

doi: 10.17116/labs20165462-68

Контроль качества преаналитического этапа в условиях централизации: методика оценки и контроля величин нестабильности аналитов

А.В. БАГАЕВ*, С.П. ПЕТРОВ, М.И. ПРИЩЕПА

ЗАО «АНАЛИТИКА», Москва, Россия

Описываются проблемы контроля качества исследований, возникающие при централизации лабораторных исследований. Важнейшей из этих проблем является оценка клинической приемлемости величин нестабильности аналитов в биопробах в реальных условиях их хранения и доставки из периферийных лечебно-профилактических учреждений (ПЛПУ) в централизованную лабораторию (ЦЛ). Все происходящее с биопробами от момента взятия в ПЛПУ до начала их анализа является по отношению к ЦЛ своеобразным преаналитическим этапом. Констатируется отсутствие общепринятых технологий количественной оценки качества проведения преаналитического этапа и его влияния на клиническую приемлемость результатов. Подчеркивается, что централизация должна предваряться исследованием величин нестабильности всех планируемых к централизации аналитов для всех ПЛПУ. Целью исследования была разработка основанной на методах математической статистики методики, позволяющей определять величины нестабильности аналитов и оценивать их клиническую приемлемость на основе требований стандарта ГОСТ Р 53079.4-2008, определяющего, в том числе, требования к максимально допустимым значениям величин нестабильности биопроб. Разработанная методика содержит также алгоритм оперативного контроля, позволяющий выявлять в доставляемых в ЦЛ биопробах существенные отклонения от первоначально определенных уровней нестабильности аналитов. Отмечается, что методика будет обеспечивать получение корректных результатов только тогда, когда рабочие характеристики всех аналитических систем, используемых в КДЛ ПЛПУ и ЦЛ региона, будут отвечать требованиям стандарта ГОСТ Р 53133.2-2008.

Ключевые слова: контроль качества, преаналитический этап, централизация лабораторных исследований, оценка нестабильности аналитов.

Quality control of the preanalytical phase in the context of centralization: methods of evaluation and control of analytes instability values

A.V. BAGAEV, P.P. PETROV, M.I. PRISCHEPA

Analytica Ltd., Moscow, Russia

New problems of QC resulting from the program of clinical laboratory centralization are discussed. The one that seems to be most important is to evaluate what are the limits of instability caused by real conditions of sample storage and shipment from peripheral health care centers (PHCC) to central laboratory (CL) to be acceptable in clinical practice. All that occurs with samples from the moment of sampling in PHCC to testing in CL are considered as pre-analytical phase. The article states the fact of absence of conventional methods of quantitative evaluation of quality of the pre-analytical phase performance and its effect on clinical validity of the results. It is stressed that these instability investigations concerning all PHCC levels should precede the start of centralization policy. The aim of the study was to develop the procedure of calculation of analyte instability parameters based on statistical methods and to evaluate their clinical validity in accordance with GOST R standard 53079.4-2008. This national standard defines the highest admissible analyte instability parameters in the samples. The developed procedure includes also the algorithm of on-line incoming control checking in the CL to detect the samples containing analytes with out-of-range instability parameters. It is pointed that the method will ensure correct results only if working characteristics of all analytical systems used in both PHCC labs and regional CL correspond the national standard GOST R 531133.2-2008.

Key words: quality control, pre-analytical phase, centralization of the laboratory testing, analytes instability evaluation.

Одним из направлений развития отечественной лабораторной службы является централизация исследований. Существует мнение, что централизация в настоящее время — практически единственный способ повысить качество и эффективность отечественной лабораторной диагностики. К основным задачам, которые она сможет решать, сторонники централизации причисляют следующие:

— снижение затрат на выполнение лабораторных исследований;

— сокращение потребности в квалифицированных кадрах;

— повышение аналитического качества лабораторных исследований.

Однако далеко не для всех регионов эти эффекты будут очевидны. Чтобы оценить их реальность и возможные масштабы централизации в конкретном регионе, потребуются дополнительные исследования. Какие проблемы могут возникать при централизации, особенно с обеспечением аналитического

качества исследований, и возможные пути решения, рассмотрим ниже.

Известно, что под приемлемым аналитическим качеством исследований, в том числе и в случае их централизации, понимают не только своевременное выполнение назначенных исследований в доставленных биопробах с необходимой точностью, но и то, что полученные результаты должны достоверно отражать реальное содержание исследуемых аналитов в биопробах именно на момент их взятия, а не на момент их доставки к месту исследований. Поэтому многие специалисты лабораторной службы, ставя во главу угла клиническую приемлемость результатов, справедливо считают, что централизация сможет дать положительный эффект тогда и только тогда, когда ее концепция будет формироваться с соблюдением принципов клинической целесообразности и организационно-технических возможностей конкретного региона, позволяющих обеспечивать требуемый уровень достоверности результатов. И если этот уровень может быть реально обеспечен, имеет смысл начинать оценивать экономический эффект.

Для обеспечения аналитического качества исследований при их централизации надо будет в общем случае решить следующие задачи:

— **обеспечение сопоставимости результатов до и после централизации.** Эта очень важная задача возникает из-за того, что в лабораторной медицине, в том числе и в национальной лабораторной службе, пока отсутствуют полноценные метрологические средства, необходимые для обеспечения единства измерений, что в свою очередь не позволяет обеспечивать известными в метрологии методами межлабораторную сопоставимость результатов, нужную для решения клинических задач. Поэтому клинко-диагностические лаборатории (КДЛ) вынуждены самостоятельно решать задачу сопоставимости результатов по своим пациентам, отслеживая стабильность систематических сдвигов при эксплуатации используемых аналитических систем (АС). Для контроля этой стабильности каждая КДЛ вынуждена вести для каждой из своих АС внутрилабораторный контроль качества (ВКК) и участвовать хотя бы в одной программе внешней оценки качества (ВОК). Более того, ввиду отсутствия единого метрологического обеспечения КДЛ имеют, как правило, разные сдвиги для своих результатов, и поэтому каждая из них должна предоставлять клиницистам не справочные, а свои собственные границы референтных интервалов по каждому аналиту, уточняя их на базе своего здорового контингента. Отсюда понятно, почему клиницисты во всем мире так сильно привязаны именно к своей КДЛ и доверяют только ее результатам. Чтобы обеспечить сопоставимость результатов при передаче исследований аналита из одной КДЛ в другую, в том числе и при их централизации, потребуется заранее определить величи-

ны систематических сдвигов между результатами, которые ранее выдавала клиницистам КДЛ данного периферийного лечебно-профилактического учреждения (ПЛПУ), и результатами, которые будет теперь выдавать им централизованная лаборатория ЦЛ (ЦЛ). И если величины этих сдвигов между результатами будут статистически значимо отличными от нуля, то их надо будет учитывать для коррекции результатов, получаемых в ЦЛ, перед тем как их выдавать в клиники ПЛПУ;

— **проверка клинической приемлемости отклонений результатов анализа биопроб, получаемых в ЦЛ, от исходных уровней аналитов.** Как известно, сразу после взятия биопроб их состав начинает меняться за счет таких процессов, как метаболизм клеток, испарение и сублимация, химические реакции, разрушение микроорганизмами, осмотические явления, действие света, диффузия газов и др. Если к моменту исследования в ЦЛ отклонения содержания аналитов в доставленных биопробах от их исходных уровней превысят предельно допустимые для них значения, то полученные в ЦЛ результаты не будут достоверно отражать состояние пациента и, следовательно, будут бесполезны и даже вредны для решения клинических задач. Поэтому еще одной важной задачей по обеспечению качества исследований становится определение типовых величин нестабильности аналитов в биопробах в реальных условиях их взятия и доставки в ЦЛ из каждого ПЛПУ;

— **оценка клинической приемлемости удлинения сроков доставки результатов анализа в клинику.** Очевидно, что необходимость доставки биопроб из ПЛПУ в ЦЛ увеличит сроки выполнения исследований. А как известно, запоздалые результаты бесполезны для решения клинических задач;

— **оценка приемлемости снижения надежности бесперебойного обеспечения клиницистов результатами исследований.** Для обеспечения высокой производительности в ЦЛ будет использоваться более сложное оборудование, чем в КДЛ ПЛПУ. У более сложных приборов, особенно малосерийных, чаще возникают отказы, а время поиска неисправностей увеличивается. Отказ оборудования в ЦЛ остановит диагностический процесс во всех ПЛПУ, которые будут «централизованы», и, возможно, на длительный срок.

Как видно из перечисленного, при централизации лабораторных исследований в любом регионе возникают задачи, требующие предварительного решения. Особо выделяется задача оценки клинической приемлемости типовых величин нестабильности аналитов в биопробах в реальных условиях их хранения и доставки в ЦЛ, поскольку именно они будут определять уровень достоверности получаемых в ЦЛ результатов и определять в итоге возможность централизации исследований того или иного аналита в биопробах, доставляемых из того или иного ПЛПУ.

Анализ ошибок в европейских КДЛ показывает, что преаналитический этап входит на равных с аналитическим в единый процесс проведения исследований, который общепринято делить на три этапа: преаналитический, аналитический и постаналитический, каждый из которых может существенно влиять на достоверность получаемых результатов. Отметим, что значительное улучшение в последние десятилетия эксплуатационных характеристик используемых АС, их стандартизация и автоматизация привели к тому, что в европейских КДЛ только 12% всех ошибок имеют отношение к аналитическому этапу, около 20% — к постаналитическому и 68%, т.е. более $\frac{2}{3}$ всех ошибок, — к преаналитическому этапу [7, 8]. Среди источников ошибок на преаналитическом этапе в качестве основного выделяют временной фактор, что понятно, так как длительность преаналитического этапа, как правило, превалирует в ходе выполнения исследований. А при централизации исследований этот фактор начинает доминировать, ибо фактически все происходящее с биопробами от взятия в ПЛПУ до начала их анализа является по отношению к ЦЛ своеобразным преаналитическим этапом. В результате, в независимости от того, насколько качественно КДЛ умеет выполнять исследования, ошибки на преаналитическом этапе могут не позволить ей получать достоверные результаты по отношению к исходным уровням аналитов в биопробах на момент их взятия. Поскольку влияние преаналитических процедур на достоверность результатов становится решающим, технологиям сохранения и контроля качества анализируемых биопроб уделяется все большее внимание.

Однако, несмотря на то что лабораторные результаты влияют на принятие почти 70% клинических решений [6] и более $\frac{2}{3}$ источников их ошибок имеют прямое отношение к преаналитическому этапу, для него до сих пор не разработано ни одной, по крайней мере общепринятой, методики количественной оценки качества его проведения. Скорее всего, это следствие того, что заниматься анализом влияния преаналитических процедур на результаты исследований начали только в самом конце прошлого века [6]. Именно тогда начались первые разработки рекомендаций по стандартизации проведения отдельных процедур, которые осуществляются вне КДЛ и/или без прямого контроля ее сотрудников, включая заказ теста, подготовку пациента, процедуру взятия у него биопробы, идентификацию пациента и самой биопробы, обработку и транспортировку биопробы в КДЛ.

Работы по совершенствованию качества преаналитических процедур и разработке технологий его контроля ведутся достаточно активно. Некоторые авторы [6] предлагают строить методики оценки качества преаналитического этапа по аналогии с технологиями контроля аналитического

этапа: часть вопросов решать за счет внутреннего контроля, часть — за счет внешнего. Внутренний контроль предлагают строить на базе регистрации событий, возникающих в процессе проведения преаналитических процедур и приводящих к ошибке в результатах анализа, с последующим вычислением соответствующего конкретной процедуре некоего индикатора качества. Что касается внешнего контроля, то предполагается, что он должен включать сбор определенной информации о количестве и важности ошибок, совершенных КДЛ-участниками программы на преаналитическом этапе за определенный промежуток времени, с последующим анализом полученных данных и рассылкой отчетов с результатами анализа каждому участнику.

К сожалению, указанные выше и подобные им подходы нельзя отнести к технологиям, имеющим строгие количественные критерии оценки качества проведения преаналитических процедур. Судя по имеющимся публикациям, до сих отсутствуют общепризнанные рекомендации по контролю качества проведения отдельных процедур и всего преаналитического этапа в целом, позволяющих количественно оценивать их влияние на достоверность получаемых результатов.

Общие требования к проведению процедур преаналитического этапа достаточно детально описаны в стандарте ИСО 15189 и частично в европейских нормах 2009 ADR. Тем не менее, ни в одном из этих стандартов не указаны конкретные требования к максимально допустимым временным и температурным условиям хранения и транспортировки образцов биопроб, в пределах которых биопробы гарантированно сохраняли бы стабильность своего состава и свойств. Более или менее детально требования к условиям доставки биопроб описаны в руководствах CLSI: для образцов венозной и капиллярной крови — в документах GP41-A6 и GP42-A6; для образцов мочи — в документе GP16-A3, для образцов крови и плазмы для анализа гемостаза — в документе H21-A5. Требования в этих руководствах постоянно уточняются по мере накопления знаний о стабильности аналитов. Пока точных данных о величинах нестабильности аналитов при разных условиях и сроках хранения биопроб накоплено не так много, а правила их получения не имеют единого методологического подхода. Только в 2011 г. в CLSI было принято решение о разработке руководства по стандартизации исследований в области количественной оценки величин нестабильности аналитов [10].

Переходя к изложению методики по количественной оценке и контролю качества процедур преаналитического этапа в условиях централизации, рассмотрим более подробно сам процесс их осуществления в масштабах региона. Прежде всего, отметим, что между взятием биопроб в ПЛПУ и ис-

следованием их в ЦЛ будут лежать следующие преаналитические процедуры: 1) пробоподготовка и/или хранение биопроб в ПЛПУ в ожидании транспортировки, 2) доставка этих биопроб в ЦЛ и, наконец, 3) хранение биопроб в ЦЛ до проведения их исследования. Как было описано выше, каждая из указанных процедур неизбежно будет приводить к отклонению (хотя и в разных пределах, зависящих от природы аналита, условий и сроков хранения и доставки биопроб) текущего содержания аналитов от исходных уровней, присущих им на момент взятия биопроб у пациентов.

Ввиду наличия большого количества и изменчивости влияющих факторов типовые величины отклонений уровней аналитов в доставленных из ПЛПУ в ЦЛ биопробах от их исходных уровней теоретически рассчитать не представляется возможным. Поэтому насущной задачей при подготовке к централизации исследований становится определение типовых величин нестабильности содержания аналитов в биопробах при реальных условиях их взятия, пробоподготовки и доставки в ЦЛ из ПЛПУ. И это очень важно, так как при централизации для многих аналитов, как это было сказано ранее, достоверность получаемых в ЦЛ результатов будет определяться не только и не столько характеристиками АС, используемых в ЦЛ, но, главным образом, текущей величиной нестабильности содержания аналитов в доставляемых в ЦЛ биопробах. Если к моменту исследований в ЦЛ отклонение аналита в биопробе от исходного уровня превысит предельно допустимое для него значение, то полученные в ЦЛ результаты не будут с нужной достоверностью отражать состояние пациента и, следовательно, не смогут быть использованы для решения клинических задач, т.е. будут клинически неприемлемы.

В РФ общие требования к условиям и процедурам преаналитического этапа установлены ГОСТ Р 53079.4-2008 [1], в том числе к условиям хранения и транспортирования биопроб. К сожалению, имеющиеся в этом стандарте справочные данные о стабильности аналитов, так же как и в международных руководствах, во-первых, не являются исчерпывающими ни по аналитам, ни по видам проб, а во-вторых, относятся только к условиям стационарного хранения биопроб при определенных температурах, поэтому не могут быть экстраполированы на реальные условия при централизации.

Но очень важно то, что стандарт определяет в разделе 3.5 требования к максимально допустимым значениям величин нестабильности и времени хранения биопроб, устанавливая, что «...Максимально допустимая нестабильность, выраженная в процентном отклонении результата после хранения от исходного уровня, не должна превышать половины размера общей ошибки определения, рассчитываемой из суммы биологической и аналитической ва-

риации данного аналита. Максимально допустимое время хранения измеряется периодом времени, в течение которого у 95% образцов содержание аналита сохраняется на исходном уровне... Данные о стабильности проб следует учитывать и при их хранении после поступления в лабораторию». Фактически стандарт требует осуществления оперативной проверки клинической приемлемости текущих величин нестабильности по отклонениям получаемых результатов от исходного уровня аналитов. Важно отметить, что критерии, установленные стандартом для отечественных лабораторий, очень близки к требованиям, изложенным в рекомендациях обществ Германии по клинической химии и лабораторной медицине [11]. Фактически и международное руководство, и национальный стандарт устанавливают, что если текущие величины отклонений результатов от исходного уровня аналитов превышают максимально допустимые для них значения, то такие результаты не могут считаться достоверными.

Таким образом, решение вопроса о передаче исследований любого аналита из КДЛ ПЛПУ в ЦЛ требует предварительного определения реальных величин их нестабильности и проведения оценки приемлемости последних. Для проведения такой оценки сначала надо определить типовые величины отклонений полученных в ЦЛ результатов от исходных уровней аналитов, которые собственно и будут характеризовать нестабильность аналитов в доставляемых в ЦЛ биопробах, а затем по этим данным оценить клиническую приемлемость полученных величин нестабильности, сравнивая их с максимально допустимым для них значением. Очевидно, что централизация исследований может проводиться только для тех аналитов и из тех ПЛПУ, для которых типовые величины нестабильности не будут превышать максимально допустимых значений. Поэтому до проведения мероприятий по централизации исследований любого аналита важно заранее объективным путем убедиться, что они не приведут к тому, что получаемые в ЦЛ результаты окажутся в итоге клинически неприемлемыми для того или иного ПЛПУ.

Но и после этого еще нельзя считать задачу проверки клинической приемлемости величин нестабильности в условиях централизации до конца решенной. Как известно из практики, детали подготовки пациентов к взятию биопроб и процедуры взятия, конкретные сроки и условия хранения и транспортирования биопроб могут варьировать ежедневно не только от ПЛПУ к ПЛПУ, но и в пределах одного ПЛПУ, приводя к существенной неконтролируемой вариации исходного состава и свойств биопроб еще до проведения их исследований в ЦЛ даже при строгом соблюдении требований ГОСТ Р 53079.4-2008 к хранению и транспортированию. Поэтому и после подтверждения приемлемости не-

стабильности каких-либо анализов для централизации необходимо будет вести оперативный контроль того, что ранее определенные типовые величины нестабильности анализов в биопробах, поступающих из конкретного ПЛПУ в ЦЛ, остаются в допустимых пределах.

Из изложенного ясно, что любая программа централизации должна, во-первых, предвзяться исследованиями по оценке типовых величин нестабильности планируемых для централизации анализов в реальных условиях доставки биопроб в ЦЛ из каждого ПЛПУ, во-вторых, иметь критерии и алгоритм количественной оценки клинической приемлемости этих типовых величин, и, наконец, в-третьих, включать ведение оперативного контроля сохранения в допуске ранее определенных типовых величин нестабильности для всех анализов и по всем ПЛПУ. Ранее в профессиональной периодической печати [5] авторы уже обращали внимание специалистов КДЛ на важность использования количественной оценки качества преаналитического этапа при централизации для учета фактора нестабильности состава биопроб.

В работе [4] была предложена методика, использование которой позволяет определять типовые величины нестабильности и оценивать их клиническую приемлемость в соответствии с требованиями стандарта [1]. Кроме того, методика содержит также алгоритм ведения оперативного контроля качества преаналитических процедур с целью выявления существенных отклонений содержания анализов от исходного уровня в доставляемых в ЦЛ биопробах.

Для целей практического использования этой методики авторами настоящей работы разработаны методические указания (МУ) по оценке клинической приемлемости величин нестабильности биопроб [3]. Используемые в МУ алгоритмы расчетов и методы получения оценок клинической приемлемости основаны на известных методах математической статистики, широко применяемых в том числе при ведении ВКК. Подчеркнем, что методика может давать надежные результаты только тогда, когда рабочие характеристики всех АС, используемых в КДЛ ПЛПУ и в ЦЛ данного региона, отвечают требованиям стандарта [2], а их текущая приемлемость подтверждается ведением статистического контроля.

Типовые величины нестабильности содержания анализа в биопробах, обусловленные условиями и сроками их хранения и транспортирования из ПЛПУ в ЦЛ, в методике определяются как разницы между результатами измерений исходного уровня анализа и его содержания в этих же биопробах после их плановой доставки в ЦЛ. Для сбора данных, необходимых для оценки типовых величин нестабильности, на первом этапе испытаний ежедневно в течение 20 рабочих дней на статистически значимой выборке биопроб выполняют однократные измере-

ния содержания анализов, исследования которых в данном ПЛПУ предполагается централизовать. Измерения содержания анализа в каждой биопробе выполняются дважды: в лаборатории ПЛПУ сразу же после взятия биопробы, а затем в ЦЛ после ее доставки. Каждую пару полученных результатов затем проверяют на статистическую значимость отличия. Если парные результаты для какой-либо биопробы отличаются статистически значимо, то тогда вычисляют величину нестабильности содержания в ней анализа в виде разницы между первым и вторым значениями. Если соответствующие пары результатов для биопробы не отличаются статистически значимо, тогда величину нестабильности полагают равной нулю. Для проверки на статистическую значимость отличия парных результатов в методике используется известная из математической статистики технология на основе показателей значимого отличия RCV (Reference Change Value), недавно рекомендованная в практику [9]. Необходимость такой проверки вызвана тем, что наблюдаемое на опыте отличие между парными результатами измерений анализа может быть обусловлено только его аналитической и/или биологической вариациями, а не «фундаментальным» их отличием, указывающим также на изменения уровня анализа в биопробах из-за их хранения и/или транспортирования.

На этом же этапе испытаний наряду с накоплением данных по пациентам собирают данные, необходимые для определения по каждому анализу систематических сдвигов между АС в каждом ПЛПУ и АС в ЦЛ с повышенной точностью. Для этого ежедневно путем многократных повторных измерений определяют содержание анализа в образцах одного и того же контрольного материала (КМ) с использованием обеих АС, а затем средние значения сравнивают между собой. Такие серии измерений проводят ежедневно для образцов КМ с содержанием анализа на уровне нормы и патологии, так как большинство АС имеют в пределах диапазона измерений разные величины систематических сдвигов, и систематические сдвиги между этими АС могут оказаться разными для нормы и патологии. «Парные» результаты измерений содержания анализа в образцах КМ, полученные для каждого дня испытаний на каждой из двух АС, так же как и «парные» результаты в пробе одного и того же пациента, проверяют на статистически значимое отличие. Следует иметь в виду, что «парные» результаты по образцам КМ будут отбираться из разных дней испытаний, если биопробы одних и тех же пациентов исследовались в ПЛПУ и в ЦЛ в разные дни. Если соответствующие «парные» результаты измерения анализа в образцах КМ (т.е. в ПЛПУ и в ЦЛ) будут статистически значимо отличаться, то тогда разница между ними учитывается в расчетах величин нестабильности. Если же «парные» результаты в образце КМ не будут статисти-

чески значимо отличаться, то величины систематического сдвига между АС будут считаться равными нулю и их не надо будет учитывать в расчетах соответствующих величин нестабильности.

На втором этапе испытаний на базе уже полученных данных вычисляют типовые величины нестабильности аналитов в биопробах, которые доставляются в ЦЛ из каждого конкретного ПЛПУ, для чего с учетом соответствующих величин систематических сдвигов определяют разности парных результатов содержания аналитов в каждой из биопроб, полученных последовательно в ПЛПУ и в ЦЛ.

На третьем этапе испытаний определяют клиническую приемлемость вычисленных типовых величин нестабильности биопроб, доставляемых в ЦЛ из конкретных ПЛПУ, путем их сравнения с максимально допускаемыми для них значениями, установленными стандартом [1]. Если все 100% («жесткий» критерий) или не менее 95% («мягкий» критерий) всех значений для величин нестабильности, полученных за время испытаний, не превышают соответствующего предельно допускаемого значения, то типовая величина нестабильности аналита считается приемлемой.

Для всех аналитов, для которых в результате проведенных испытаний был установлен факт клинической приемлемости типовой величины их нестабильности и было принято решение о централизации их исследований, в ЦЛ организуют ведение оперативного контроля за сохранением в допускаемых пределах изначально определенного уровня нестабильности биопроб, поступающих из конкретного ПЛПУ, так как в ЦЛ могут поступать биопробы, состав которых уже не отражает реального состояния пациентов.

С этой целью в ЦЛ наряду со статистическим этапом ВКК по образцам КМ в соответствии с ГОСТ Р 53133.2-2008 [2] одновременно начинают вести так называемый статистический контроль по ежедневным средним по биопробам пациентов для каждого ПЛПУ. При этом параметры контрольных карт для ведения контроля по ежедневным средним определяют на базе данных результатов измерений по пациентам, накопленным за время испытаний по установлению клинической приемлемости величин нестабильности. При одновременном ведении контроля по образцам КМ и по ежедневным средним по пациентам можно ожидать несколько вариантов исходов.

1. АС в ЦЛ находится под контролем и по ежедневным средним по биопробам из данного ПЛПУ, и по результатам анализа образцов КМ. Этот факт

будет свидетельствовать о рабочей стабильности как аналитических характеристик АС, так и изначально определенного уровня нестабильности доставляемых в ЦЛ биопроб, подтверждая, что весь измерительный процесс, включая преаналитический этап, находится под контролем и обеспечивает достоверность результатов измерения аналита в биопробах из этого ПЛПУ.

2. Выход из-под контроля проявился только для текущих ежедневных средних по пациентам из данного ПЛПУ. Это будет свидетельствовать о значимом изменении изначально определенного уровня нестабильности для биопроб, доставленных из этого ПЛПУ. В этом случае текущие результаты измерений аналита в биопробах из такого ПЛПУ в клинику выдавать нельзя. Взятие биопроб в этом ПЛПУ и их доставка в ЦЛ должны быть выполнены повторно.

3. Выход из-под контроля проявился и для текущих ежедневных средних по пробам из всех или части ПЛПУ, и для текущих результатов по КМ. В большинстве случаев это будет свидетельствовать об изменении рабочих значений аналитических характеристик АС в ЦЛ. В этом случае текущие результаты измерений данного аналита в биопробах из всех ПЛПУ в клинику выдавать нельзя до выявления причины срабатывания контрольных правил по КМ. После выявления и устранения причины выхода АС из-под контроля анализ текущих проб из всех ПЛПУ следует повторить.

4. Выход из-под контроля проявился только для текущих результатов по КМ, что маловероятно, хотя и возможно на стадии накопления данных по ежедневным средним. Это будет говорить об изменении рабочих значений характеристик АС в ЦЛ. В этом случае также до выявления причины срабатывания контрольных правил по КМ текущие результаты измерений данного аналита в ЦЛ в клинику выдавать нельзя.

Следует отметить, что в МУ наряду с использованием АС в ЦЛ и в каждом ПЛПУ для сбора данных по оценке приемлемости величин нестабильности предусмотрен вариант использования только одной АС, которая расположена в ЦЛ, т.е. для случая уже выполненной централизации.

В заключение авторы выражают признательность профессору В.В. Долгову, заведующему кафедрой КЛД РМАПО, за содержательную рецензию, подготовленную им по материалам методических указаний.

Конфликт интересов отсутствует. Источника финансирования нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 53079.4-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа».
2. ГОСТ Р 53133.2-2008. Национальный стандарт РФ. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».
3. Багаев А.В., Петров С.П., Прищепа М.И. *Оценка клинической приемлемости величин нестабильности биопроб. Методические указания*. М.: ЗАО «Аналитика»; 2016.
4. Заявка на изобретение №2015137987 от 08.09.2015 Петров С.П., Прищепа М.И. Способ оценки величины нестабильности биопроб.
5. Прищепа М.И. Технологии оценки качества преаналитического этапа лабораторных исследований: современное состояние и специфика применения при централизации. *Лаборатория*. 2015;4:14-17.
6. Antonia Llopis M, Virtudes Alvarez et al. Quality Assurance in the Preanalytical Phase, Applications and Experiences of Quality Control, Prof. Ognyan Ivanov (Ed.), 2011. ISBN: 978-953-307-236-4, InTech (www.intechopen.com).
7. Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(12):1052-1062. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.08.009
8. Plebani Mario. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44(6):750-759. doi:10.1515/cclm.2006.123
9. Clinical and Laboratory Standards Institute «Use of Delta Checks in the Medical Laboratory». Approved Guideline 1st Edition. CLSI Document EP33-1Ed. CLSI catalog: Vol. 36, No. 3. CLSI, March 2016.
10. Consensus Committee on Clinical Chemistry and Toxicology Summary Minutes: Protocols for Establishment of Sample Stability in Clinical Chemistry and Toxicology. March 2011. CLSI, content accessed Nov19, 2011.
11. The Quality of Diagnostic Samples. Recommendations of the working group on preanalytical variables of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. Darmstadt, Germany: GIT, 2009 (3d Edition).