

Грэм Х. Бистолл, декабрь 2019 г.
Статья подготовлена по поручению JCTLM

Прослеживаемость в лабораторной медицине: глобальная движущая сила для получения точных результатов с целью оказания помощи пациентам

© Г.Х. БИСТОЛЛ¹, Н. БРАУЭР², С. КИРОГА³, Г.Л. МАЙЕРС⁴

¹Университет Глазго, Мэйфилд, Бердстон, Глазго, Великобритания;

²IQ BV, Больница Вотерланд, Пурмеренд, Нидерланды;

³Прогба, Центр медицинского образования и научных исследований (CEMIC), Больница Университета Сааведра, Буэнос Айрес, Аргентина;

⁴Майерс Консалтинг, Смирна, штат Джорджия, США

РЕЗЮМЕ

Результаты лабораторных исследований влияют на значительную долю всех клинических решений. Глобализация в интересах безопасности пациентов требует обеспечения сопоставимости результатов, получаемых в лабораторной медицине разными методами. Для выполнения этого условия требуется международное сотрудничество. Это сотрудничество должно основываться на прослеживаемости в лабораторной медицине и принятии на высоком международном уровне коммутативных референтных материалов и референтных методик. Применение неразрывной цепи метрологической прослеживаемости способствует единообразному подходу. Измерения холестерина в сыворотке крови и HbA_{1c} крови служат наглядным примером процесса стандартизации метода, оказывающим влияние на клинический исход.

Измерения паратиреоидного гормона в плазме крови и HbA₂ в крови служат примерами, в которых существующая в настоящее время вариабельность между методами оказывает негативное влияние на ведение пациентов и требует стандартизации метода и/или его гармонизации. Широкое принятие принципов прослеживаемости в лабораторной медицине сталкивается с такими проблемами, как доступность референтных материалов и методов, географические различия, использование различных единиц, сложность анализов и ограниченность глобальной координации. Глобальное сотрудничество требует участия в рутинной клинической лаборатории заинтересованных сторон нескольких различных специальностей — от международных экспертов до специалистов по клинической лабораторной диагностике. Скоординированный план действий представлен с мероприятиями, адресованными каждой из этих групп заинтересованных сторон.

Ключевые слова: гармонизация, коммутативность, стандартизация, прослеживаемость.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бистолл Г.Х. — Университет Глазго, Мэйфилд, Бердстон, Глазго, Великобритания

Брауэр Н. — Диагност — IQ BV, Больница Вотерланд, Пурмеренд, Нидерланды

Кирога С. — Прогба, Центр медицинского образования и научных исследований (CEMIC), Больница Университета Сааведра, Буэнос Айрес, Аргентина

Майерс Г.Л. — Майерс Консалтинг, Смирна, штат Джорджия, США.

Автор, ответственный за переписку: Грэм Х. Бистолл — Тел.: +44 141 776 1565, e-mail: gbeastall@googlemail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бистолл Г.Х., Брауэр Н., Кирога С., Майерс Г.Л. Прослеживаемость в лабораторной медицине: глобальная движущая сила для получения точных результатов с целью оказания помощи пациентам. *Лабораторная служба*. 2020;9(3):54–64. <https://doi.org/10.17116/labs2020903154>

Подтверждение: Представлен перевод на русский язык статьи, указанной в ссылке [1]: «Beastall G, Brouwer N, Quiroga S, Myers G. Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1100-1108», с разрешения редактора журнала «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine», а также издательства «De Gruyter». Издательство «De Gruyter» не несет ответственности за точность перевода.

Перевод: М.С. Вонский, А.Г. Чуновкина, В.Л. Эмануэль, под ред. А.В. Мошкина

Acknowledgement: This article is a republication of Reference [1] with the permission of the Editor of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and its publisher De Gruyter. De Gruyter has no responsibility for the accuracy of the translation.

Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care

© G.H. BEASTALL¹, N. BROUWER², S. QUIROGA³, G.L. MYERS⁴

¹University of Glasgow, Mayfield, Birdston, Glasgow, UK;

²IQ BV, Waterland Hospital, Purmerend, The Netherlands;

³Progba, CEMIC Saavedra University Hospital, Buenos Aires, Argentina;

⁴Myers Consulting, Smyrna, GA, USA

ABSTRACT

Laboratory medicine results influence a high percentage of all clinical decisions. Globalization requires that laboratory medicine results should be transferable between methods in the interests of patient safety. International collaboration is necessary to deliver this requirement. That collaboration should be based on traceability in laboratory medicine and the adoption of higher order international commutable reference materials and measurement procedures. Application of the metrological traceability chain facilitates a universal approach. The measurement of serum cholesterol and blood HbA_{1c} serve as examples of the process of method standardization where an impact on clinical outcomes is demonstrable. The measurement of plasma parathyroid hormone and blood HbA₂ serve as examples where the current between-method variability is compromising patient management and method standardization and/or harmonization is required. Challenges to the widespread adoption of traceability in laboratory medicine include the availability of reference materials and methods, geographical differences, the use of variable units, complex analytes and limited global coordination. The global collaboration requires the involvement of several different stakeholder groups ranging from international experts to laboratory medicine specialists in routine clinical laboratories. A coordinated action plan is presented with actions attributable to each of these stakeholder groups.

Keywords: action plan, commutability, standardization, traceability.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Beastall G.H. — University of Glasgow, Mayfield, Birdston, Glasgow, UK

Brouwer N. — Diagnost — IQ BV, Waterland Hospital, Purmerend, The Netherlands

Quiroga S. — Progba, CEMIC Saavedra University Hospital, Buenos Aires, Argentina

Myers G.L. — Myers Consulting, Smyrna, GA, USA

Corresponding author: Graham H. Beastall — Phone: +44 141 776 1565, e-mail: gbeastall@googlemail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Beastall GH, Brouwer N, Quiroga S, Myers GL. Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2020;9(3):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2020903154>

Вступительное слово

Глобализация влияет на повседневную жизнь всех людей. Мгновенная передача информации дает возможность обмениваться данными, практиками и опытом. Однако этот процесс часто выявляет различия, которые должны быть поняты и устранены для реализации преимуществ всеобщей сопоставимости.

Теперь мы понимаем, что значительные различия между методами, используемыми в клинической лабораторной диагностике, могут привести к получению различных результатов при исследовании одного и того же образца, что ведет к неправильной постановке диагноза пациенту и принятию ошибочных решений. Прослеживаемость в лабораторной медицине является необходимым условием единой референтной системы, уменьшающей эти различия. В приведенной ниже статье, переведенной с оригинала [1] с разрешения авторов и издателя, объяснены причины возникновения различий в методах и принципы использования прослеживаемости для гармонизации результатов, получаемых клинической лабораторией. Приведены примеры для иллюстрации влияния прослеживаемости в лабораторной медицине и выделены аспекты в лабораторной диагностике, требующие прослеживаемости.

Наше понимание прослеживаемости в лабораторной медицине и ее клинического применения растет быстрыми темпами. Со времени первой публикации статьи произошли значительные изменения в нашем понимании коммутативности и ее важности для референтных и контрольных материалов. Многие анализы, измеренные в клинической лаборатории, гетерогенны и поэтому не могут быть получены в виде чистого вещества. Соответственно гармонизация метода с неполной прослеживаемостью развивается наряду со стандартизацией методов измерений с полной прослеживаемостью к единицам СИ. Самую последнюю информацию об этих разработках читатели могут найти в свежих публикациях.

Graham H Beastall

Грэм Х. Бистолл

Декабрь 2019

Введение

Лабораторная медицина является важнейшей клинической специальностью, предоставляющей пользователям ключевую информацию для профилактики, диагностики, лечения и управления здоровьем и болезнями. Результаты, получаемые в лабораторных исследованиях, предоставляют информацию, определяющую большую часть клинических решений в здравоохранении. Это ключевое положение обуславливает высокую профессиональную и этическую ответственность специалистов в области лабораторной медицины в выполнении работ высокого качества, оптимизированных в соответствии с нуждами пациента [2]. Важнейшей задачей качества является обеспечение того, чтобы результаты исследований пациентов, полученные различными методами, лабораториями и системами здравоохранения, были прослеживаемыми (эквивалентными) независимо от времени и места [3]. Гармонизация результатов исследований достигается путем применения лучших практик в обеспечении прослеживаемости. Конечной целью гармонизации является предоставление точных, достоверных и переносимых результатов исследований пациента, которые могут служить улучшению клинических результатов и безопасности пациентов. Гармонизация в лабораторной медицине имеет широкий диапазон применений. Она может быть применена в отношении всего процесса лабораторного исследования, включая назначения, взятия клинических образцов, непосредственно выполнения измерений и предоставления отчетов [4]. Многие аспекты гармонизации могут требовать активного участия на местном, национальном и международном уровнях [5].

На глобальном уровне прослеживаемость сосредоточена на уменьшении варибельности между методами, что является важной научной областью, которая часто недостаточно понимается специалистами по лабораторной медицине [6]. Достижение прослеживаемости — глобальная многосторонняя совместная деятельность с участием метрологов, международных организаций по стандартизации, научных и клинических экспертов из международных профессиональных организаций, регуляторов здравоохранения и индустрии средств диагностики *in vitro* (IVD), которая отвечает за производство и продажу диагностических систем тестирования. Объединенный комитет по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM) был создан для координации деятельности этих заинтересованных сторон, предоставления образовательной поддержки для прослеживаемости, а также для создания и ведения базы данных референтных материалов, референтных методов и референтных лабораторий [7]. Настоящая статья направлена на разъяснение прослеживаемости

на языке практики и иллюстрирует, почему она является важным глобальным вкладом в обеспечение точности результатов лабораторных исследований для пациентов.

Важность уменьшения варибельности между методами и между лабораториями

Существует несколько причин, по которым следует предпринять усилия для уменьшения варибельности между методами и между лабораториями [4]. Они включают:

- **Безопасность пациентов.** Различия в практиках и варибельность результатов повышают риски для пациентов. Гармонизация результатов исследований пациентов должна способствовать улучшению клинических исходов.
- **Расширение прав и возможностей пациентов.** Здравоохранение все больше ориентировано на пациента. Пациенты ожидают, что результаты лабораторных исследований и самотестирования будут идентичными и независимыми от метода. Повышение мобильности пациентов усиливает необходимость снижения варибельности на национальном и международном уровнях.
- **Общественное доверие.** Общественность будет уверена в том, что результаты исследований пациентов точны и передаваемы между лабораториями.
- **Консолидация и сети лабораторий.** Сетевые лаборатории, предоставляющие услуги как для терапевтов, так и для врачей-специалистов, должны обеспечить получение аналогичных результатов в любой лаборатории, входящей в сеть.
- **Аккредитация лабораторий.** Стандарт ISO 15189:2012, используемый для аккредитации медицинской лаборатории, требует правильности измерений и метрологической прослеживаемости [8].
- **Клинические руководства, основанные на принципах доказательной медицины.** Подобные рекомендации на практике привязаны либо к определенным результатам исследований, либо к оценке их изменений.
- **Менеджмент в медицинской организации.** Различия между результатами пациентов приводят к опасениям по поводу качества и профессионализма предоставляемых услуг.
- **Информатизация.** Лабораторные и больничные информационные системы смогут совместно использовать и передавать результаты, только если они гармонизованы.
- **Электронные карты пациентов.** Введение национальных электронных карт пациентов требует, чтобы в такую карту могли быть внесены результаты исследований из любой лаборатории, поэтому они должны быть сопоставимы.

Причины, по которым методы могут давать разные результаты анализа проб пациента

Пациенты, общественность, клиницисты и другие пользователи лабораторных услуг, естественно, предполагают, что все методы измерения одного аналита дадут одинаковый результат для одной пробы пациента. Для некоторых простых аналитов, таких как глюкоза в плазме, результаты будут очень близкими. Однако для более сложных аналитов результаты могут значительно различаться. Существует много потенциальных причин этих различий, и их можно суммировать как «четыре С»:

- Компании (COMPANIES). По всему миру есть много производителей технологий IVD. Используемые ими методы могут иметь различные требования к образцу; применять различные технологические решения и различные системы обнаружения сигналов. Вариабельность может быть также привнесена в результате локальной модификации IVD продукта компании.
- Компоненты (COMPONENTS). В методах могут быть использованы разные калибраторы, разные ферменты и субстраты, различные антигены и антитела, а также множество других реагентов.
- Условия (CONDITIONS). Различные методы отличаются временем проведения реакции, температурой, рН, часто используют различные программное обеспечение и способы калибровки. Свое воздействие могут оказывать и преаналитические факторы.
- Общая цель (COMMON TARGET). Даже если результаты измерений, полученных разными методами, будут приводиться с показателями точности, они будут иметь ограниченную ценность, если не могут быть соотнесены с общей международной референтной системой.

В науке об измерениях, метрологии, известно, что ключевым требованием к снижению вариабельности измерения является принятие международных референтных систем, позволяющих добиться выравнивания результатов различных методов. Повседневные измерения, такие как взвешивание (килограмм) и измерение длины (метр), показывают важность метрологии. Внедрение референтных систем в лабораторную медицину с прослеживаемостью к ним результатов измерений — мировой подход уменьшения вариабельности, из-за которой методы дают разные результаты [6].

Прослеживаемость в лабораторной медицине

Основы измерения включают:

- измеряемое свойство, известное как величина (например, концентрация);
- определение измеряемой величины — величины, которую предполагают измерять. Описание измеряемой величины должно включать матри-

цу (например, плазму), представляющий интерес компонент (аналит) и диапазон концентраций вещества;

- единицы, в которых будет производиться измерение. Метрологическая прослеживаемость требует, чтобы применялась международная система единиц (СИ) или признанные производные единицы (обычно измеряемая величина определена в единицах массы и молярной доли);
- неопределенность, с которой может быть выполнено измерение. Неопределенность измерений в лабораторной медицине — понятие, которое в настоящее время уточняется и получает развитие [9].

Метрологическая прослеживаемость является свойством результата измерения, который может быть связан с основой для сравнения через документированную непрерывную цепь калибровок. Принципы референтной системы измерения для установления метрологической прослеживаемости описаны в документе ISO17511:2003 [8] и обзорах, вытекающих из него [6, 10, 11]. Составляющие референтной измерительной системы включают референтные материалы (калибраторы) и методики (методы) измерения, причем и те, и другие существуют на разных иерархических уровнях.

Референтные материалы

- Первичный референтный материал. Это препарат измеряемого аналита определенной чистоты, которая должна быть определена физико-химическими методами. Первичные референтные материалы изготавливаются национальными метрологическими институтами и аккредитованными для этой цели референтными измерительными лабораториями [12]. Они доступны и обеспечены сертификатами, которые включают прослеживаемость к единице СИ, чистоту, стабильность и однородность [13].
- Первичный калибратор. Это стандартный образец со значением, установленным путем использования первичной референтной методики измерения. Он обычно находится в водном растворе с определенной концентрацией, выраженной в единицах СИ и с небольшой неопределенностью измерения.
- Вторичный калибратор. Это материал с соответствующей матрицей (например, сыворотка) с установленным значением величины и неопределенностью измерения. Это значение устанавливается с помощью вторичной референтной методики измерения. Вторичные калибраторы могут использоваться производителями IVD для калибровки выбранных ими методик измерения.
- Международно признанный калибратор. Используется в качестве калибратора, когда отсутству-

ет вторичный калибратор. Он не является прослеживаемым в системе СИ и имеет статус признанного в международном масштабе эталона, изготовление которого и приписывание производных и других единиц происходит в соответствии с протоколами, разработанными экспертными группами.

- Калибратор производителя. Это собственный калибратор производителя IVD, которому присвоено значение величины, с использованием процедуры измерения, выбранной изготовителем тест-системы. Это может быть стандартный образец производителя (мастер-калибратор) или калибратор, поставляемый в лабораторию производителем.

Методики измерения

- Первичная референтная методика измерения. Эта процедура определяет самый высокий метрологический уровень. Она обеспечивает получение значений величины с наименьшей неопределенностью и прослеживаемостью к единице системы СИ без использования референтного материала, который находится ниже в иерархии калибровок. В лабораторной медицине в качестве первичной референтной методики часто используют масс-спектрометрию с изотопным разбавлением.
- Вторичная референтная методика измерения. Эта процедура используется для присвоения значения величины вторичному матричному калибратору. Во вторичных референтных методиках измерения обычно используется принцип измерения, отличающийся от принципа измерения, который используется в первичной референтной методике измерения.
- Международная общепринятая методика измерений. Эта процедура измерений используется в отсутствие вторичных калибраторов для продвижения международного признания единой референтной системы для измеряемой величины. Она также может определять единицы, отличные от СИ, для некоторых измеряемых величин, таких как активность ферментов.
- Методика измерения производителя. Производитель IVD может иметь два метода для конкретной измеряемой величины. Выбранная процедура измерения используется для присвоения значений величин стандартным образцам производителя, тогда как установленная измерительная процедура используется для приписывания значений величины калибраторам коммерческих продуктов.

Цепь метрологической прослеживаемости

Взаимосвязь между составляющими референтной системы измерений описывает цепь метрологической

прослеживаемости [14]. **Рис. 1** отражает цепь прослеживаемости с референтными материалами и методиками наивысшего уровня наверху и более низкого уровня при движении вниз по цепи. Эта иерархия обозначена поднимающейся стрелкой метрологической прослеживаемости. Спуск по цепи прослеживаемости сопровождается увеличением неопределенности измерений, как показано стрелкой, опускающейся вниз.

Статус прослеживаемости одного результата измерений зависит от наличия непрерывной цепи к материалам и/или методикам измерения более высокого уровня. Чтобы быть эффективной, непрерывная цепь требует применения на каждом шагу коммутативных материалов и достаточно низкой погрешности. В случае структурно простых молекул, как и многих из тех, которые обычно измеряются в клинической химии, возможно получить полную непрерывную цепь до первичных референтных методик измерения и первичных референтных материалов. Даже для некоторых белковых молекул можно достичь полной метрологической прослеживаемости, используя уникальный сигнатурный пептид в качестве первичного референтного материала. Измерение уровня холестерина в сыворотке крови и HbA_{1c} в крови будет представлено ниже в качестве примеров полной метрологической прослеживаемости.

Для многих биологических материалов, включая сложные белки и вирусы, невозможно приготовить вторичные калибраторы. В этих условиях международно признанные калибраторы принимаются как доступные материалы самого высокого уровня.

Стандартизация и гармонизация метода

Термины «стандартизация» и «гармонизация» применительно к методам часто используются как взаимозаменяемые. Это приводит к путанице среди специалистов в области лабораторной медицины и пользователей лабораторных услуг. Стандарт ISO 17511:2003 содержит пять категорий референтной системы измерения в зависимости от самого высокого уровня доступных материалов и методик [14]. Простая интерпретация этой категоризации заключается в том, что метрологическая прослеживаемость, которая включает в себя референтную методику измерения, приведет к стандартизации метода, тогда как прослеживаемость к международно признанному калибратору или материалам изготовителя — к гармонизации метода. Следует отметить, что ИСО 17511:2003 находится в стадии пересмотра, и обновленный стандарт может принять другую категоризацию.

Коммутативность референтных материалов

Чтобы быть полезным в практике, необходимо, чтобы при использовании в процедурах измерения

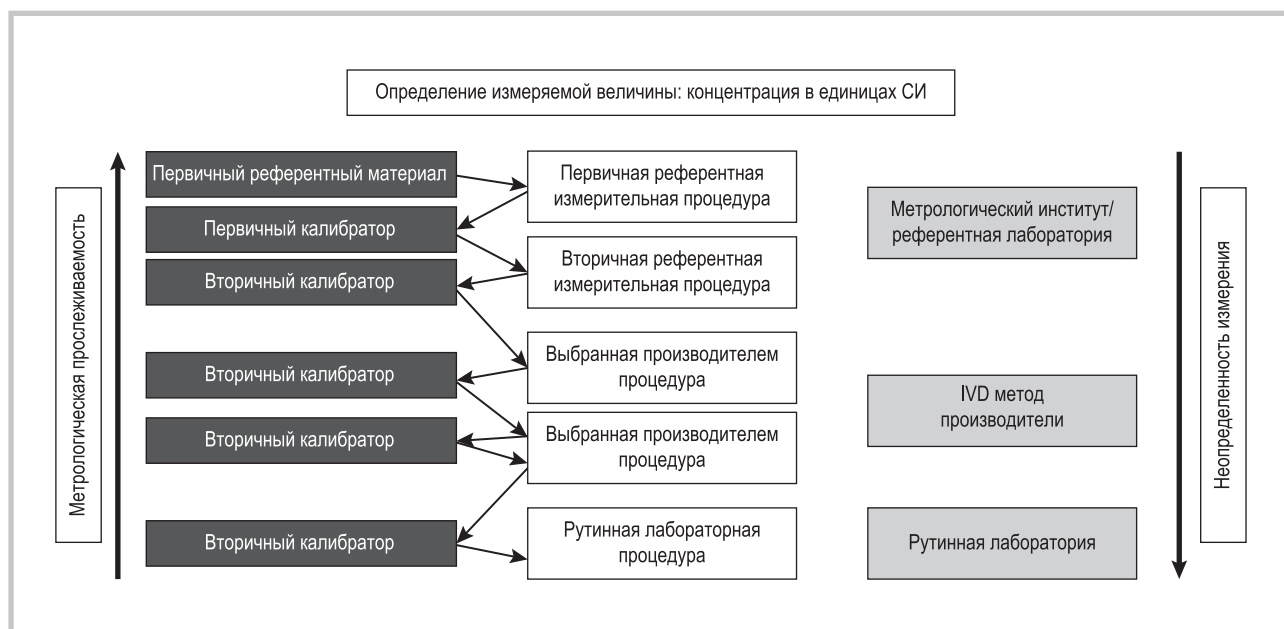


Рис. 1. Цепь метрологической прослеживаемости.

Адаптировано из EN ISO 17511:2003 [13].

Fig. 1. Metrological traceability chain. Adapted from EN ISO 17511:2003 [13].

референтный материал вел себя так же, как аналит в клиническом образце. Это можно показать анализом ряда образцов пациентов совместно с референтными материалами двумя разными методиками измерения, обычно референтной и рутинной методиками. Между результатами, полученными для клинических образцов, будет получена линейная зависимость, и результаты для коммутативных референтных материалов должны находиться на той же линии [15, 16]. Некоммутативные референтные материалы будут иметь другую зависимость для результатов двух методик измерения, тем самым нарушая цепь метрологической прослеживаемости, и в случае использования в клинической практике могут привести к неправильной оценке состояния пациента. Коммутативность применяется не только к референтным материалам. Образцы, используемые при внешней оценке качества (ВОК), также должны вести себя в обычных процедурах измерения, как клинические пробы пациентов, что позволит сравнить поведение различных рутинных методик измерения для одной и той же измеряемой величины.

Источники референтных материалов и методик измерения

JCTLM ведет базу данных референтных материалов, референтных методик измерения и референтных лабораторий [17]. Для включения в базу данных JCTLM необходимо соответствие строгим критериям, включая доказательства коммутативности референтных материалов и неопределенность измерения.

Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения по биологической стандартизации (WHO-ECBS) ведет каталог международно признанных калибраторов для продуктов крови и биологических стандартов [18].

Примеры, демонстрирующие значимость прослеживаемости в лабораторной медицине

Холестерин сыворотки крови

Повышенный уровень холестерина в сыворотке крови хорошо известен как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В клинической практике существует множество рекомендаций, связывающих ведение пациентов с конкретным уровнем содержания холестерина в сыворотке. Такие рекомендации будут действенны только в том случае, если методы, используемые для измерения уровня холестерина, дают одинаковые результаты. Стандартизация методов измерения холестерина в сыворотке крови с полной метрологической прослеживаемостью была выполнена более 20 лет тому назад [19], также была создана международная сеть референтных лабораторий [20]. В результате вариативность между методами измерения холестерина в сыворотке составляет <5%, а глобальная стандартизация является реальностью. Возможность точно измерять холестерин в сыворотке способствует оптимальному использованию статинов, что внесло вклад в значительное сокращение смертности от ишемической болезни сердца [21]. Более того, было показано, что программа стандартизации ме-

тодов измерения холестерина является экономически эффективной [22].

Гемоглобин крови A_{1c} (HbA_{1c})

HbA_{1c} представляет собой гликированную форму гемоглобина, который всегда присутствует в крови. Концентрация HbA_{1c} хорошо известна как ключевой анализ при долгосрочном мониторинге сахарного диабета. Снижение содержания HbA_{1c} до целевых концентраций улучшает исход заболевания. Вследствие этого по всему миру производится огромное количество измерений HbA_{1c} с использованием множества различных методов. Применяемые методы демонстрируют большую вариабельность, но в результате деятельности научного отдела Международной федерации клинической химии (IFCC) в 2004 г. была введена референтная процедура измерения IFCC [23], за которой последовало создание международной сети референтных лабораторий [24]. Был опубликован и принят международный консенсус, в котором рекомендуется использовать согласованные с IFCC методы для измерения HbA_{1c} [25]. В результате вариабельность между методами измерения HbA_{1c} в медицинских лабораториях, по данным организаторов ВОК, сейчас составляет менее 5%. Это улучшение показателей способствовало выработке рекомендации ВОЗ о том, что измерение HbA_{1c} с использованием согласованных с IFCC методов может использоваться не только для мониторинга диабета, но и для его диагностики [26]. Понимая необходимость еще более высокого качества измерений HbA_{1c} , группа экспертов разработала целевые показатели качества для методов измерений HbA_{1c} , чтобы оценить, соответствуют ли они целям применения [27].

В обоих примерах, приведенных выше, миллионы пациентов во всем мире получили улучшенную медицинскую помощь в результате применения лабораторных методов, которые были стандартизированы с использованием метрологической прослеживаемости на глобальном уровне.

Примеры демонстрации потребности в прослеживаемости

Паратиреоидный гормон в плазме крови

Интактный паратиреоидный гормон (PTH) представляет собой пептид, состоящий из 84 аминокислот с биологической активностью, локализованной в 34 N-концевых аминокислотах. И PTH 1—84, и PTH 1—34 имеют в плазме человека короткие (2—4 мин) периоды полураспада. Напротив, C-концевые фрагменты PTH, которые образуются при расщеплении PTH 1—84, имеют гораздо более длительные времена полураспада в плазме, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью. PTH используется для диагностики гипер- и гипопаратиреоза, но чаще при оценке риска и контроле за почечной

остеодистрофией у пациентов с нарушенной функцией почек. В последнем случае задача заключается в измерениях концентрации биоактивного, интактного PTH в присутствии гораздо более высоких концентраций его биологически инертных C-концевых фрагментов [28].

Измерения PTH в плазме крови обычно выполняются с использованием технологии иммуноферментного анализа с двумя антителами. Специфичность тест-систем зависит от используемых комбинаций антител. Данные ВОК показывают трехкратную разницу в результатах измерений PTH, полученных при использовании общедоступных тест-систем для его измерений [29]. Эти различия могут быть связаны с рядом факторов, включая преаналитическую изменчивость, калибровку и молекулярную гетерогенность PTH. Отсюда результаты измерений PTH несопоставимы между тест-системами, что представляет риск для безопасности пациентов из-за неправильной интерпретации результатов измерений PTH [30].

Краткосрочная рекомендация для преодоления подобного риска состоит в использовании метод-зависимых пороговых значений, приписанных данной тест-системе. Долгосрочная перспектива — глобальное партнерство под руководством IFCC, работа над созданием референтных материалов и референтной методики измерения для стандартизации методов измерений PTH.

Гемоглобин крови A_2

Гемоглобин A_2 (HbA_2) является нормальным вариантом гемоглобина A, который состоит из двух α -и двух δ -цепочек ($\alpha_2\delta_2$). Он присутствует в небольших количествах в крови всех взрослых людей. Его биологическое значение не определено. Концентрация HbA_2 может быть повышена при β -талассемии или у людей, которые являются гетерозиготными по гену β -талассемии.

Существуют практические клинические рекомендации для талассемии, которые связывают диагноз с целевыми уровнями HbA_2 . Так, типичным примером из рекомендаций в Великобритании является пороговое значение 3,5% для HbA_2 для принятия решения в диагностике носительства β -талассемии [31].

Высокая вариабельность методов, используемых для измерения HbA_2 , — следствие отсутствия стандартизации [32]. Поэтому результаты HbA_2 , полученные разными методами, несопоставимы, и при использовании единого порогового значения концентрации существует риск ошибочного отнесения пациента к группе носителей β -талассемии. Для решения этой проблемы начат проект, имеющий целью снижение вариабельности методов измерения HbA_2 [33].

В обоих примерах, приведенных выше, большое число пациентов во всем мире подвержены риску ошибочного диагноза вследствие вариабельности

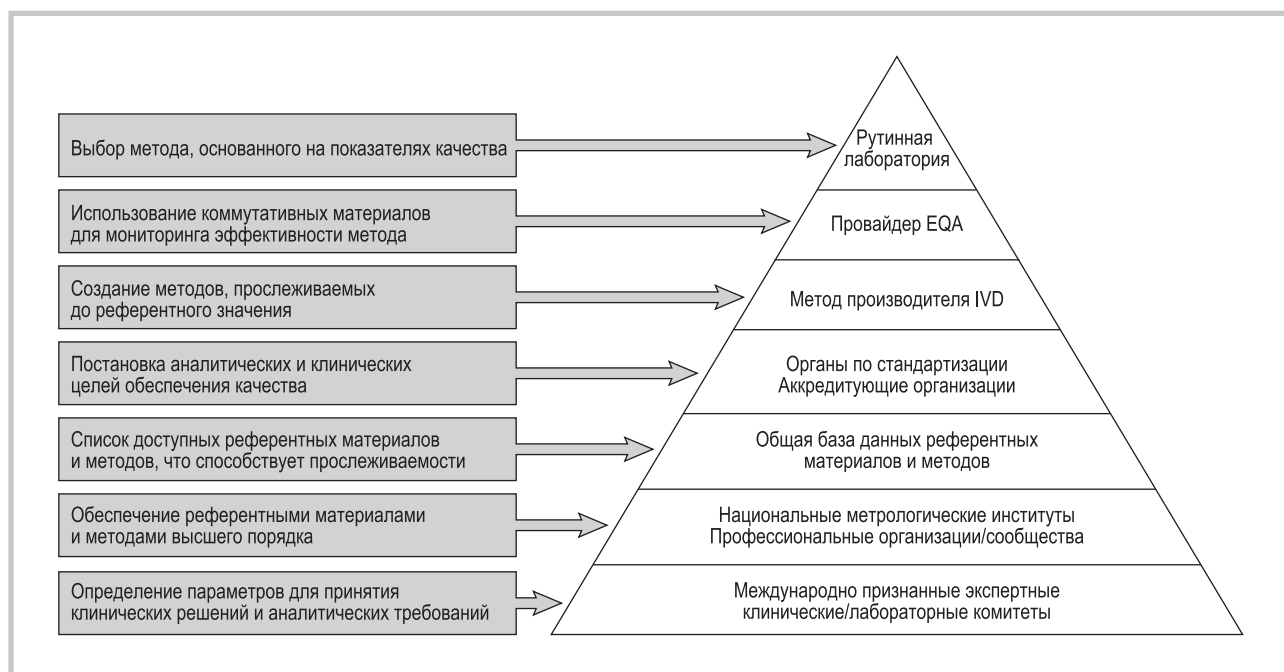


Рис. 2. Стороны, заинтересованные в достижении прослеживаемости.

Адаптировано из White CH Ann Clin Biochem 2011;48:393-409.

Fig. 2. Stakeholders involved in achieving traceability in laboratory medicine.

Adapted from White GH Ann Clin Biochem 2011; 48:393-409.

между методами, возникающей из-за отсутствия референтных материалов и/или референтных методик измерения.

Проблемы реализации прослеживаемости в лабораторной медицине на глобальном уровне

Географические различия

Доступность быстрой электронной связи позволяет обеспечить глобальную гармонизацию в лабораторной медицине [4]. Однако существует ряд препятствий, которые необходимо преодолеть, в том числе:

- языковые трудности;
- отсутствие понимания прослеживаемости;
- местные и региональные производители методов, которые могут не присоединиться к международным стандартам;
- различия в нормативных требованиях для методов лабораторной медицины;
- отсутствие принятия рекомендаций клинической практики;
- финансовое давление, которое может поставить под угрозу качество в лабораторной медицине.

Отсутствие единообразия единиц

Во многих частях мира результаты лабораторных исследований выражаются в условных единицах, отличных от единиц СИ, даже для аналитов, для которых измеряемая величина может быть определена в единицах СИ и разработаны первичные референт-

ные материалы и первичные референтные методики измерения. В некоторых странах различные лаборатории используют как единицы СИ, так и иные условные единицы. В обоих случаях возникает дополнительный источник вариабельности. По мере того как прослеживаемость в лабораторной медицине набирает силу, распространяется единообразное использование единиц для представления результатов на национальном и международном уровнях, и это повышает значимость использования единиц СИ. Следует поддерживать требования клиницистов использовать единые единицы для представления результатов лабораторных исследований, поскольку они являются конечными пользователями этих результатов.

Сложные аналиты

Понятие прослеживаемости концептуально просто при измерении чистого вещества, такого, например, как глюкоза в плазме крови. Иерархия референтных материалов и методик измерения является логической последовательностью. Поэтому неудивительно, что самые ранние и самые многочисленные измеряемые величины, которые выиграли от прослеживаемости, относятся к области клинической химии, где доступны химически чистое вещество и развитая физико-химическая методология. Однако многие клинически важные биомаркеры имеют более сложные структуры, а некоторые могут не существовать как единое целое.

К ним относятся:

- сложные белки, включая гликопротеины;
- вирусы и бактерии, которые могут быть обнаружены в разных и изменяющихся штаммах;
- нуклеиновые кислоты, которые могут включать различные последовательности и требуют разных праймеров.

Методы измерения этих сложных аналитов часто основаны на биологической методологии, технологии связывания антиген—антитело или гибридизации нуклеиновых кислот, где неопределенность измерения может быть относительно высокой.

Существует мнение, что прослеживаемость невозможна для таких сложных аналитов. Однако, как описано выше, принятие международно согласованных калибраторов и/или международно согласованных методик измерения может уменьшить вариабельность между методами измерений. Ключ к внедрению прослеживаемости в таких обстоятельствах зависит от глобального лидерства.

Глобальная координация

Не существует окончательного списка биомаркеров, используемых в лабораторной медицине. Национальная база данных в Финляндии предполагает, что может существовать порядка 4000 аналитов (P. Laitinen, личное сообщение). При этом в январе 2017 г. в базе данных JSTLM [17] содержались записи для:

- 293 сертифицированных референтных материалов;
- 180 референтных методов измерения, охватывающих 80 аналитов;
- 146 референтных измерительных услуг, охватывающих 39 аналитов.

В том же месяце каталог международно признанных калибраторов WHO-ECBS для продуктов крови и биологических стандартов [18] содержал ~300 записей с небольшим перекрытием с базой данных JSTLM. В совокупности эти два источника референтных материалов и методов составляют ~15% от общего количества методов, используемых в лабораторной медицине, хотя в этом случае включены методы для наиболее часто исследуемых аналитов. Это показывает, что для многих методов, которые в настоящее время не имеют прослеживаемости, требуется дополнительная скоординированная глобальная инициатива. Методология такой инициативы описана в [34, 35].

Стороны, заинтересованные во внедрении прослеживаемости в лабораторной медицине

Стороны, заинтересованные в обеспечении прослеживаемости в рутинной практике лабораторной медицины, обобщенно показаны на **рис. 2**.

Инициатива начинается в нижней части треугольника с международным признанием необходимости прослеживаемости для конкретного аналита. После этого международные и национальные организации

по стандартизации и метрологические институты несут ответственность за производство референтных материалов, внедрение референтных методик измерения и внесение их в соответствующую базу данных. Они используются производителями IVD для создания методов, доступных для рутинного использования, работоспособность которых оценивается программами ВОК (**см. рис. 2**).

План действий по внедрению прослеживаемости в лабораторной медицине в глобальном масштабе

Для обеспечения прослеживаемости на глобальном уровне необходимо иметь скоординированный план действий. Он может быть разработан исходя из **рис. 2** путем назначения действий каждой из групп заинтересованных сторон:

1. Международно признанные экспертные клинические и лабораторные комитеты:

- разработать международный консорциум для связи и обмена информацией о необходимости прослеживаемости [34, 35];
- определить приоритеты и согласовать методы, которые нуждаются в гармонизации, и пригласить группы экспертов для участия в проектах по гармонизации методов.

2. Национальные метрологические институты/международные профессиональные органы/общества:

- разработать коммутативные референтные материалы и методики измерения для отдельных аналитов до самого высокого доступного уровня в цепи метрологической прослеживаемости;
- опубликовать результаты выполнения проектов по гармонизации в рецензируемых научных изданиях.

3. Глобальная база данных референтных материалов и методов:

- используя свободно доступные перечни и каталоги, публиковать доступные референтные материалы и методы, соответствующие согласованным стандартам, включая информацию о коммутативности и неопределенности измерений [17, 18];
- обеспечивать учебными материалами для разъяснения важности прослеживаемости в лабораторной медицине.

4. Организации, занимающиеся вопросами стандартизации/аккредитации, профессиональные организации:

- включить прослеживаемость в обучение специалистов лабораторной медицины и стандарты, необходимые для аккредитации лабораторий;
- обеспечить учебными материалами для разъяснения важности прослеживаемости в лабораторной медицине.

5. Производители IVD:

- разрабатывать методы, которые соответствуют самому высокому доступному уровню метрологической прослеживаемости;

- предоставлять подробную информацию о статусе прослеживаемости методов в документации пользователя.
 - 6. Организаторы ВОК:
 - содействовать использованию для ВОК коммутативных контрольных материалов с приписанными им значениями;
 - обеспечивать образовательную поддержку по прослеживаемости для участников программ ВОК.
 - 7. Специалисты в области рутинной лабораторной медицины:
 - знать о состоянии прослеживаемости используемых методов и понимать, какова неопределенность измерения при их использовании;
 - обучать сотрудников и пользователей вопросам прослеживаемости в лабораторной медицине и разъяснять ее важность для здравоохранения.
- Ресурсы для поддержки образования доступны в JCTLM [7]. Читателям этого обзора предлагается обсудить со своими коллегами, как они могут способствовать выполнению плана скоординированных действий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Beastall G, Brouwer N, Quiroga S, Myers G. Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1100-1108. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0060>
2. Beastall GH. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:221-228. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0630>
3. Greenberg N. Update on current concepts and meanings in laboratory medicine—standardization, traceability and harmonization. *Clin Chim Acta*. 2014;432:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.045>
4. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:741-751. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0075>
5. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: requests, samples, measurement and reports. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53:184-196. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1116851>
6. White GH. Metrological traceability in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem*. 2011;48:393-409. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011079>
7. JCTLM: Traceability, education and promotion. www.jctlm.org. Accessed 8 Feb 2017.
8. ISO 15189:2012 *Medical laboratories—requirements for quality and competence*. ISO, Geneva, Switzerland, 2012.
9. Jones GR. Measurement uncertainty for clinical laboratories—a revision of the concept. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1303-1308. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0311>
10. Vesper HW, Thienpont LM. Traceability in laboratory medicine. *Clin Chem*. 2009;55:1067-1075. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008>
11. Panteghini M. Traceability, reference systems and result comparability. *Clin Biochem Rev*. 2007;28:97-104.
12. ISO Guide 34:2009. *General requirements for the competence of reference material producers, 3rd ed*. Geneva, Switzerland: ISO, 2009.
13. ISO 15194:2009. *In vitro diagnostic medical devices—measurement of quantities in samples of biological origin—requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation, 2nd ed*. Geneva, Switzerland: ISO, 2009.
14. ISO 17511:2003 *In vitro diagnostic medical devices—measurement of quantities in biological samples—metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials ISO*. Geneva, Switzerland, 2003.
15. Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters. *Clin Chem*. 2006;52:553-554. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.063511>
16. Miller WG, Myers GL. Commutability still matters. *Clin Chem*. 2013;59:1291-1293. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0558>
17. JCTLM database of reference materials and measurement procedures. www.bipm.org/jctlm/. Accessed 17 Jan 2017.
18. WHO catalogue of blood products and related biologicals. <https://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en>. Accessed 17 Jan 2017.
19. Myers GL, Cooper GR, Winn CL, Smith SJ. The CDC-National Heart, Lung and Blood Institute Lipid Standardization Program: an approach to accurate and precise lipid measurements. *Clin Lab Med*. 1989;9:105-135. [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30645-0](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30645-0)
20. Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, Smith SJ, Cooper GR, Sampson EJ. A reference laboratory network for cholesterol: a model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. *Clin Chem*. 2000;46:1762-1772. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.11.1762>
21. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa053935>
22. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Young W. A cost-benefit analysis of lipid standardization in the United States. *Prev Chron Dis*. 2011;8:A136.
23. Hoelzel W, Weycamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166-174. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024802>
24. IFCC network laboratories for HbA1c. www.ifcchba1c.net. Accessed 17 Jan 2017.
25. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007;50:2042-2043. <https://doi.org/10.2337/dc10-0953>
26. *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus*. WHO publications, Geneva, Switzerland, 2011.
27. Weykamp C, John G, Gillery P, English E, Ji L, Linters-Westra E, et al. Investigation of 2 models to set and evaluate quality targets for HbA1c: biological variation and sigma-metrics. *Clin Chem*. 2015;61:752-759. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.235333>

28. Skugor M, Manjula Gupta M, Navaneethan SD. Evolution of current state of assays for measuring parathyroid hormone. *Biochem Med.* 2010;20:221-228.
<https://doi.org/10.11613/BM.2010.027>
29. Almond A, Ellis AR, Walker SW. Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:63-67.
<https://doi.org/10.1258/acb.2011.011094>
30. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results—a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3440-3445.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr614>
31. Daniel Y, Henthorn J. *Sickle cell and thalassaemia: handbook for laboratories.* NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme 2012, 3rd ed. ISBN 13: 978-0-9565846-8-7.
32. Giordano PC. Editorial: measurement of HbA2. *Int J Lab Haematol.* 2012;34:335.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-553x.2012.01399.x>
33. Paleari R, Gulbis B, Cotton F, Mosca A. Interlaboratory comparison of current high-performance methods for HbA2. *Int J Lab Haematol.* 2012;34:362-368.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-553x.2012.01403.x>
34. Miller WG, Myers GL, Gantzer ML, Kahn SE, Schönbrunner ER, Thienpont LM, et al. Roadmap for Harmonization of Clinical Laboratory Measurement Procedures. *Clin Chem.* 2011;57:1108-1117.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.164012>
35. *International consortium for harmonization of clinical laboratory results (ICHCLR).* www.harmonization.net. Accessed 08 Feb 2017.

Поступила 23.07.20

Received 23.07.20

Принята в печать 02.08.20

Accepted 02.08.20