

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической лабораторной диагностики

**ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ
УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И АККРЕДИТАЦИИ ОБЛАСТЕЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616-074/078(075.9)

ББК 53.45я78

О 64

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия НМС Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО) - протокол № 4 от 13.04.2022

Авторы:

Камышников В.С., заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики БелМАПО, д.м.н., профессор

Шилейко И.Д., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО, к.м.н.

Кузьменко А.Т., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО, к.м.н.

Русак А.А., руководитель биоаналитического отдела Diaquip limited врач лабораторной диагностики

Выдрицкий А.В., врач клинической лабораторной диагностики (заведующий) клинко-диагностической лаборатории ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

Рецензенты:

Липай Н.В., врач клинической лабораторной диагностики (заведующий) клинко-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», к.б.н.

Кафедра биохимии УО «Белорусский государственный медицинский университет

О 64

Организационно-методическое обеспечение системы управления качеством клинко-лабораторных исследований и аккредитации областей деятельности медицинских лабораторий : учеб.-метод. пособие / В.С. Камышников [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2022. – 118 с.
ISBN 978-985-584-712-1

В учебно-методическом пособии представлены сведения об организации системы клинко-лабораторного исследования на всех этапах его осуществления. При этом уделено большое внимание рекомендациям рабочей группы Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) и латиноамериканской конфедерации клинической биохимии (COLABIOCLI) по взятию на исследование венозной крови, а также современным требованиям к методологии выполнения аналитического этапа исследования, включающей в качестве главных его звеньев концепции «Управление качеством лабораторно-диагностического исследования» и системы «шести сигм». Для лучшего усвоения представленного материала приведены примеры обоснования качества выполняемых в клинко-диагностической лаборатории исследований. Дано основное представление о системе и порядке аккредитации медицинских лабораторий и современных требованиях к деятельности медицинских лабораторий.

Учебное издание предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», повышения квалификации врачей клинической лабораторной диагностики, биологов клинко-диагностических лабораторий, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, представителей других клинических и научных специальностей.

УДК 616-074/078(075.9)

ББК 53.45я78

ISBN 978-985-584-712-1

© Камышников В.С. [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СИСТЕМЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭТАПАХ ЕГО ВЫПОЛНЕНИЯ	6
1.1. ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	6
1.1.1. Предварительная оценка пользы, затрат и риска выполнения пациенту лабораторно-диагностических исследования; основные критерии его оценки	6
1.1.2. Подготовка пациента к исследованию	9
1.1.3. Характеристика процедуры лабораторного тестирования, критерии его оценки	11
1.1.4. Взятие материала, его хранение, условия доставки в лабораторию при выполнении лабораторного исследования	14
1.1.4. Стандартные операционные процедуры по взятию образцов венозной крови: совместные рекомендации рабочей группы по преаналитическим вопросам Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) и латиноамериканской конфедерации клинической биохимии (COLABIOCLI)	19
1.1.6. Правила сбора мочи для лабораторных исследований	32
1.1.7. Правила сбора кала для лабораторных исследований	33
1.1.8. Транспортировка образцов. Влияние времени хранения пробы и температуры на результат лабораторного исследования.....	33
1.1.9. Дезинфекция и утилизация изделий медицинского назначения.....	37
1.1.10. Лабораторная часть преаналитического этапа.....	38
1.2. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	39
1.2.1. Референтный (контрольный) биологический материал, его виды и требования к использованию	39
1.2.2. Контроль качества лабораторных исследований, методологические принципы исследования	42
1.2.2.1. Референтный (контрольный) биологический материал, его виды и требования к использованию	43
1.2.2.2. Внутрिलाбораторный контроль качества	46
1.2.3. Управление качеством лабораторно-диагностического исследования.....	49
1.2.3.1. Система комплексного управления качеством (модель)	56

1.2.3.2. Система «шесть сигм» и ее использование в клинико-лабораторной практике.....	68
1.3. ПОСТАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ. ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ.....	74
1.3.1. Оценка диагностической значимости показателей лабораторных тестов	75
1.3.2. Дифференциация состояний «норма-патология». Методология установления референтных величин.....	86
2. АККРЕДИТАЦИЯ ОБЛАСТЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	94
2.1. СИСТЕМА АККРЕДИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЕЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ	94
2.1.1. Определение понятий	95
2.1.2. Основные нормативные документы и условия проведения аккредитации	97
2.1.3. Общие требования к органам по аккредитации и сертификации	98
2.1.4. Порядок и условия проведения аккредитации.....	100
2.1.5. Требования к медицинской лаборатории и организации ее деятельности	109
ЛИТЕРАТУРА	115

ВВЕДЕНИЕ

Функционирование системы здравоохранения во многом определяется достижениями в области лабораторной медицины, поскольку предоставляемые деятельностью медицинских лабораторий результаты клинико-лабораторного исследования весьма необходимы для осуществления профилактики, своевременной диагностики, эффективного лечения и прогноза течения заболевания. От достоверности результатов исследования и своевременности выполнения аналитического исследования нередко зависят здоровье и жизнь пациента.

К настоящему времени возможности медицинских (клинико-диагностических) лабораторий существенно изменились под влиянием научно-технического прогресса, способствовавшего существенному расширению спектра исследуемых аналитов благодаря использованию беспрецедентного разнообразия аналитических технологий.

В ведущих странах мира определены строгие требования к технологиям достижения надежных результатов лабораторных исследований, а их соответствующее высокое качество достигается использованием в медицинских лабораториях системы его гарантирования благодаря применению технологий стандартизации. К настоящему времени в области лабораторной медицины действует более 300 международных стандартов, регламентирующих работу клинико-диагностических лабораторий, охватывающих практически все аспекты ее деятельности.

В настоящее время система обеспечения качества клинических лабораторных исследований составляет одно из магистральных направлений деятельности клинической лабораторной службы. Предназначением этой системы является достижение результата, наиболее точно и близко отражающего истинное содержание соответствующего компонента в биологическом материале организма пациента; установление возможного достоверного отклонения от референтных пределов в содержании исследуемого компонента в исследуемом биологическом материале. В роли ключевых звеньев этой системы выступают процедуры, задействованные в цельном лабораторно-диагностическом процессе, а также меры, обеспечивающие предотвращение ошибок в ходе лабораторно-диагностического исследования.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СИСТЕМЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭТАПАХ ЕГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Реализация системы клинико-лабораторного исследования осуществляется, начиная с условий подготовки пациента к его выполнению, а также со взятия, хранения и доставки биологического материала в клинико-диагностическую лабораторию на исследование, с организации структуры и деятельности лаборатории, подготовки кадрового состава. Имеют значение и условия осуществления профессиональной деятельности сотрудников лаборатории (состав и площади помещений, освещение), обеспечение персонала лаборатории правовыми и нормативными документами (ведомственными и учрежденческими); оценка (трактовка) результатов исследования на постаналитическом этапе.

1.1. ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

В понятие преаналитического этапа входит комплекс мероприятий, выполняемых от момента составления заявки на исследование до проведения аналитического измерения. С учетом материальных затрат, а также времени на проведение исследования представляется важным определить целесообразность его выполнения конкретному пациенту.

1.1.1. Предварительная оценка пользы, затрат и риска выполнения пациенту лабораторно-диагностических исследования; основные критерии его оценки

Правильно проведенные диагностические тесты значительно облегчают постановку клинического диагноза лечащим врачом. Тестирование может использоваться как для постановки и подтверждения точного диагноза заболевания, так и для осуществления **скрининга**, т.е. для обнаружения фактора риска развития заболевания и скрытых заболеваний у лиц с асимптоматическим течением. Своевременное выявление фактора риска может помочь осуществить вмешательство на ранних этапах заболевания с целью прерывания его развития, а раннее обнаружение скрытых форм патологии и начало лечения могут снизить тяжесть заболевания и смертность пациентов. Примером этому могут служить успехи, достигнутые в процессе скрининга злокачественных новообразований предстательной железы, молочных желез, шейки матки и толстой кишки.

Использование скрининговых процедур определяется рядом факторов, среди которых характеристики населения, заболевания и диагностического теста, а именно: достаточно высокая распространенность заболевания

(например, в период эпидемии) и (или) смертность, возможность выявления его в период отсутствия клинических симптомов (в предсимптомном периоде), а также применения приемлемых и эффективных схем лечения пациента, получения достоверного результата, влияющего в том числе на сроки начатого лечения, а также возможность постановки подтверждающего теста.

Лабораторные тесты весьма востребованы и для постановки окончательного диагноза, т.е. для установления (либо исключения) наличия заболевания у лиц с определенной симптоматикой. Одни из них информативны на ранних этапах диагностики (от момента начала проявления симптомов (признаков) болезни), другие могут способствовать дифференциальной диагностике разных заболеваний; третьи необходимы для выяснения стадии либо степени выраженности (степени тяжести течения) заболевания. Лабораторные тесты дают возможность объективной оценки ***характера течения заболевания и лечения пациента.***

В случае назначения пациенту лабораторно-диагностических исследований врачи-клиницисты должны оценивать, как возможную пользу, так и потенциальный вред от их применения: показатели диагностических тестов зачастую определяют дальнейшую тактику ведения пациента. Они могут повлечь за собой необходимость выполнения новых диагностических процедур: например, у пациента с положительным результатом теста на скрытую кровь – последующей колоноскопии (что связано с определенным риском и дискомфортом, доставляемым пациенту во время ее проведения). Более того, ложноположительные результаты тестов могут привести к дальнейшему ненужному тестированию. Признание здорового пациента больным на основе ложноположительных результатов диагностических тестов может повлечь психологическую травму либо привести к необоснованному лечению.

С помощью диагностических либо скрининговых тестов возможно распознать заболевания, которые иначе установить невозможно, например, рак предстательной железы в ранней стадии его формирования.

Стоимость диагностического исследования также должна всегда обсуждаться и быть понятной пациенту. Выполнение относительно недорогих в исполнении тестов не всегда может удовлетворить пациента по соотношению «цена-эффективность», если это не приносит достаточно большую пользу для сохранения здоровья.

Таким образом, использование диагностических тестов в ряде случаев требует расширенных консультаций с пациентом, чтобы достичь адекватного понимания соотношения «возможные риски – ожидаемая польза».

Выполнение диагностического тестирования

Исключительно важным в системе обеспечения качества лабораторного анализа является преаналитический этап – как вне-, так внутрिलाбораторный. Факторами, способными повлиять на результат на преаналитическом этапе лабораторного исследования, зависящими от клинического персонала, являются: выбор и назначение клиницистом определенных лабораторных тестов или их комплексов; учет и устранение возможных, влияющих на результат факторов, возникающих вследствие диагностических и лечебных мероприятий; условия взятия у пациента образца биологического материала, правильность маркировки образца, правильность первичной обработки, условия хранения и транспортировки образца в лабораторию.

Заявка врача клинициста на выполнение клинико-лабораторных исследований должна определяться присущим ему представлением о патобиологической значимости отдельных лабораторных тестов в диагностике соматических заболеваний. Так, например, *в случае подозрения на острый инфаркт миокарда* тактика лабораторного исследования должна включать в себя исследование динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно – количественное исследование уровня сердечного тропонина (сТn) I или T высокочувствительными методами. Другие биомаркеры, например, (КК-МВ), менее чувствительны и менее специфичны. Повреждение миокарда определяется как наличие уровня сТn в крови выше 99-го перцентиля верхнего референсного уровня. Повреждение может быть острым, о чем свидетельствует динамический рост и/или снижающийся характер значений сТn выше 99-го перцентиля верхнего референсного уровня или хроническое – при выявлении постоянно повышенных уровней сТn.

При заболеваниях гепато-билиарной системы исходят из выявления:

- *синдрома цитолиза* – увеличение (↑) активности ферментов: АЛТ и АСТ, альдолазы, фруктозомонофосфатаальдолазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ-5), глутаматдегидрогеназы, содержания сывороточного железа, билирубина (общего, конъюгированного), соотношения показателей активности ферментов «АЛТ/ЩФ» и «АЛТ /ГГТП»;

- *синдрома холестаза* – активности ЩФ (↑), ГГТП (↑), глутаматдегидрогеназы (↑); содержания холестерина (↑), меди (↑), билирубина (общего, конъюгированного) – ↑, церулоплазмينا (↑); положительной пробой Вера (ЛП-Х); уменьшением соотношения показателей активности ферментов «АЛТ/ЩФ» (↓), «АЛТ/ГГТП» (↓);

- *воспалительного синдрома* – определение содержания общего белка, альбумина (↓), фибриногена (↑), гаптоглобина (↑), оценки СОЭ, (↑), определения билирубина (общего, конъюгированного) – ↑, соотношения альбумин/ (α1- + α2-глобулины) (↓), альбумин/α2-глобулины (↓), альбумин/(α2- + γ-глобулины) (↓);

- *гепатопривного синдрома* (печеночно-клеточной недостаточности) – констатации изменения в сыворотке крови альбумина (↓), протромбина (↓), холестерина (↓), альфа-холестерола (ХС-ЛПВП) – ↓, свободного холестерина (↑), эфирсвязанного холестерина (↓), билирубина (общего и конъюгированного) (↓), активности холинэстеразы (↓).

Подготовка к тестированию

Решающее значение в правильно проведенном лабораторном тестировании имеет надлежащее использование требуемого для исследования биологического материала: факторы, воздействующие как на пациента, так и на биологический материал, могут искажать результаты выполненного лабораторного исследования.

1.1.2. Подготовка пациента к исследованию

Для выполнения ряда лабораторных тестов необходима специальная подготовка пациента. Так, например, для оптимального измерения содержания глюкозы и триацилглицеринов крови требуется предварительное краткосрочное голодание пациента; при измерении уровня ренина и альдостерона следует строго контролировать позу пациента и прием им солей натрия; перед взятием проб для исследования активности креатинкиназы необходимо избегать большой физической нагрузки, так как высокая активность мышц может приводить к ложноположительным результатам.

Установлено, что положение тела пациента оказывает достаточно выраженное влияние на показатели ряда лабораторных тестов, в том числе на результаты определения концентрации общего белка, альбумина, креатина, холестерина, триацилглицеринов, активность ЩФ, АСТ и АЛТ и других компонентов плазмы. Содержание этих веществ (субстратов и метаболитов) и активность ферментов значительно повышаются в вертикальном положении обследуемого и уменьшаются – в горизонтальном (при пребывании человека в горизонтальном положении объем плазмы оказывается на 10 – 15% больше, чем у пациента, сохраняющего обычный двигательный режим). В связи с этим концентрация веществ в крови человека, лежавшего более часа, оказывается всегда более низкой. Поэтому непосредственно перед взятием крови пациенту необходим отдых в

положении сидя в течение не менее 15 – 30 мин.

Кровь рекомендуется брать утром, в одно и то же время (между 7-ю и 9-ю часами в стационаре, 8-ю и 10-ю часами у амбулаторных пациентов) до физической нагрузки и проведения диагностических процедур. У пациентов, которым предписан строгий постельный режим, взятие крови также осуществляется между 7-ю и 9-ю часами, при этом рука пациента, лежащего в постели, должна находиться в горизонтальном положении.

За сутки до взятия крови прием пищи может быть обычным (следует исключить употребление алкоголя: период воздержания от приема алкоголя должен быть не менее 24 ч до взятия биожидкости). За 8 – 12 часов до взятия крови (а при определении триацилглицеринов – за 10 – 12 часов) следует воздержаться от еды. Практически здоровым лицам и амбулаторным пациентам накануне (после 2-х часов ночи) запрещаются курение, прием пищи и жидкости (разрешается выпить стакан воды – до 5-ти часов утра). За 8 – 12 часов до взятия крови должно быть прекращено выполнение диагностических и лечебных процедур.

Сбор материала

Особое внимание следует уделять учету основных сведений о пациенте, приведенных на этикетке, прикрепленной к таре с биологическим материалом. Идеальным является внедрение системы идентификации пациентов с использованием штрих-кода, что позволяет не только предотвратить ошибки идентификации пациентов и избежать расходов, связанных с устранением последствий таких ошибок, но и предоставляет существенные преимущества: ускорение процесса оформления документации, оптимизация работы и снижение ошибок преаналитического этапа.

Большое значение имеет время, в течение которого был собран материал. Например, об уровне аминогликозидов нельзя судить достоверно, не зная, собирался ли материал перед (точка минимума) или после (точка максимума) приема влияющих на организм препаратов. О точном содержании лекарственных средств в организме нельзя судить, если проба биологической жидкости взята в период распределения лекарства в организме (например, об уровне дигоксина – спустя 6 часов после его приема внутрь). Судить о содержании в биологическом материале веществ, концентрация которых зависит от суточных ритмов (например, кортизола), возможно лишь с учетом времени суток.

При сборе материала следует учитывать и другие условия. Длительное давление наложенного жгута способно привести к гемоконцентрации и увеличению содержания в крови веществ, связанных с белком (например,

кальция). Разрушение клеток в процессе взятия крови приводит к ложно высокому уровню в сыворотке крови веществ, а также активности ферментов, в большом количестве содержащихся в клеточных элементах (например, ЛДГ, калия). Некоторые виды диагностического материала требуют специального обращения с ним, его хранения (например, пробы крови для оценки ее газового состава). Задержка во времени доставки биологического материала в лабораторию может сопровождаться продолжающимся в нем клеточным метаболизмом и способна привести к появлению ложных результатов при выполнении некоторых видов исследований (например, при определении уровня глюкозы в крови).

1.1.3. Характеристика процедуры лабораторного тестирования, критерии его оценки

Точность. Под точностью лабораторного исследования понимают соответствие его результатов истинным величинам. Неточный тест – это тест, показатели которого отклоняются от истинных величин, несмотря на то, что они могут выглядеть реалистично (рис. 1А). В клиническом лабораторном исследовании точность теста приближена к максимальной благодаря градуировке (калибровке) лабораторного оборудования с помощью референтного материала, а также в результате проведения программ по контролю качества.

Достоверность (воспроизводимость: повторное совпадение результатов)

Достоверность результатов раскрывает повторную воспроизводимость показателей лабораторного теста при использовании аликвот пробы одного и того же биологического материала. Недостоверный тест – это тест, дающий широкий разброс результата (рис. 1).

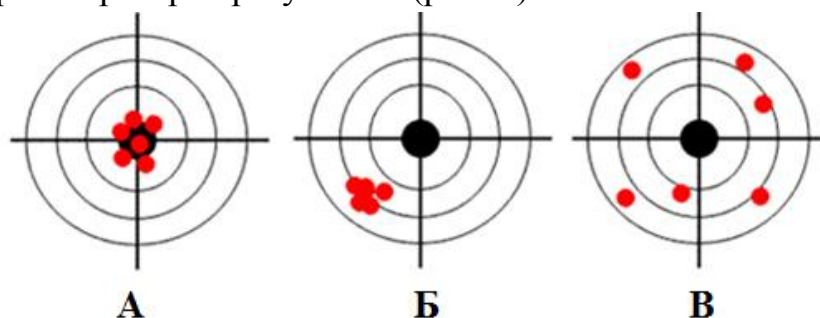


Рисунок 1. Сравнение точности и достоверности диагностических тестов

Пояснение к рисунку. Центр мишени представляет собой истинную величину исследуемого объекта. Рисунок А отражает идеальный тест, являющийся одновременно как точным, так и достоверным. На рисунке Б показан достоверный, но неточный диагностический тест; при повторном

измерении результаты остаются теми же, но при этом сильно отличаются от истинных величин. На рисунке В изображен неточный и недостоверный тест; повторное измерение дает различные результаты, каждый из которых отличен от истинного.

Достоверность результатов диагностических тестов, которая отслеживается в клинической лаборатории благодаря использованию контрольного биологического материала, должна быть достаточной для того, чтобы дифференцировать клинические изменения в состоянии пациента на основании аналитической изменчивости результатов теста. Например, дифференцированный подсчет лейкоцитов «на шаг» не обладает достаточной достоверностью для выявления важных изменений в распределении типов клеток, так как базируется на субъективной оценке небольшой по количеству клеток (составляющей, например, всего лишь 100 клеток) пробы. Повторные подсчеты различными специалистами, проводимые на том же образце, дают сильно различающиеся результаты. Автоматизированный дифференциальный подсчет является более достоверным, так как осуществляется с помощью устройств, использующих для классификации клеток объективные физические характеристики (в образце с гораздо большим содержанием форменных элементов крови – 10 000 клеток).

Характеристика диагностического метода; требования, предъявляемые к постановке

- Диагностический метод должен быть описан в деталях, чтобы постановка теста осуществлялась точно и надежно.
- Постановка теста требует соблюдения точности и аккуратности его выполнения.
- Необходимо учитывать диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность теста при определенном его пороговом значении.
- При трактовке результатов выполнения теста требуется учитывать определенный диапазон нормальных величин.

Диапазон нормальных результатов

Диапазоны показателей нормы являются методо- и лабораторно-специфичными. На практике они часто представляют собой результаты выполнения тестов, полученные у 95% представителей небольшой популяции, которая считается здоровой. Диапазон нормальных величин обычно определяется с помощью двух стандартных отклонений (σ или S) от среднего значения показателей теста (рис. 2).

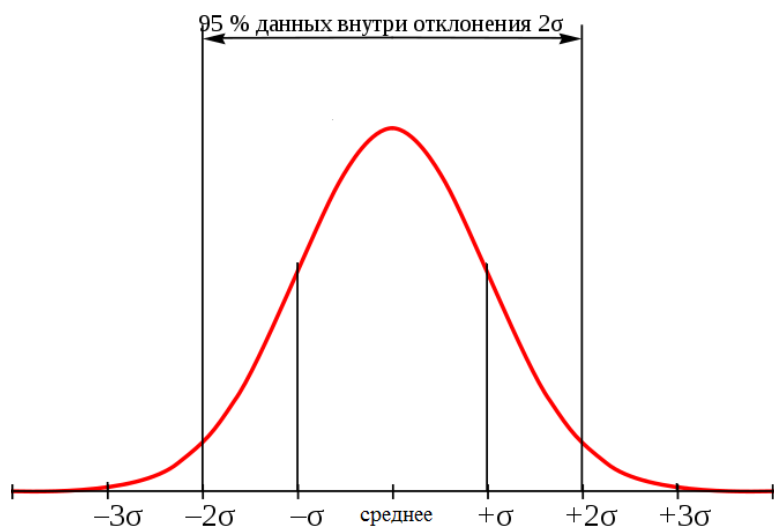


Рисунок 2. Диапазон нормальных величин в малой популяции здоровых добровольцев

Следует отметить, что в иллюстрированном на рисунке 2 примере результаты тестов распределяются нормально, однако действительное распределение многих биологических компонентов не соответствует приведенному на данном рисунке: результаты тестирования 5% здоровых пациентов будут положительными (патологическими).

Таким образом, к интерпретации аномальных результатов следует подходить критично – они могут быть как истинно патологическими, так и ложно патологическими. Врачу также следует иметь в виду, что чем больше диагностических тестов назначается, тем выше вероятность получения ложноположительных (ложно патологических) результатов. Значения, находящиеся внутри диапазона нормальных результатов, напротив, не исключают наличие заболевания, так как диапазон нормы не всегда ограничивает результаты тестов больных людей.

Важно также знать, соответствуют ли данные обследуемого пациента диапазонам нормы, так как некоторые из лабораторных параметров зависят от возраста, пола, массы тела, характера питания, времени суток, физической активности или занимаемой позы. Например, диапазон нормальных величин теста на содержание гемоглобина зависит от возраста и пола.

Помехи: интерферирующие (мешающие определению) факторы

На результаты выполнения диагностических тестов могут оказывать влияние как внешние (прием лекарств), так и внутренние факторы (например, изменение физиологического состояния организма).

Внешние интерферирующие факторы способны проявлять свое действие в условиях *in vivo* и *in vitro*. Так, *in vivo* (т.е. в целостном организме) алкоголь способствует увеличению активности ГГТП, диуретики

искажают результаты определения содержания натрия и калия. Курение сигарет способно индуцировать ферментативную активность печени и таким образом уменьшать уровень субстанций, метаболизирующихся в ней, таких как теофиллин. В условиях *in vitro* цефалоспорины за счет прямой интерференции производят эффект ложного увеличения уровня сывороточного креатинина – при использовании «рутинного» лабораторного метода исследования.

Внутренняя интерференция может быть обусловлена влиянием некоторых «анормальных» биологических состояний на саму процедуру анализа определяемого компонента. Например, у пациента с высоким уровнем липидемии может быть выявлен ложно заниженный уровень натрия, если используемая методика исследования включала этап значительного разведения сыворотки непосредственно перед определением натрия. Учитывая потенциальную возможность интерференции, следует соблюдать осторожность в трактовке неожиданного (необычного) результата исследования, поскольку он может быть вызван разными причинами, включающими в том числе и лабораторные ошибки.

Для суждения о качестве используемого диагностического теста следует прежде всего исходить из представления о его чувствительности и специфичности.

Известно, к тому же, что использование химиотерапевтических препаратов способно существенно изменить метаболические проявления патологического процесса, что способно сказаться на результатах лабораторного исследования как объективного основания к постановке либо уточнению клинического диагноза заболевания.

В зависимости от вида фармакологических средства, дозы и способа его применения медикаменты могут изменить интенсивность развития патологического процесса, оказывать побочное действие на функцию различных органов и систем, вызывать общий токсический эффект при передозировке или вследствие кумулятивного действия препарата.

1.1.4. Взятие материала, его хранение, условия доставки в лабораторию при выполнении лабораторного исследования

На внелабораторном преаналитическом этапе исследования особое внимание уделяется как подготовке пациента к исследованию, так и правилам взятия образцов биологического материала (крови, мочи, цереброспинальной жидкости спермы и др.).

Поскольку наиболее востребованной для клинико-биохимического исследования является кровь пациента, используемая в том числе для

определения в ней содержания различных субстратов, метаболитов, активности ферментов, представляется весьма важным во избежание в последующем появления недостоверных результатов исследования уделять должное внимание взятию, хранению и предварительной обработке именно этой биологической жидкости.

В настоящее время наиболее широко практикуется взятие крови в вакуумные пробирки. Для получения надежных результатов лабораторного исследования следует учитывать множество требований к процедуре взятия венозной крови.

Так, сдавление сосудов (вен) при наложении жгута (манжеты) при взятии крови должно быть минимальным – не превышать 1 мин.

Современная вакуумная технология взятия венозной крови представлена специальными системами, которые состоят из трех элементов: стерильной двусторонней иглы, держателя пробирки, пластиковой пробирки с круглым дном и предохранительными заглушками, предотвращающими обратный ток крови и нарушение стерильности (рис. 3).

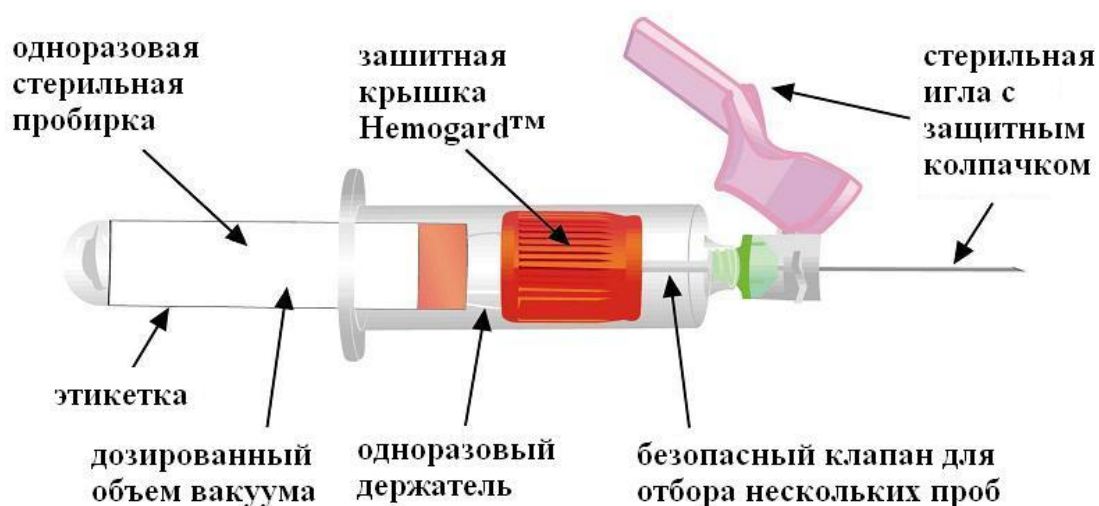


Рисунок 3. Одноразовая безопасная закрытая вакуумная система для взятия крови

Вакуумные системы для взятия крови обеспечивают стандартизованное получение венозной крови в гарантированно стерильных условиях, исключают контакт персонала с кровью, обеспечивают визуальный контроль забираемого объема крови.

По целевому назначению вакуумные пробирки подразделяются на таковые для получения сыворотки, плазмы, цельной крови.

Пробирки для получения сыворотки рассчитаны на различные объемы крови; они либо не содержат добавок, либо заключают внутри себя добавленные ускорители свертывания крови (в виде различных гранул,

стеклянных или силикатных шариков). Для разделения сгустка сыворотки используется также инертный полимерный гель.

Для получения плазмы предназначены аналогичные пробирки, но с добавлением различных антикоагулянтов; в зависимости от того, какие компоненты следует определять, они содержат тот или иной антикоагулянт с включением или без включения разделительных гелей и гранул из полистирола.

Крышки пробирок маркированы, сделаны из пластика или резины разных цветов, что помогает медицинской сестре, берущей кровь на исследование, правильно выбрать пробирки, необходимые для выполнения соответствующего лабораторного анализа (таблица 1).

Таблица 1. Типы пробирок для закрытой однократной вакуумной системы взятия крови

Цветовой код	Химические наполнители; материал	Область Применения	Число Перемешиваний	Рекомендации по центрифугированию	Дополнительные рекомендации
Красный	Без наполнителя либо с активатором свертывания (кремнезем); стекло, пластик	Клиническая химия, серология, иммунология	5-6	1300 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	Рекомендуемое минимальное время свертывания 60 минут
Голубой	Цитрат натрия 3,8% (0,129 г/моль) или 3,2% (0,109 г/моль); стекло, пластик	Коагулология: протромбин, тромбопластин, фибриноген, факторы свёртывания	5-6	2000 – 2500 g, 10 – 15 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	Пробирки должны быть заполнены полностью для выполнения соотношения реагент/кровь, равное 1:9
Черный	Цитрат натрия 3,8% (0,129 моль/л); стекло, пластик	Определение СОЕ по методу Вестергрена	8-10		Пробирки должны быть заполнены полностью для выполнения соотношения реагент/кровь, равное 1:4 и предотвращения сморщивания эритроцитов

Желтый	Активатор свертывания (кремнезём) и разделительный гель; стекло, пластик	Клиническая химия, серология, иммунология	5-6	1300 – 2000 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	Рекомендуемое время свертывания 20 – 30 минут
Оранже- вый	Активатор свертывания (кремнезём) и тромбин 1,4 NIH для ускорения свертывания крови; стекло, пластик	Экспресс-диагностика сыворотки в клинической химии, серологии, иммунологии	5-6	1300 – 1500 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	Рекомендуемое время свертывания 5 минут
Зеленый	Литий гепарин, литий гепарин и разделительный гель; стекло, пластик	Исследование плазмы в клинической химии, иммунологии	8-10	1300 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	-
Светло- зеленый	Натрий гепарин, натрий гепарин и разделительный гель; стекло, пластик	Исследование плазмы в клинической химии, иммунология	8-10	1300 – 2000 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	-
Лиловый	K ₂ ЭДТА или K ₃ ЭДТА, K ₂ ЭДТА или K ₃ ЭДТА и разделительный гель; стекло, пластик	Гематологические исследования цельной крови, RV, HBs- антиген, ВИЧ	8-10	1300 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	-
Серый	Фторид натрия, оксалат натрия, фторид натрия и ЭДТА; стекло, пластик	Исследование глюкозы	6-8	1300 g, 10 мин, при t° воздуха 20 – 25°C	Выдерживание пробы в пробирке с фторидом натрия/оксалатом калия гарантирует стабильный уровень глюкозы до 24 часов при комнатной t°. Перемешивать медленно и аккуратно

Последовательность заполнения пробирок представлена на рисунке 4.



Рисунок 4. Последовательность заполнения пробирок

Наряду с этими системами взятия крови, обеспечивающими высокое качество его выполнения, используются и специальные пробирки для взятия капиллярной крови. Защелкивающаяся крышка специальной конструкции микропробирки легко открывается и сводит до минимума могущий возникнуть аэрозольный эффект. Калиевая соль ЭДТА нанесена на нижнюю часть пробирки в виде очень мелкодисперсного порошка, который мгновенно растворяется при контакте с кровью. Этот эффект достигается благодаря использованию уникальной технологии ультразвукового напыления ЭДТА.

Применение микропробирок предотвращает формирование микросгустков при взятии и хранении крови. Это позволяет избежать основной доли ошибок преаналитического этапа при выполнении клинического анализа крови, стабилизированной ЭДТА на гематологическом анализаторе.

Широкое использование находят и микропробирки конические с интегрированной крышкой типа Эппендорф. Они представляют собой градуированные микроцентрифужные пробирки объемом 0,5 мл и 1,5 мл с защелкивающейся крышкой. Изготовлены из полипропилена высокой чистоты, устойчивы к замораживанию. Крышка пробирки легко открывается и закрывается одной рукой, без угрозы разбрызгивания жидкости и образования аэрозоля. Предназначены для хранения, транспортирования и центрифугирования микропроб биологического материала.

Для выполнения общего анализа крови берется капиллярная кровь (желательно, с использованием специально выпускаемых для осуществления данной процедуры пробирок). Ее получают путем прокола кончика пальца, чаще IV пальца левой руки, предварительно протертого раствором антисептика. У маленьких детей местом прокола кожи служит мякоть большого пальца ноги или пятка. Прокол производят на глубину 2,5 – 3 мм специальной иглой – скарификатором одноразового использования. Первую каплю крови удаляют сухой ватой, последующие используют для исследования.

Для взятия капиллярной крови используются скарификаторы-копья (hemOOO «ГЕМ»), автоматические ланцеты KABE (легкое нажатие при использовании ланцетов гарантирует абсолютно безболезненный прокол), а для отбора полученной цельной крови – полуавтоматические пипетки.

1.1.4. Стандартные операционные процедуры по взятию образцов венозной крови: совместные рекомендации рабочей группы по преаналитическим вопросам Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) и латиноамериканской конфедерации клинической биохимии (COLABIOCLI)

В рекомендациях, составленных рабочей группой по преаналитическим вопросам (WG-PRE) Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) и латиноамериканской рабочей группой по преаналитическим вопросам (WG-PRE-LATAM) Латиноамериканской конфедерации клинической биохимии (COLABIOCLI)), представлены требования к обеспечению безопасности при сборе образцов крови и реализации пациент-ориентированного подхода, а также приведены способы успешного преодоления возможных трудностей при широком внедрении таких технологий на практике.

Принятые и одобренные рекомендации предназначены для применения при использовании закрытых систем для взятия крови и не применяются при взятии крови открытым способом (через иглу), шприцем и катетером.

Указанный документ регламентирует все этапы процедуры взятия венозной крови у стационарных и амбулаторных пациентов. Он предназначен для медицинского персонала, который непосредственно осуществляет взятие крови (здесь и далее – «флеботомист») и является основной целевой аудиторией документа, и применяется исключительно при взятии венозной крови.

Настоящий документ не регламентирует получение согласия пациента, поскольку данный процесс может регулироваться внутренней политикой учреждения, а также не регламентирует порядок проведения анализа, вопросы обращения с образцами и транспортировки образцов крови, взятие крови у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, и у детей.

Этапы выполнения исследования, связанного со взятием крови, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Отбор образцов венозной крови – порядок осуществления этапов стандартной операционной процедуры

Этапы	Код
Идентификация пациента	1С
Опрос пациента	1В
Оснащение процедурного кабинета для взятия крови	2С
Маркировка/ идентификация пробирок	1С
Надевание перчаток	1С
Наложение жгута	1А
Выбор места венепункции	1В
Дезинфекция места прокола	1В
Пункция вены	1А
Взятие крови в первую пробирку	1А
Снятие жгута	1А
Осторожный переворот пробирки один раз (один полный переворот)	1В
Использование дополнительных пробирок согласно порядку наполнения пробирок	1В
Удаление иглы из вены и использование защитного механизма	1А
Утилизация иглы	1А
Наложение повязки на место венепункции	1С
Инструктаж пациента о необходимости осторожно прижимать повязку в течение 5-10 мин. и не сгибать руку	1С
Перемешивание содержимого пробирок (переворот 4 раза)	1В
Снятие перчаток	1А
Перед тем как покинуть процедурный кабинет пациентам рекомендуется отдохнуть в течение 5 мин. и убедиться, что кровотечение прекратилось	1В

Международные рекомендации включают в себя следующие основные разделы:

- I) Предварительные процедуры.
- II) Процедура взятия образца крови.
- III) Последующие процедуры.

Предварительные процедуры

Коммуникация медицинского персонала с пациентом

Коммуникация с пациентом – ключевой момент, позволяющий наладить успешный контакт медицинского персонала с пациентом. В течение всего процесса взятия крови важно относиться к пациенту вежливо и

доброжелательно. Коммуникация может включать следующий алгоритм действий:

1. Представьтесь пациенту. Для налаживания контакта с пациентом можно назвать свое имя, поясните кто Вы и зачем пришли.

2. После точной идентификации пациента расскажите, что именно вы собираетесь делать и что должен при этом делать пациент. Ведите себя уверенно и спокойно. Пациент будет знать, что Вы профессионал и компетентны в исполнении своих обязанностей, и это позволит ему чувствовать себя увереннее.

3. Сообщите пациенту, что Вы пришли взять у него/нее кровь и спросите о его/ее согласии. При отказе пациента взятие крови не проводят.

4. Если пациент спросит, сообщите ему разумно ожидаемую продолжительность процесса взятия крови и время ожидания результатов из лаборатории. Будьте точны в своих пояснениях. Все чаще информация для лаборатории шифруется с помощью штрих-кодов. Следовательно, в некоторых случаях при проведении индивидуальных анализов невозможно назвать разумное время ожидания результатов из лаборатории, поскольку такая информация закодирована. В таких случаях флеботомист должен посоветовать пациенту, куда именно можно обратиться за получением такой информации.

5. Спросите пациента, владеет ли он необходимой информацией о проводимой процедуре и есть ли у него какие-либо вопросы. Будьте внимательны и выслушайте пациента. Часто пациент может сам/сама подсказать, из какой вены лучше взять кровь.

6. Поинтересуйтесь у пациента, не боится ли он/она венепункции. Опыт показывает, что этот простой вопрос может помочь выявить лиц с повышенным риском развития вазовагальных реакций (синкопе). Рекомендуется уточнить у пациента, как он переносил процедуры флеботомии ранее, это позволит оценить риск развития синкопе и любого другого негативного воздействия или нежелательного эффекта венепункции. Если пациент испытывает страх, необходимо внимательно следить за его/ее состоянием во время и после венепункции, чтобы предотвратить получение травм при потере сознания. Если вы видите, что пациент нервничает, можно отвлечь его/ее внимание, попросив, например, посчитать или глубоко вдохнуть. Если пациент сообщает, что боится венепункции или если он/она испугался в процессе взятия крови, его/ее просят прилечь.

Положение пациента

Известно, что переход пациента из положения лежа в положение стоя и наоборот может существенно повлиять на показатели крови, определяемые в

лаборатории. Таким образом, в идеале пациент должен оставаться в одном положении в течение 15 мин до взятия крови. Если пациент лежал, взятие крови осуществляется в положении лежа. Амбулаторные пациенты в идеале находятся в положении сидя в течение 15 мин. до взятия крови. Если изменения положения пациента невозможно избежать, необходимо сделать соответствующую отметку для обеспечения правильной интерпретации результатов анализа. Если перед венепункцией пациент должным образом отдохнул в комнате ожидания в течение 15 мин, короткий путь от комнаты ожидания в процедурный кабинет считается допустимым и его не нужно указывать в документах.

Оснащение процедурного кабинета для взятия венозной крови (2С)

Условия забора крови:

1. Взятие венозной крови должно осуществляться в тихом, спокойном и уединенном месте. Для придания большего комфорта на стенах процедурного кабинета можно разместить картины с успокаивающими пейзажами.

2. В процедурном кабинете должны находиться кресла и/или кушетки для пациентов, а также кресло для флеботомиста. Подлокотники кресел должны регулироваться для обеспечения оптимального положения тела пациента во время процедуры. При отсутствии специального донорского кресла можно использовать кресло с подлокотниками, которые предохранят пациента от падения в случае обморока.

3. Для обеспечения необходимой гигиены рук в кабинете или в близкой доступности от него должна быть оборудована зона санитарной обработки или мытья рук с мылом и/или соответствующими дезинфицирующими средствами и бумажными полотенцами.

4. Для обеспечения конфиденциальности процедурный кабинет не должен совмещаться с приемным покоем/ комнатой ожидания. Конфиденциальность данных пациента соблюдается в течение всей процедуры отбора образцов крови. Условия взятия крови в амбулатории и стационаре могут различаться: клиническое состояние стационарных пациентов может быть совершенно иным, нежели у амбулаторных пациентов. Тем не менее, в любом случае во время отбора образцов крови следует позаботиться о соблюдении конфиденциальности.

5. Оборудование и оснащение должно находиться в процедурном кабинете в достаточном количестве и соответствовать предусмотренному применению в ходе взятия венозной крови.

Оснащение процедурного кабинета может включать:

- передвижной столик
- штативы для пробирок
- перчатки
- систему для взятия крови с защитными колпачками (иглы и держатели или иглы и встроенные держатели)
- пробирки для взятия крови (все виды пробирок разной вместимости с указанием срока годности)
- жгут (предпочтительно одноразовый)
- антисептики для обработки места прокола
- перевязочные материалы
- марлевые салфетки
- контейнер для игл
- мешалка для образцов
- емкость (контейнер) для транспортировки

6. Все необходимые материалы должны быть подготовлены до начала взятия венозной крови и в соответствии с требованиями проведения того или иного анализа. Рабочее пространство должно быть организовано таким образом, чтобы флеботомист мог достать все необходимое оснащение, не покидая своего рабочего места.

7. Оборудование следует поддерживать в исправном и чистом состоянии.

Маркировка и/или идентификация пробирок (1С)

Маркировка или идентификация пробирок должна осуществляться в присутствии пациента. В противном случае существует риск неправильной маркировки и, возможно, – неправильной идентификации пробирок.

В лаборатории основная информация об образце крови и пациенте должна регистрироваться таким образом, чтобы обеспечить отслеживаемость пробирки с кровью и четкую связь информации о конкретном пациенте, взятом у него образце крови, направления на анализ, Ф.И.О. лица, направившего пациента на анализ, и Ф.И.О. флеботомиста.

Идентификационная информация от лица, направившего пациента на анализ, например, лица, имеющего право направлять пациентов на взятие крови включает в себя сведения о:

- Ф.И.О. пациента (полностью)
- дате рождения пациента
- адресе пациента (домашний адрес или отделение больницы для стационарных пациентов)

- уникальном идентификационном номере образца
- дате и времени взятия образца (пробы) крови
- идентификационной информации флеботомиста

Для идентификации пробирки используют не менее двух (полное Ф.И.О. и дата рождения пациента), а желательно – трех отдельных независимых идентификаторов (два плюс один дополнительный идентификатор), например, для идентификации пробирки используют уникальный идентификационный номер образца. Все перечисленные данные не обязательно указывать на этикетке пробирки с кровью. Если такая информация не приведена на этикетке, ее следует указать в «бумажной» документации или ввести в информационную систему лаборатории, которая обеспечивает быстрый доступ к информации.

Надевание перчаток (1С)

Для защиты пациента и медицинского персонала, осуществляющего взятие крови, флеботомист, переходя от одного пациента к другому, должен каждый раз сменять перчатки на новые.

Для минимизации риска передачи инфекции от пациента к пациенту, а также для успокоения пациента относительно соблюдения требования стерильности, перед тем как надеть перчатки необходимо помыть руки.

Согласно руководству CLSI GP41-A7, рекомендуется надевать перчатки после того, как будет наложен жгут. Тем не менее, имеются доказательства того, что при соблюдении указанной рекомендации CLSI продолжительность наложения жгута будет превышать 1 мин. Таким образом, чтобы сократить продолжительность закрытия сосудов, рекомендуется надевать перчатки до наложения жгута.

Наложение жгута (1А)

Стандартный жгут представляет собой стягивающее или сжимающее (эластичное) приспособление, которое может использоваться для сокращения тока венозной крови к конечности (обычно в верхней части руки) в течение ограниченного количества времени. Использование жгута может быть полезным при отсутствии каких-либо других приспособлений для поиска вен, в особенности при венепункции пациентов с тонкими или плохо просматриваемыми венами.

Имеющиеся доказательства показывают, что на многоразовых жгутах могут находиться колонии полирезистентных микроорганизмов, таким образом, жгуты могут оказаться накопителями и источниками распространения различных патогенных микроорганизмов. Многоразовые жгуты также могут быть загрязнены *Staphylococcus aureus* (MRSA),

устойчивыми к метициллину, и, таким образом, представлять огромный риск для пациентов и медицинского персонала.

В целях минимизации риска венозного застоя, в особенности при взятии крови в несколько пробирок, вместо жгутов можно использовать устройства для визуализации вен. Такие устройства особенно удобны в использовании у пациентов с труднодоступными венами.

Выбор места венепункции (1В)

Для выбора места венепункции руку пациента следует опустить вниз.

По возможности в первую очередь используют наиболее наполненные вены в локтевой ямке (например, подкожную латеральную вену руки, локтевую вену, срединную локтевую вену и медианную предплечную вену) (рис.5). Обычно в первую очередь используют кубитальную (локтевую) вену, поскольку она выступает больше остальных, не перекачивается под кожей и находится в одном и том же месте у большинства пациентов.

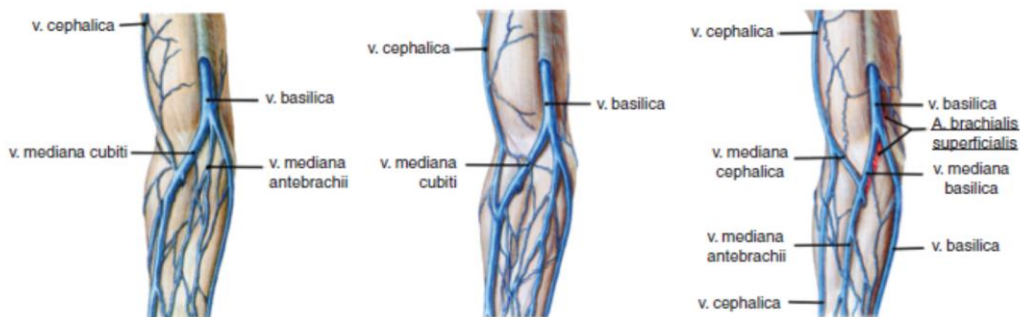


Рисунок 5. Наиболее часто используемые для венепункции вены предплечья

Дорсальные пястные вены могут использоваться в качестве альтернативы только в том случае, если основные вены невозможно найти.

Дезинфекция места прокола (1В)

Место прокола следует обрабатывать 70% этиловым спиртом или любым другим разрешенным к использованию антисептическим средством. Поверхность кожи протирают одним движением и дают высохнуть. Запрещается протирать место прокола одним и тем же тампоном два раза.

Этиловый спирт быстро испаряется и уже через 10 секунд его количество сокращается наполовину от изначального. Несмотря на то, что невысохший спирт в месте прокола может вызвать зуд у некоторых пациентов, он никак не влияет на процедуру взятия крови и качество образца. Опыт показал, что наличие спирта в месте взятия крови (если место венепункции не высохло) не приводит к псевдогемолизу. Более того, при идеальных условиях применение этанола перед взятием крови не влияет на результаты анализа содержания алкоголя в крови. Тем не менее, во

избежание риска получения ложноположительного результата при отборе образцов крови для химико-токсикологического с целью определения содержания этилового спирта следует использовать бесспиртовые антисептики, утвержденные к применению учреждением здравоохранения.

Пункция вены (1А, рис. 6)

1. Во время пункции вены иглу следует держать срезом вверх: это позволит минимизировать боль в месте прокола и снизить риск перфорации задней стенки вены.

2. Не допускать перекатывания вены под кожей пациента.

3. Осторожно вводить иглу вдоль вены под углом около 5 – 30 градусов в зависимости от ее глубины таким образом, чтобы в вену вошло не менее 0,5 см иглы.

4. Крепко удерживать держатель и свою руку напротив руки пациента. В процессе взятия крови следить, чтобы кулак пациента не был сжат.

5. Если вену не удалось обнаружить, следует слегка сдвинуть иглу (переместите иглу назад или вперед).

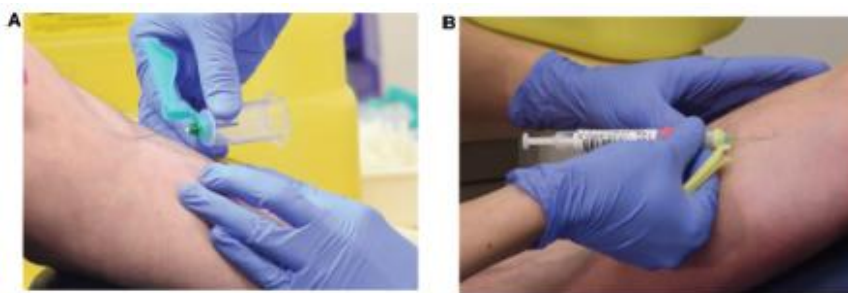


Рисунок 6. Пункция вены

Пояснение к рисунку: А – введение иглы при использовании вакуумных пробирок и В – введение иглы при использовании систем для взятия крови аспирационным методом

6. Персоналу, не обладающему достаточным опытом работы, а также при взятии крови у детей и пациентов с труднодоступными венами целесообразно использовать систему для взятия крови с визуальной камерой. Благодаря таким камерам можно увидеть, когда игла попадает в вену (рис. 7).



Рисунок 7. Система для взятия крови с визуальной камерой (игла-бабочка – слева, игла с визуальной камерой – справа)

Взятие крови в первую пробирку (1А)

Возьмите образец крови путем:

а) введения пробирки в держатель таким образом, чтобы игла пробила крышку и кровь попала внутрь пробирки (вакуумный метод)

или

б) медленно вытягивая поршень (аспирационный метод).

Рекомендуемый порядок наполнения пробирок следующий:

1. Пробирка с культурой крови
2. Пробирка с цитратом
3. Прозрачная пробирка или пробирка с активатором свертывания
4. Пробирка с гепарином
5. Пробирка с EDTA
6. Пробирка с ингибитором гликолиза
7. Другие пробирки

Снятие жгута (1А)

Как только кровь начинает поступать в первую пробирку, жгут снимают. Если с взятием крови возникли сложности, жгут снимают и берут образец крови из другого места.

Жгуты могут вызывать временную закупорку вен и временный венозный застой. Если жгут остается затянутым в течение длительного периода времени (более 1 мин.), состав крови может существенно измениться в результате выхода жидкости и небольших молекул, например, ионов, из сосудов в субэндотелиальное пространство. В ходе такого процесса крупные молекулы (например, липопротеины, белки и вещества, связанные с белками, клетки и факторы свертывания крови) остаются в сосудах и их концентрация постепенно увеличивается. В течение первой минуты использования жгута большинство таких изменений является пренебрежимо небольшим, но в дальнейшем может стать клинически значимым.

Осторожное перемешивание пробирки один раз сразу после взятия крови (1В)

1. Сразу после взятия крови один раз перемешайте содержимое каждой заполненной пробирки. Более позднее перемешивание содержимого пробирок может негативно сказаться на качестве образца.

2. Прежде чем приступить к наполнению другой пробирки осторожно перемешайте содержимое пробирки, перевернув ее один раз. Под одним перевертыванием понимается вертикальный перевертывание пробирки на 180° и возврат в исходное положение (рис. 8).

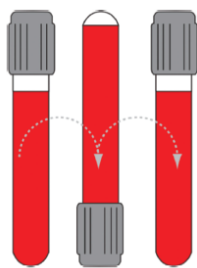


Рисунок 8. Один цикл перемешивания

3. Во время взятия крови иглу и держатель удерживают доминантной рукой, чтобы обеспечить контроль движения иглы. Взятие крови в дополнительные пробирки следует осуществлять той же самой рукой.

4. Резких движений (например, встряхивания) следует избегать во избежание повреждения клеток крови, гемолиза, активации тромбоцитов или свертывания крови.

5. Рекомендуется использовать устройства для автоматического перемешивания, поскольку они позволяют незамедлительно перемешивать пробы без участия флеботомиста.

Тщательное перемешивание пробирки с кровью после проведения процедуры взятия крови представляет собой важный этап, который обеспечивает тщательное смешивание крови и наполнителя (антикоагулянта, активатора свертывания и др.), гомогенность образцов крови, качество и однородность таких образцов.

Если необходимо наполнить несколько пробирок, одновременное перемешивание содержимого первичной пробирки и установка следующей пробирки в держатель практически невозможна, если флеботомист держит держатель одной рукой, а перемешивает пробирку другой. Если флеботомист решает вначале перемешать содержимое одной пробирки (например, 10 раз) и только затем отставить эту пробирку в сторону, взять следующую пробирку и установить ее в держатель; среднее время, необходимое для полного перемешивания и установки следующей пробирки составит не менее 15 сек. Если необходимо наполнить множество пробирок, общее время нахождения иглы в вене пациента может существенно увеличиться.

Во избежание указанной ситуации и для снижения дискомфорта пациента настоятельно рекомендуется при необходимости наполнения множества пробирок перемешивать содержимое каждой пробирки одним полным переворотом и только после того, как все пробирки будут наполнены, вынуть иглу из вены пациента и перемешать все заполненные пробирки, повернув их еще 4 раза.

Удаление иглы из вены и использование защитного механизма (1A)

После извлечения последней пробирки из держателя к месту взятия венозной крови прикладывают марлевую салфетку, не оказывая при этом никакого давления. Осторожно вынимают иглу, стараясь не травмировать пациента, и зажимают место венепункции марлевой салфеткой во избежание кровотечения.

Известны различные устройства для безопасного взятия крови, защитные механизмы которых активируются по-разному (например, защитный механизм активируется, когда игла все еще находится в вене или после того как она будет вынута из вены).

В соответствии с директивой Европейского союза 2010/32 EU, рекомендуется использовать для предотвращения контакта медицинского персонала и пациентов с загрязненной иглой только устройства для безопасного взятия крови. Следует соблюдать рекомендации производителя, рассчитанные на определенный тип используемого устройства.

Утилизация иглы (1A)

После процедуры взятия крови устройство для безопасного взятия крови должно быть незамедлительно утилизировано в специальном контейнере, устойчивом к прокалыванию иглами. Такой контейнер должен находиться на расстоянии вытянутой руки от места взятия крови. Установка контейнера на более далеком расстоянии, так чтобы медицинскому персоналу приходилось отходить от пациента, недопустима.

Наложение повязки на место венепункции (1C)

Удостоверьтесь, что кровотечение прекратилось. Закрепите сухой тампон/ марлевую салфетку пластырем или липкой лентой.

Инструктаж пациента о необходимости осторожно прижимать повязку и не сгибать руку (1C):

1. Сообщите пациенту, что для минимизации риска возникновения гематомы или кровотечения он/она должен осторожно прижимать повязку к месту венепункции и не сгибать руку.

2. Для остановки кровотечения из точки прокола можно поднять руку вверх.

Повязку в месте прокола следует осторожно прижимать вплоть до прекращения кровотечения, которое, как правило, продолжается до 2 мин. при стандартном взятии крови и до 10 мин. у пациентов, принимающих

антикоагуляционные препараты. При проколе кубитальной вены рука пациента должна быть выпрямлена. Хотя в отдельных случаях не было выявлено какого-либо различия возникновения гематом при согнутой или выпрямленной руке, многие исследования показали, что сгибание руки после взятия крови может вызвать гематому. Кроме того, было продемонстрировано, что отсутствие надавливания на место прокола вплоть до окончания кровотечения может увеличить частоту случаев развития гематом и их степень тяжести.

Дополнительный переворот всех пробирок не менее четырех раз (1B)

1. После того как игла будет вынута из вены, а механизм защиты активирован, переверните все пробирки еще не менее 4 раз таким образом, чтобы общее количество переворотов было равно пяти, например, один раз непосредственно после наполнения пробирки, а затем 4 раза после наполнения всех пробирок (после удаления иглы из вены). В идеале общее количество переворотов должно соответствовать инструкции производителей.

2. Если у пациента взята только одна пробирка крови, переверните ее 5 раз непосредственно после отбора крови.

3. После перемешивания все пробирки следует оставить в вертикальном положении вплоть до последующей обработки.

Снятие перчаток (1A)

1. Поскольку использованные перчатки могут быть загрязнены биологическими жидкостями и/или микроорганизмами, рекомендуется надевать новые перчатки после каждого взятия крови.

2. Чтобы снять перчатки рекомендуется придерживаться следующей процедуры: стяните с руки одну перчатку так, чтобы она вывернулась наизнанку, и возьмите ее во вторую руку (рис. 9, слева); снимите вторую перчатку, скатывая ее с руки поверх первой перчатки (рис. 9, справа).

3. Утилизируйте снятые перчатки и обработайте руки.



Рисунок 9. Снятие перчаток

Инструктаж пациента о необходимости отдохнуть в течение 5 мин (1В)

1. Посоветуйте пациенту отдохнуть перед тем как покинуть процедурный кабинет в течение 5 мин. или до полной остановки кровотечения (если оно продолжается более 5 мин.).

2. Проявляйте доброжелательность, и перед тем как пациент покинет процедурный кабинет поинтересуйтесь, как он/она себя чувствует. Это может помочь выявить пациентов, испытывающих головокружение или даже синкопе.

3. Поблагодарите пациента и заверьте его/ее, что он/она получит результаты лабораторного исследования, как только они будут готовы. Если пациент спросит о точном времени получения лабораторных результатов, сообщите пациенту известную Вам информацию или посоветуйте, к кому он может обратиться с таким вопросом.

На преаналитическом этапе осуществляется выполнение мероприятий, сводящихся к составлению заявки лечащим врачом на исследование, выбору тестов, подготовке пациента и биологического материала к проведению аналитического измерения.

Особому вниманию на преаналитическом этапе лабораторных исследований подлежат следующие процедуры:

1. выбор информативных тестов клиницистом,
2. подготовка пациента к исследованию,
3. взятие биологического материала,
4. транспортировка проб,
5. идентификация проб,
6. первичная обработка биологического материала,
7. хранение до начала исследования.

Лабораторная часть преаналитического этапа начинается с момента доставки пробы и заявки в лабораторию.

Контролю качества на данном этапе подлежат:

1. организация приема проб и заявок,
2. идентификация проб (соответствие их направлениям, время поступления в лабораторию, достаточность количества материала для проведения назначенных тестов),
3. центрифугирование и другие манипуляции по подготовке биологического материала к исследованию,
4. условия и сроки хранения проб до проведения анализа,
5. деление проб или формирование вторичных пробирок с повторной маркировкой,

6. распределение проб по рабочим местам.

1.1.6. Правила сбора мочи для лабораторных исследований

Правила сбора утренней порции мочи для лабораторных исследований

Для общеклинического исследования мочи следует использовать «утреннюю» мочу, которая собирается в течение ночи в мочевом пузыре. Для получения достоверных результатов лабораторного исследования следует:

1. Осуществить тщательный туалет половых органов.
2. Собрать среднюю порцию мочи, для чего: начать мочеиспускание в унитаз, через 2 – 3 секунды подставить контейнер для сбора мочи; после наполнения контейнера на $\frac{2}{3}$ – $\frac{3}{4}$ объема продолжить мочеиспускание в унитаз.
3. Закрыть контейнер закручивающейся крышкой, разборчиво надписать свою фамилию и инициалы, дату и время анализа.

Перед сбором мочи на исследование нежелательно принимать лекарственные вещества, витамины; нельзя допускать замораживания мочи при транспортировке и не хранить мочу более 2 часов перед сдачей анализа в лабораторию.

Используемый для сбора утренней порции мочи контейнер представляет собой широкогорлый градуированный полупрозрачный стаканчик емкостью 125 мл с герметично закручивающейся крышкой. Контейнер стерилен и не требует предварительной обработки, он полностью готов к использованию.

Правила сбора суточной мочи для лабораторных исследований

Утром перед сбором мочи необходимо провести туалет наружных половых органов. Первую утреннюю порцию мочи не собирают, но отмечают время мочеиспускания; в дальнейшем собирают всю мочу, выделяемую за 24 часа от отмеченного времени первого мочеиспускания до того же часа через сутки. Для сбора суточной мочи лучше всего использовать специальный градуированный пластиковый контейнер на 2,7 л, имеющий широкую горловину и рельефную ручку (контейнер безопасен и удобен в обращении). По окончании сбора (последнее мочеиспускание производится в то же время, которое отмечено как время первого мочеиспускания, но через сутки) моча сдается в лабораторию либо в полном объеме (в контейнере для суточной мочи), либо в виде порции из суточного объема мочи (для этого весь суточный объем мочи в закрытом контейнере взбалтывается, после чего отливается порция объемом 100 мл в малый контейнер для клинического анализа мочи вместимостью 125 мл).

1.1.7. Правила сбора кала для лабораторных исследований

Собирать кал для исследования следует утром. Если это затруднительно, то можно подготовить пробу заранее, но не более чем за 8 часов перед сдачей кала в лабораторию. В этом случае хранить пробу следует в холодильнике.

Для этого необходимо:

1. Осуществить тщательный туалет наружных половых органов и области заднего прохода.
2. Предварительно помочиться.
3. Произвести дефекацию в сухую, чистую емкость – судно или ночную вазу.
4. Перенести пробу кала объемом 3 – 5 см³ в заранее подготовленный чистый сухой контейнер для хранения и транспортировки.

При этом следует помнить о том, что нельзя:

1. Проводить исследование кала раньше чем через 2 суток после клизмы, рентгенологического исследования желудка и кишечника, колоноскопии.
2. Накануне принимать лекарственные вещества, в том числе: слабительные, активированный уголь, препараты железа, меди, висмута, а также использовать ректальные свечи на жировой основе.
3. Допускать попадания в образец мочи или воды.
4. Проводить исследование кала у женщин во время менструации.

Контейнер для сбора кала представляет собой широкогорлый полупрозрачный стаканчик емкостью 60 мл с герметично закручивающейся крышкой, в которую вмонтирована ложка-шпатель. Он стерилен, не требует предварительной обработки и полностью готов к использованию

1.1.8. Транспортировка образцов. Влияние времени хранения пробы и температуры на результат лабораторного исследования

Полученная кровь должна быть своевременно доставлена в лабораторию. Необходимо не позже 1 часа после взятия крови отобрать из нее сыворотку, согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 ноября 2015 г. № 1123 «Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований».

Доставка биологического материала в лабораторию должна выполняться в максимально короткий временной промежуток. Время доставки биоматериала в лабораторию должно быть четко определено и постоянно контролироваться.

Для транспортировки биологических проб в лабораторию необходимо использовать специально предназначенные и промаркированные для этого термоконтейнеры, – отдельно для проб крови, мочи и другого биологического материала, а также бактериологических исследований.

Термоконтейнеры должны обеспечивать соответствующие температурные режимы в зависимости от вида лабораторных исследований. Основные терморежимы: от +2 до +8°C; от -17 до -23°C; +37°C. Создание терморежима +37°C требует технической поддержки или современных технических решений.

Если для транспортировки биологического материала в термоконтейнере необходимо поддерживать температуру в пределах от +2 до +8°C, то в них должны быть вложены хладагенты в нужном количестве. Термоукладка в термоконтейнере должна меняться в зависимости от температуры внешней среды.

Для поддержания температуры при транспортировке в диапазоне +37°C, термоконтейнеры необходимо оборудовать термоэлементами. В последние годы используются также термоконтейнеры с активной воздушной системой. Температурный режим в термоконтейнерах должен периодически (1 раз в 5 суток) контролироваться ответственным специалистом лаборатории на уровне устанавливаемых в него проб с биологическим материалом, а также должен вестись «Журнал контроля температурного режима термоконтейнеров».

Одноразовые стандартные системы для сбора образцов крови помещают в специальные контейнеры с надписями «Пробы для диагностических исследований» и хранят вертикально в штативе, избегая встряхивания.

При транспортировке пробирки с биологическими образцами должны быть плотно закрыты, прочно установлены, чтобы предотвратить их опрокидывание.

Контейнеры для биологического материала, предназначенные для сбора, хранения и транспортировки образцов биологических материалов, а также иных жидких и твердых материалов с целью дальнейшего лабораторного исследования, изготовлены из полипропилена. Контейнеры выпускаются емкостью 60 мл и 125 мл с градуировкой.

С целью транспортировки и хранения проб используются сумки термостатированные объемом 6, 12, 24 и 48 л (в закрытом виде сумка сохраняет температуру внутреннего объема в течение 6 часов), стерильные пакеты и материалы для забора и транспортировки микробиологических проб.

При транспортировке контейнеры должны быть защищены от воздействия света (особенно яркого солнечного) и установлены вдали от нагревательных элементов (известно, что действие света повышает активность щелочной фосфатазы и снижает уровень билирубина).

Доставленный в лабораторию биологический материал должен быть немедленно передан специалистам лаборатории с указанием времени доставки проб либо в специальном лабораторном журнале, либо в лабораторной (медицинской) информационной системе (ЛИС, МИС).

Пробирки с биологическими образцами для выполнения гематологических, биохимических, коагулологических, гормональных и серологических исследований помещают вертикально в штатив, избегая встряхивания, а затем – в специальный контейнер с надписью «Пробы крови для лабораторных исследований». В термоконтейнере должна поддерживаться температура $+2 - +8^{\circ}\text{C}$.

Пробирки с биологическими образцами для определения АКТГ, ангиотензина I, II, ренина, альдостерона, гомоцистеина, кальцитонина, остеокальцина должны быть помещены в контейнер со льдом (в настоящее время применяются термоэлементы для заморозки, что более удобно по сравнению с использованием льда). Такой специальный контейнер снабжается надписью «Пробы крови для лабораторных исследований» с температурой внутри $+2 - +8^{\circ}\text{C}$.

Транспорт должен обеспечивать стабильную внутреннюю температуру в отсеке для транспортировки. В идеале – наличие кондиционирующей системы, что позволяет избегать внешнего температурного воздействия на термоконтейнер с биологическим материалом.

Пробирки с заведомо инфицированным биологическим материалом помещают в дополнительный вторичный контейнер для предотвращения любого попадания биоматериала во внешнюю среду при каком-либо механическом повреждении, и только затем в контейнер с надписью «Пробы с инфицированным материалом». В термоконтейнере должна поддерживаться температура $+2 - +8^{\circ}\text{C}$.

Ответственность за организацию, соблюдение правил и условий транспортировки биологических образцов в лабораторию целесообразно возлагать на главную медицинскую сестру каждого учреждения здравоохранения.

Период времени от момента получения биологической жидкости до выполнения отдельных преаналитических процедур должен составлять: не более, чем 1 час после взятия крови до момента центрифугирования с целью получения сыворотки крови, 30 – 90 мин после взятия из холодильника крови

до этапа центрифугирования, 5 – 15 мин – период центрифугирования в пробирках с ускорителем свертывания крови.

Для получения плазмы допускается центрифугирование в пробирках с антикоагулянтom немедленно после взятия крови.

Взятие сыворотки из пробирки с гелевым барьером допускается не позднее 48 часов после центрифугирования, а из пробирки с негелевым барьером – не позднее чем через 1 час. Если сыворотка или плазма крови не могут быть использована в течение 5 часов, то биологическую жидкость следует поместить в холодильник на 1 сутки (24 часа).

Обычно сыворотку крови держат в холодильнике при температуре от 0 до +4°C. Допускается ее хранение в течение месяца (и более) при условии замораживания сразу после получения и однократном размораживании непосредственно перед определением. Если же данные об устойчивости определяемых соединений, в частности, о – об изменении активности фермента в сыворотке (плазме) крови при хранении, отсутствуют, рекомендуется проводить биохимический анализ тотчас после ее взятия. Для определения содержания лабильных (нестойких) соединений, активности некоторых ферментов (кислой фосфатазы и др.) необходимо пользоваться свежей или лиофилизированной сывороткой. Сыворотку, хранившуюся при 0 – +4°C, применять с этой целью нельзя.

Рекомендации по условиям хранения и транспортировки биологического материала для выполнения биохимических и иммунологических исследований:

1. Избегать хранения цельной крови. Быстрая транспортировка и короткий срок хранения улучшают достоверность результаты лабораторных исследований.

2. Сохранять образцы биологической жидкости при более низкой температуре: чем ниже температура их хранения, тем лучше сохраняются образцы проб.

3. Хранить аликвоты анализируемых биологических жидкостей в закрытых сосудах (чтобы избежать испарения и контаминации).

4. По возможности шире использовать одноразовые системы для сбора проб.

5. Использовать пробирки с разделительными гелями для более эффективного отделения сыворотки от сгустка.

6. Избегать встряхивания сосуда с пробами, поскольку при этом риск гемолиза увеличивается (использование технологии пневматической доставки пробирок в лабораторию).

7. Всегда хранить сосуды с кровью в вертикальном положении.
8. Избегать воздействия света на пробы биологических жидкостей.
9. С особой осторожностью обращаться с инфицированным биологическим материалом.

1.1.9. Дезинфекция и утилизация изделий медицинского назначения

Для очистки и дезинфекции поверхностей и изделий медицинского назначения используется ряд эффективных препаратов.

Одноразовые вакуумные системы для взятия крови, используемые в учреждениях здравоохранения, после проведения процедур относятся к категории медицинских отходов, потенциально опасных в отношении возникновения и распространения инфекционных заболеваний.

Мероприятия по обеззараживанию и утилизации одноразовых вакуумных систем для взятия крови (и игл для инъекций) должны проводиться по вирулицидному режиму, в соответствии с действующими нормативными правовыми актами.

Утилизация медицинских отходов осуществляется в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами», утвержденными Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 07.02.2018 № 14.

Для безопасного и удобного хранения, транспортирования и последующего обеззараживания использованных игл и держателей рекомендуется применять устойчивые к прокалыванию, водостойкие безопасные контейнеры, разрешенные к применению для этих целей.

После взятия пробы иглу, не вынимая из держателя и не надевая на нее защитный колпачок, которым она была закрыта до начала процедуры, следует сбросить в контейнер для использованных острых предметов. Контейнер рекомендуется заполнять на три четверти объема. Затем его закрывают крышкой и маркируют. Контейнер с отходами обеззараживают и удаляют в места временного хранения отходов для последующего вывоза и утилизации.

При использовании многоразовых держателей они отсоединяются от иглы с помощью иглосъемника либо путем фиксации иглы в специальном отверстии крышки контейнера. В этом случае игла снимается с держателя, оставаясь в контейнере. В целях безопасности запрещается снимать иглу с держателя руками. Контейнеры с иглами утилизируются, а держатели подвергаются обеззараживанию химическим методом согласно требованиям действующих нормативных правовых актов.

1.1.10. Лабораторная часть преаналитического этапа

Пробоподготовка начинается с момента доставки в лабораторию образца биологического материала вместе с заявкой на его исследование и включает в себя: организацию приема и регистрацию проб и заявок на выполнение исследований, отбраковку проб, не пригодных для анализа, и их хранение до выполнения лабораторных исследований, распределение проб по видам лабораторного анализа, заполнение рабочих штативов и картирование (т.е. расположение образцов на микропланшете в случае выполнения исследования методом иммуноферментного анализа).

Критериями отказа в приеме материала на исследование может быть расхождение между данными заявки и маркировки пробы, отсутствие маркировки, отсутствие возможности прочесть заявку и/или этикетку и другие объективные причины. В случае отказа в исследовании об этом сообщается лечащему врачу, назначившего исследование.

Пробоподготовка является первым этапом, который осуществляется непосредственно в лаборатории. Как показывает опыт работы, основной ошибкой при его осуществлении является использование показателя скорости вращения ротора центрифуги вместо относительной центрифужной силы, зависящей от радиуса ротора используемой центрифуги.

Другим источником ошибок на этапе пробоподготовки является «аликвотирование проб» – разлив биологической жидкости из первичной пробирки в одну или несколько вторичных. Полная стандартизация этого этапа возможна только при наличии в лаборатории анализаторов, работающих с первичными пробирками.

Критерии выбраковки поступившего на исследования клинического материала должны быть определены заранее и зафиксированы в документах. Низкое качество образцов характеризуется такими критериями, как превышение срока доставки, наличие сгустков в плазме или сыворотке крови, гемолиз, желтушность сыворотки, высокое содержание липидов, мутность пробы.

Присутствующие в образцах биологической жидкости частицы фибрина, микросгустков, их бактериальная контаминация, проявления гемолиза, хилезный характер проб могут давать ложноположительные результаты. Образцы могут храниться при +2 – +8°C в течение времени, указанного в инструкции по выполнению метода исследования. Чем больше срок хранения образца, тем ниже должна быть температура хранения. При хранении образцов при -70°C, чтобы избежать вымораживания образцов,

рекомендуется использовать специальные криопробирки. Следует избегать многократного замораживания и оттаивания проб.

Очень частым источником ошибки является недостаточное перемешивание глубокозамороженных проб после их оттаивания. После оттаивания пробирку с пробой следует перемешать несколько раз (можно перемешивать с помощью вортекса), избегая при этом образования пены.

Хранить пробы после проведения анализа нужно таким образом, чтобы в случае необходимости можно было подтвердить ранее полученные результаты и, если необходимо, – проверить идентичность проб либо провести дополнительные тесты по медицинским или правовым показаниям.

Мутность пробы всегда должна быть оценена, документирована и отмечена в бланке лабораторного анализа. Гомогенная мутность может указывать на гипертриацилглицеринемию, обуславливающую повышенное содержание ЛПОНП. Отчетливый сливкообразный слой, плавающий над прозрачным слоем биологической жидкости после центрифугирования и хранения свыше 12 часов в холодильнике, указывает на наличие хиломикронов.

Биологический материал сохраняют до окончания выполнения всех анализов, что позволяет в случае необходимости повторить определение.

1.2. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнение аналитического этапа исследования подвержено влиянию ряда внешних и внутренних факторов, среди которых: выбор лабораторного метода анализа, точность реализации всех особенностей аналитической процедуры, качество используемых реагентов и их наборов (степень чистоты, характер примесей, биологическая специфичность и т. п.); характеристики и свойства используемых стандартных образцов (калибраторов), контроль процедуры дозирования, характер проведения реакции (т.е. перемешивания, термостатирования, соблюдения необходимого времени реакции, измерения и др.), расчет результатов.

1.2.1. Референтный (контрольный) биологический материал, его виды и требования к использованию

Международной федерацией клинической химии выделено 4 основные группы аналитических методов.

Дефинитивные (или окончательные) – методы, признанные не имеющими источников ошибок (примером одного из них является определение кальция масс-спектрометрией с изотопным разведением). Они, как правило, дорогостоящие, вследствие чего возникает потребность в

других, более доступных в клинико-лабораторной практике способах анализа.

Референтные методы I уровня – методы, правильность которых оценивается наравне с окончательными (дефинитивными). Выполняемые с помощью доступного оборудования, они позволяют получать результаты, статистически не отличимые от устанавливаемых с использованием дефинитивных методов. Примером референтных методов I уровня является определение атомно-абсорбционной фотометрией Ca, Na, K, Mg и других элементов.

Референтные методы II уровня – методы, имеющие такую же аналитическую ошибку, как и референтные методы I уровня, но за счет тщательного выполнения всех этапов исследования. К ним относится ряд ферментативных методов, в частности гексокиназный метод определения глюкозы.

Рутинные методы – методы с известным отклонением (правильность которых установлена) и методы с неизвестным отклонением (правильность которых не определена).

Первую подгруппу рутинных методов составляют способы исследования, рекомендованные ассоциациями специалистов, а также официально утвержденные, применяемые в повседневной практике лабораторных работ.

В подгруппу рутинных методов с неизвестным отклонением включены те из способов определения, аналитические свойства которых ранее не изучались.

Аналитическая пригодность используемого метода определяется такими критериями, как *специфичность, точность, сходимость, воспроизводимость, правильность, избирательность и чувствительность*.

Специфичность метода – его способность выявлять именно тот компонент, для определения которого данный способ исследования предназначен. Иначе – это свойство метода качественно и количественно обнаруживать одно и то же вещество. Данный критерий отражает степень влияния на полученный результат веществ, отличающихся от анализируемого соединения по химической структуре. Чем ниже степень его влияния, тем выше специфичность метода.

Точность – качество измерений, отражающее близость полученных результатов оценки содержания анализируемого вещества в биологическом материале его истинному значению. Критерий точности характеризуется воспроизводимостью результатов при повторном анализировании отдельных проб.

Неточность – один из показателей качества исследований, находимый путем анализирования на повторяемость достаточно большого количества лабораторных проб. Точность метода должна быть достаточно высокой для того, чтобы отличить специфические, вызванные заболеваниями, изменения теста от случайных аналитических. Так, например, выполняемый вручную дифференцированный подсчет клеток недостаточно точен и в силу этого не позволяет выявлять такие сдвиги в распределении морфологических элементов крови, которые имеют существенное значение для постановки диагноза. Причины этого кроются в субъективной оценке сравнительно небольшого количества (всего лишь 100) клеток. К тому же, выполнение анализа одной и той же пробы крови специалистами разной квалификации может приводить к значительно отличающимся между собой результатам. Автоматизированный же дифференцированный подсчет клеток крови гораздо более точен, потому что он объективен, выполняется при помощи автоматических анализаторов с использованием объективных физических критериев, характеризующих типы клеток, и позволяет получить результат на основании анализа значительно большего количества клеток (10 000).

Сходимость (или воспроизводимость в серии) дает представление о близости друг к другу результатов исследований, выполняемых в одинаковых условиях (в серии). Сходимость и воспроизводимость измерений зависят от величины и количества случайных погрешностей.

Воспроизводимость измерений – качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов исследований, выполняемых в различных условиях (в различное время, в различных местах, разными методами). Различают воспроизводимость: в серии (сходимость, внутрисерийная воспроизводимость), во времени (изо дня в день) и межсерийную, межлабораторную воспроизводимость.

В более широком смысле слова воспроизводимость – это критерий, отражающий степень разброса данных.

Правильность – качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей в результатах лабораторного анализа: оценивается соответствием определяемого результата истинному его значению: чем оно больше, тем ближе к нулю систематические погрешности.

Неправильность теста – то, что отличает характеризующий его показатель от истинного значения.

Чувствительность (аналитическая) – способность метода выявлять наименьшее количество анализируемого вещества, которое еще

можно определить, т.е. отличить от нуля. Оценивается величиной отношения показателей абсорбции к величине измеренной концентрации вещества: DA/DC , где DA и DC – показатели абсорбции (A) и концентрации (C) вещества (D) в анализируемых пробах. Чем больше величина этого отношения, тем выше чувствительность метода.

Предел чувствительности аналитического метода – концентрация исследуемого вещества, соответствующая наименьшему результату измерения, еще отличимому от показателей холостой пробы. Характеризуя этот критерий, указывают объемы взятого на исследование биологического материала и анализируемой пробы, тип измерительного устройства, а также диапазон линейной зависимости калибровочной кривой. Способ определения предела чувствительности можно использовать при условии, если вытекающая из закона Бугера-Ламберта-Бера зависимость сохраняется при низких концентрациях определяемого вещества.

Помимо приведенных критериев для оценки надежности метода иногда используется понятие избирательности. Она является полной, если каждый из определяемых компонентов измеряется по своему собственному содержанию, зависящему лишь от концентрации одного этого компонента в исследуемой биологической жидкости. При использовании радиоиммунного анализа избирательность метода во многом зависит от качества отделения определяемого вещества от примесей, способных давать перекрестные реакции, а также специфичности антисыворотки и прочих факторов.

Несмотря на наличие множества критериев, характеризующих *контроль качества*, в повседневной практике под ним понимают *оценку правильности и воспроизводимости* выполнения исследований.

1.2.2. Контроль качества лабораторных исследований, методологические принципы исследования

Качество выполнения лабораторных исследований во многом определяется особенностями метода анализа, тщательностью его выполнения, квалификацией персонала, техническим совершенством используемой аппаратуры, чистотой реактивов, точностью мерной посуды и многими другими факторами.

Немаловажное значение имеет и осуществляемая персоналом лаборатории *методология управления качеством лабораторного исследования*.

Контроль качества (КК) представляет собой систему мер по контролю за качеством выполнения лабораторного анализа на всех этапах его осуществления – от подготовки пациентов к процедуре взятия крови до

использования врачом-клиницистом полученных результатов. Он способствует выявлению систематических и случайных погрешностей в исследовании. Принято различать *внутрилабораторный* (внутренний) и *межлабораторный* (внешний) контроль качества. Для его осуществления используют контрольный материал, подвергаемый исследованию в соответствии с той же процедурой анализа, что и опытная проба с неизвестным содержанием вещества.

1.2.2.1. Референтный (контрольный) биологический материал, его виды и требования к использованию

Коммерческие контрольные материалы выпускаются в лиофилизированном или жидком виде.

Ллиофилизированный материал перед использованием необходимо растворить добавлением небольшого количества воды или специального растворителя. Выполнение этой процедуры может служить источником ошибок, вызванных рядом причин: потерей лиофилизата при вскрытии, неправильной дозировкой растворителя, использованием малокачественной воды. Жидкие контрольные сыворотки лишены недостатков, свойственных сухим, и представляют собой наиболее удобный материал для использования. Вместе с тем, следует иметь в виду, что они, как правило, имеют меньший срок годности и стабильности.

В зависимости от вида лабораторного исследования используют контрольные материалы, имеющие матрицу, соответствующую моче, цереброспинальной жидкости, плазме, сыворотке крови.

Контрольные материалы могут быть аттестованные (с исследованным содержанием вещества) и неаттестованные (с неустановленным уровнем анализируемого компонента).

Используется несколько способов для установления нормальных и других значений содержания определяемого вещества в биологическом материале. Основным из них является способ исследования сыворотки в референтных лабораториях. К референтным материалам прилагается паспорт с перечнем значений концентраций для каждого вещества, методов, наборов реактивов и приборов.

Контрольные сыворотки (Control Sera) должны быть гомогенны, хорошо растворимы, высоко стабильны, произведены на основе человеческого матрикса или матрикса, близкого к человеческому, доступны в большом количестве для использования в лечебно-профилактических учреждениях.

В настоящее время в повседневной работе лабораторий стало правилом

применение референтного материала. Согласно определению Европейского комитета по референтным измерениям, под референтным материалом следует понимать *«материал или вещество, концентрация определяемого ингредиента в котором достаточно хорошо установлена, – с тем чтобы его можно было использовать для калибровки измерительных систем и оценки процедур измерения»*. Помимо контрольного, он включает и калибровочный материал (калибраторы), т.е. материал, применяемый для калибровки приборов.

С помощью калибраторов становится возможным количественно идентифицировать анализируемый компонент биологического материала.

Контрольным материалом для контроля качества результатов биохимических, иммунологических, гормональных исследований являются контрольные сыворотки, которые выпускаются на основе человеческой сыворотки. Контрольные сыворотки, как правило, содержат определяемые компоненты в 2-х или 3-х концентрациях (может быть и один уровень контрольного материала). В отличие от контрольного материала калибраторы имеют одну указанную концентрацию компонента и применяются для конкретного вида аппаратуры. Калибраторы имеют определённую концентрацию, но могут быть многоточечными (6 флаконов точной, но разной концентрации).

Различают контрольные сыворотки: с известным и неизвестным содержанием; приготовленные в лаборатории и коммерческие; лиофилизированные и жидкие; однокомпонентные и многокомпонентные.

Коммерческие контрольные сыворотки стабильны при соблюдении условий хранения до 4 лет. Для каждого контрольного материала есть инструкция, где указан срок годности и стабильности. Использование жидких контрольных сывороток уменьшает вероятность ошибок разведения. Применение лиофилизированных контрольных сывороток требует соблюдения определенных правил, которые включают:

- аккуратное вскрытие флакона – так, чтобы все содержимое его было сохранено и растворено;
- добавление во флакон обозначенного на флаконе и точно отмеренного количества бидистиллированной воды;
- строгое соблюдение времени растворения, срока и температура хранения контрольной сыворотки, которые зависят от контролируемого компонента.

Жидкие контрольные сыворотки перед использованием должны находиться при комнатной температуре не менее 30 мин, однако точное минимальное время выдерживания проб может быть и другим (необходимо

точно следовать инструкции, прилагаемой к контрольной сыворотке).

Контрольным материалом для контроля качества выполнения *гематологических исследований* являются:

- гемолизаты (коммерческие и приготовленные в лаборатории);
- суспензии для контроля качества подсчета клеток крови: с искусственными частицами или фиксированными клетками (человеческими, животного происхождения);
- консервированная и стабилизированная цельная кровь;
- мазки крови для контроля подсчета лейкоцитарной формулы;
- стандартный раствор гемиглобинцианида.

Контрольный материал, применяемый в лабораторной гематологии, имеет ограниченную стабильность: срок хранения консервированной крови 6 месяцев, стабилизированной – от 6 месяцев до 1 года. Различные суспензии для подсчета клеток крови хранятся от 1 до 6 месяцев. Дольше всего сохраняются гемолизаты (2 года) и стандартный раствор гемиглобинцианида (до 4 лет). При использовании контрольных материалов следует обратить особое внимание на условия его хранения и подготовку к исследованию – важно добиться гомогенности суспензии, не повреждая клеток крови.

Контрольным материалом для *коагулологических исследований* являются:

- стандартная человеческая лиофилизированная плазма для калибровки;
- контрольная плазма с точным содержанием факторов свертывания;
- контрольная плазма с дефицитом определенных факторов свертывания;
- контрольная плазма для контроля свертывающей системы при приеме антикоагулянтов.

Для контроля качества исследования *мочи* используются:

- водные растворы с известным содержанием веществ (глюкозы, мочевины, альбумина);
- контрольные растворы цельной мочи (коммерческие – лиофилизированные и приготовленные в лаборатории);
- искусственные растворы мочи с различными добавками контролируемых компонентов;
- растворы мочи для контроля исследования токсичных веществ и металлов;
- контрольные препараты для контроля качества микроскопии осадка мочи.

Для контроля качества *микробиологических* исследований предназначены лиофилизированные контрольные образцы, содержащие штаммы разного вида микроорганизмов.

1.2.2.2. Внутрिलाбораторный контроль качества

Внутрिलाбораторный контроль качества – система мер, обеспечивающая получение лабораторией надежных и достоверных результатов исследований.

Под внутренним (внутрिलाбораторным) контролем качества понимают проверку результатов измерений каждого лабораторного показателя (аналита) в каждой аналитической серии. Внутрिलाбораторный контроль качества должен выполняться во всех клинико-диагностических лабораториях ежедневно по всем видам исследований.

Технологии осуществления и статистические критерии внутрिलाбораторного (внутреннего) контроля качества

Технология выполнения *внутреннего контроля качества* достаточно проста и включает:

- Оценку внутрисерийной воспроизводимости (сходимости), которая выполняется в 10 параллельных измерениях одномоментно с использованием пробы пациента или контрольного материала со значением показателя в нормальном диапазоне.

- Оценку систематической погрешности и общей воспроизводимости методики, которая проводится после получения удовлетворительных результатов на сходимость. Продолжают исследовать тот же материал в течение 20 дней (минимум – 10 дней), выполняя по одному измерению в день в каждой аналитической серии.

После получения результатов исследования вычисляют среднюю величину ($\bar{X}$). Значительно отличающиеся результаты определения исключают. Полученные усредненные значения используют для нахождения среднего арифметического $\bar{X}$ по формуле:

$$\bar{X}_{cp} = \frac{\sum x}{n}$$

В качестве показателя разброса результатов относительно средней ($\bar{X}_{cp}$) принято использовать величину стандартного отклонения S , или среднего квадратического отклонения, определяемую по формуле:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X}_{cp})^2}{n-1}}$$

Для оценки внутреннего контроля качества используются контрольные карты.

Идея о целесообразности осуществления статистического контроля качества любого процесса принадлежит Шухарту, который в 1931 году предложил метод контрольных карт для управления статистическими процессами в промышленности, после чего уже в 1950 году Леви и

Дженнигс (*Levey and Jennings*) внедрили контроль статистических процессов в медицинские лаборатории.

Проведение внутрилабораторного контроля с помощью контрольных карт

Контрольная карта Шухарта (*Леви и Дженнигс*) строится для каждого параметра клинического лабораторного исследования и для разных концентраций одного и того же компонента. Для построения контрольной карты многократно, в течение 10 – 20 дней, исследуется контрольный материал (например, контрольная сыворотка, гемолизат и т. д.). Из полученных результатов рассчитываются: средняя арифметическая величина X_{cp} , среднеквадратическое отклонение S и доверительная ($X_{cp} \pm 2S$) и предупредительная ($X_{cp} \pm 3S$) области.

Контрольная карта строится путем откладывания на оси абсцисс дат выполнения контрольных анализов, а на оси ординат – полученных при этом результатов. Параллельно оси абсцисс проводят линии, соответствующие среднему содержанию определяемого компонента и значениям S ($\pm 1S$, $\pm 2S$) – среднеквадратического отклонения (рис. 10).

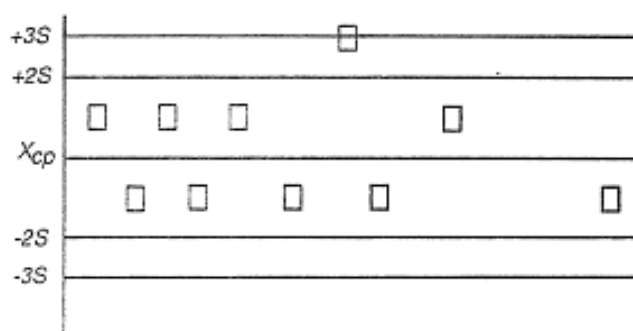


Рисунок 10. Образец построения контрольной карты

Результаты анализов контрольной сыворотки наносят на карту в виде точек, обозначаемых символом «X». В зоне графика, отведенной горизонталями, соответствующей $\pm 2S$ (доверительная вероятность 95%), должно расположиться не менее 95% всех полученных при исследовании контрольной сыворотки результатов. Сигналом для принятия мер служит выход точки на карте за эти пределы. В таких случаях сотрудники лабораторий, прежде чем начать повседневные анализы проб, обязаны найти причины данного отклонения.

На картах желательно также отмечать использование вновь приготовленных реактивов, изменение типов пипеток, шприцев, приводить сведения о смене лаборантов, приборов и т.д.

Оценка результатов исследования контрольного материала

С помощью контрольной карты проводится контроль правильности и

воспроизводимости результатов лабораторного анализа. При оценке контрольной карты следует учитывать, что внутри доверительной области ($X_{cp} \pm 2S$) должны располагаться 95,5% всех результатов, т.е. только 1 результат из 20 может выходить за пределы $\pm 2S$; внутри предупредительной области ($X_{cp} \pm 3S$) – 99,7%, т.е. выходить за указанные пределы может 3 результата из 1000 или 1 из 333. Результаты исследования контрольного материала должны равномерно располагаться по обе стороны от средней линии, должна отсутствовать постоянная тенденция к повышению или понижению результатов.

Контрольные карты на каждый исследуемый в КДЛ параметр должны ежедневно оцениваться по предупредительным и контрольным критериям, либо по правилам (критериям) Вэстгарда (раздел 1.2.3.). Такая оценка контрольных карт позволит обнаружить и устранить ошибки в работе КДЛ.

При наличии контрольных критериев результаты исследования ставятся под сомнение (анализ вышел из-под контроля) и они не должны выдаваться в клинические отделения до устранения причин. В таких случаях необходимо проверить все этапы производства анализов (чистоту реактивов, качество стандарта, контрольную сыворотку, качество мытья посуды, работу приборов и т.д.). После выявления причин и устранения их все исследования выполняются заново и при удовлетворительном контроле правильности его получения результаты представляют в отделения.

В настоящее время весьма широко используются компьютерные программы для автоматизированного проведения внутреннего контроля качества, установленные как в самих автоматических анализаторах, так и в персональных компьютерах или автоматизированных компьютерных сетях.

Принцип компьютерных программ внутреннего контроля качества основан на автоматической оценке результата исследования контрольного материала с помощью построения контрольных карт Levey-Jennings и алгоритма применения контрольных правил Westgard. Кроме того, в программах используются дополнительные методы контроля: параллельных проб и расчета средней из нормальных величин.

Пользователю компьютерной программы необходимо ввести перечень контролируемых компонентов, а затем ежедневно вводить результаты исследования контрольного материала (в автоматических анализаторах эта функция выполняется автоматически). Результат оценки исследования контрольного материала пользователь может увидеть либо на экране компьютера, либо распечатать его в виде карты или таблицы.

Компьютерные программы позволяют значительно облегчить трудоемкий процесс проведения внутреннего контроля качества в

лабораториях разного профиля: гематологических, биохимических, иммунологических и др. С помощью компьютерных программ проводится контроль правильности и воспроизводимости исследований, устанавливается наличие случайной или систематической ошибки, оценивается ее величина и решается основной вопрос о достоверности получаемых результатов.

1.2.3. Управление качеством лабораторно-диагностического исследования

К настоящему времени около 70% клинических и диагностических решений основывается на результатах лабораторных исследований, в связи с чем уделяется большое внимание оценке их надежности. На качество лабораторных исследований влияет множество факторов, которые способны привести к искажению результатов, а в последующем и к ошибкам в диагностике, неправильной тактике лечения.

Аналитический этап исследования полностью контролируется лабораторией, в то время как преаналитический и постаналитический этапы включают сферы действия других ответственных сторон, таких как врачи, медсестры, пациенты и прочие лица.

Нередко специалисты медицинских лабораторий полагают, что для гарантии качества тестирования достаточно всего лишь точно выполнять инструкции фирм – производителей. Однако опыт работы показывает, что это не всегда так.

Для получения достоверных результатов оценки качества лабораторного исследования требуется поддерживать и выполнять установленные требования к аналитическому качеству.

К настоящему времени одной из самых популярных концепций управления качеством является «Шесть сигм».

Использование этой концепции базируется на предварительно проведенном этапе статистической обработки данных.

Основные статистические параметры

Известно, что результатом проведения количественного контроля качества лабораторного тестирования являются прежде всего цифровые данные, которыми следует умело оперировать.

- **Расчет среднего арифметического значения**

Среднее значение оценивает реальное содержание исследуемого аналита, его величина связана с точностью или с систематической ошибкой

Для расчета среднего арифметического необходимо просуммировать все данные и полученную сумму разделить на количество обрабатываемых результатов.

$$X = \frac{X1 + X2 + X3 + \dots Xn}{n}$$

Пример: Получено 20 значений концентрации глюкозы:

- 1) 6,04 ммоль/л
- 2) 6,32 ммоль/л
- 3) 6,42 ммоль/л
- 4) 6,2 ммоль/л
- 5) 6,23 ммоль/л
- 6) 6,26 ммоль/л
- 7) 6,18 ммоль/л
- 8) 6,28 ммоль/л
- 9) 6,32 ммоль/л
- 10) 6,43 ммоль/л
- 11) 6,26 ммоль/л
- 12) 6,32 ммоль/л
- 13) 6,46 ммоль/л
- 14) 6,38 ммоль/л
- 15) 6,28 ммоль/л
- 16) 6,15 ммоль/л
- 17) 6,27 ммоль/л
- 18) 6,1 ммоль/л
- 19) 6,19 ммоль/л
- 20) 6,26 ммоль/л

На первом этапе статистического исследования необходимо суммировать все данные, а затем разделить на количество измерений.

Применительно к полученным данным производим следующий расчет:

$$X_{\text{ср}} = \frac{X1 + X2 + X3 + \dots Xn}{n} = \frac{6,04 + 6,32 + 6,42 + \dots + 6,26}{20} = \frac{119,31}{20} = 5,97$$

В приведенном примере среднее значение концентрации глюкозы составляет 5,97 ммоль/л

- Расчет среднеквадратического отклонения (SD или S)

Это статистическая характеристика, позволяющая определить ширину распределения (разброс) измеренных показателей относительно ожидаемого среднего значения.

В то время как среднее значение является индикатором реального содержания исследуемого анализа, стандартное отклонение – мерой ширины распределения.

При низком значении среднеквадратического отклонения воспроизводимость показателей теста высокая, при высоком – низкая.

Для расчета среднеквадратического отклонения необходимо:

- 1) рассчитать среднее значение (что было уже предварительно сделано)
- 2) определить разницу между средним значением и каждым контрольным результатом, возведенным в квадрат, суммируя эти квадраты. (От каждого из всех 20 полученных значений следует вычесть показатель среднего значения, полученный результат («дельта», Δ) возвести в квадрат и суммировать эти «квадраты»)
- 3) разделить полученную сумму на $n-1$, после чего, из полученного значения извлечь квадратный корень.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (Xi - X_{cp})^2}{n-1}}$$

Производим расчет применительно к ранее полученным данным содержания глюкозы, учитывая, что среднее значение ее концентрации в крови – 5,97.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (Xi - X_{cp})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{(6,04-5,97)^2 + (6,32-5,97)^2 + (6,42-5,97)^2 + \dots + (6,26-5,97)^2}{20-1}} = 0,096$$

Решая представленное уравнение находим, что среднеквадратическое отклонение для глюкозы составляет 0,096 ммоль/л.

Полученный статистический параметр (в виде S) уже можно сравнивать с величиной среднеквадратического отклонения представленных в инструкции от производителя.

При этом, если окажется, что приведенные в инструкции показатели внутрисерийной и межсерийной воспроизводимости будут выше относительно полученных данных подсчета, то можно сказать, что «работа» аналитической системы соответствует спецификации производителя. В противном случае – не соответствует.

- Расчет коэффициента вариации (CV)

Коэффициент вариации представляет собой соотношение среднеквадратического отклонения и величины среднего значения в процентах:

$$CV = \frac{S}{X} \cdot 100\%$$

где S – среднеквадратическое отклонение, X – среднее значение.

Производим расчет для данных глюкозы, приведенных выше:

$$CV = \frac{S}{X} \cdot 100\% = \frac{0,096}{5,97} \cdot 100\% = 1,6\%$$

Таким образом, коэффициент вариации для глюкозы составляет 1,6%.

Часто величина стандартного отклонения изменяется с изменением концентрации. То есть: чем выше концентрация, тем больше величина стандартного отклонения; использование же коэффициента вариации позволяет статистически нивелировать это.

Приведенные формулы позволяют легко самостоятельно рассчитать необходимые статистические параметры, а главное – понимать и интерпретировать полученные результаты.

- Систематическая погрешность (Bias)

Систематическая погрешность или смещение – это разность между полученным «своим» средним и истинным значением концентрации. Это показатель, характеризующий правильность измерения аналита. Оценке его истинного значения помогает осуществление внешнего контроля качества.

В процессе проведения внешнего контроля качества происходит оценка аналитического качества лаборатории – в сравнении с другими лабораториями, в которых применяются такие же методы и анализаторы.

Организаторы программы осуществления внешнего контроля качества собирают полученные от лабораторий данные и проводят статистический анализ, результаты которого в дальнейшем высылаются в каждую лабораторию, информируя их персонал о качестве результатов.

Выбору надлежащей программы Внешней оценки качества способствует соблюдение следующих условий:

- Наличие адекватной группы сравнения.
- Использование контрольным материал наивысшего качества.
- Частота проведения исследований.
- Опытность персонала службы поддержки.
- Быстрое получение отчетов.

После получения отчетов представляется возможным вычислить смещение

$$B = \frac{\text{результат лаборатории} - \text{результат группы сравнения}}{\text{результат группы сравнения}} \cdot 100\%$$

Все приведенные статистические параметры будут использованы в дальнейшем для производства расчетов и интерпретации новых данных.

Система правил Вестгарда

В 1981 году доктор Джеймс О. Вестгард предложил систему оценки контроля качества лабораторных исследований, основанную на принципах статистики и предназначенную для принятия решения о том, «в контроле ли система». Эта система состоит в применении 6-ти контрольных правил.

Правила описываются как NL, где N – количество необходимых наблюдений, L – статистический предел для оценки результатов этих наблюдений. В соответствии с этим, 1_{2s} обозначает, что результат одного контрольного измерения превышает контрольные границы $2S$.

Для применения правил Вестгарда необходимо исследовать в каждой аналитической серии две пробы контрольного биологического материала и воспользоваться алгоритмом, представленном на рисунке 11:

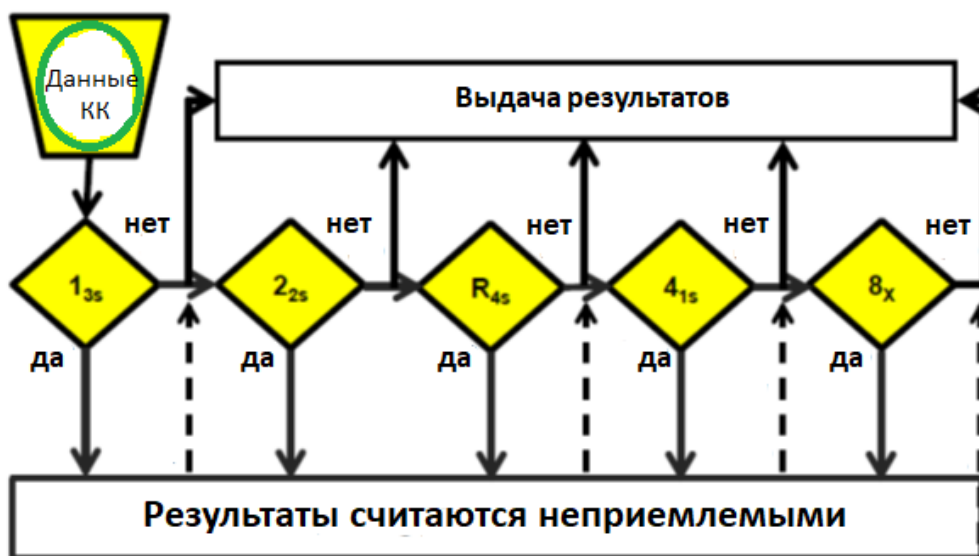
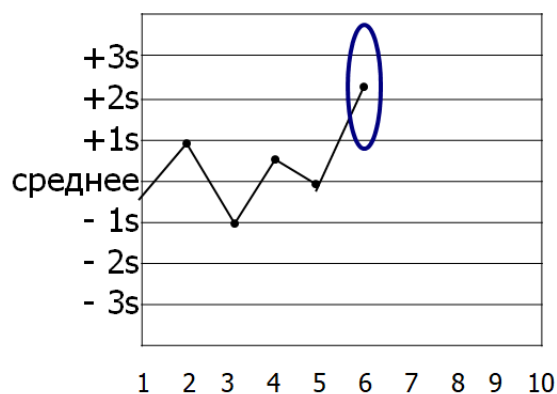


Рисунок 11. Алгоритм применения контрольных правил Вестгарда

1_{2s}

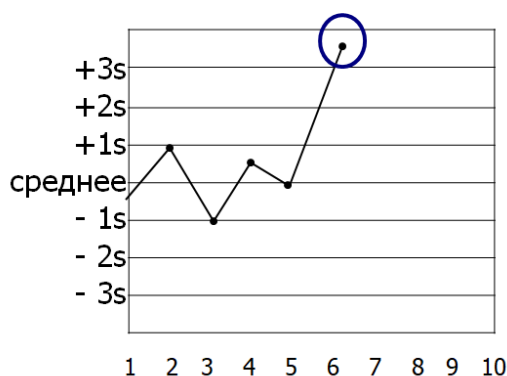
Это правило используется как *предупредительное*. Считается нарушением, когда результат одного контрольного измерения вышел за пределы $\pm 2S$.

Учитывая современные технологии и возможности анализаторов, использовать *предупредительное* контрольное правило $2S$ не рекомендуется.



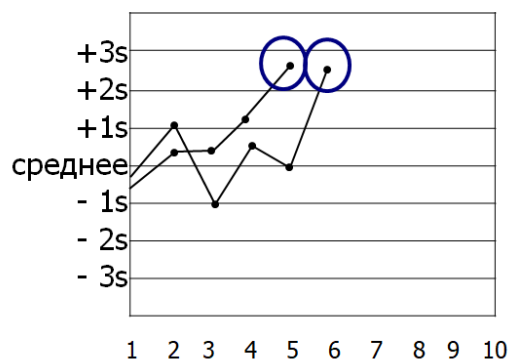
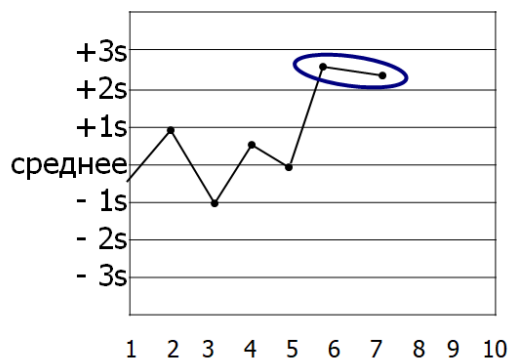
1_{3s}

Аналитическая серия *бракуется*, когда один контрольный результат превышает контрольную границу среднее $\pm 3S$. Это правило позволяет обнаружить случайную ошибку.



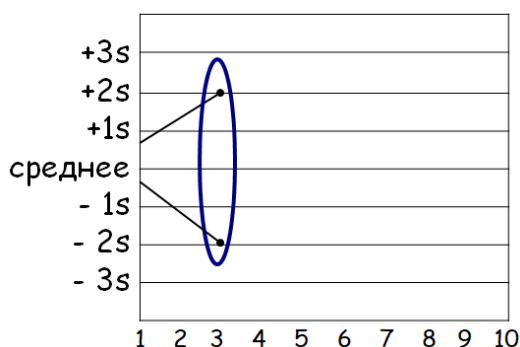
2_{2s}

Аналитическая серия бракуется, когда результаты двух последовательных контрольных измерений превышают контрольную границу среднее $+2S$ или среднее $-2S$. Это правило выявляет систематическую ошибку. Правило может применяться к результатам, полученным как в одной аналитической серии с двумя уровнями контролей, так и к разным аналитическим сериям.



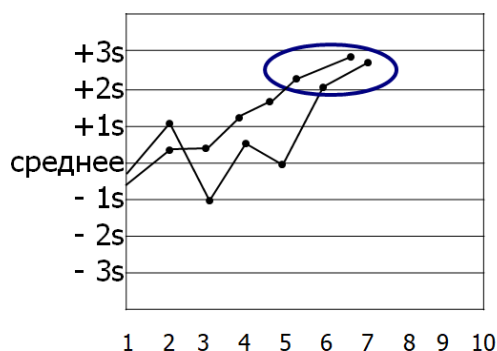
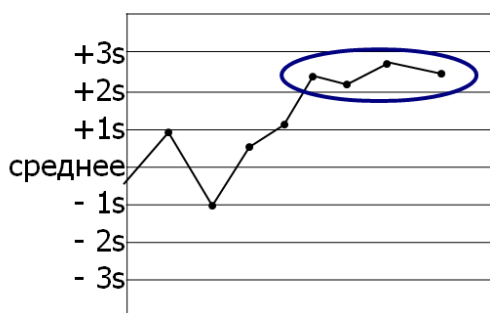
R_{4s}

Аналитическая серия бракуется, когда результат 1 контрольного измерения в группе превышает среднее $+2S$, а другой превышает среднее $-2S$. Это правило позволяет выявить только случайную ошибку и применяется только в пределах одной аналитической серии.



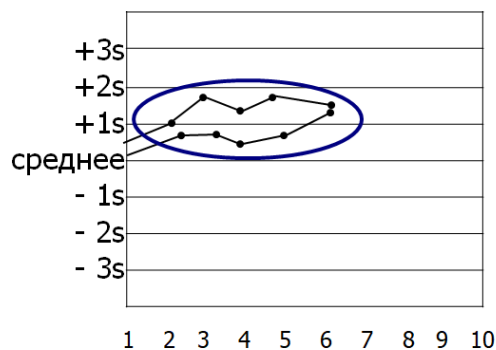
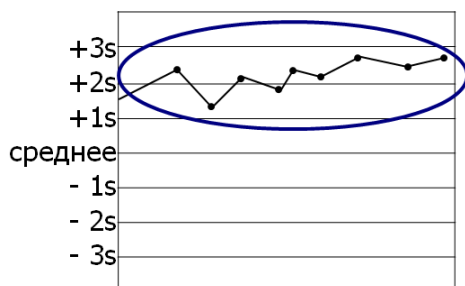
4_{1s}

Аналитическая серия бракуется, когда результаты четырех последовательных контрольных измерений превышают среднее $+1S$ или среднее $-1S$. Это правило выявляет систематическую ошибку.



10_x

Аналитическая серия бракуется, когда результаты 10-ти последовательных контрольных измерений локализуются на одной стороне от среднего значения. Правило может применяться как для одного уровня контрольного материала, так и для разных уровней.



Основные контрольные правила продублированы в таблице 3.

Таблица 3. Основные контрольные правила Westgard

1_{2S}	одно из контрольных измерений выходит за пределы двух средних квадратичных отклонений ($\pm 2S$)	Предупредительный критерий
1_{3S}	одно из контрольных измерений выходит за пределы трех средних квадратичных отклонений ($\pm 3S$)	Случайная ошибка или начало систематической
2_{2S}	два последних контрольных измерения находятся за пределами двух средних квадратичных отклонений ($\pm 2S$)	Систематическая ошибка
4_{1S}	четыре последних контрольных измерения находятся за пределами одного среднего квадратичного отклонения ($\pm 1S$)	Систематическая ошибка
R_{4S}	разница между двумя контрольными измерениями в аналитической серии больше четырех сигм ($4S$)	Случайная ошибка
10_x	десять последних контрольных измерений располагаются по одну сторону от линии среднего арифметического	Систематическая ошибка

Если серия признана неприемлимой, проведение анализа необходимо приостановить, выявить и устранить причины возникновения повышенных погрешностей.

1.2.3.1. Система комплексного управления качеством (модель)

Выбор требований к аналитическому качеству

В последние годы лабораторная диагностика претерпела существенные изменения, связанные, в основном, с достаточно широким внедрением в практику автоматических анализаторов ведущих мировых производителей. Доля ручного труда сократилось многократно. Лаборатория из «мастерской ремесленника» превратилась в настоящее производство, к которому в значительной мере стали применимы методы управления, используемые в промышленности, в первую очередь это коснулось обеспечения качества.

С 90-годов прошедшего столетия в клинических лабораториях начали успешно использовать систему Всеобщего управления качеством (Total Quality Management (TQM)), ориентированную на требования потребителя и

рассматриваемую в качестве основного механизма достижения желаемого качества совершенствования процессов производства.

Исторически концепция TQM возникла на идеях лидеров в области управления качеством промышленного производства второй половины 50-х годов двадцатого столетия. Так, Эдвард Деминг (Edwards Deming), которого многие считают отцом управления качеством, описал «систему» качества как «ряд функций или действий в организации, работающих совместно для целей организации». Поскольку части системы взаимосвязаны, то для поддержания их баланса, требуется их управление, от которого во многом зависит ее оптимизация. В своих работах, он предложил модель системы управления качеством, известную как цикл «Планирование – Выполнение – Проверка – Корректировка» (Plan-Do-Check-Act (PDCA)), который воплощает в себе принципы научного исследования и объективного принятия решений. Обычно, цикл PDCA представляют следующим образом (рис. 12).



Рисунок 12. Цикл Эдварда Деминга или цикл PDCA

PDCA модель Деминга обеспечивает фундаментальное руководство по созданию и структурированию Системы Управления Качеством.

Однако, для эффективного управления процессом лабораторного тестирования эту модель необходимо адаптировать, расширить и детализировать.

Наиболее успешную адаптацию модели Деминга для медицинских лабораторий разработал Д. Вестгард. Она известна как модель TQM Вестгарда или цикл Q. В этой модели PDCA цикл расширен за счет включения в него компонента «Оценка Качества» (Quality assessment (QA)), а также центрального фокусирования на целях (стандартах) качества, как это и показано на рисунке 13.

Фокусировка на целях (стандартах) качества делает качество ориентированным на пользователя и клиента, измеряемым и, следовательно, объективно управляемым.

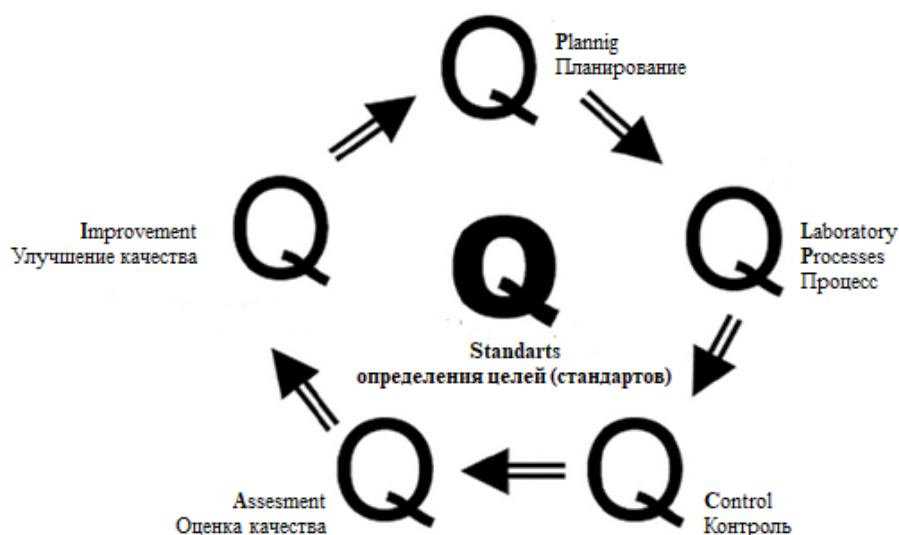


Рисунок 13. Всеобщее управление качеством лабораторных процессов

На рисунке указана последовательность выполнения этапов создания аналитического качества.

1. Создание аналитического качества начинают с **определения целей (стандартов)** качества (QS). Это важный этап, поскольку цели качества ориентируют всю систему TQM на пользователя и клиента, а также делают аналитическое качество измеряемым и, следовательно, объективно управляемым.

2. Затем, переходят к этапу планирования аналитического качества (QP). Планирование начинают с выбора метода (или аналитической системы), который основан на анализе его *аппликационных, методологических* и *рабочих* характеристик. После этого приступают к валидации или верификации выбранного метода или аналитической системы. Выполнив валидацию или верификацию, на основании полученных валидационных характеристик метода или аналитической системы, планируют их аналитическое качество.

3. Далее на этапе QLP создают стандартные операционные процедуры (СОП), относящиеся к аналитическому качеству. Прежде всего, это СОП по калибровкам методов и их верификации, а также по техническому обслуживанию аналитической системы.

4. Затем переходят к контролю качества (QC), где, используя запланированные процедуры Статистического Контроля Качества (СКК), выполняют ежедневный мониторинг созданной системы аналитического качества.

5. Далее идет Оценка Качества (Quality Assessment (QA)), которая включает процедуры: «время оборота теста», «подготовка пациента к исследованиям», «доставка образцов в лабораторию» и «отправка

результатов тестирования в клинику», мониторинг которых осуществляется посредством широких мероприятий оценки качества (QA).

6. И наконец, последний этап – Улучшение Качества (Quality Improvement (QI), который служит для определения корневых причин или источников проблем.

Подводя итоги данной модели, для создания и объективного управления аналитическим качеством, медицинская лаборатория должна сначала определить его параметры **в количественном формате определения целей (стандартов) качества (QS).**

QS являются «дирижером» не только процесса создания аналитического качества, но и его контроля в системе TQM.

В историческом плане дискуссия относительно стандартов аналитического качества ведется очень давно. В 1976 году Коллегия Американских Патологов (College of American Pathologists (CAP)) организовала конференцию, посвященную аналитическим целям (стандартам) качества. На этой конференции Д.О. Вестгард предложил концепцию «общей аналитической ошибки», а также применение «допустимой общей аналитической ошибки» – как лучшего способа определения требуемого качества лабораторного теста.

Дискуссия относительно целей/требований аналитического качества началась в 70-е годы двадцатого века. И тогда же по ее результатам было предложено в качестве требований использовать допустимую **общую аналитическую ошибку (TEa).**

К сожалению, нельзя не признать, что большинство лабораторий не знакомы с требованиями к аналитическому качеству в формате общей допустимой ошибки для своих тестов. Более того, многие лаборатории предполагают, что их даже и не нужно знать.

Во многих странах величина предельно допустимой ошибки регулируется государственными органами. В США, в первую очередь, лаборатории опираются на требования CLIA. Примерно для 80 аналитов CLIA дает специфические требования к качеству. Для других аналитов требования к качеству обеспечивают программы профицитного тестирования или программы внешнего контроля качества.

Часто для лаборатории трудно выбрать требования к качеству. Ключевая проблема здесь очевидна – как установить требования к аналитическому качеству?

К счастью, решение появилось. В конце 2014 г. на первой стратегической конференции EFLM, прошедшей в Милане, экспертами предложены три независимые модели для таких требований:

- 1) Модель, основанная на влиянии аналитического качества на клинические исходы.
- 2) Модель, основанная на компонентах биологической вариации аналита.
- 3) Модель, основанная на текущем уровне качества («state-of-the-art» – достигнутый уровень аналитического качества).

Модель «клинические исходы»

Модель «клинические исходы» рационально использовать для аналитов, которые играют центральную, четко установленную роль в принятии решений в конкретной клинической ситуации. Результаты лабораторных исследования используются для подтверждения принятия решения. На основе данных показателей меняется тактика ведения пациента. Эта модель предпочтительна для аналитов, играющих ведущую роль в конкретной клинической задаче, когда для диагностики, скрининга и/или мониторинга установлены уровни принятия решения.

Результаты измерений должны прямо влиять на клинические исходы и на управление процессами лечения пациента. Перед началом использования таких требований к качеству следует удостовериться в их доказательной базе.

Лабораторными показателями, для которых требования к аналитическому качеству рекомендовано устанавливать с использованием этой модели, являются:

- гликированный гемоглобин,
- холестерин,
- холестерин -ЛПВП
- холестерин- ЛПНП,
- триглицериды,
- глюкоза,
- альбумин,
- тропонин,
- тиреотропный гормон (ТТГ),
- гемоглобин,
- тромбоциты,
- нейтрофилы.

Рассмотрение этой модели на примере гликированного гемоглобина

В 1995 г. Международной федерацией клинической химии (IFCC) в связи с высокой клинико-диагностической эффективностью определения HbA1c была создана рабочая группа по стандартизации HbA1c, а в 1996 г. – утверждена программа по стандартизации его измерения (NGSP).

В рамках программы ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и капиллярный электрофорез были приняты в качестве эталонных методов сравнения. При этом все основные производители тестов для определения HbA1c могут участвовать в программе сертификации NGSP/IFCC с ежегодным подтверждением полученного сертификата.

Основные требования NGSP к методу определения HbA1c – долгосрочный коэффициент вариации (CV): по данным внутрилабораторного контроля качества не более 2%, межлабораторный – $CV < 3,5\%$.

В качестве значения для предельной общей допустимой ошибки (TEa) используется величина 6%.

Ситуация с аналитами липидного профиля

Национальной образовательной программой по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP) установлены цели аналитического качества для измерений липидов и основных липопротеинов.

Поскольку данные показатели играют «центральную» роль в определении сердечно-сосудистых рисков, были четко определены уровни принятия решений и индикаторы, связанные с терапией гиперхолестеринемии:

- При анализе содержания холестерина цель для общей допустимой ошибки (TEa) составляет 8,9%;
- При анализе ХС-ЛПВП цель для общей допустимой ошибки (TEa) составляет 13%;
- При анализе ХС-ЛПНП цель для общей допустимой ошибки (TEa) составляет 12%;
- При анализе триглицеридов цель для общей допустимой ошибки (TEa) составляет 15%.

Модель на основе биологической вариации

Для формирования требований к аналитическому качеству можно использовать и величины компонентов биологической вариации (БВ).

Модель применяется в случаях, когда лабораторный показатель не играет ведущей роли в развитии конкретного заболевания или клинической ситуации, но его концентрация достаточно постоянна. Эксперты предлагают использовать данную модель прежде всего для мониторинга лечения и развития заболевания. Преимущество этой модели – в возможности использовать ее для многих лабораторных тестов, для которых установлены значения БВ, основанные на популяционных данных. Такой подход лучше всего применим к аналитам под строгим гомеостатическим контролем.

Данная модель особенно подходит к оценке исследования содержания электролитов и минералов плазмы крови (натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, кальций, магний, неорганические фосфаты), а также к креатинина, цистатина С, белка мочи и общего белка плазмы.

С ноября 2014 г. Европейская федерация лабораторной медицины (EFLM) инициировала большую ревизию данных компонентов биологической вариации – проект по изучению БВ – EuBIVAS (The European Biological Variation Study). Требования к качеству, установленные по данным этих исследований, более жесткие, что связано с тщательным статистическим анализом результатов исследований и стандартизацией их выполнения.

Для просмотра обновленной EFLM базы биологической вариации необходимо перейти на сайт <https://biologicalvariation.eu/>



В графе «search» необходимо внести требуемый аналит на английском языке и приступить к осуществлению поиска. Результатом поиска являются данные биологической вариации

Осуществим подобный поиск на примере Общей Глюкозы для сыворотки/плазмы.

Search Results

Found **Glucose** in database

Meta Analysis

Matrix: Serum/plasma

TYPE	MEDIAN CV ESTIMATE	LOWER CI LIMIT	HIGHER CI LIMIT	LAST UPDATED	TOOLS
Between-subject	8.1	2.7	10.8	2020-09-14 13:51:58 UTC	APS
Within-subject	5.0	4.1	12.0	2022-01-31 11:22:24 UTC	RCV

Из получения данных нужен столбец median CV estimate:

Within-subject (внутрииндивидуальный CV_w или CV_i) - 5

Between-subject (Межиндивидуальный (групповой) CV_b или CV_g) – 8.1

Трактовка полученных показателей

- Внутрииндивидуальная вариация (т.е. в одном организме) – CV_w или CV_i

При повторных измерениях одного и того же показателя у одного и того же человека результаты тестов не будут одинаковы, а станут колебаться вокруг некоторой величины, – так называемой гомеостатической точки. Колебания показателя у одного и того же человека обусловлены влиянием биологических ритмов, уровнем физической активности, питанием, приемом алкоголя, лекарств, курения и др. Эти изменения__называются **внутрииндивидуальной вариацией**. Для большинства показателей индивидуальные колебания установлены и представлены в виде коэффициента внутрииндивидуальной (индивидуальной) вариации CV_i (%). Таким образом, **внутрииндивидуальная вариация отражает различия показателей одного и того же человека в зависимости от биологических ритмов и образа жизни.**

Пример:

Анализ 4-х случайных образцов крови от одного здорового человека по глюкозе. В результате исследования получены разные результаты: 5,2; 5,15; 5,31; 5,28.

- Межиндивидуальная вариация (групповая) – CV_b или CV_g

Различие показателей внутри определенной группы людей обусловлено факторами, характерными для популяции, объединенной расовыми, половыми, возрастными и другими признаками. Указанные факторы формируют пределы колебаний значений, присущие для популяции здоровых людей, объединенных по определенному признаку (полу, возрасту, и др.) с учетом влияния внешней среды. Для большинства показателей групповые колебания установлены и представлены в виде коэффициента межиндивидуальной (групповой) вариации CV_g (%). Таким образом, групповая вариация отражает различия показателей популяции, объединенной по тому или иному признаку с учетом средовых и генетических факторов. Пределы **групповой вариации анализа (CV_g)**, как правило, шире пределов индивидуальной вариации (CV_i).

Пример:

Анализ 4-х случайных образцов крови от четырех здоровых людей по глюкозе. В результате исследования получены разные результаты:

Индивид 1: 5,31; 5,05; 5,18; 5,21;

Индивид 2: 4,15; 4,18; 4,21; 4,05;

Индивид 3: 4,21; 4,86; 4,38; 5,01;

Индивид 4: 5,5; 5,4; 5,32; 5,51.

Вычисление допустимой общей ошибки TEa (allowable total error) идет на основе коэффициентов индивидуальной биологической вариации (CVi) и групповой биологической вариации (CVg).

Кармен Рикос и Каллум Фрейзер предложили 3 различных коэффициента для анализа:

- Воспроизводимость (Imprecision). Это максимальный CV.
- Смещение (Bias). Это максимальное смещение.
- Допустимая общая ошибка (TEa).

Кроме того, они также предложили 3 возможных уровня критериев к качеству:

- Минимальный (пониженный)
- Желательный (базовый)
- Оптимальный (повышенный)

Рассчитываются все три показателя: воспроизводимость (Imprecision), смещение (Bias) и допустимая общая биологическая ошибка (TEab) для 3-х возможных уровней (минимальный, желаемый и оптимальный).

Сначала находится предельно допустимая аналитическая вариация – воспроизводимость (Imprecision - CV):

В результате произведенных расчетов с использованием соответствующих формул получают максимально допустимую воспроизводимость, основанную на коэффициенте внутрииндивидуальной вариации.

- Минимальный уровень $CV = 0,75 \cdot CV_i$,
- Базовый уровень $CV = 0,50 \cdot CV_i$,
- Оптимальный уровень $CV = 0,25 \cdot CV_i$,

где CV_i – внутрииндивидуальный коэффициент вариации для данного показателя (т.е. колебания данного показателя у одного индивидуума, обусловленные различными физиологическими причинами).

Далее вычисляем предельно допустимое смещение – (Bias)

- Минимальный уровень $Bias = 0,375 \cdot \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2}$,
- Базовый уровень $Bias = 0,25 \cdot \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2}$,
- Оптимальный уровень $Bias = 0,125 \cdot \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2}$,

где CV_g – коэффициент межиндивидуальной вариации (т.е. изменчивость данного показателя при определении у разных пациентов).

Затем вычисляется показатель «предельно допустимая ошибка измерения»:

- Минимальный: $TEa = 1,65 \cdot (0,75 \cdot CV_i) + 0,375 \cdot \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2}$,

- Базовый: $TEa = 1,65 \cdot (0,5 \cdot CVi) + 0,25 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$,
- Оптимальный: $TEa = 1,65 \cdot (0,25 \cdot CVi) + 0,125 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$,

Для упрощения работы с формулами все вычисления представлены в таблице 4.

Таблица 4. Формулы расчета коэффициента вариации (CV), смещения (Bias) и общей допустимой ошибки (TEa)

Минимальный уровень	Желаемый (базовый) уровень	Оптимальный уровень
$CV = 0,75 \cdot CVi$	$CV = 0,50 \cdot CVi$	$CV = 0,25 \cdot CVi$
$Bias = 0,375 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$	$Bias = 0,25 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$	$Bias = 0,125 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$
$TEa = 1,65 \cdot (0,75 \cdot CVi) + 0,375 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$	$TEa = 1,65 \cdot (0,5 \cdot CVi) + 0,25 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$	$TEa = 1,65 \cdot (0,25 \cdot CVi) + 0,125 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2}$

Возвращаясь к базе EFLM, используем коэффициенты биологической вариации для глюкозы: внутрииндивидуальный – 5% и межиндивидуальный – 8.1%.

С применением приведенного метода рассчитываются предельно допустимые значения для базового уровня:

$$CV = 0,50 \cdot CVi = 0,5 \cdot 5 = 2,5\%$$

$$Bias = 0,25 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2} = 0,25 \cdot \sqrt{5^2 + 8.1^2} = 2,38\%$$

$$TEa = 1,65 \cdot (0,5 \cdot CVi) + 0,25 \cdot \sqrt{CVi^2 + CVg^2} = 1,65 \cdot (0,5 \cdot 5) + 0,25$$

$$\cdot \sqrt{5^2 + 8.1^2} = 6,5\%$$

Таким образом:

- предельно допустимый CV не должен превышать 2,5%,
- предельно допустимое смещение не должно превышать 2,38%,
- предельно допустимая ошибка измерения не должна превышать 6,5 %.

Для минимального и оптимального уровня расчеты аналогичные.

Данный пример был приведен для ознакомления в правильности расчетов. Но это легко сделать при помощи таблиц Excel.

Зная коэффициенты внутрииндивидуальной биологической вариации (CVi) и межиндивидуальной вариации (CVg), а также формулы, приведенные в данном разделе, легко самостоятельно рассчитать требования к аналитическому качеству.

Очевидно, что на текущий момент для аналитов с крайне низкой биологической вариабельностью требования оказываются слишком жесткими и на данном этапе развития IVD технологий желаемого качества достичь не удастся.

В таких случаях можно использовать модель «текущее состояние», отражающую действительное состояние уровня развития лабораторных технологий.

Модель, основанная на текущем уровне качества («state-of-the-art» – достигнутый уровень аналитического качества).

В случае когда первые две модели не могут быть использованы, предлагается применить третью модель: «текущее состояние» аналитического качества.

Для получения данных о состоянии уровня аналитического качества есть несколько подходов:

- высочайший уровень аналитических возможностей используемых технологий;
- аналитическое качество 20% (или другой доли) лучших лабораторий в национальных программах внешней оценки качества (ВОК);
- средний уровень аналитических возможностей, заявленных для этого теста наиболее популярными производителями.

В 2012 г. четыре программы внешней оценки качества (ВОК) Испании были положены в основу разработки рабочей группой единых минимальных требований к аналитическому качеству лабораторных исследований. Были проанализированы результаты проведения участниками 6 циклов ВОК. На основании этих данных ретроспективно были установлены и опубликованы такие требования, которым соответствуют 95% лабораторий Испании.

Испанские требования не являются весьма жесткими и могут быть взяты за основу для старта использования требований к качеству.

Существует несколько общенациональных систем ВОК, эксперты которых определяют требования к аналитическому качеству результатов лабораторных тестов. Наиболее известными из них являются:

- критерии профицитного тестирования CLIA (США)
(ссылка на требования – <http://www.westgard.com/clia.htm>),
- требования к величине допустимой общей аналитической ошибки определения аналитов Королевской коллегии патологов Австралии (Royal College of Pathologists of Australasia – RCPA)
(ссылка на требования – <https://www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm>),

- требования к аналитическому качеству результатов лабораторного тестирования Федерального медицинского совета ФРГ (Richtlinien der Bundesärztekammer – RiliBÄK)
(ссылка на требования – <https://www.westgard.com/rilibak.htm>).

Подводя итоги изложенному, важно отметить, что каждый аналит нужно закрепить за одной из трех моделей. На основе выбранной модели лаборатории устанавливают требования к аналитическому качеству для каждого аналита. Причем неправильно будет установить всем лабораториям универсальные требования общей допустимой ошибки. Это связано с разными возможностями лаборатории как по аналитическому оборудованию, так и условиями хранения, логистики, обслуживанию, профессионализму сотрудников и многому другому. Универсальные требования не позволят «сильным» лабораториям развиваться, т.к. они быстро смогут достигнуть оптимального качества и в итоге будут «топтаться на одном месте». Лаборатории с худшими возможностями при использовании универсальных требований, возможно, не смогут их достигнуть и потеряют интерес в управлении качеством. Поэтому благодаря данной модели каждая лаборатория может установить требования в зависимости от своих возможностей.

Если же для аналита не установлены требования к аналитическому качеству в формате общей допустимой ошибки, эксперты предлагают два подхода:

- Разработка собственных данных по влиянию на клинические исходы, но такой подход очень трудоемкий и «не под силу» всем лабораториям.
- Использовать промежуточный CV, установленный производителем аналитической системы, в качестве CV максимального.

В лабораторной диагностике выделяют два типа ошибок:

- Общая аналитическая ошибка (TE) – это достигнутая лабораторией общая аналитическая ошибка. Данная ошибка высчитывается в лаборатории по специальной формуле из собственных данных.
- Общая допустимая ошибка (TEa) – (добавляется буква «а» от «allowable» – допустимая) – это максимальная допустимая ошибка, которая берется из специальных источников.

Общая аналитическая ошибка (TE) определяет суммарный эффект случайной Random Error (RE) и систематической Bias, Systematic Error (SE) ошибок на результат измерения концентрации исследуемого аналита. Она

отражает ситуацию «худшего случая», то есть степень некорректности результата теста, возникающей вследствие комбинированного воздействия на него RE и SE.

RE или случайная ошибка выражается в виде коэффициента вариации (CV), SE или систематическая ошибка выражается в виде смещения Bias (B).

Формула для подсчета:

$$TE(\%) = B + Z \cdot CV$$

где: B (%) – смещение (худшее за период наблюдения),

CV (%) – промежуточный (долгосрочный) коэффициент вариации (худший за период наблюдения),

Z – квантиль нормального распределения для определенного уровня значимости. Чаще всего используется значение $Z = 1,96$, соответствующее двустороннему распределению с вероятностью 95% (рис. 14).

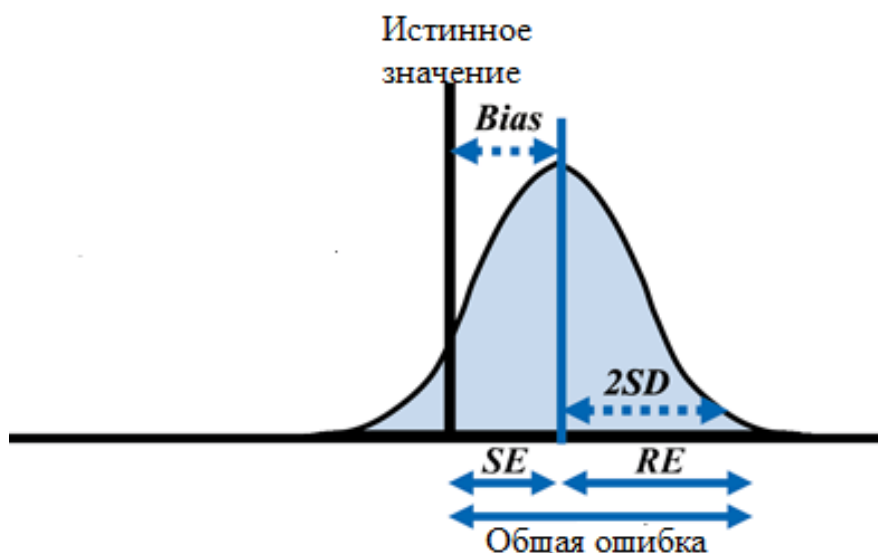


Рисунок 14. Концепция Общей аналитической ошибки (Total Error (TE))

TE рассматривается как сумма допустимой систематической ошибки (Bias) и допустимой случайной ошибки (RE) умноженной на 1,65, то есть на Z значение, обеспечивающее 95% односторонний доверительных интервал для RE. Величина аналитического смещения (Bias), равна разности между «истинной» концентрацией аналита и его средним значением.

1.2.3.2. Система «шесть сигм» и ее использование в клинико-лабораторной практике

Система «шесть сигм» – это известная система менеджмента качества, возможно, самая известная из всех, применяемых вне системы здравоохранения, как инновационный продукт компаний Дженерал Электрик (General Electric) и Моторола (Motorola).

Метод «шести сигм» долгое время применялся для контроля качества в промышленном производстве, затем на вооружение его взяли авиакомпании, а за ними и некоторые другие отрасли.

Настоящей революцией стала адаптация «шести сигм» к современной лабораторной диагностике, реализованная Джеймсом Вестгардом. Сегодня «мультиправила Вестгарда», основанные на методе «шести сигм», являются главным отраслевым стандартом качества лабораторной диагностики во всем мире. Данная концепция позволяет измерить уровень качества всего процесса лабораторного исследования. Здесь важно понимать, что сигма (S), характеризующая среднеквадратическое отклонение и сигма в системе «шести сигм» – это совершенно разные понятия, не имеющие между собой ничего общего.

Почему именно 6 сигм, а не 5 сигм?

У процесса, работающего на уровне «шесть сигм» (мировой класс уровня качества), приблизительно будет наблюдаться три дефекта на миллион возможностей (табл. 5).

Количество брака принято измерять в количестве дефектов на миллион возможностей (DPMO -defects per million opportunities). Применительно к лабораторной диагностике DPMO – это количество неправильных результатов из миллиона проведенных исследований.

Таблица 5. Количество дефектов на миллион возможностей при количестве сигм от 1 до 6

Количество сигм	DPMO (количество дефектов на миллион проведенных исследований)
1	697672 (69,8%)
2	308770 (30,9%)
3	66811 (6,69%)
4	6210 (0,62%)
5	233 (0,02%)
6	3,4 (0,00034%)

Процесс может превышать 6 сигм, но, когда способность процесса падает ниже 3 сигм, он считается нестабильным.

При достижении значения критерия, равного 6 сигмам, на один миллион возможностей в среднем выпадает всего 3 дефекта. Данный показатель считается очень хорошим и именно от этой цифры метод и

получил свое название. При достижении значения критерия равного 5 сигмам на один миллион в среднем выпадает 233 дефекта и так далее.

Например, известно, что эффективность безопасности авиалиний составляет более 6 сигм с уровнем дефектов равным только 1,5 на миллион перелетов, в то время как эффективность процесса доставки багажа в авиакомпаниях США «работает» на уровне только 4,1 сигмы, поскольку приблизительно 1% багажа теряется или перемещается не по назначению.

Для того чтобы получить заветные 6 сигм, лаборатория должна добиться такой дисперсии (разброса) для процесса, чтобы ± 6 сигм «уложилось» в интервале от нижнего предела приемлемости качества до верхнего.

В медицинской лаборатории допустимые пределы лучше всего выражать в виде общей допустимой ошибки определения аналита (TEa).

Если образец измеряется очень много раз, то, естественно, получается много разных результатов, которые будут группироваться вокруг среднего значения и образуют кривую нормального распределения (рис 15).

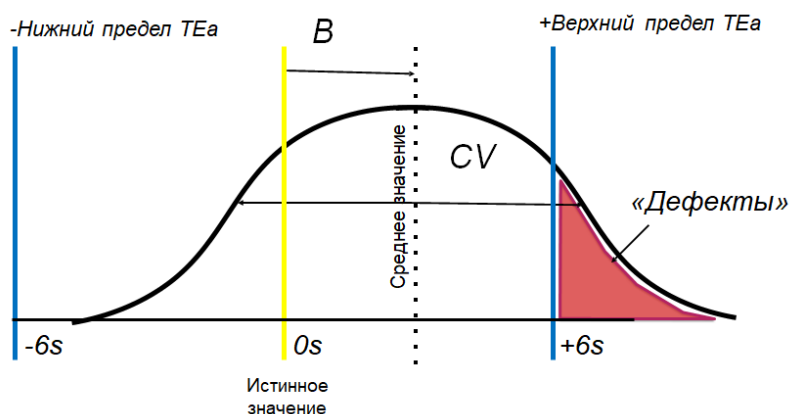


Рисунок 15. Кривые нормального распределения,

где TEa – это предельно допустимое отклонение от истинного значения в обе стороны (которое нам было уже известно), а B (Bias) – это смещение полученного на практике нашего среднего от истинного значения. И теперь оказывается, что те результаты измерений, которые попали в диапазон «истинное значение $\pm$ TEa» считаются правильными, а те наши измерения, которые выпали за этот диапазон – ошибочными

Для подсчета количества сигм используется формула:

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - [\text{Bias}]) / \text{CV},$$

где: TEa (%) – общая допустимая ошибка,

Bias (%) – систематическая погрешность,

CV (%) —долгосрочный коэффициент вариации за период наблюдений.

CV (%) лаборатория вычисляет, анализируя контрольные материалы для внутрилабораторного контроля качества – не менее 20 измерений в разных сериях: чем он больше, тем лучше.

Bias (%) – это смещение относительно истинного значения. Чаще всего для получения Bias (%) используются международные программы внешней оценки качества и программы межлабораторного сличения на основе внутренних контролей.

Очевидно, что при использовании для ведения внутрилабораторного контроля качества двух (или трех) уровней контрольного материала, для каждого аналита будут получены два (или, соответственно, три) CV. Аналогичной будет ситуация и с определением Bias. Естественно, возникает вопрос: какие именно значения этих параметров следует использовать для расчета количества сигм? Эксперты советуют два варианта:

- 1) Использовать CV и B для концентраций, лежащих в зоне принятия диагностического решения, т.к. именно в этой зоне цена ошибки наиболее высока.
- 2) Использовать так называемый «наихудший сценарий», т.е. максимальные значения CV и B.

Проверка изложенной теории на практике – на примере расчета количества сигм для глюкозы:

Допустим, что лаборатория определила предельную ошибку для измерения концентрации глюкозы как 6,5%. Было принято решение работать по модели биологической вариации с желаемым уровнем.

На основании результатов внутрилабораторного контроля был вычислен коэффициент вариации – 1,25 %. Это долгосрочный CV на основе 50 измерений. Для расчёта был использован подход «от наихудшего», т.е. рассматривали наибольшие величины CV лаборатории, полученные при обработке данных разных уровней контрольного материала.

Из результатов оценки внешнего контроля стало известно смещение (Bias) – 1,4%. По аналогии с CV был выбран наихудший Bias.

Вычисляем показатель сигмаметрии для глюкозы в данной лаборатории:

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - [\text{Bias}]) / \text{CV}$$
$$\text{Sigma} = (6,5 - [1,4]) / 1,25 = 4$$

Таким образом лаборатория выполняет данное исследование на уровне 4 сигм, что согласно данным таблицы 5 соответствует DPMO = 6210 (0,62%).

Из представленного материала следует, что показатель сигмаметрии является критерием качества и хорошо применим в

лабораторной диагностике. Чем он больше, тем меньше лаборатория выдает неправильных результатов по данному тесту.

Оценка для «проблемных» аналитов.

Если аналитам присуща крайне низкая биологическая вариабельность, либо слишком широкая внутрииндивидуальная вариация, для них необходимо обдуманно применять модель на основе биологической вариации. Как известно, модель на основе биологической вариации трехуровневая – с минимальным (пониженным), желательным (базовым) и оптимальным (повышенным) уровнями.

Согласно трехуровневой модели, сначала следует установить требования для желательного (базового) уровня.

Если количество сигм оказывается больше 6, переходим на оптимальный уровень. Если количество сигм составляет от 4 до 6, следует оставаться на желательном уровне. Но, если количество сигм менее 4, необходимо перейти на минимальный уровень. Если после перехода на минимальный уровень, количество сигм оказывается более 4, фиксируем минимальные требования к качеству для данных аналитов.

Если после использования минимальных требований есть аналиты с количеством сигм меньше 4, то для таких аналитов следует перейти к модели, основанной на текущем уровне качества («state-of-the-art»).

Планирование качества. Применение «шесть сигм».

В зависимости от показателя сигмаметрии для каждого теста можно изменить правила проведения внутреннего контроля качества.

Для тестов, у которых показатели сигмаметрии достаточно высоки, требования по контролю качества могут быть ослаблены, так как точность измерения, которую предполагает подход, использующий «классические» правила Вестгарда, является избыточной.

Пример для проведения контроля по двум уровням графически выглядит так, как представлено на рисунке 16:

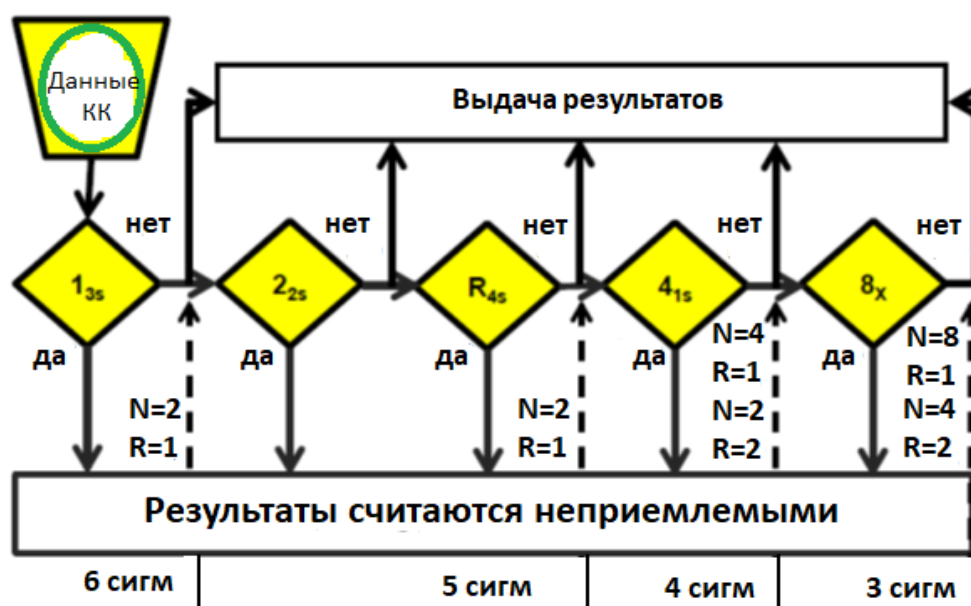


Рисунок 16. Схема проведения контроля по двум уровням

Для практических целей, а именно для выбора контрольных правил, представляется целесообразным разделить значения Сигм на 4 группы (табл. 6):

Таблица 6. Выбор правил Westgard в зависимости от значения сигмы

Значение Сигмы	Уровни контрольного материала	Количество измерений контрольного материала в аналитическую серию	Правила Westgard
6	2	1	1_{3s}
5	2	1	$1_{3s}/ 2_{2s}/ R_{4s}$
4	4 контроля за одно измерение или 2 контроля измеряемые 2 раза		$1_{3s}/ 2_{2s}/ R_{4s}/ 4_{1s}$
<4	4 контроля измеряемые 2 раза или 2 контроля измеряемые 4 раза		$1_{3s}/ 2_{2s}/ R_{4s}/ 4_{1s}/ 8_x$

Так, если значения Сигмы:

- меньше 4 – необходимо усилить контроль за счет использования контрольных материалов четырех уровней два раза в аналитической серии или двух уровней четыре раза в аналитической серии с использованием контрольных правил Westgard $1_{3s}/ 2_{2s}/ R_{4s}/ 4_{1s}/ 8_x$;

- от 4 до 5 – необходимо усилить контроль за счет использования контрольных материалов четырех уровней один раз в аналитической серии или двух уровней два раза в аналитической серии с использованием контрольных правил Westgard $1_{3s}/ 2_{2s}/ R_{4s}/ 4_{1s}$;

- от 5 до 6 – для повышения качества проведения необходимо использовать два уровня контрольного материала один раз в день, используя для данных показателей контрольные правила Westgard $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$

- больше 6 – для проведения внутрилабораторного контроля качества необходимо использовать два уровня контрольного материала один раз в день, используя одно контрольное правило 1_{3s} ;

Эта модель продлевает жизнь лота реагентов и облегчает работу медицинских технологов, сберегая их рабочее время от решения не представляющих опасности проблем.

Кроме того, из-за снижения количества повторных измерений и калибровок, а также ненужных замен реагентных кассет, имеет место и экономия финансовых средств вследствие снижения потребления реагентов и калибровочных материалов.

Заключение

В настоящий период времени сигмаметрия нашла очень широкое применение, поскольку использование методологии 6 сигм помогает количественно охарактеризовать уровень выполнения той или иной методики в лаборатории и позволяет специалистам клинической лабораторной диагностики осмысленно и дифференцированно подходить к проблеме обеспечения качества, уделяя больше внимания и средств проблемным анализам и максимально снизив количество ложных выбраковок результатов для стабильных методик.

Кроме того, концепция 6 сигм гармонично вписывается в систему качества лаборатории, построенную на принципах международного стандарта ISO 15189, и может быть применена к оценке всех действий, входящих в процесс выполнения лабораторного исследования.

Поскольку параметры уравнения метрик «шесть сигм» являются достаточно простыми, все лаборатории легко могут определить текущую аналитическую эффективность применяемых в лаборатории методов тестирования.

1.3. ПОСТАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ. ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

На постаналитическом этапе лабораторного исследования обращают внимание на правильность оформления результатов исследования, их лабораторно-клиническую интерпретацию, доведение полученной информации до сведения врача-клинициста.

1.3.1. Оценка диагностической значимости показателей лабораторных тестов

Оценка диагностической информативности лабораторного теста базируется на предварительном точном установлении диагноза заболевания, подтвержденного результатами рентгенологического, ультразвукового и других видов исследования, включающих компьютерную томографию и гистологическое изучение биопсийного материала. При этом количество обследуемых в группе должно быть достаточным для статистической обработки результатов (желательно – не менее 50 пациентов и столько же практически здоровых людей).

Известно, что любой метод диагностики (клинический, физикальный, инструментальный, морфологический или лабораторный) позволяет выявить и описать вполне определенный биологический феномен в человеческом организме. Одна из задач клинической лабораторной диагностики – сделать выявление этого биологического феномена диагностическим тестом того или иного заболевания, для чего требуется установить диагностический показатель лабораторного (диагностического) теста.

Показатели (критерии) оценки клинической значимости лабораторных тестов. Под *диагностическим показателем* принято понимать обнаруживаемый с помощью стандартизованного *диагностического метода* (т.е. технологии, направленной на выявление *лабораторного показателя*) биологический феномен, возникающий или изменяющийся при патологии. Вместе с тем известно, что для определения одного показателя могут быть использованы несколько лабораторных методов исследования, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. К тому же, в рамках каждой технологии возможны модификации, и в клинико-диагностических лабораториях зачастую используются реактивы разного качества. Поэтому различные методы исследования имеют свои аналитические характеристики, а результаты определения одного лабораторного показателя разными методами могут значительно отличаться. Следовательно, при использовании разных методов определения одного и того же лабораторного показателя границы нормы, а следовательно, критерии оценки диагностической надежности теста могут отличаться.

Для того чтобы в определенной мере нивелировать различия, обусловленные методическими особенностями выявления диагностических показателей, в лабораторной медицине используется понятие «**диагностический тест**».

Диагностический тест (не путать с ***лабораторным тестом***, под которым понимается определение компонента биологической жидкости или ткани, например: определение мочевины крови) представляет собой установление диагностического показателя с помощью конкретного лабораторного метода, аналитические параметры которого остаются на постоянном уровне при условии соблюдения контроля качества его выполнения.

Результаты постановки каждого диагностического теста могут быть условно разделены (при ориентации на граничный показатель нормы) на положительные и отрицательные. Обычно в качестве такой условной границы, или «точки отсечки», используется одна из границ нормы.

Для оценки аналитических параметров теста практикуется его использование в двух группах обследованных: пациентов с определенным заболеванием и представителей контрольной группы (популяции).

Ранее врачи выражали степень уверенности в клиническом диагнозе, предваряя его словами «исключено» или «возможно». В настоящее время врачи-клиницисты все чаще выражают свою уверенность в диагнозе через степень неопределенности (вероятности) той или иной диагностической ситуации, которая отражается степенью неуверенности в постановке диагноза.

Для подтверждения диагноза, установленного на основании других данных, необходимы специфичные тесты. Использование высокоспецифичных тестов особенно необходимо, если ложноположительный результат представляет опасность нанести пациенту вред, например, в результате ошибочно назначенного лечения.

Для количественной характеристики диагностической надежности лабораторного теста (его «информационной силы») рекомендованы к использованию критерии диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), предсказательной ценности отрицательного (ПЦ–) и положительного (ПЦ+) результатов теста, коэффициент отношения истинных и ложных положительных (К+) и отрицательных (ПК–) результатов.

Диагностическая чувствительность – вероятность того, что у пациента, страдающего заболеванием, будет получен положительный результат теста: т.е. это число истинных положительных результатов обследования по отношению к общему числу обследованных пациентов.

ДЧ отражает процент выявления положительного результата теста у пациентов с определенным заболеванием или процент больных, у которых результаты детекции показателя лабораторного теста, превышающего

пороговые значения, в плазме/сыворотке (или другом биологическом материале) крови являются истинно положительными.

О ДЧ судят по доле (в %) положительных результатов анализа у пациентов с соответствующим заболеванием. В случае, если у всех пациентов под влиянием заболевания обнаруживается положительный результат (а у незаболевших – отрицательный), диагностическая чувствительность теста составляет 100%.

Например, тест на определение фенилпировиноградной кислоты в моче высокочувствителен при фенилпировиноградной олигофрении: положительный результат анализа наблюдается у всех пациентов с фенилкетонурией (100% чувствительность). Тест же на карциноэмбриональный антиген по сравнению с предыдущим имеет более низкую чувствительность: результаты определения этого опухолевого маркера положительны у 20% пациентов с раком толстого кишечника в начальной стадии развития этого заболевания и у 70% пациентов – в период более выраженных клинических его проявлений.

Диагностическая чувствительность иначе рассматривается как ***преддиагностическая вероятность, или предтест вероятности.***

Диагностическая специфичность – вероятность того, что у здорового будет получен отрицательный результат теста. ДС отражает процент выявления отрицательного результата теста у практически здоровых людей (и/или больных с иными формами патологии), т.е. процент здоровых индивидуумов, у которых результаты исследования с использованием лабораторных тестов являются истинно отрицательными.

ДС указывает на число истинных отрицательных результатов обследования к общему числу лиц контрольной группы.

Если у всех пациентов, не страдающих заболеванием, результаты теста отрицательные, а у пациентов с патологией обнаруживаются положительные результаты исследования, характерные для данной патологии, диагностическая специфичность теста составляет 100%. Тесты с высокой специфичностью более предпочтительны для диагностики заболеваний, поскольку при высокой специфичности теста выявляется мало ложноположительных результатов.

О ДС судят по доле (в %) отрицательных результатов у лиц, не страдающих соответствующим заболеванием.

Например, тест на фенилкетонурию высокоспецифичен: обследование с его использованием людей, не страдающих фенилпировиноградной олигофренией, в 99,9% случаев дает отрицательный результат. В то же время, специфичность теста определения раковоэмбрионального антигена

невелика: если у некурящих пациентов выявляется 90%-ная специфичность, то у курящих – 80%-ная.

Для того чтобы уточнить вероятность постановки диагноза с помощью теста используется понятие **предсказательной ценности** (predictive value), или **постдиагностической вероятности** при положительном результате теста.

Предсказание положительного результата теста (ППР), или **предсказательная ценность положительного результата теста (ПЦ+),** определяется как вероятность того, что пациент болен, если получен положительный результат теста. При высоких значениях этого показателя можно считать, что полученные результаты подтверждают предполагаемый диагноз.

Предсказание отрицательного результата (ПОР), или **предсказательная ценность отрицательного результата теста (ПЦ–),** или **постдиагностическая вероятность при отрицательном результате теста** определяет вероятность того, что обследованный здоров, если получен отрицательный результат теста. Чем чувствительнее тест, тем выше его ПОР (ПЦ–). Показатель выражается в процентах. При этом возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания.

Таким образом, ПЦ+ и ПЦ– являются **дополнительными критериями, характеризующими диагностическую надежность** – диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС) показателей используемых лабораторных тестов.

Изложенное иллюстрируется следующими кривыми распределения показателей нормы и патологии (рис. 17).



Рисунок 17. Кривые распределения нормальных и патологических величин:
лабораторно-диагностические критерии оценки максимальной
чувствительности (1)
и максимальной специфичности (2)

При ориентации на полученные в процессе исследования пациентов данные, превышающие пороговый критерий, отмеченный вертикальной линией 1 (рис. 18), следует полагать, что при выбранной «точке отсечки» используемый тест будет обладать наибольшей диагностической чувствительностью (достигаемой, правда, в ущерб диагностической специфичности), поскольку в данной ситуации отсутствуют ложноотрицательные результаты (ЛО), а сам показатель ДЧ определяется как соотношение между количеством истинно положительных результатов и суммой истинно положительных и ложноотрицательных. Но можно ли сказать, что у каждого из всего исследованного контингента пациентов есть заболевание? Очевидно, нет, поскольку в состав этого контингента входят также здоровые лица, у которых (при данном пороговом значении) выявлен ложноположительный результат. В силу этого предсказательная ценность положительного результата (ПЦ+) теста (т.е. вероятность того, что у пациента с положительным результатом теста есть заболевание) окажется менее 100%, так как она представляет собой отношение количества истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноположительных. Поэтому для того, чтобы составить представление о том, в каком проценте случаев при установленном значении ДЧ следует ожидать выявления заболевания, показатель диагностической чувствительности следует преломить через «призму» соответствующего показателя ПЦ+.

Так, если показатель ДЧ составил 25%, а ПЦ+ 84%, следует думать, что у пациента с положительным результатом теста вероятность заболевания очень высока: она составляет 84% от исходной величины – 25% (т.е. менее 25%).

Таким образом, показатель ПЦ+ следует рассматривать в тесном единстве с показателем ДЧ.

С другой стороны, при пороговом значении показателя теста, соответствующего на рисунке 18 вертикальной линии 2 (максимальная специфичность), не следует полагать, что у всех обследованных со значениями меньше порогового, будет отсутствовать заболевание. В действительности при максимальной (100%-й) специфичности лишь часть обследованных составит группу практически здоровых лиц. Как следует из рассмотрения рисунка 18, у части обследованных выявляется ложноотрицательный результат. Поэтому для того, чтобы судить о контингенте лиц с отсутствием заболевания, следует учитывать показатель ПЦ–, который представляет собой отношение количества пациентов с истинно отрицательным результатом к общему количеству пациентов с

истинно отрицательным и ложноотрицательным результатами. Очевидно, что этот показатель будет менее 100%. И в этом случае показатель ПЦ– является необходимым дополнением показателя ДС.

Определенное значение имеет и установление коэффициентов соотношения результатов теста: истинно положительных и ложноположительных (К+), истинно отрицательных и ложноотрицательных (К–).

Важно подчеркнуть, что ПЦ+ (ППР) и ПЦ– (ПОР) являются вторичными показателями, так как прямо зависят от соотношения числа пациентов в группе с заболеванием и числа лиц контрольной группы. Чем больше было обследовано больных по сравнению с контрольной группой, тем выше ПЦ+ (ППР), и наоборот, чем меньше больных было обследовано для определения аналитических параметров теста, тем выше ПЦ– (ПОР).

Методика расчета показателей оценки диагностической информативности тестов. Для количественного определения значений перечисленных диагностических тестов все полученные результаты (Т) распределяют на положительные (Т+) и отрицательные (Т–). В свою очередь, первые подразделяют на истинно положительные (ИП) и ложноположительные (ЛП); вторые – на истинно отрицательные (ИО) и ложноотрицательные (ЛО). Систематизацию полученных показателей целесообразно представлять в таблице (табл. 7).

Таблица 7. Пример таблицы для систематизации лабораторных данных для установления критериев диагностической надежности исследуемого теста

Группы обследованных	Число обследованных	Т+		Т–	
		ИП	ЛП	ИО	ЛО
Больные	50				
Здоровые	50				

Для заполнения таблицы устанавливают диагностические параметры по формулам:

$$\text{ДЧ (\%)} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})] \cdot 100\%$$

$$\text{ДС (\%)} = [\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})] \cdot 100\%$$

$$\text{ДЭ (\%)} = [(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО})] \cdot 100\%$$

$$\text{ПЦ+ (\%)} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})] \cdot 100\%$$

$$\text{ПЦ– (\%)} = [\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})] \cdot 100\%$$

$$\text{К+} = \text{ИП} / \text{ЛП}$$

$$\text{К–} = \text{ИО} / \text{ЛО}$$

Пример расчета. Применение описанной методики установления диагностической надежности лабораторного исследования (с использованием четырехпольных таблиц) может быть проиллюстрировано на примере анализа приведенных в таблице 8 данных, полученных при определении активности альфа-амилазы в сыворотке крови практически здоровых людей и пациентов с хроническим панкреатитом (сравниваемые группы пациентов сопоставимы по возрастному и половому составу).

Таблица 8. Результаты исследования активности альфа-амилазы у практически здоровых и пациентов с хроническим панкреатитом

Группы обследованных	Число обследованных	Т+		Т–	
		ИП	ЛП	ИО	ЛО
Больные	107	27		80	
Здоровые	76	–	5	–	71
Всего	183	32		151	

Исходя из представленных в таблице 8 данных, с помощью приведенных формул нетрудно рассчитать, что в случае исследования контингента пациентов с хроническим панкреатитом диагностическая чувствительность теста определения активности альфа-амилазы составляет 25,2%, диагностическая специфичность – 93,4%, диагностическая эффективность – 52,4%, предсказательная ценность положительного результата теста – 84,3%; коэффициент отношения истинных и ложных положительных результатов теста – 5,4, отрицательных – 0,88.

Интерпретация результатов. Рассчитанное значение ДЧ означает, что из 100 больных только у 25 имеет место положительный результат исследования теста (предтест вероятности). Однако, поскольку предсказательная ценность положительного результата теста составляет 84,3%, следует думать, что у обследуемого с положительным результатом анализа активности альфа-амилазы вероятность заболевания очень высока, хотя она и не достигает исходной цифры, составляющей 25 человек (из 100 обследованных).

Найденное значение ДС показывает, что отрицательный результат исследования выявляется у 93 здоровых из 100. И вместе с тем получение у обследуемого отрицательного результата анализа активности альфа-амилазы не может исключить заболевания, так как предсказательная ценность отрицательного результата теста невысока – 47%.

Диагностическая специфичность теста должна быть не менее 80%.

Чем выше коэффициент соотношения истинных и ложных результатов, тем информативнее тест. В идеале эти коэффициенты (K^+ и K^-) должны быть равны абсолютной величине истинно положительных и истинно отрицательных результатов (соответственно).

В приведенном примере большое количество ложноотрицательных результатов (80) привело к низкому коэффициенту K^- (0,88).

Итак, прежде чем приступить к выполнению лабораторного анализа желательно иметь достоверные сведения о том, насколько показатели диагностической чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов теста удовлетворяют поставленным требованиям, в какой мере его использование в клинической практике может способствовать правильной постановке диагноза и выбору необходимого курса лечения.

Тесты с высокой диагностической специфичностью и предсказательной ценностью положительного результата более целесообразно использовать для осуществления дифференциальной диагностики сходных по клинической картине заболеваний (т.е. для подтверждения результатов), а тесты с высокой диагностической чувствительностью и предсказательной ценностью отрицательного результата – для выполнения скрининговых исследований: при профосмотрах, диспансеризации населения и т.д.

Для сравнения разных диагностических тестов между собой используется понятие *аналитической точности*, представляющей собой отношение числа истинных результатов к числу всех результатов обследования: $(ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$. С помощью этого показателя представляется возможным сопоставить информативность различных методов определения одного и того же показателя при обследовании группы пациентов с известным заболеванием.

В последние годы особенно большое внимание уделяется предсказанию развития заболеваний на основании выполнения проспективных лабораторных исследований с использованием лабораторных тестов-предикторов (предсказателей) формирования патологических процессов.

Проспективное исследование (от англ. prospective – будущий, предстоящий, ожидаемый) – это длительное наблюдение большой группы исходно практически здоровых лиц (тысяч или десятков тысяч человек) в течение 3, 5 и более лет, включающее измерение определенных лабораторных, функциональных и клинических показателей и их

сопоставление с возникновением и развитием у части из наблюдаемых лиц определенных форм патологии.

Проспективное исследование позволяет ответить на вопрос, что предшествовало данному событию или заболеванию, и установить корреляцию между измерявшимся параметром и возникновением через определенный промежуток времени той или иной формы патологии. Например, между концентрацией hsCRP в плазме крови и вероятностью возникновения острых коронарных событий через 3, 5, 7 лет. Так, уровни hsCRP <1 мг/л, 1-3 мг/л, >3 мг/л отражают, соответственно, низкий, средний и высокий риск развития атеросклероза и его осложнений: мозгового инсульта, внезапной сердечной смерти.

Именно проведение таких широкомасштабных проспективных исследований и привело к появлению нового класса биомаркеров – предикторов.

Предиктор (дословный перевод «предсказатель», от англ. to predict – предсказывать) – соединение (чаще всего специфический белок), увеличение концентрации которого связано с повышением риска возникновения в будущем определенного заболевания.

В настоящее время предикторы нашли широкое использование для выполнения проспективных исследований.

Концентрация компонента плазмы крови как предиктора заболевания соответствует количественному показателю относительного риска возникновения патологии и ее тяжести.

Относительный риск (ОР) – риск события (например, острого коронарного синдрома) в зависимости от концентрации вещества-предиктора в исследуемой биологической жидкости. Это отношение вероятности данного события в зависимости от конкретной (измененной) концентрации (М) предиктора к вероятности данного события при нормальной (Н) концентрации предиктора.

Для сравнения между собой показателей предсказательной ценности лабораторных тестов может быть использован расчетный показатель, именуемый **«фактор риска»**. Это отношение показателей частоты встречаемости положительных результатов теста у больных и у лиц группы контроля. Фактор риска указывает, во сколько раз повышаются шансы заболевания при положительном результате исследования. Так, при диагностической чувствительности 40% (исследование пациентов, страдающих заболеванием), но диагностической специфичности 99% (в 1% случаев положительный результат при исследовании лиц контрольной группы) фактор риска составляет 40 (40:1): положительный результат теста

увеличивает вероятность заболевания в 40 раз. Если же используемый тест обладает диагностической чувствительностью 80% и диагностической специфичностью 80% (фактор риска $80:20 = 4$), то положительный тест увеличивает вероятность заболевания у пациента всего в 4 раза.

Для клинической диагностики целесообразно применять только те тесты, использование которых обеспечивает фактор риска, равный 10 и более.

При этом следует учитывать, что диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность лабораторного теста зависят от выбранной границы нормы: чем ниже граница нормы, тем выше диагностическая чувствительность лабораторного теста, т.е. тем больше положительных ответов отмечается в группе больных. В то же время пропорционально будет возрастать число ложноположительных ответов в группе контроля.

В настоящее время о диагностической надежности используемого лабораторного теста представляется возможным судить на основании оценки характера ROC-кривой – диаграммы (Receiver Operating Characteristics), отражающей связь между показателями диагностической специфичности (ДС) и диагностической чувствительности (ДЧ) при том или ином значении порогового значения («точки отсечки») (рис. 18, 19).

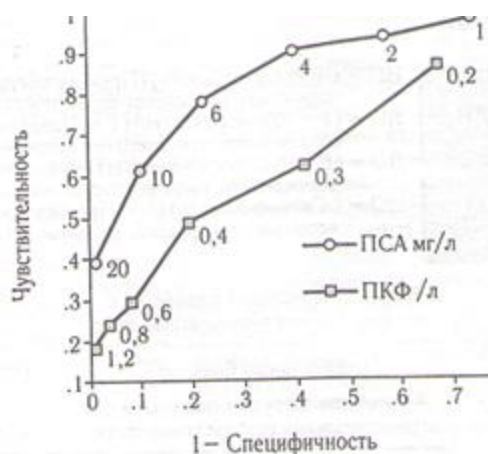


Рисунок 18. Пример типичной диаграммы – ROC-кривой: при точке отсечки для ПСА 4 мкг/л, судя по верхней кривой, ДЧ – 90%, ДС – 60%

Из рассмотрения рисунка 18 следует, что ПСА-тест обладает более высокой ДЧ и ДС перед таковыми показателями теста определения активности простатической кислой фосфатазы. Представление об этом дает площадь под кривой (рис. 19).

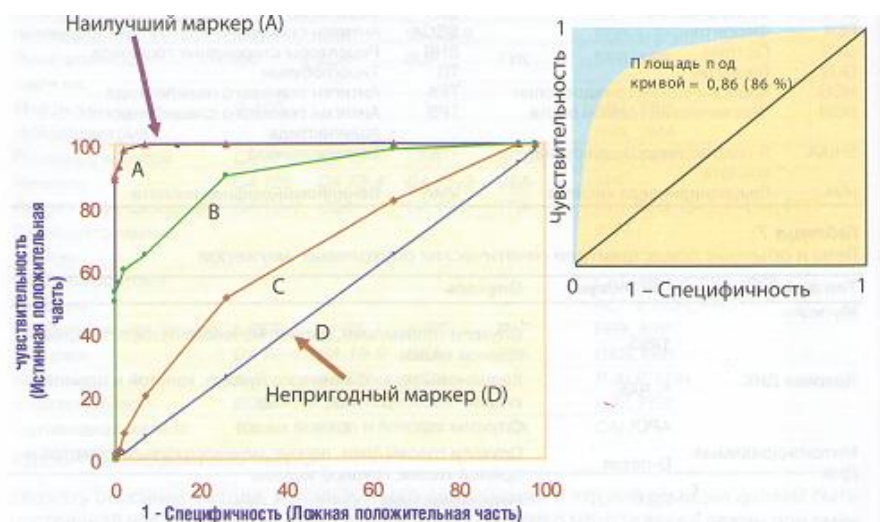


Рисунок 19. Примеры построения ROC-кривых. Области под кривыми позволяют сравнивать информативность сопоставляемых лабораторных тестов

Из приведенных ROC-кривых следует, что диагностическая специфичность каждого из сопоставляемых маркеров соответствует определенным показателям его диагностической чувствительности. И наоборот, величину диагностической чувствительности маркера можно определить на основании соответствующей величины его диагностической специфичности.

Оценка показателей диагностической надежности с использованием технологии ROC-кривых реализуется как один из методов статистической обработки данных.

Другим методом повышения эффективности диагностики является использование комбинаций тестов. Существует два способа комбинации тестов – параллельный и последовательный.

При параллельном исследовании ряда лабораторных тестов достигается высокая ДЧ и ПЦ- (ИО/ИО+ЛО) теста. Вместе с тем, снижается диагностическая специфичность и уменьшается ПЦ+ (ИП/ИП+ЛП) теста. Параллельное назначение лабораторных тестов делает возможным осуществлять выбор более специфичных из них.

В случае последовательного назначения тестов целесообразно подразделять их на *скрининговые* и *подтверждающие*. Скрининговые тесты должны обладать высокой диагностической чувствительностью и, соответственно, высокой предсказательной ценностью отрицательного результата, а подтверждающие – высокой диагностической специфичностью и высокой предсказательной ценностью положительного результата. Последовательное назначение скрининговых и подтверждающих

диагностических тестов целесообразно в клинических ситуациях, не требующих быстрой оценки состояния пациента. Оно особенно полезно в том случае, если ни один из тестов не обладает высокой специфичностью.

Из последовательно назначенных тестов формируется **алгоритм лабораторной диагностики**, использование которого существенно повышает диагностическую надежность исследования.

Таким образом, прежде чем приступить к выполнению лабораторного анализа, необходимо иметь достоверные сведения о том, насколько показатели диагностической надежности теста – его диагностической чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов удовлетворяют поставленным требованиям и в какой мере его использование в клинической практике может способствовать правильной постановке диагноза, а также выбору необходимого курса лечения.

1.3.2. Дифференциация состояний «норма-патология». Методология установления референтных величин

Широко используемый в клинической медицине термин «нормальные величины» традиционно применяется для разграничения состояний «здоровье» и «болезнь». Под понятием «норма» принято подразумевать оптимальное равновесие организма с окружающей средой, при котором, в частности, не нарушается способность человека полноценно выполнять социальные функции. Под нормой обычно понимают характеристики, соответствующие состоянию здоровья (отсутствию заболеваний). Однако исследования одного и того же показателя у нескольких здоровых людей дают разные цифровые значения (при идентичности лабораторных условий). Закономерность эта обусловлена индивидуальными особенностями обмена веществ, гемопоеза, функционирования тех или иных органов, что дало основания постулировать понятие о «биохимической индивидуальности». Неудивительно, что массовые осмотры здорового населения выявляют определенную вариабельность практически всех исследованных показателей. Имеют место отличия многих показателей и у групп людей, отличающихся по полу и возрасту. В связи с этим необходимо учитывать возрастные и половые «нормы».

Таким образом, величина биологической вариации может быть определена внутрииндивидуальными и межиндивидуальными факторами. Первые из них отражают течение физиологических процессов в организме обследуемого в связи с суточным, месячным, сезонным циклами, со сменой

сна и бодрствования, физической активности и покоя, приемом пищи и ее составом, изменением положения тела.

Вторые связаны с более длительно существующими факторами, характерными для популяции, объединяемой по расовым, половым, возрастным признакам, месту обитания (фактор среды обитания).

Эти факторы определяют пределы колебаний, признаваемых референтными для данной популяции.

Признавая трудность точного определения термина «нормальный», некоторые авторы предлагают заменить его другими, например термином **«референтные величины»**.

Установление референтных интервалов колебаний для каждого параметра внутренней среды организма имеет существенное значение для надежности лабораторной информации, так как сравнение с ними служит основанием для принятия диагностических и лечебных решений.

Международные организации в качестве **референтных интервалов** рекомендуют величины, полученные в результате обследования достаточно больших групп людей, отобранных в соответствии с довольно жесткими критериями, что обеспечивает исключение влияния различных физиологических состояний, отклоняющих результаты лабораторных исследований в сторону повышения или понижения.

Ряд авторов полагает, что поскольку распределение показателей здоровых и больных в большинстве случаев частично перекрывается (что обуславливает появление ложноотрицательных результатов), понятие «нормальные величины» является непригодным и вводит практических врачей в заблуждение. В связи с этим представляется весьма важным использование принципов установления границ нормальных (референтных) величин на основании граничных значений – «точки отсечки» (cut-off value), или пограничной величины (limit value), – лабораторного критерия диагностики, за которым «скрывается» патология.

Таким образом, понятия «норма» и «здоровье», как и представление о «нормальных границах теста», весьма условны, они включают в себя как биологический, так и медицинский смысл. Если *биологическая норма* определяется биологической вариацией изучаемого параметра в популяции, то *медицинская норма* прежде всего – теми клиническими задачами, которые предстоит решить.

Биологический эталонный интервал (biological reference interval), или **эталонный интервал** (reference interval) – сцентрированный 95-ти % интервал распределения эталонных значений. Этот термин призван заменить некорректно используемые термины, например, «нормальный диапазон»

(«normal range»). Определение эталонного интервала, как сцентрированного 95-ти % интервала, является произвольным, но общепринятым. Использование другой величины или асимметричного расположения эталонного интервала может в ряде случаев оказаться более целесообразным.

Кривые распределения «нормальных» и «патологических» величин.

Обычно за границы нормы принимаются два значения (две точки), между которыми располагается ряд, включающий 95% всех величин, полученных при исследовании здоровых лиц (по 2,5% отбрасывается с каждой стороны), т. е. ряд, заключенный между 2,5 и 97,5 процентилями (процентные уровни).

Под «нормальной кривой» обычно подразумевается кривая распределения Гаусса (названа именем немецкого математика, физика и астронома XIX в. G. Gauss, сформулировавшего закон распределения величин измерения – закон ошибки). Ее построение связано с использованием методов параметрического анализа.

Кривая Гаусса (рис. 20) имеет колоколообразную форму; наибольшее количество значений размещается в середине диапазона и уменьшается постепенно по мере удаления от середины.

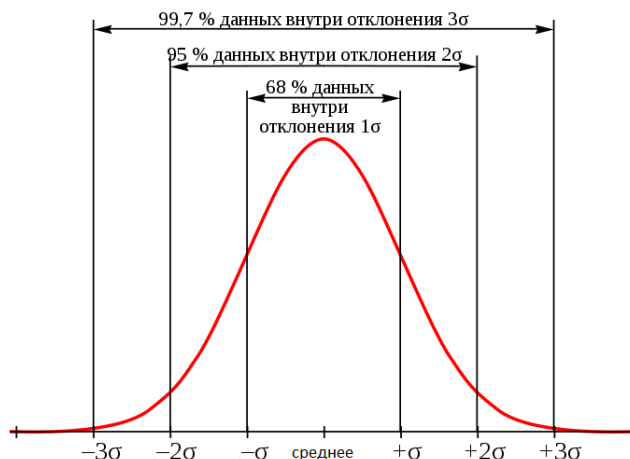


Рисунок 20. Распределение данных при «бесконечно» большом числе определений. Пространство от -1σ ($-1S$) до $+1\sigma$ ($+1S$) составляет 68% всей площади (всех вариантов); $\pm 2\sigma$ ($\pm 2S$) – 95,5%; $\pm 3\sigma$ ($\pm 3S$) – 99,7%

С учетом среднего значения и стандартного отклонения (S) определяется каждая точка кривой Гаусса, в частности 2,5%-е и 97,5%-е уровни (точки).

Выражение ($X_{\text{ср}} + 2S$) означает, что получают 95%-е нормальные пределы, в которых 2,5% здоровых лиц имеют величины ниже ($X_{\text{ср}} - 2S$), а другие 2,5% имеют величины выше ($X_{\text{ср}} + 2S$). Но это справедливо лишь в

ситуации, когда используемые данные действительно составляют кривую распределения Гаусса и когда среднее значение и стандартное отклонение определяется на очень больших группах пациентов (что позволяет использовать параметрические методы исследования).

Нормальные пределы для физиологических измерений обычно интерпретируются как две величины, между которыми лежат 95% измерений, выполненных на контингенте здоровых лиц (по 2,5% с каждой стороны).

Если же исследуется небольшая выборка величин, то на основании ее нельзя судить о распределении данных в целой популяции. Поэтому использование выражения ($X_{\text{ср}} \pm 2S$) в распределении, которое не является гауссовым, может привести к неправильным результатам.

В настоящее время помимо классического метода статистического анализа применяют другой все более популярный подход, свободный от параметрического распределения и состоящий в применении непараметрических методов (R. Dybkaer, 1972).

При сравнении величин, полученных в результате обследования представителей двух когорт (здоровой и пациентов с патологией), возможны три ситуации (рис. 21).

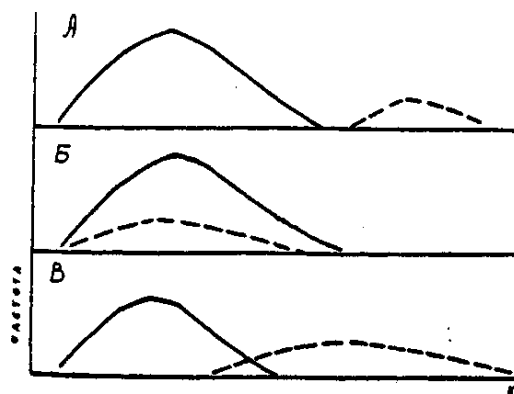


Рисунок 21. Возможные взаимоотношения кривых распределения «нормальных» и «патологических» величин, полученных при обследовании двух когорт (здоровой и пациентов с патологией)

Примечания:

— здоровая когорта;

— — — пациенты с патологией.

На рисунке 21А нет совпадений между двумя популяциями, в силу чего различительная способность диагностического теста равна 100%. В этом случае можно пользоваться 95%-ми нормальными пределами, но, очевидно, лучше выбрать верхний предел, который находился бы между крайними

вариантами значений двух популяций. К сожалению, такая ситуация возникает очень редко.

На рисунке 21Б представлена ситуация, в которой распределения в двух популяциях совпадают. Различительная способность этого теста соответствует 0. Такое положение наблюдается довольно часто (например, при определении мочевой кислоты в сыворотке крови в диагностике инфаркта миокарда, обычно не оказывающего влияния на уровень содержания этого компонента остаточного азота).

На рисунке 21В показана наиболее распространенная ситуация в отношении тестов, имеющих высокую различительную способность, которая, однако, оказывающего ниже 100%. Два распределения накладываются, и чем больше перекрытие, тем меньше различительная способность.

На рисунке 22 представлены варианты выбора пороговых значений для дифференциации состояний «норма – патология».

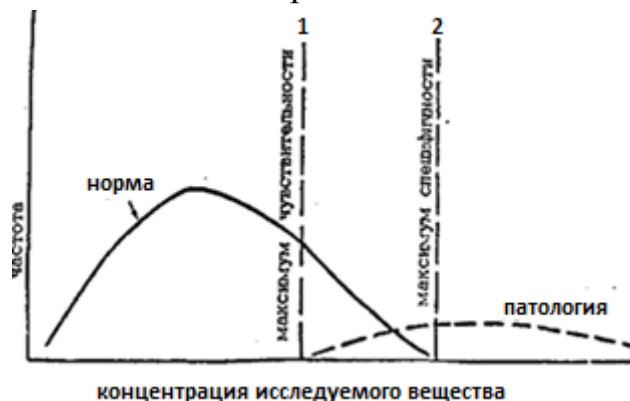


Рисунок 22. Наслаивающиеся распределения нормальных и патологических величин: лабораторно-диагностические критерии оценки максимальной чувствительности (1) и максимальной специфичности (2)

Значения по левую сторону от вертикальной линии 1 на рисунке 22 могут всегда рассматриваться как нормальные, а значения по правую сторону от вертикальной линии 2 – как патологические.

Если принять линию 2 за верхний предел нормального ряда, то значительное число патологических случаев (располагающихся слева от линии) будет рассматриваться как нормальное. Это ложноотрицательные результаты. При таком показателе «точки отсечения» специфичность теста максимальная, что, однако достигается за счет снижения диагностической чувствительности (о чем свидетельствует расположение по правую сторону от линии 2 лишь части данных, отражаемых кривой «патология»). Если же принять линию 1 за верхний предел нормального ряда, то значительное число нормальных величин (располагающихся справа от этой линии) будет

патологическим. Это ложноположительные результаты. При таком выборе «точки отсечки» диагностическая чувствительность теста максимальная (поскольку справа от линии располагается вся кривая «патология»); правда максимальная диагностическая чувствительности достигается за счет снижения специфичности.

Е. Murphy и Н. Abbey (1967) и G. Hems (1969) предложили принять за линию раздела точку пересечения двух кривых распределений (рисунок 23-А): вертикальная линия проходит через точку пересечения «нормального» и «патологического» распределений.

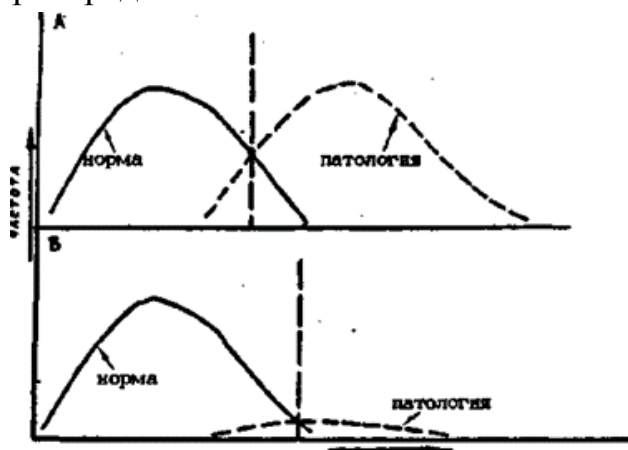


Рисунок 23. Наслаивающиеся кривые распределения показателей нормы и патологии: точки отсечки (показаны вертикальными линиями)

Наиболее часто встречается бимодальное распределение с частичным перекрытием гауссовых кривых (рис. 22, 23, 24). В зоне перекреста создается пограничная область, включающая в себя ложноположительные и ложноотрицательные результаты (рис. 23-А, 24).

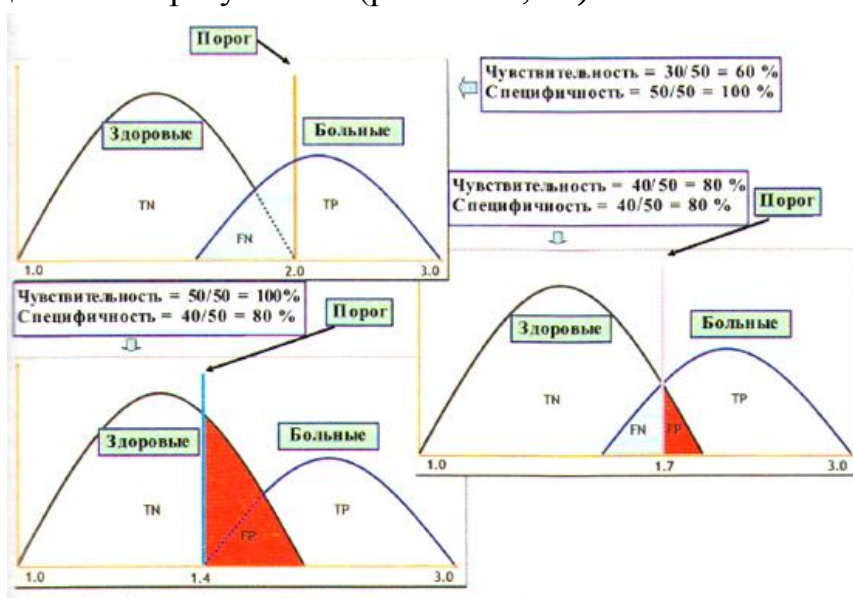


Рисунок 24. Варианты распределения кривых распределения

Для подразделения пациентов на вероятно здоровых и вероятно имеющих патологию устанавливают точки отсечки показателей – **cut-off value**.

Если в случае приведенного бимодального распределения за крайнюю варианту (cut-off value) принимается значение 1 (рис.22), то охватываются все пациенты с патологией. Это означает, что диагностическая чувствительность составляет 100% (или близкую к этому значению величину). Но одновременно число ложноположительных показателей, «включенных» в кривую «патология», оказывается весьма большим, вследствие чего диагностическая специфичность лабораторного теста существенно снижается: слева от линии 1 располагается лишь часть кривой «норма».

С другой стороны, если крайняя варианта принимает значение 2 (рис. 22), то диагностическая специфичность исследования становится 100% (или близкой к этому значению величиной), так как при этом охватываются все здоровые (кривая «норма» располагается по левую сторону от линии 2). Однако в такой ситуации диагностическая чувствительность теста становится низкой, поскольку в случае подобного распределения лишь часть кривой «патология» располагается справа от линии 2 и, к тому же, достаточно много пациентов с патологией попадает в группу «ложноотрицательных» (расположенных слева от линии 2).

Это вызывает необходимость выполнения дополнительных исследований пациентов (главным образом с ложноотрицательными результатами) с целью окончательной постановки лабораторного диагноза, что особенно важно, если результаты оказываются в так называемой «серой», или пограничной зоне т.е. в зоне, ограниченной пересекающимися кривыми «норма» и «патология» (рис. 23-А). Так, для теста определения общего простатического антигена «серая зона» ограничена интервалом колебаний концентрации ПСА 4,1 – 10,0 мкг/л. При таком интервале значений содержания общего ПСА для подтверждения диагноза «рак простаты» целесообразно определение содержания свободной фракции простатического антигена с последующим расчетом содержания свободной фракции ПСА к общему содержанию простатического антигена. У мужчин с уровнем обПСА в диапазоне 4-10 нг/мл (мкг/л) определение соотношения (СвПСА/общий ПСА) позволяет получить важную дополнительную информацию для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний простаты. Соотношение «свPSA/обPSA» выше в случаях доброкачественной гиперплазии и ниже – при злокачественных заболеваниях простаты. Так, показано, что при уровне общего PSA более 4,9

мкг/л (нг/мл) в случае рака предстательной железы отмечаются значения соотношения свPSA/общий PSA, варьирующие в пределах от 13,6 до 16,3.0 %; в случае доброкачественной гиперплазии предстательной желез эти показатели колеблются от 16,3 до 45,6,0 %; у здоровых людей – более 45,6 %

Выбор интервала показателей нормы и патологии, используемых в доказательной лабораторной медицине, во многом определяется целью и задачами планируемого к осуществлению лабораторно-диагностического исследования и прежде всего тем, должно ли оно быть скрининговым либо углубленным, т.е. направленным на постановку либо подтверждение диагноза заболевания.

Осуществление скрининга, при котором важно не пропустить заболевание, может быть достигнуто использованием границы нормы $X \pm 1S$ (рис. 20).

Для выполнения на следующем этапе углубленного, подтверждающего диагноз заболевания исследования (т.е. с целью «освобождения» от пациентов с ложноположительными результатами и для более полной дифференцировки «норма» и «патология») целенаправленно расширять диапазон показателей нормы до $2S$ от среднего значения (рис. 20).

Иначе говоря, область показателей нормы может быть сознательно сужена или, наоборот, расширена – в зависимости от постановки решаемых задач. Так, при осуществлении массового, скринингового исследования особенно актуальным является не пропустить заболевание. Это достигается охватом всего контингента лиц с подозрением на заболевание – за счет повышения диагностической чувствительности исследования в ущерб его диагностической специфичности (что часто достигается выбором интервала $1S$).

На следующем этапе для окончательной постановки (подтверждения) диагноза проводят второй этап исследования, при котором в качестве граничного берут значение $2S$. Это позволяет «отсечь» ложноположительные результаты, оставив лишь истинно положительные.

Таким образом, при преднамеренном изменении границы нормы в ту или иную сторону становится возможным использование лабораторно-диагностической технологии для наиболее эффективного выполнения либо скринингового (при меньшем пороговом значении), либо, наоборот, углубленного, направленного на подтверждение диагноза заболевания исследования: при большем пороговом значении теста, известном также под названием *пограничная величина (limit value) или «точка отсечки» (cut-off value) теста*.

Варианту, отграничивающую области нормы или патологии при массовом исследовании, желательно выбирать таким образом, чтобы диагностическая специфичность теста была не ниже 80% при его высокой диагностической чувствительности.

Группы обследуемых здоровых лиц должны быть достаточно большими. Их минимальный размер определяется используемым методом статистического анализа. По рекомендации А. Reed с соавт. (1971) и R. Henry с соавт. (1974), при применении непараметрического метода оценки процентных уровней группа должна включать не менее 120 человек.

Большинство авторов в настоящее время считают непараметрические методы наиболее приемлемыми для вычисления нормальных границ, тем более что непараметрические методы требуют значительно меньше математических операций.

Из изложенного следует, что референтные пределы являются ценными ориентирами для клиницистов, но они не могут служить абсолютными показателями здоровья либо болезни. К тому же значения референтных пределов для здоровых и больных нередко в значительной степени совпадают. Кроме того, результаты лабораторных исследований могут варьировать в зависимости от различий методов исследования и способа стандартизации: диапазоны показателей нормы являются методо- и лабораторноспецифичными. На практике они часто представляют собой результаты тестов, полученные у 95% представителей небольшой популяции, которая считается здоровой.

2. АККРЕДИТАЦИЯ ОБЛАСТЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

2.1. СИСТЕМА АККРЕДИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЕЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ

Цели и принципы аккредитации медицинских лабораторий

Аккредитация осуществляется в целях:

- ☐ подтверждения компетентности юридических лиц в выполнении работ по подтверждению соответствия и (или) проведении испытаний продукции в определенной области аккредитации;
- ☐ обеспечения доверия изготовителей (продавцов) и потребителей продукции (услуг) к деятельности аккредитованных органов по сертификации и аккредитованных испытательных лабораторий (центров);

- создания условий для взаимного признания результатов деятельности аккредитованных органов по сертификации и аккредитованных испытательных лабораторий (центров) на международном уровне.

Принципами аккредитации являются:

- добровольность;
- открытость и доступность правил и процедур аккредитации;
- обеспечение равных условий для заявителей на аккредитацию;
- недопустимость ограничения конкуренции при аккредитации.

Аккредитованная лаборатория предоставляет пользователям более высокую степень уверенности в том, что проводимые исследования являются надежными и правильными, поскольку она включает оценку компетентности.

Аккредитация предусматривает:

- оценку компетентности заявителя на аккредитацию с целью аккредитации;
- оценку компетентности заявителя на аккредитацию, получившего аттестат аккредитации, с целью повторной аккредитации
- оценку компетентности аккредитованного субъекта с целью изменения области аккредитации, в том числе расширения или сокращения области аккредитации, перехода на новую версию межгосударственного стандарта в области аккредитации и оценки соответствия, разработанного на основе международного стандарта;
- актуализацию области аккредитации аккредитованного субъекта с целью внесения изменений в аттестат аккредитации;
- выдачу аттестата аккредитации, внесение изменений и (или) дополнений в аттестат аккредитации, приостановление действия, возобновление действия, отмену действия аттестата аккредитации;
- периодическую оценку компетентности аккредитованного субъекта.

2.1.1. Определение понятий

Аккредитация (accreditation) - о ф и ц и а л ь н о е признание того, что лаборатория компетентна проводить конкретные испытания, измерения. Это вид оценки соответствия, результатом осуществления которого является официальное признание компетентности юридического лица в выполнении работ по подтверждению соответствия и (или) проведении испытаний продукции. Таким образом, данная процедура позволяет определить компетентность лаборатории.

Аккредитация лабораторий высоко ценится на национальном и международном уровнях как надежный индикатор технической

компетентности, поскольку она отражает признание компетентности медицинских лабораторий в проведении конкретных клинических лабораторных исследований (область аккредитации).

В соответствии с результатами осуществления процедуры аккредитации уполномоченный орган формально признает то, что лаборатория является компетентной для выполнения определенных задач. Лабораторию посещают представители органа по аккредитации, задача которых – получить подтверждение того, что лаборатория придерживается стандартов, правил, процедур, требований и регламентов, а также убедиться в том, что персонал выполняет свои функции и обязанности правильно и компетентно.

Лаборатории, прошедшие аккредитацию, являются **аккредитованными**.

Аккредитованные лаборатории обычно имеют бланки результатов лабораторных исследований с символом или знаком признания органа по аккредитации.

Аккредитации лаборатории предшествует ее **аттестация**, под которой понимается **признание соответствия критериям аккредитации**.

После благополучного завершения процедуры аккредитации выдается **аттестат аккредитации (Certificate of Accreditation) – документ, удостоверяющий компетентность юридического лица** в выполнении работ по подтверждению соответствия и (или) проведении испытаний продукции в определенной области аккредитации. Аттестат аккредитации выдается аккредитованным органом по аккредитации, определенным Государственным комитетом по стандартизации Республики Беларусь (Госстандартом).

Сертификация – это процедура, на основании результатов осуществления которой независимый орган дает письменное подтверждение того, что процесс или услуга соответствуют определенным требованиям. В процессе сертификации лабораторию посещают представители органа по сертификации. Их задача – получить подтверждение того, что лаборатория придерживается стандартов, правил, процедур, требований и регламентов.

Юридическое лицо, аккредитованное для выполнения работ по подтверждению соответствия в определенной области аккредитации, представляет собой аккредитованный орган по сертификации.

Сфера деятельности, в которой аккредитованному органу по сертификации или аккредитованной испытательной лаборатории (центру) **предоставлено право на выполнение работ по подтверждению**

соответствия или проведение испытаний продукции составляет ту или иную **область аккредитации**.

В разработке проектов законодательных и иных нормативных правовых актов по вопросам оценки соответствия в установленном порядке участвует Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь, который обеспечивает в пределах своей компетенции создание и функционирование системы аккредитации Республики Беларусь.

2.1.2. Основные нормативные документы и условия проведения аккредитации

Аккредитация в Республике Беларусь осуществляется в соответствии с:

- Законом Республики Беларусь N 437-З от 24 октября 2016 г. «Об оценке соответствия техническим требованиям и аккредитации органов по оценке соответствия»,
- Законом Республики Беларусь от 5 сентября 1995 г. N 3848-XII «Об обеспечении единства измерений».

Система аккредитации определяется рядом нормативных документов:

- Закон от 5 января 2004 г. № 269-З «Об оценке соответствия требованиям технических нормативных правовых актов в области технического нормирования и стандартизации»;
- СТБ ISO 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь»
- СТБ ISO 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования»;
- СТБ ИСО/МЭК 17025-2007 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»;
- СТБ ISO 15195-2015 «Лабораторная медицина. Требования к лабораториям референтных измерений»;
- СТБ ISO 15189-2015 (ISO 15189:2012, IDT) «Медицинские лаборатории. Частные требования к качеству и компетентности».
- ISO 15190:2020 «Медицинские лаборатории - требования к безопасности»;

В Республике Беларусь приняты следующие стандарты, распространяющиеся на медицинские изделия для диагностики in vitro:

1. СТБ ISO 15193-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к содержанию и изложению референтных методик измерения»;
2. СТБ ISO 15194-2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования

- к сертифицированным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации»;
3. ГОСТ ISO 17511-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам»;
 4. ГОСТ ISO 18153-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам».

Для осуществления процедуры аккредитации обязательны:

- участие органа аккредитации, который осуществляет надзор за оценкой качества и осуществляет аккредитацию;
- наличие стандартов, которым лаборатория должна соответствовать, для того чтобы пройти аккредитацию;
- деятельность экспертов или компетентных инспекторов, задачей которых является подтверждение соблюдения стандартов в процессе оценки.

2.1.3. Общие требования к органам по аккредитации и сертификации

Орган по сертификации или аккредитации – это организация с санкционированными правами и полномочиями на проведение инспектирования лаборатории и предоставления в письменной форме свидетельства ее соответствия (сертификация) или компетенции (аккредитация) в соответствии со стандартом.

В Национальной системе аккредитации Республики Беларусь аккредитацию осуществляет орган по аккредитации – республиканское унитарное предприятие «Белорусский государственный центр аккредитации», подчиненное Государственному комитету по стандартизации. Требования к аккредитации, в соответствии с которыми орган по аккредитации осуществляет свою деятельность, установлены в межгосударственном стандарте ГОСТ ISO/IEC 17011-2018 «Оценка соответствия. Требования к органам по аккредитации, аккредитующим органы по оценке соответствия», введенном в действие в качестве государственного стандарта Республики Беларусь постановлением Государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь от 4 марта 2019 г. № 12.

Сертификация объектов оценки соответствия проводится органами по сертификации в пределах их области аккредитации. При необходимости для участия в сертификации органом по сертификации привлекаются технические эксперты, обладающие специальными знаниями в определенной области, связанной с объектами оценки соответствия. Актуализированный перечень органов по сертификации включен в Реестр Национальной системы аккредитации Республики Беларусь (раздел «Аккредитованные органы по сертификации»). Испытания в рамках подтверждения соответствия проводятся аккредитованными испытательными лабораториями (центрами) с соответствующей областью аккредитации.

Официальным и общедоступным источником информации о результатах работ по аккредитации, об аккредитованных субъектах, а также об актуальном статусе аттестатов аккредитации является **Реестр Национальной системы аккредитации Республики Беларусь**.

Для деятельности органов сертификации характерны:

Использование стандартов: оценка всегда основывается на утвержденных стандартах.

Объективность оценки. Интерпретация компетенции и навыков основывается на свидетельствах, а не на впечатлениях. Группа инспекторов не изобретает собственные правила, а определяет соответствие имеющимся правилам или стандартам.

Компетентность. Организации принимают меры, чтобы все их сотрудники были опытными и подготовленными, и чтобы команды аудиторов состояли из специалистов, разбирающихся как в технической информации, так и в управлении качеством. Данные органы поддерживают уровень компетенции благодаря своему профессионализму, в том числе для подтверждения своего собственного статуса аккредитации.

Что дает аккредитация:

- оценку эффективности и слаженности системы качества в медицинской лаборатории;
- непрерывное отслеживание системы качества;
- признание компетентности медицинской лаборатории.

Многие страны мира имеют одну или несколько организаций по аккредитации лабораторий. Большинство этих органов по аккредитации уже приняли в своей стране стандарт ИСО 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» в качестве основы при аккредитации испытательных и калибровочных лабораторий или ИСО 15189 «Медицинские лаборатории. Частные требования по качеству и компетентности» при аккредитации медицинских лабораторий. Это

обеспечивает единый подход при определении компетентности лабораторий и побуждает лаборатории использовать международно признанные процедуры исследований там, где это возможно. Такой единый подход позволяет странам заключать соглашения, основанные на взаимной оценке и признании систем аккредитации друг друга. Эти международные соглашения, называемые договоренностями о взаимном признании (MRAs), являются ключевыми для обеспечения возможности взаимного признания этими странами данных по испытаниям и калибровкам.

.. При аккредитации лабораторий для определения технической компетенции используются специально разработанные критерии и процедуры, гарантирующие получение точных и надежных данных, предоставляемых такой лабораторией.

2.1.4. Порядок и условия проведения аккредитации

Процедура аккредитации определена Правилами аккредитации, утвержденными Постановлением Государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь 31 мая 2011 г. № 27.

Критерии оценки возможности проведения процедуры аккредитации

..... Критерии оценки основаны на международных стандартах (ISO 15189 и др.), которые используются для оценки лабораторий во всем мире.

...Органы по аккредитации применяют эти стандарты для оценки факторов, относящихся к способности лаборатории выполнять достоверные исследования, включая:

- техническую компетентность персонала;
- законность и уместность методов исследования;
- метрологическая прослеживаемость измерений и калибровок;
- исправность и обслуживание клинико-лабораторного оборудования;
- окружающую среду исследований;
- отбор, обработку и транспортировку исследуемых образцов и обеспечение качества полученных результатов.

Основными стандартами, в соответствии с которыми проводится процедура аккредитации в лабораториях, являются: СТБ ИСО/МЭК 17025-2007 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» и СТБ ISO 15189-2015 «Медицинские лаборатории. Частные требования к качеству и компетентности».

Стандарт ИСО 17025 определяет общие требования к компетенциям, которые необходимы для выполнения исследований и/или калибровки,

включая взятие проб. Он применим к испытательным и калибровочным лабораториям и может быть использован для разработки административных и технических систем, а также систем качества, которые регламентируют деятельность лаборатории.

Испытательной лабораторией, претендующей на аккредитацию, является лаборатория, оснащенная необходимым испытательным и измерительным оборудованием, укомплектованная высококвалифицированными с большим опытом работы специалистами, обладающая помещениями с соответствующими условиями и инженерным обеспечением; имеющая необходимое нормативное и методическое обеспечение, которое позволяет проводить испытания продукции установленной номенклатуры. Испытательная лаборатория должна иметь помещение, персонал, измерительное и испытательное оборудование, методики проведения испытаний, нормативное обеспечение.

Стандарт ИСО 15189 устанавливает определенные требования к качеству и компетенции медицинских лабораторий, включая требования к системе менеджмента качества и технические требования (требования к персоналу, помещениям и окружающей среде, лабораторному оборудованию, преаналитическим, аналитическим и постаналитическим процедурам, обеспечению качества аналитических процедур). Он был разработан и предназначен для использования только медицинскими лабораториями и представляет собой руководство для управления качеством в лаборатории и для технических процессов с целью обеспечения качества медицинских лабораторных исследований.

Стандарт ИСО 15189 применим ко всем признанным в настоящее время видам услуг медицинских лабораторий. Он используется медицинскими лабораториями для разработки административных и технических систем качества, которые регламентируют деятельность лаборатории.

По определению СТБ ИСО 15189-2015: «**Медицинская лаборатория** (medical laboratory) – лаборатория для проведения общеклинического, микробиологического, иммунологического, биохимического, гематологического, биофизического, цитологического, генетического, химико-токсикологического или иного исследования биологического материала, источником которого является человеческий организм, в целях получения информации для постановки диагноза, предупреждения или лечения заболеваний или оценки состояния здоровья человека». Она должна быть способна предоставлять консультативные услуги, которые охватывают все аспекты лабораторного исследования (в том числе и в части разъяснения

результатов), а также давать соответствующие рекомендации по дальнейшим исследованиям.

Менеджмент качества в лаборатории обусловлен важным клиническим значением лабораторной информации и должен быть направлен на обеспечение ее достоверности, сопоставимости (независимо от времени, места и методики исследования), оперативности (с учетом сроков принятия клинических решений и проведения лечебных мероприятий), эффективности и доступности.

Главной целью деятельности медицинской лаборатории при выполнении аналитических процедур является **качественное производство лабораторных исследований при высоком уровне сервисного обслуживания пациента, безопасности пациента и персонала лаборатории.**

Для реализации этой цели лаборатории должны:

- выполнять весь спектр удовлетворяющих пациента современных методов лабораторной диагностики;
- обладать материально-технической базой в соответствии с поставленными задачами и нормативной документацией Министерства здравоохранения Республики Беларусь;
- контролировать качество проводимых исследований в соответствии с нормативными документами, регламентирующими деятельность медицинских лабораторий;
- располагать высококвалифицированными специалистами;
- иметь высокий уровень организации и управления деятельностью лаборатории на основе новейших информационных технологий (в т.ч. наличие лабораторно-информационной системы).

Важными требованиями, установленными СТБ ИСО 15189-2015, являются **технические требования**, которые включают:

- **Персонал.** Лаборатория должна иметь документированную процедуру для управления персоналом и подтверждения соответствия всех сотрудников требованиям к их компетенции. Основой любой организации и одним из важнейших ресурсов любого предприятия является персонал. Управление персоналом как процесс существует в любой организации, а систематическая оценка его эффективности создает возможности постоянного развития кадрового ресурса. Управление персоналом включает: определение потребности в кадрах и актуализацию штатного расписания, формулирование требований к должности, проведение первичного поиска и подбор персонала, адаптацию персонала, первичную оценку навыков, повышение квалификации, обучение и проведение периодической

внутренней аттестации персонала, ротацию кадров, создание кадрового резерва.

- **Помещения и условия окружающей среды.** Лаборатория должна иметь достаточное для своего размещения пространство, которое обеспечивает качество услуг, их эффективность, а также сохранение здоровья пациентов и персонала. Помещения лаборатории должны обеспечивать качество исследований и безопасность персонала при максимальной рабочей нагрузке, при наличии соответствующих источников электропитания, освещения, вентиляции, систем утилизации отходов. Требования к помещениям лаборатории включают: автоматизированный контроль и поддержание в установленных пределах производственных факторов (температуры, влажности, шума, вибрации и других физических факторов, химических и микробиологических факторов), а также наличие необходимого оборудования и стандартизованных процедур для деконтаминации помещений и для ликвидации последствий внештатных ситуаций.

- **Оборудование, реагенты, расходные материалы.** Лаборатория должна быть оснащена лабораторным оборудованием в соответствии с профилем и потребностями, должна иметь документированную процедуру для выбора и закупок оборудования, а также для приема, хранения, инвентаризации реагентов и расходных материалов.

- **Преаналитические процедуры.** Разработка и четкое соблюдение инструкций по качеству проведения преаналитического этапа лабораторного исследования, а также максимальная стандартизация всех его основных стадий.

- **Аналитические процессы.** В медицинской лаборатории могут использоваться только аналитические методы, опубликованные в утвержденных/рекомендованных руководствах, международных научных периодических изданиях, апробированных многоцентровыми исследованиями.

- **Обеспечение качества результатов исследований.** Лаборатория должна обеспечивать качество выполняемых исследований и осуществлять для этой цели контроль качества полученных результатов, как внутрилабораторный, так и внешний (межлабораторный);

- **Постаналитические процедуры.** Лаборатория должна иметь определенную процедуру для интерпретации результатов лабораторных исследований перед выдачей их потребителю;

- **Отчетность о результатах.** Лаборатория должна определять формат, среду отчета и способ передачи результата исследования; отчет о

результатах лабораторного исследования должен быть точным, ясным и соответствовать инструкциям методики исследования;

- **Выдача результатов.** Лаборатория должна иметь документированную процедуру выдачи результатов исследования, включающую указания о том, кто имеет право выдавать результат и кому;

- **Управление информационными потоками** (менеджмент лабораторной информации). Лаборатория должна иметь доступ к данным и информации, необходимым для предоставления услуг, и обладать лабораторной информационной системой (ЛИС).

Выполнение всех вышеперечисленных требований позволяет минимизировать отрицательное влияние различных факторов, отклоняющих результат исследования от его истинного значения, и, следовательно, повысить качество исследований, сократить рабочую перегрузку и непроизводительные расходы, обусловленные необходимостью проведения повторных анализов, которые вызваны первоначальными ошибками.

Для осуществления валидации и оценки соответствия аналитических методик используют только утвержденные процедуры валидации. Все аналитические процедуры, используемые в лаборатории, должны быть адекватно валидированы, документированы (в виде стандартных операционных процедур) и утверждены администрацией лаборатории.

Стандартные операционные процедуры (СОП) – это все операции, в том числе контрольные, изложенные в письменной форме, необходимые для получения результатов и отвечающие определенным техническим требованиям. СОП включают пошаговую инструкцию выполнения работ на конкретном рабочем месте в лаборатории, правила осуществления контроля качества, а также требования к используемому оборудованию, сырью, квалификации специалистов. Также документирована вся дополнительная информация, которая может понадобиться для выполнения аналитических процедур.

Стандартные операционные процедуры обязательны к применению для всех сотрудников медицинской лаборатории. Наличие СОП позволяет обеспечить оптимизацию и качество выполняемой процедуры, достигнуть результативности и высокой эффективности процесса, а также выявить причину ошибок, если таковые были допущены. Разработка СОП необходима на всех этапах лабораторного исследования: преаналитическом, аналитическом и постаналитическом.

Для подготовки медицинской лаборатории к аккредитации необходимы:

- **приверженность** – путь к соответствию стандартам и признанию. На

этом пути встречаются трудности и проблемы, и для их преодоления требуется много времени и усилий, в силу чего этот процесс нередко останавливают или откладывают. Если процесс остановлен, возобновить его бывает очень трудно;

- **планирование** – путь к аккредитации не бывает быстрым. Лаборатории следует так организовать свой персонал и время, чтобы процесс дошел до завершения с минимальными осложнениями;

- **знания** – применение стандартов требует их знаний и умения их интерпретировать. Если в лаборатории нет людей, обладающих такими знаниями, руководству лаборатории следует подумать о том, чтобы обучить сотрудников на специальных курсах или нанять консультанта;

- **ресурсы** – один из процессов достижения аккредитации.

Порядок проведения аккредитации

Оценка компетентности заявителя на аккредитацию или аккредитованного субъекта включает следующие этапы:

1. рассмотрение заявки, анализ ресурсов, принятие решения по заявке на проведение работ по оценке компетентности с целью аккредитации;
2. подготовку к оценке компетентности;
3. заключение договора;
4. предварительную оценку компетентности (при необходимости);
5. экспертизу комплекта документов, представленного с заявкой;
6. оценку (с применением техник оценки и их комбинаций, включая оценку по месту осуществления деятельности, удаленную оценку, свидетельскую оценку, анализ документов, анализ дела, аудит измерительный, анализ результатов участия в проверке квалификации и других межлабораторных сличениях, аудит валидации, интервьюирование в заявленных направлениях деятельности);
7. обобщение полученных данных и подготовку отчетов по оценке;
8. принятие решения по аккредитации.

Для начала процедуры аккредитации медицинская лаборатория подает оформленную надлежащим образом заявку на аккредитацию и заключает соглашение с аккредитованным субъектом.

Для организации проведения работ по аккредитации медицинская лаборатория (заявитель) предоставляет органу по аккредитации пакет документов в соответствии с п. 12.1. Правил аккредитации, включающий в том числе паспорт технической компетентности.

Паспорт технической компетентности должен содержать общую информацию об организации, а также:

- сведения о методах исследований, в том числе правила отбора образцов для осуществления деятельности;

- сведения о применяемых средствах измерения. Учету подлежит все оборудование: от пипеток до анализаторов (отражают техническую характеристику: год выпуска оборудования, его заводской номер, метрологическую характеристику, дату последней калибровки и сведения об организации, проводившей калибровку);

- сведения о вспомогательном оборудовании: центрифугах, термостатах и др. (наименование оборудования, его заводской номер и назначение);

- сведения о системе менеджмента;

- сведения об оснащенности стандартными образцами;

- сведения о кадровом составе – сотрудниках, выполняющих исследования, с указанием ФИО, должности, специальности, стажа работы, периодов повышения квалификации;

- сведения о производственных помещениях с оценкой условий, при которых проводится лабораторное исследование: назначение помещения, его площадь, перечень контролируемых параметров с указанием даты проверки производственных факторов, наличие специального оборудования (вентиляционной системы и др.);

- сведения об участии лаборатории в проверках квалификации и внешних оценках качества.

Орган по аккредитации после проверки полноты, достаточности и соответствия установленным требованиям представленной заявителем информации проводит регистрацию заявки. Рассмотрение заявки осуществляется не более трех рабочих дней от даты регистрации, результаты анализа заявки размещаются в информационной системе органа по аккредитации.

В процессе проведения экспертизы комплекта документов, представленного с заявкой, от заявителя может быть затребована дополнительная информация, необходимая для осуществления работ по аккредитации. По результатам экспертизы составляется отчет по экспертизе, который направляется заявителю и содержит заключение о соответствии либо несоответствии представленных документов установленным требованиям по аккредитации.

В дальнейшем осуществляется подготовка к оценке, которая включает назначение органом по аккредитации группы по оценке, состоящей из ведущего эксперта по аккредитации, экспертов по аккредитации и привлекаемых технических экспертов. Состав группы по оценке

компетентности согласовывается с заявителем. Ведущий аудитор должен поддерживать связь с техническими экспертами. Технические эксперты всегда должны действовать независимо и беспристрастно. Кроме того, не допускается никакой личной связи между экспертом и персоналом медицинской лаборатории (например, консультирования).

В случае наличия конфликта интересов, который может быть доказан заявителем, а также иных нарушений принципов беспристрастности или конфиденциальности информации заявитель обращается с ходатайством о замене кандидата(ов) в составе группы по оценке – не позднее трех рабочих дней со дня получения документов. В случае признания ходатайства, указанного в части второй настоящего подпункта, обоснованным орган по аккредитации вносит соответствующие изменения в состав группы по оценке и повторно направляет его заявителю для согласования.

По согласованию с заявителем возможно проведение предварительной оценки, результатом которой является идентификация несоответствий в системе менеджмента, а также технической компетентности заявителя при проведении им работ в заявляемой области аккредитации.

Группа по оценке оценивает компетентность заявителя при осуществлении деятельности в заявляемой на аккредитацию области, эффективность системы менеджмента качества, соблюдение требований стандартов или основополагающих стандартов. Осуществляется оценка каждого заявленного направления деятельности заявителя. По результатам составляется заключительный отчет по оценке, который представляется заявителю в срок не позднее десяти рабочих дней после завершения оценки.

Группа по оценке на основании объективных свидетельств, собранных в ходе оценки, оформляет листы несоответствий и доводит их содержание до заявителя. В листе несоответствий указывается срок предоставления корректирующих мероприятий (действий), не превышающий двадцати рабочих дней от даты подписания листа несоответствий и информация о необходимости проведения дополнительной оценки с целью проверки устранения несоответствий.

Корректирующие действия должны быть урегулированы в течение согласованного срока. Сроки решения корректирующих действий согласуются между ведущим аудитором органа по аккредитации и ответственным персоналом медицинской лаборатории. Согласованные сроки корректирующих действий должны выполняться в обязательном порядке. Выполнение корректирующих действий подтверждается аудиторами органа по аккредитации.

Для принятия решения об аккредитации заявителя ведущий эксперт по аккредитации представляет результаты оценки компетентности заявителя на заседание технической комиссии по аккредитации, которая назначается из специалистов органа по аккредитации, не принимавших участия в оценке.

Решение по подтверждению компетентности и выдаче аттестата аккредитации, по внесению изменений и (или) дополнений в аттестат аккредитации, по подтверждению компетентности и выдаче аттестата аккредитации при повторной аккредитации, об отказе в выдаче аттестата аккредитации, по приостановлению, возобновлению или отмене действия аттестата аккредитации принимается на заседании технической комиссии по аккредитации. Результаты заседания технической комиссии оформляются протоколом, выписка из которого, включающая информацию о принятом решении, размещается в информационной системе органа по аккредитации в срок не позднее десяти рабочих дней со дня принятия решения.

Выдача аттестата аккредитации (дубликата аттестата аккредитации), внесение изменений и (или) дополнений в аттестат аккредитации, выдача решения об отмене действия аттестата аккредитации по инициативе аккредитованного субъекта осуществляются по заявлению аккредитованного субъекта в порядке, установленном пунктом 23.7 единого перечня административных процедур, осуществляемых государственными органами и иными организациями в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 17 февраля 2012 г. № 156.

Аттестат аккредитации подписывается руководителем органа по аккредитации, заверяется печатью органа по аккредитации и выдается руководителю аккредитованного субъекта. Информация о выдаче аттестата аккредитации с прилагаемой к нему областью аккредитации, а также об истечении его срока действия, о приостановлении, возобновлении, отмене действия аттестата аккредитации, повторной аккредитации, о внесенных изменениях и (или) дополнениях в аттестат аккредитации и (или) прилагаемую к нему область аккредитации вносится в реестр Национальной системы аккредитации.

Аккредитованные лаборатории, как правило, показывают более высокие результаты при проверке компетентности и имеют лучше работающие системы управления качеством.

Аккредитация не может считаться конечной целью. После получения статуса аккредитации важной задачей будет поддержание этого статуса.

Таким образом, процедура проведения аккредитации включает в себя:

- экспертизу представленных заявителем заявки об аккредитации и документов;
- собственно оценку (проверку) объекта аккредитации;
- принятие решения об аккредитации (или отказа в аккредитации);
- выдачу аттестата аккредитации;
- осуществление инспекционного контроля за аккредитованным объектом.

2.1.5. Требования к медицинской лаборатории и организации ее деятельности

Медицинская лаборатория (или организация, частью которой она является) должна иметь свои юридические реквизиты, а также удовлетворять требованиям стандарта при выполнении работ в постоянных рабочих помещениях или в местах, отличных от постоянных помещений, находящихся под ее ответственностью.

Планировка и внутренние условия лаборатории должны соответствовать задачам, которые в ней выполняются. Рабочие площади лаборатории должны обеспечивать выполнения всего объема работ без ущерба для качества работы, процедур управления качеством, безопасности персонала или услуг, связанных с лечением пациентов.

Руководство лаборатории должно располагать планом организации кадровой политики и должностными инструкциями, определяющими необходимую квалификацию и обязанности всего персонала.

Оборудование лаборатории. Лаборатория должна быть оснащена оборудованием, необходимым для оказания услуг. Записи о рабочих характеристиках оборудования должны включать копии протоколов калибровки и поверки. С оборудованием должен работать только уполномоченный для этого персонал. В случае ремонта оборудования необходимо обеспечить в последующем его поверку.

Процедуры, выполняемые в лаборатории до аналитического исследования, решаемые ею задачи: специальные инструкции по надлежащему отбору проб и обращению с ними должны быть документированы и введены в действие руководством лаборатории.

Лаборатория должна контролировать транспортировку проб в лабораторию таким образом, чтобы она производилось:
в надлежащем промежутке времени,

в пределах требуемого интервала времени, способом, гарантирующим безопасность перевозчика.

Методы исследования должны быть утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Методики лабораторного анализа должны быть основаны на инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, либо описаны в листке-вкладыше в набор реагентов. Если используются «внутренние» методики, то они должны получить надлежащую валидацию в соответствии с их назначением и быть полностью документированы. Все методики должны быть документированы и доступны для соответствующего персонала на рабочем месте.

В ходе выполнения исследовательской работы предпочтение должно отдаваться методикам, описание которых содержится в признанных (авторитетных) пособиях или в международных, национальных или региональных руководствах.

Для обеспечения качественного выполнения лабораторных исследований необходимы:

1. **Изложение методики расчета результатов**, включая неопределенность измерения. Необходимо учитывать биологические эталонные интервалы (подлежат периодической проверке), тревожные (критические) значения, потенциальные источники изменчивости результатов.

2. **Обеспечение качества методик исследования.** Лаборатория должна разработать системы внутреннего управления качеством для проверки достижения желаемого результата. Следует обратить внимание на наиболее важные компоненты неопределенности. К источникам таковых могут относиться: отбор и подготовка проб, выбор частей пробы, калибраторы, стандартные образцы, входные величины, используемое оборудование, условия окружающей среды, состояние пробы и смена оператора.

3. **Лаборатория должна принимать участие в межлабораторных сличениях, участвовать во внутреннем и внешнем контроле качества.** В случаях использования различных методик должен быть определен механизм проверки сравнимости результатов. При описании проведенных исследований и их результатов следует придерживаться надлежащей терминологии и синтаксиса.

4. **Персонал лаборатории** должен иметь доступ к инструкциям по применению, руководству по качеству и ко всем связанным с ним документам.

В случае, если лаборатория заключает договоры на оказание медицинских лабораторных услуг, она должна разработать и поддерживать процедуры для рассмотрения таких договоров.

5. **Руководство лаборатории** должно через равные промежутки времени подвергать все рабочие процедуры систематическому анализу согласно требованиям системы менеджмента качества лаборатории.

6. Все **учетно-отчетные документы** должны быть разборчиво оформлены, и к ним должен быть обеспечен быстрый доступ.

Документация клинико-диагностической лаборатории

Перечень документов, наличие которых необходимо для выполнения работ клинико-диагностической лаборатории включает:

- Положение о лаборатории.
- Паспорт лаборатории, включающий информацию о применяемом оборудовании, об оснащенности стандартными образцами, в том числе контрольными материалами, о производственных помещениях, о кадровом составе, об участии во внешнем контроле качества, о применяемых методах исследования, о применяемых вспомогательных материалах.
- План работы лаборатории.
- Должностные инструкции сотрудников лаборатории.
- Годовой (ежеквартальный, ежемесячный) отчет лаборатории.
- Протоколы производственных совещаний в лаборатории.
- Документы по экспертной оценке качества оказания диагностической помощи.
- Документы по регистрации внутреннего обучения персонала лаборатории (первичная стажировка на рабочем месте, техническое обучение и т.д.).
- Стандартные операционные процедуры (инструкции, алгоритмы, методики) по выполнению клинико-лабораторных исследований инструментальными и мануальными методами.
- Сведения об имеющихся средствах измерения, свидетельства о поверке.
- Документы по регистрации внутреннего контроля качества.
- Инструкции по охране труда и технике безопасности.
- Инструкции по противопожарной безопасности.

Все сотрудники клинико-диагностической лаборатории должны быть ознакомлены с действующими инструкциями. Рабочие экземпляры инструкций должны храниться на рабочих местах.

В клинико-диагностической лаборатории должна быть нормативно-техническая документация по проведению каждого вида исследований: приказы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, инструкции к наборам реактивов и руководства по эксплуатации анализаторов, включенных в Государственный реестр медицинской техники и изделий медицинского назначения Республики Беларусь. В случаях применения методик, не утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь либо модификаций утвержденных методик, их использование возможно только после проведения валидации.

В организации здравоохранения для управления процессами и повышения эффективности деятельности лаборатории может быть установлена медицинская информационная система (МИС) и (или) лабораторная информационная система (ЛИС). Защита конфиденциальной информации и персональных данных осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Республики Беларусь.

В клинико-диагностической лаборатории должны использоваться формы первичной медицинской документации по лабораторной диагностике, утвержденные Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 сентября 2007 г. № 787 «Об утверждении форм первичной медицинской документации по лабораторной диагностике».

Результаты исследований, выполненных в клинико-диагностической лаборатории, оформляются на бланках (утвержденных образцов) организации здравоохранения, в которой проводилось клинико-лабораторное исследование, либо в электронном виде (ЛИС) при соблюдении требований законодательства по защите конфиденциальной информации и персональных данных пациента.

Результат (отчет) клинико-лабораторных исследований должен включать в себя четкое указание на идентификацию проведенного исследования; идентификацию лаборатории, предоставляющей отчет; идентификацию пациента и его местонахождение; фамилию или другую однозначную идентификацию лица, запросившего исследование, его контактные данные; дату взятия пробы; тип пробы; методику исследования (при необходимости); результаты исследования, выраженные в единицах, прослеживаемых до единиц СИ (или в других приемлемых единицах); биологические референтные интервалы, значения для принятия клинического решения; интерпретацию результатов (когда это требуется); иные комментарии или пояснения (например, качество или адекватность пробы); идентификацию лица, проверяющего результаты и уполномоченного

выдавать отчеты; дату отчета и время его выдачи; номер страницы из общего числа страниц.

Учет количества проведенных клинико-лабораторных исследований и связанных с ними показателей производится на основании протоколов либо записей в журналах регистрации (в электронном виде в ЛИС или на бумажном носителе).

В организации здравоохранения формируется архив клинико-лабораторных исследований (в электронном виде либо на бумажных носителях), который включает следующие материалы в соответствии с внутренними правилами организации здравоохранения: направления (при наличии); документированные результаты исследований; журналы; образцы и препараты, полученные из материала для проведения клинико-лабораторных исследований (при наличии). Сроки хранения архива определяются в соответствии с номенклатурой дел организации здравоохранения.

Сроки действия результатов клинико-лабораторных исследований устанавливаются клиническими протоколами, а при отсутствии данной информации организацией здравоохранения на основании нормативных правовых локальных актов.

Заведующий лабораторией ежемесячно и за отчетные периоды (квартал, 6 мес., 9 мес., год) анализирует работу КДЛ, оценивает уровень и динамику статистических показателей.

Отчет о деятельности клинико-диагностической лаборатории

Документ, в котором отражены:

1. Режим работы лаборатории.
2. Сведения о штатном обеспечении и кадровом составе клинико-диагностической лаборатории:
 - количестве штатных должностей;
 - количестве занятых должностей;
 - количестве физических лиц, в том числе имеющих вторую, первую и высшую категории;
 - количестве фельдшеров-лаборантов (лаборантов).
3. Количество выполненных исследований за год по общеклиническим, гематологическим, биохимическим, изосерологическим, бактериологическим исследованиям и другим видам исследования.
4. Динамика количества исследований по годам;
5. Достижения (внедрение новых аппаратов и методов, научную организацию труда, реорганизацию работы и т.п.);

6. Повышение квалификации персонала.
7. Проблемы.
8. Предложения по улучшению качества работы.
9. Выводы.

При необходимости отчет о деятельности лаборатории дополняется кратким текстовым обзором с объяснением причин ненадлежащего уровня или отрицательной динамики показателей и характеристик основных нужд и проблем в деятельности лаборатории.

Внутрилабораторный отчет базируется на:

- ежедневно осуществляемой регистрации результатов выполненных лабораторных анализов по каждому виду исследований в лабораторных журналах, ведомостях, протоколах и/или на электронном носителе и/или других формах учета специалистами соответствующих участков;
- ежемесячной подготовке ответственным врачом (старшим фельдшером-лаборантом) отчета по «своему» виду исследований в соответствии с принятой формой и представление его заведующему лабораторией в установленные сроки;
- ежемесячной подготовке руководителем структурного подразделения общего отчета по лаборатории за прошедший месяц с анализом динамики за аналогичный период предыдущего года с предоставлением его в статистический отдел (при необходимости).

Внешние отчеты предоставляются по требованиям (информационным письмам, приказам, официальным запросам) и запрашиваемым формам в установленные сроки (за год, 6 месяцев, другие промежутки времени) вышестоящими организациями и главными специалистами.

Основные формы внешних отчетов клинико-диагностической лаборатории:

- статистический отчет, отражающий информацию о деятельности клинико-диагностической лаборатории;
- отчет главному внештатному специалисту по клинической лабораторной диагностике (соответственно республиканского, городского, областного или районного уровней);
- другие запрашиваемые специализированные формы отчетов по отдельным видам лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальность внедрения лабораторных информационных систем в практику медицинских лабораторий (EMCILab – готовые решения для быстрого внедрения ЛИС) // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, №4. – С. 346-347.
2. Арефьева, И.А. Концепция «шесть сигм» применительно к оценке качества лабораторных исследований / И.А. Арефьева, А.В. Мошкин // Лаборатория (журнал для врачей). – 2006. – №4. – С.14-17.
3. Камышников, В.С., Аккредитация медицинских лабораторий системы здравоохранения Республики Беларусь, пути ее осуществления / В.С. Камышников, И.В. Демидов // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 3-4. – С. 9-18.
4. Камышников, В.С. Дифференциация состояния «норма-патология». Методология установления референтных величин, диагностической и предсказательной информативности показателей лабораторных тестов: принципы оценки / В.С. Камышников // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 9-25.
5. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников // М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.
6. Качество клинических лабораторных исследований: новые горизонты и ориентиры / Под ред. В. В. Меньшикова. – М. 2002. – 304 с.
7. Лунева, А.Г., Практика аккредитации медицинских лабораторий: требования, критерии, процедура / А.Г. Лунева, М.Ш. Абди // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 1. – С. 9-19.
8. Максимюк, Г.В. Модели индикаторов качества и аспекты их внедрения в работу клинико-диагностических лабораторий. Часть I. / Г.В. Максимюк, О.О. Ястремская, Л.Е. Лаповец // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – № 3. – С. 318-325.
9. Максимюк, Г.В. Модели индикаторов качества и аспекты их внедрения в работу клинико-диагностических лабораторий. Часть II / Г.В. Максимюк, О.О. Ястремская, Л.Е. Лаповец // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 452-460.
10. Медицинские лаборатории. Частные требования к качеству и компетентности: СТБ ISO 15189-2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://belgiss.by>.
11. Мошкин, А.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной практике / А.В. Мошкин, В.В. Долгов. – М.: Медиздат, 2004. – 216с.

12. Назаренко, Г.И. Управление качеством лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2001. – 360с.
13. Об обеспечении единства измерений [Электронный ресурс] : Закон Республики Беларусь от 19 марта 2001г. № 2/504 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
14. Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 10 ноября 2015 г. № 1123 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
15. Об утверждении Инструкций по контролю качества клинических лабораторных исследований [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 10 сентября 2009 г., № 873 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
16. Об утверждении правил аккредитации [Электронный ресурс] : постановление государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь, 31 мая 2011 г., № 27 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
17. О проведении аккредитации и аттестации клинико-диагностических лабораторий ЛПУ [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 28 ноября 1996 г., № 163 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
18. О проведении аккредитации клинико-диагностических лабораторий учреждений здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 29 июня 2007 г., № 551 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by>.
19. Оценивание компетентности специалистов, работающих в медицинских лабораториях / И.С. Танасийчук [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – № 3. – С.314-317.
20. Планирование аналитического качества количественных лабораторных исследований с использованием коммерческих контрольных материалов: метод. рекомендации / И.А. Арефьева, М.М. Федорова, А.В. Мошкин. – М.: Триада; 2013. – 64 с.

- 21.Проценко, В.Н. Требования к точности клинических лабораторных исследований. Разработка проекта требований к точности результатов клинических лабораторных исследований в Украине и его апробация / В.Н. Проценко, А.Г. Ивков // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 26-41.
- 22.РУП «Белорусского государственного центра аккредитации» (БГЦА) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.bsca.by>.
- 23.Старухина, Л.Н. Стандарты качества в клинической лабораторной диагностике: опыт использования / Л.Н. Старухина, А.В. Бабич, В.В. Краснов // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 9-18.
- 24.Geriotti, F. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference / F Geriotti [et al] // Clin Chem Lab Med. – 2017. – vol. 55, № 2. – P. 189-194.
- 25.Westgard, S.A. Selecting a Risk-Based SQC Procedure for a HbA1c Total QC Plan / S.A. Westgard, H. Bayat, J.O. Westgard // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2018. – vol. 12, № 4. – P. 780-785.
- 26.Westgard, J.O. Six Sigma Quality Design and Control: Desirable precision and requisite QC for laboratory measurment processes, 2nd ed / J.O. Westgard. – Madison WI : Westgard QC, Inc., 2006. – 338 p.

Учебное издание

Камышников Владимир Семенович
Шилейко Ирина Дмитриевна
Кузьменко Андрей Тимофеевич
Русак Андрей Александрович
Выдрицкий Алексей Викторович

**ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ
УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И АККРЕДИТАЦИИ ОБЛАСТЕЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 13.04.2022. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 7,38. Уч.- изд. л. 5,83. Тираж 120 экз. Заказ 78.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической лабораторной диагностики

**ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ
КАЧЕСТВОМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И АККРЕДИТАЦИИ ОБЛАСТЕЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ**

Минск, БелМАПО
2022

