



# СОДЕРЖАНИЕ

Глоссарий .....	6
Список сокращений и условных обозначений.....	7
Введение .....	8
Обеспечение качества на преаналитическом этапе	
лабораторного исследования .....	13
Стандартные операционные процедуры .....	14
Действия, выполняемые врачом, назначающим	
лабораторное исследование .....	15
Назначение анализа.....	15
Оформление направления на лабораторные	
исследования.....	17
Подготовка пациента.....	18
Процедуры, выполняемые специалистами со средним	
образованием .....	23
Взятие проб пациента .....	23
Транспортировка образцов. Влияние времени	
и температуры.....	30
Автоматизация и проблемы преаналитики .....	33
Требования преаналитического этапа в коагулологии .....	35
Требования к подготовке пациента к исследованию .....	35
Требования к качеству биологического материала для	
исследования.....	37
Требования к транспортировке и хранению пробы.....	40
Требования к оформлению направления.....	41
Особые требования .....	41
Заключение по обеспечению качества	
на преаналитическом этапе .....	43
Обеспечение качества на аналитическом этапе .....	45
Оценка надежности лабораторного исследования .....	46
Погрешности аналитического этапа .....	46
Виды вариации при лабораторных исследованиях.....	48
Примеры оценки аналитической вариации .....	51
Установленные нормы точности лабораторных	
результатов.....	52
Основы контроля качества лабораторных исследований .....	53
Внутрилабораторный контроль качества .....	54
Внешний контроль качества.....	55

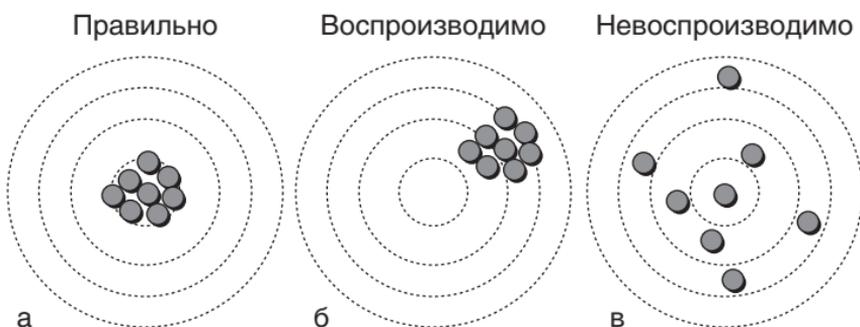
Заключение по обеспечению качества на аналитическом этапе .....	56
Обеспечение качества на этапе использования результатов лабораторного анализа .....	57
Ошибки постаналитического этапа .....	57
Клиническая информативность лабораторного исследования .....	58
Этапность диагностики для повышения эффективности .....	60
Динамическое исследование как метод повышения диагностической эффективности.....	61
Способы установления референтных интервалов и пределов .....	65
Популяционные референтные интервалы.....	66
Метод-зависимые референтные интервалы .....	67
Порог принятия клинического решения и границы референтных интервалов .....	68
Характеристики лабораторных методов при представлении клинических результатов .....	72
Диагностическая чувствительность и специфичность.....	72
Выбор точек порога принятия клинического решения и их влияние на информативность лабораторного исследования.....	74
Точка порога клинического решения при непараметрическом распределении .....	75
Заключение по обеспечению качества на постаналитическом этапе.....	80
Примеры с обсуждением влияния лабораторного качества на клинические решения.....	81
Нарушения подготовки пациента к исследованию простатоспецифичного антигена. Клинический случай № 1.....	81
Влияние лекарственных препаратов на результаты лабораторных исследований. Клинический случай № 2.....	83
Ошибка, связанная с неправильным антикоагулянтом. Клинический случай № 3.....	86
Ошибка при маркировке пробирок. Клинический случай № 4.....	87
Неправильные сбор и хранение мочи. Клинический случай № 5.....	91
Ложная гиперкалиемия. Клинический случай № 6.....	93
Грубейшая ошибка при взятии крови в реанимационном отделении. Клинический случай № 7 .....	96

Ошибка при взятии крови на коагулограмму у пациента на стационарном гемодиализе. Клинический случай № 8 .....	98
Гиперкоагуляция по тесту активированного частичного тромбопластинового времени — показатель преаналитической ошибки. Клинический случай № 9.....	99
Причудливая коагулограмма в результате нарушения процедуры взятия крови, финансовые потери. Клинический случай № 10 .....	100
Отсутствие информации о применяемых препаратах — причина ложного лабораторного заключения. Клинический случай № 11 .....	103
Расхождение результатов лабораторных исследований, выполненных с использованием разных технологий. Клинический случай № 12 .....	103
Расхождение результатов лабораторных исследований, выполненных в разных лабораториях. Клинический случай № 13 .....	106
Устаревшая технология ферментодиагностики острого инфаркта миокарда. Клинический случай № 14 .....	108
Расхождение клинического состояния и показателя отравления угарным газом. Клинический случай № 15 .....	110
Нетипичная локализация сифилоида. Клинический случай № 16 .....	112
Верный диагноз при неправильном лабораторном исследовании. Клинический случай № 17 .....	114
Недолеченный хламидиоз из-за лабораторного недообследования. Клинический случай № 18.....	117
Влияние суточных колебаний гормонов как причина разной оценки гормонального статуса. Клинический случай № 19 .....	118
Консолидированная работа врача клинической лабораторной диагностики и врача-клинициста. Клинический случай № 20 .....	120
Совместная работа врача клинической лабораторной диагностики и клинициста в диагностике редкого наследственного заболевания. Клинический случай № 21 .....	122
Коррекция двух факторов для лабораторного подтверждения гипопаратиреоза. Клинический случай № 22 .....	123
Рекомендуемая литература.....	126

## Оценка надежности лабораторного исследования

### Погрешности аналитического этапа

Надежность лабораторного исследования на аналитическом этапе определяется точностью измерений, которая в свою очередь зависит от систематических и случайных ошибок. Эту взаимозависимость продемонстрируем на известной модели точности стрельбы по мишени (рис. 3).



**Рис. 3.** Модель плохой и хорошей аналитической работы: а — высокая точность (хорошая воспроизводимость и правильность); б — хорошая воспроизводимость и плохая правильность; в — плохая воспроизводимость

Если перенести результаты, изображенные на рис. 3, на результаты исследования контрольных материалов в КДЛ и роли систем внутри- и внелабораторной оценки качества, то можно заключить следующее.

1. Результат, изображенный на рис. 3, а, соответствует хорошей воспроизводимости и правильности, то есть точно определяет содержание аналита с помощью используемой в КДЛ аналитической системы. При этом воспроизводимость оценивает внутрилабораторная система контроля качества, выполняемая каждый день с применением нескольких уровней контрольного материала, а правильность оценивает система внешней оценки качества, сопоставляя результаты конкретной лаборатории с результатами других лабораторий, работающих с аналогичными аналитическими системами.

2. Рис. 3, б соответствует хорошей воспроизводимости. Однако в этом случае имеет место систематическая ошибка. Если систематическая ошибка существует давно, то система внешней оценки качества позволит определить такой тип ошибки, так как выявит, что имеется значимое отклонение от правильного результата.
3. Результат, изображенный на рис. 3, в, соответствует плохой воспроизводимости, характеризуется большим коэффициентом вариации (coefficient of variation — CV) и будет признан неприемлемым по результатам определения воспроизводимости теста. Это заключение будет сделано на основании результатов внутрилабораторного контроля качества. При этом в среднем правильность результатов в серии измерений может быть удовлетворительной.

Схема взаимосвязи и зависимости понятий, описывающих случайные и систематические ошибки, а также неопределенность измерения, представлена в табл. 6.

**Таблица 6.** Погрешности аналитических измерений и способы их выявления (JCGM, International vocabulary of metrology, 2012)

<b>Тип ошибки</b>	<b>Обнаружение ошибки</b>	<b>Рабочие характеристики</b>	<b>Количественное выражение рабочих характеристик</b>
Случайная ошибка	Лучший способ — внутрилабораторный контроль качества	Воспроизводимость	Невоспроизводимость (CV)
Систематическая ошибка	Лучший способ — межлабораторные сличения	Точность	Смещение (B)
Ошибка измерения (неустрашимая)		Правильность	Общая ошибка или неопределенность измерения

Таким образом, используемые при лабораторных измерениях системы внутреннего и внешнего контроля/оценки качества позволяют выявить систематические и случайные ошибки, а затем, выяснив причину, принять меры для их устранения. Цифровизация аналитических лабораторных систем часто настраивается на выдачу результата с уровнем подробности на порядки выше, чем реальная правильность, которая возможна при используемой технологии. Например, содержание фибриногена дается как уровень 4,763 г/л, при этом референтный диапазон представлен 2,0–4,0 г/л.

*Лабораторные исследования всегда сопровождаются неопределенностью измерения, оценка и минимизация этой неопределенности — задача системы обеспечения качества клинических лабораторных исследований.*

## **Виды вариации при лабораторных исследованиях**

Надежность лабораторного исследования позволяет достоверно разграничивать свойственные здоровью и заболеванию значения определенных аналитов в составе биоматериалов. При дифференциации результатов лабораторных исследований, характерных для состояния здоровья или патологии, следует учитывать, что результаты исследований проб биоматериалов отражают содержание искомым веществ или клеток в организме обследуемого с некоторой степенью неопределенности, вызванной непатологическими факторами (табл. 7).

Биологическая вариация — основной фактор неопределенности лабораторных результатов.

*Индивидуальная биологическая вариация* отражает колебания проявлений физиологических функций у обследуемого. Для уменьшения этой вариации рекомендуется сдавать анализы в определенное время (утром), в определенном положении (лежа или сидя), после 8–12-часового воздержания от пищи, исключив перед сдачей анализа интенсивную физическую нагрузку. Все эти рекомендации желательно доводить до пациентов накануне сдачи анализа.

**Таблица 7.** Вариации лабораторных результатов, вызванные непатологическими факторами

Виды вариации	Причины и механизм возникновения колебаний
Индивидуальная биологическая	Колебания физиологических функций у пациента (биологические ритмы, физическая активность)
Биологическая межиндивидуальная	Колебания гомеостатических точек у разных людей, составляющих популяцию (генетика, возраст, пол)
Преаналитическая	Влияние условий взятия, хранения, транспортировки биологических материалов
Ятрогенная	Влияния диагностических и лечебных воздействий на пациента перед проведением лабораторного теста
Аналитическая	Колебания из-за случайных и систематических погрешностей аналитических процедур

**Межиндивидуальная или групповая биологическая вариация** подчиняется статистическим закономерностям, представляет собой интервалы колебаний лабораторных показателей у групп людей, объединенных по определенному признаку (пол, возраст, этническая или профессиональная принадлежность). Для некоторых показателей, например гемоглобин у мужчин и женщин, в референтных значениях указываются закономерные различия из-за этой вариации.

**Преаналитические и ятрогенные вариации** могут быть минимизированы и охарактеризованы с помощью стандартизованных правил ведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований (ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Ведение преаналитического этапа»). Лабораторные специалисты должны довести до медицинского персонала правила и требования ведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований, но выполняет эти правила внелабораторный персонал. Лаборатория самостоятельно практически не может испра-

вить долабораторные ошибки, лаборатория может только давать рекомендации или информировать об этом этапе. ***Исправлять ошибки преаналитического и ятрогенного характера следует совместно администрацией, клиническим (врачебным) персоналом и сотрудниками лаборатории.***

***Аналитическая вариация*** сводится до допустимого уровня за счет методов исследования с проверенной аналитической надежностью (точностью, чувствительностью, специфичностью) (ГОСТ Р 53022.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований»). Современные технологии, используемые в сертифицированных КДЛ, позволяют определять лабораторные показатели при скрининговых исследованиях (общий анализ крови, традиционные биохимические показатели, анализ мочи и др.) с аналитической вариацией на порядок точнее, чем биологическая вариация. При этом при расчете желательного уровня ожидаемого значения аналитической погрешности исходят из того, что предельно допускаемая аналитическая погрешность, характеризующая коэффициентом вариации, должна составлять менее половины биологической индивидуальной вариации.

$$CV_A < 0,5 \times CV_i,$$

где  $CV_A$  — коэффициент аналитической вариации;  $CV_i$  — коэффициент биологической индивидуальной вариации.

Таким образом, коэффициент вариации результатов исследований не должен превышать 50% показателя индивидуальной вариации. В результате, исходя из оценки биологической и аналитической вариаций, экспертами установлены допускаемые погрешности результатов измерения аналитов в КДЛ (ГОСТ Р 53133.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях»). Примеры пределов допустимых значений представлены в табл. 8.

**Таблица 8.** Пределы допустимых значений отклонений и вариации лабораторных показателей при измерении в клинико-диагностической лаборатории

Показатель	Отклонение (%)	Вариация (%)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	$\pm 15$	15
Общий белок	$\pm 5$	3
Калий	$\pm 4$	4
Гемоглобин	$\pm 4$	4
Эритроциты	$\pm 6$	4

Пределы допустимых значений смещения и коэффициента аналитической вариации используются как основа аналитической надежности методов, технологий, приборного парка, реактивов. Если технология постановки лабораторного исследования (централизация, исследование из капиллярной крови, метод определения) позволяет достигать конечных результатов, удовлетворяющих пределам допустимых значений, такая технология может быть использована для лабораторных исследований. Если же пределы допустимых значений, полученные в конкретной лаборатории, превышают введенные законодательно пределы допустимых значений, необходимо принять меры по устранению причин, вызывающих погрешности, вплоть от отказа от централизации, исследования анализов из капиллярной крови, замены метода, приборного парка. Требования по пределам допустимых значений вариации и смещения измеряемых анализов являются основой аналитической надежности лабораторных исследований в КДЛ.

## Примеры оценки аналитической вариации

**Пример 1.** Определяем допустимые вариации значения гемоглобина. Для мужчин референтный диапазон гемоглобина (hemoglobin — Hb) составляет 130–160 г/л. Критичным бывает значение Hb на нижнем значении референтного интервала, то есть 130 г/л. Например, про-

исходит отбор экипажа на подводную лодку на основании уровня Hb, где жестко установлен предел 130 г/л. КДЛ имеет право определить значение Hb с вариацией  $\pm 4\%$ . То есть КДЛ гарантирует, что на уровне референтного значения 130 г/л с допустимой точностью  $\pm 4\%$  будет получен результат в пределах 125–135 г/л. Результат в диапазоне 126–129 г/л не может быть использован администрацией для отстранения матроса от зачисления в экипаж, так как предел допустимых значений вариации включает этот диапазон. Для решения требуются дополнительные исследования. Если же был бы получен результат 124 г/л, то отстранение было бы полностью обосновано.

*Пример 2.* Спортсмены в качестве допинга применяют эритропоэтин, который стимулирует синтез Hb. Гарантированное превышение верхней границы референтного диапазона на основании лабораторных измерений будет при 160 г/л + 4%, то есть выше 166 г/л.

*Пример 3.* Метод определения гемоглобина по Сали, основанный на визуальной оценке содержания гемоглобина путем сравнения окраски исследуемой пробы со стандартными растворами солянокислого гематина, широко использованный в прошлом столетии, характеризуется коэффициентом вариации более 20%. На основании несоответствия требованиям пределов допустимых значений вариации метод определения гемоглобина по Сали повсеместно в КДЛ России не используется.

## **Установленные нормы точности лабораторных результатов**

Реальные аналитические возможности методов исследований и характеристики точности доступных измерительных приборов позволяют превысить базовый уровень точности. Исходя из этого, во многих случаях действующие нормативные документы допускают использование дифференцированных биологически обоснованных критериев воспроизводимости и правильности исследований с использованием коэффициентов, повышающих или понижающих уровень требований аналитической точности.

Требования к аналитической точности должны устанавливаться с учетом клинических потребностей. Принимая во внимание особенности требований к правильности результатов исследований, предназначенных для целей диагностики, и к их воспроизводимости при мониторинге течения заболеваний, рекомендуются варианты расчетов предельных допустимых значений погрешностей.

Разница результатов между двумя методами, используемыми для исследования одной и той же величины в одной лаборатории (например, в отделении реанимации и интенсивной терапии и в центральной КДЛ), не должна превышать  $1/3$  от размера индивидуальной вариации для данного аналита (допускаемая разница  $< 1/3$  коэффициента биологической индивидуальной вариации).

Приведенные выше требования к точности и воспроизводимости результатов лабораторных исследований относятся к характеристикам измерительной (аналитической) системы. Условием получения достоверной аналитической информации является наличие системы контроля качества лабораторных исследований.

## Основы контроля качества лабораторных исследований

Контроль качества клинических лабораторных исследований — система мероприятий для выявления и предотвращения погрешностей, которые могут проявиться в процессе выполнения лабораторных исследований. Эта система предполагает наличие внутрилабораторного и внешнего контроля качества лабораторных исследований (табл. 9).

**Таблица 9.** Основные характеристики внутреннего и внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований

Внутренний контроль	Внешний контроль
Организует и проводит лаборатория	Проводит сторонняя организация
Ежедневно	Периодически
Лучше выявляет случайные ошибки	Лучше выявляет систематические ошибки

В России создана Федеральная система внешней оценки качества, действуют региональные системы внешнего контроля качества. КДЛ проводят внутрилабораторный и участвуют межлабораторном (внешнем) контроле качества.

## **Внутрилабораторный контроль качества**

Внутрилабораторный контроль качества — условие получения достоверной аналитической информации. Внутрилабораторный контроль качества клинических лабораторных исследований выполняется сотрудниками каждой КДЛ с целью поддержания стабильности аналитической системы. Внутрилабораторный контроль качества должен выполняться в отношении всех видов количественных исследований, проводимых в лаборатории. Статистическая основа оценки погрешностей при внутрилабораторном контроле качества основана на допущении, что распределение результатов многократного измерения одного и того же контрольного материала одним аналитическим методом имеет вид нормального распределения, поэтому для оценки случайных и систематических погрешностей измерения используются статистические характеристики нормального распределения:

- среднее арифметическое значение (среднее арифметическое) —  $\bar{X}$ ;
- среднее квадратическое отклонение —  $S$ ;
- коэффициент вариации —  $CV$ .

Среднее квадратическое отклонение ( $S$ ) и коэффициент вариации ( $CV$ ) характеризуют случайные погрешности и используются для оценки повторяемости и воспроизводимости измерений.

Выявление недопустимых случайных погрешностей выполняется с помощью оценки повторяемости и воспроизводимости результатов измерения аналитов в контрольном материале, а систематических погрешностей — с помощью оценки относительного смещения. Выполнение процедур оперативного контроля качества позволяет на основании контрольных правил и установленных контрольных пределов для каждого показателя выявить недопустимые погрешности и провести работу по их устранению.

## Внешний контроль качества

Внешний контроль качества — основной источник объективной проверки результатов лабораторных исследований, осуществляемый по результатам межлабораторных сличений, выполняемый внешней организацией. Систему внешнего контроля качества нельзя рассматривать как систему, конкурирующую с внутрилабораторным контролем качества или заменяющую его. Правильно организованный внутренний контроль позволяет принять или забраковать конкретные результаты пациентов. Программы внешнего контроля качества предназначены для сравнения результатов измерений между участниками с тем, чтобы сформулировать представление о состоянии дел во всех лабораториях, участвующих в данной программе, чтобы каждый представлял свою позицию во всем коллективе лабораторий — участниц регулярных исследований. Правильно используемые результаты исследований по внешнему контролю качества не только стимулируют повышение качества лабораторных исследований, но и совершенствуют организацию внутреннего контроля качества в лабораториях.

*Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований* была создана в нашей стране в 1994—1995 гг. Федеральная система внешней оценки качества работает как часть лабораторной службы страны, позволяющей выявлять ошибки, возникающие в КДЛ, и оказывать помощь в устранении их источников. В Федеральной системе внешней оценки качества соблюдается конфиденциальность результатов оценки качества исследований конкретной лаборатории. Результаты направляются заведующему под кодом данной лаборатории. Ответственность за использование результатов внешней оценки качества и за принятие по ним решения несет заведующий КДЛ. В настоящее время в России действуют Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований и регионарные центры, которые выполняют также большую организационно-информационную работу, проводят образовательные мероприятия.

Важным моментом оценки уровня работы КДЛ является публичное представление результатов ее участия в системе внешнего контроля качества. Необходимо, чтобы результаты участия лаборатории во внешнем контроле качества были доступны персоналу медицинской организации и предъявлялись при инспекционных проверках. Результаты внутрилабораторного контроля качества, в том числе по тестам, выполняемым у постели больного, а также внешней оценки качества должны регулярно обсуждаться на производственных совещаниях, а предпринятые меры должны быть документированы.

## **Заключение по обеспечению качества на аналитическом этапе**

В России лабораторная служба представляет собой организованную, технологически и методически оснащенную отрасль, работающую на основе законодательной базы с использованием высокотехнологичного оборудования, логистических проработок, научно обоснованной системы оценки результатов исследований, постоянно действующей системы контроля качества, профессионально подготовленным персоналом. Все эти условия позволили получать на аналитическом этапе надежные результаты, отражающие состав и свойства биологических проб пациентов как в норме, так и при патологии.

В то же время подчеркиваем, что лабораторные измерения всегда сопровождаются неустранимой ошибкой измерения, которая связана как с неопределенностью и вариацией аналитических систем, так и биологической вариацией аналитов. Невозможно абсолютно правильно (без любой степени отклонений) измерить любой показатель, характеризующий гомеостаз организма. Использование современных технологий, строгое соблюдение стандартов выполнения аналитического исследования, системы контроля качества, непрерывное профессиональное образование — условия, минимизирующие погрешности при лабораторных исследованиях.