

Использование аттестованных контрольных сывороток для внутрилабораторного контроля качества.

Мошкин Алексей Владимирович,

руководитель лаборатории клинической биохимии Института нейрохирургии РАМН, Москва.

Выбор материала для внутрилабораторного контроля качества (КК) – одна из ключевых проблем, которую приходится решать каждому руководителю клинико-диагностической лаборатории (КДЛ). В приказе №45 МЗ РФ (1) и ряде других руководств (2) достаточно подробно описаны критерии выбора такого контрольного материала (КМ). Не смотря на то, что группа разработчиков приказа в силу плохой экономической ситуации в нашей лабораторной медицине пошла на явный компромисс и, в частности, утвердила возможность использовать для проведения внутрилабораторного КК, так называемые, «слитые» КМ, совершенно очевидно, что ближайшее будущее отечественной лабораторной диагностики – это использование КМ промышленного производства. Более того, в моем докладе на последнем Конгрессе специалистов клинической лабораторной диагностики было показано, что для КДЛ, применяющих современные технологии производства анализов, совершенно не очевидна экономическая выгода использования приготовленных в лаборатории КМ (3).

Собственный опыт руководителя лаборатории клинической биохимии и опыт Системы ВКК в организации исследований внешней оценки качества (ВОК) в клинической химии позволяет мне обсудить некоторые особенности, возникающие при использовании аттестованного КМ для проведения внутрилабораторного КК в рутинной клинической химии.

Что такое современный промышленно изготовленный КМ?

Во-первых, это продукт высокой технологии. Лишь немногие производители в мире обладают достаточным опытом и средствами для организации такого производства.

Сейчас большинство промышленных контрольных сывороток (КС) для рутинной клинической химии изготавливают на основе человеческого материала в двух (реже в трех) уровнях концентрации/активности и с общим количеством аналитов не менее 30. Однако, даже такой КМ отличается от сыворотки пациента. Это связано не только с присутствием всевозможных стабилизаторов, активаторов, консервантов, но и с вынужденными добавками ферментов обычно животного происхождения для достижения активности, определенного уровня.

В индустриально развитых странах лаборатории предпочитают использовать для внутрилабораторного КК аттестованные лиофилизированные КС на основе человеческой матрицы.

В чем отличие аттестованных и неаттестованных КС?

Аттестованные или исследованные КС производители сопровождают таблицей установленных (аттестованных) значений с некоторым интервалом для всех заявленных аналитов. Понятно, почему стоимость такого КМ выше, чем неаттестованного (неисследованного): в каждой серии до 20% продукции уходит на определение содержания аналитов всеми наиболее популярными методами, иногда, включая референсные. Определенных затрат требует и статистическая обработка с формированием метод-зависимых групп для большинства аналитов. Ниже вы найдете фрагмент таблицы, сопровождающей аттестованную сыворотку LYONORM HUM N фирмы «Lachema» (табл.1).

Analyt Constituent Аналит	Metoda Method Метод	Hodnota Value Оценка	Interval Range Интервал	Jednotka Units Единицы
SUBSTRATY/ SUBSTRATES/ СУБСТРАТЫ				
BIL-T Bilirubin celkovy Bilirubin total Общий билирубин	Jendrassik-Grof	17,1	14,1 – 20,1	µmol/l
	DPD	14	11 - 17	µmol/l

Табл.1. Пример таблицы, сопровождающей аттестованные КМ.

Такая таблица должна сопровождать каждую серию КМ. Серийный номер на таблице должен совпадать с номером на каждом флаконе КС. Это очень важный для КДЛ документ. Обычно уже на стадии его изучения у многих коллег начинаются трудности. Одни из них связаны с уровнем профессиональной подготовки наших специалистов по лабораторной диагностике. Так, опыт системы

ВКК показывает, что иногда мы затрудняемся оценить какой же метод используют в нашей лаборатории для определения концентрации или активности аналита, и как следствие, какое же установленное значение и какие интервалы выбрать для внутрилабораторного КК. Чаще проблемы возникают с методами измерения активности ферментов (особенно амилазы и щелочной фосфатазы), реже - с методами измерения концентрации субстратов и электролитов.

Чрезмерное разнообразие основных терминов – другой источник трудностей. “Значение” (Value), “среднее значение” (Mean), “установленное значение” (Assigned value) – вот далеко не полный перечень вариантов, которые приходится встречать в сопровождающих КС таблицах. В приведенном здесь примере – новый вариант перевода: «Оценка». Здесь использование производителями того или иного термина скорее демонстрация глубоких гуманитарных познаний, что вряд ли затруднит понимание смысла этой цифры: установленное (аттестованное) значение – значение, к которому надо стремиться при каждом измерении аналита в КМ. Именно это значение используют в качестве среднего при построении контрольной карты. Другое дело следующий столбец таблицы, озаглавленный термином “Интервал” (Range), здесь далеко не всегда очевидно, что это и есть заветные пределы: установленное значение \pm два стандартных отклонения. Используя именно эти две цифры, легко можно рассчитать величину стандартного отклонения столь необходимую для проведения внутрилабораторного КК, в целом, и для построения контрольной карты, в частности. В этом случае встречаются и другие варианты: «приемлемый интервал» (acceptable range), «интервал 2SD» (2SD range), «допустимый интервал» (permissible range) и «доверительный интервал» (confidence range). В последнее время некоторые фирмы (в частности, Roche и Bioson) предлагают дополнительный столбец: “1s” (“одно стандартное отклонение”), что, на мой взгляд, значительно облегчает ситуацию.

Почему производители КМ не могут использовать здесь единую терминологию, рекомендованную Международной федерацией клинической химии (IFCC), остается загадкой.

Как производитель получает установленные средние значения?

В начале 70-х годов прошлого XX века определением этого значения занимались четыре международных лаборатории, которые двукратно измеряли каждый аналит в КС на фотометре Eppendorf в течение 4-х предварительно согласованных дней. Всего получалось по 32 значения для каждого аналита, из которых рассчитывалось среднее арифметическое, которое и принимали за установленное значение.

По мере роста количества выполняемых в лабораториях исследований и все большего их значения в диагностике повышались требования к качеству этих исследований. В 70-80-ые годы не было единого мнения по оптимальному способу получения установленного среднего значения и было предложено и апробировано несколько статистических моделей. Некоторые рекомендовали использовать 15 измерений в дублях по каждому методу из трех лабораторий, Институт по стандартизации и документации в медицинских лабораториях (INSTAND) – 5 однократных измерений из 15 лабораторий. Наибольшее распространение получила модель Немецкой ассоциации производителей реагентов для диагностики (VDGH). Согласно этой модели для каждого метода принимают результаты 5 индивидуальных измерений по каждому аналиту минимум из 6 лабораторий. Эти результаты должны совпадать со значениями “слепого контроля”, известного только производителю КМ. Т.о. для вычисления установленного среднего используют минимум 30 результатов для каждого аналита. На практике каждый производитель КС на основе четких статистических критериев выбирает минимум 6, например, из 30 лабораторий Европы, постоянно участвующих в этих исследованиях. Разумеется, каждый производитель предъявляет весьма строгие требования к участникам подобных исследований. Подробнее с этой моделью можно ознакомиться в брошюре Roche Diagnostics “Controls and Calibrators in Clinical Chemistry” и в J.Clin.Chem.Clin.Biochemistry (1981), vol.19, p.1137-79.

В инструкции к КС обычно коротко описана процедура получения установленного среднего значения и, судя по всему, большинство производителей КС придерживаются описанной выше модели VDGH. Странно, почему производители в инструкции к КС четко не указывают, какая модель расчета использована (VDGH, INSTAND).

Какие преимущества дает использование для внутрилабораторного КК аттестованных КС?

Известно, что внутрилабораторный КК, прежде всего, направлен на контроль воспроизводимости, а программы ВОК – на оценку правильности измерений в КДЛ. Для постоянного контроля воспроизводимости достаточно использовать неаттестованные КС в двух уровнях

концентрации/активности аналитов. Эти сыворотки дешевле относительно аттестованных. Казалось бы проблема исчерпана.

Но, к сожалению, доступные нашим КДЛ программы ВОК либо слишком дороги и работают на ограниченной территории (Labquality), либо организуемые ими исследования проходят слишком редко и получаемые отчеты имеют скорее архивное, а не оперативное значение для управления качеством в КДЛ (ФСВОК), либо количество участников исследований так мало, чтобы вызывает сомнения надежность результатов статистической обработки (СистемаВКК). В сложившейся ситуации, единственная, разумная альтернатива – использование для оценки правильности результатов аттестованных КС.

Можно ли это делать? Строго говоря, нет, потому что в этом случае такие факторы, как растворение КС (объем и условия), качество растворителя (деионизованная вода или дистиллированная вода), условия хранения до растворения и, особенно, после растворения (аликвоты, морозильник), должны быть в вашей КДЛ максимально стандартизованы. Теоретически это возможно, но опыт моей лаборатории показывает, что практически добиться этого чрезвычайно сложно. После растворения деионизированной водой мы разливаем КС по 0,5 мл в пластиковые пробирки объемом 0,8 мл с плотной крышкой и храним при -20 C не более двух недель. Эта процедура стандартизована и тем не менее у нас существует проблема использования установленного значения из известной таблицы для оценки правильности измерения таких аналитов, как альбумин (бромкрезоловый зеленый), общий и прямой билирубин.

Однако, мы предпочитаем использовать для внутрилабораторного КК аттестованные КС еще и потому, что на нашем рынке весьма ограничено предложение неаттестованных КС на основе человеческой матрицы. Многие фирмы, в частности, Lachema предлагают аттестованные сыворотки по достаточно приемлемой цене.

Сравнение качества КМ.

В СистемеВКК было проведено 27 исследований по клинической химии. Организаторы исследований сознательно стремились использовать КС от разных производителей с тем, чтобы сравнить их качество. Так, при использовании в исследованиях 021 и 024 сывороток фирмы Roche (CS Control N/ CS Control P и Precinorm U/ Precipath U, соответственно) мы имели среднюю правильность менее 10% у 47,6 и 59,3% участников, менее 15% - 78,1 и 79,1%, соответственно. В исследовании 022 использованы КС LYONORM HUM N и LYONORM HUM P фирмы Lachema (рис.1). Результаты не плохие, но несколько хуже: средняя правильность менее 10% - 19,0%, менее 15% - 66,7%. Во всех этих КС концентрация аналитов была близкой, а состав участников приведенных здесь исследований практически не менялся.

Выводы.

1. В наших условиях для внутрилабораторного КК в клинической химии лучше использовать промышленные аттестованные КС, приготовленные на основе человеческой матрицы (два уровня концентрации/активности).
2. На нашем рынке можно найти разумный компромисс между ценой и качеством таких КМ. В частности, для этой цели можно рекомендовать сыворотки LYONORM HUM N и LYONORM HUM P фирмы «Lachema».

Литература.

1. Управление качеством клинических лабораторных исследований. Нормативные документы. Москва, Лабпресс, 2000.
2. Долгов В.В., Мошкин А.В. и др. Обеспечение качества в лабораторной медицине. РМАПО, Москва, 1997
3. Мошкин А.В. Обеспечение качества количественных лабораторных исследований в клинико-диагностической лаборатории, Клиническая лабораторная диагностика, 2000, №9, с.30.

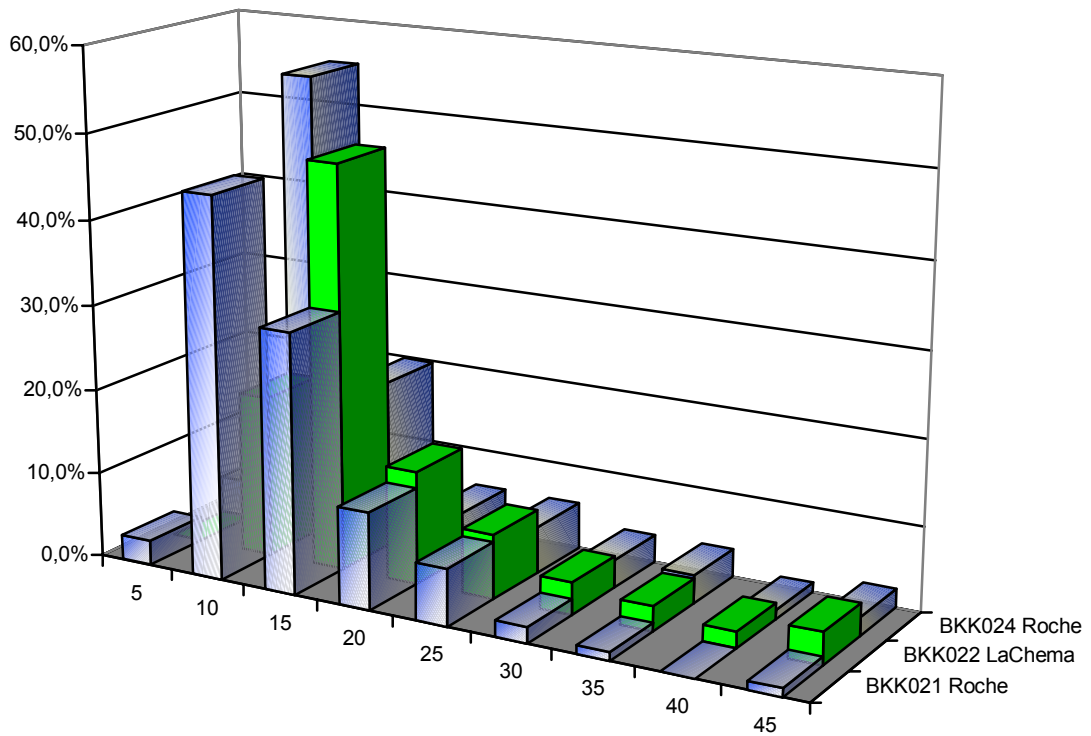


Рис.1. Гистограмма распределения средней правильности.