Медичне обладнання для діагностування in vitro. Вимірювання величин у біологічних пробах. Метрологічна простежуваність значень, що приписані калібраторам і контрольним матеріалам).
9. Руководство ЕВРАХИМ / СИТАК «Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях». — II изд. / Пер. с англ. / Под ред. Л. А. Конопелько. — С-Пб.: 2002. — 141 с.
10. ДСТУ-Н РМГ 43:2006. Метрологія. Застосування «Руководства по выражению неопределенности измерений».

#### ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ФАХІВЦІВ

Після тривалої дискусії термінознавців та фахівців щодо терміносистеми, пов'язаної з явищем магнетизму, оргкомітет 10-ї Міжнародної наукової конференції «Проблеми української термінології СловоСвіт 2008» звернувся до найвищої фахової інституції — Відділення фізики та астрономії НАН України з пропозицією переглянути написання термінів, пов'язаних із поняттям магнетизму й надаги відповідні пропозиції до Національної правописної комісії.

Члени Бюро Відділення фізики та астрономії НАН України на своєму засіданні обговорили

й підтримали пропозиції оргкомітету конференції щодо перегляду термінів **магнЕтизму** та суміжних галузей науки і техніки, що мають корінь **магнІт**.

Ураховуючи вимоги до термінологічних стандартів, ТК 19 «Стандартизація науково-технічної термінології» рекомендує вживати в науковій та лексикографічній практиці слова з коренем **магнЕт** замість **магнІт**. ■

(За інформацією ТК 19 та Відділення фізики та астрономії НАН України)