

ВНИИМ

*ФГУП «Всероссийский
научно-исследовательский
институт метрологии
им. Д.И. Менделеева»*

РСТ

Стандартные образцы и референтные материалы в лабораторной медицине

Вонский М.С., Чуновкина А.Г., Иванникова Н.В.

Докладчик: Вонский М.С.

руководитель НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, к.б.н.

РСТ

ВНИИМ
им. Д.И. Менделеева

Стандартизация в лабораторной медицине

1920-е гг – Лига Наций: Комиссия по биологической стандартизации

1946 – Принятие конституции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включающей программу по международной стандартизации биоизмерений:

- Разработка рекомендации (требований) и руководств по производству и контролю специфических биоматериалов. (последняя редакция 2.11.2004, оформление в виде стандартов)
- Разработка и создание **Международных Биологических Стандартов (IS WHO)** и **Реагентов Сравнения (WHO Reference Reagents)** (ампулированные материалы)

Стандартизация в лабораторной медицине

1920-е гг – Лига Наций: Комиссия по биологической стандартизации

1946 – Принятие конституции ВОЗ, включающей программу по “International Biological Standardization”.

1947 – 1-е совещание Экспертного Комитета по Биологической Стандартизации ВОЗ (ECBS)

Создана сеть Международных лабораторий ВОЗ для биологической стандартизации – «Центров сотрудничества»:

- **National Institute for Biological Standards and Control**, Potters Bar, UK (NIBSC)
- **Sanquin-Central Laboratory Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service** (CLB)
- **Center for Biologics Evaluation and Research FDA**, Bethesda, USA (CBER)
- **Paul Ehrlich Institute** (Federal Institute for Vaccines and Biomedicines), Germany (PEI)

Задача – поддержание IS WHO и их распространение

Алгоритм создания Международных стандартов ВОЗ / IS WHO

1. Проведение совместного многоцентрового исследование с применением различных (в т.ч. рутинных) методов.
2. Присвоение IS значения на основании достигнутого консенсуса - в МЕ.
3. Сбор и анализ комментариев участников, утверждение проведенного анализа полученных результатов и выработанных рекомендаций.
4. В некоторых случаях – рецензирование и утверждение соответствующей экспертной профессиональной организацией (т.н. International Society for Laboratory Hematology).
5. Окончательное рассмотрение и утверждение IS WHO Экспертным Комитет по биологической стандартизации (ECBS).

Реагенты сравнения ВОЗ / WHO Reference Reagents

- Международный реагент сравнения – это стандарт сравнения ВОЗ, активность которого определена в единицах измерения ВОЗ. Эта категория реагентов является временной и не предусматривает замены.
- После получения статуса реагента сравнения ВОЗ должен быть проведен сбор и анализ информации, позволяющей оценить возможность его применения в качестве международного стандарта ВОЗ. После того как статус материала повышен до международного стандарта ВОЗ, его активность выражают в международных единицах (МЕ).
- Новый IS WHO оценивают в рамках международного межлабораторного исследования. Предполагают, что официально присвоенная активность в МЕ будет идентична первоначально назначенной в единицах измерения ВОЗ. Присвоение другого значения может быть сделано только на основании веских научных причин.

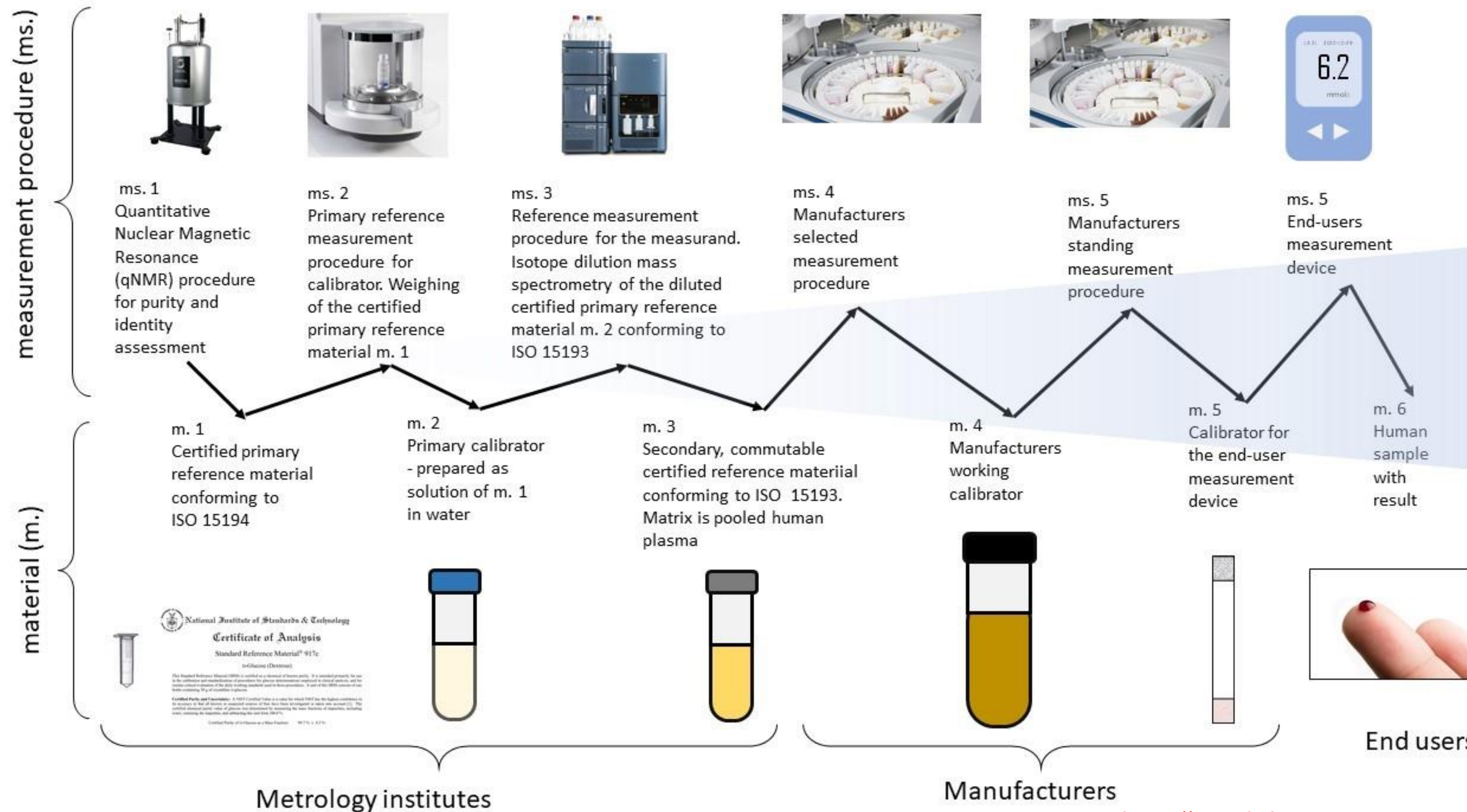
Данный класс - реагенты сравнения - создан для обеспечения быстроты разработок новых биологических продуктов.

Необходимость в реагентах сравнения с официальным статусом ВОЗ часто выявляется в результате как регуляторной, так и научной деятельности.

WHO Reference Materials

- **Международные стандарты ВОЗ / IS WHO:**
 - позволяют выразить активность биологических препаратов одинаково во всем мире
 - значения выражены в международных единицах ВОЗ (IU) (в основном)
- **Реагенты сравнения ВОЗ / WHO Reference Reagents:**
 - отличаются от IS WHO уровнем охарактеризования и предполагаемом применении
 - значения выражены не в МЕ, а в единицах измерения ВОЗ
 - носят временный характер
- **Международная панель сравнения / International Reference Panels**
 - Набор образцов сравнения, созданный для коллективного содействия оценке методов анализа или диагностических тестов.
 - Соответствуют требованиям к реагентам сравнения / международным стандартам ВОЗ

Метрологическая прослеживаемость - свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с установленной основой для сравнения, обладающей установленной неопределенностью.



INTERNATIONAL
STANDARD

ISO
17511

Second edition
2020-04

**In vitro diagnostic medical devices —
Requirements for establishing
metrological traceability of values
assigned to calibrators, trueness
control materials and human samples**

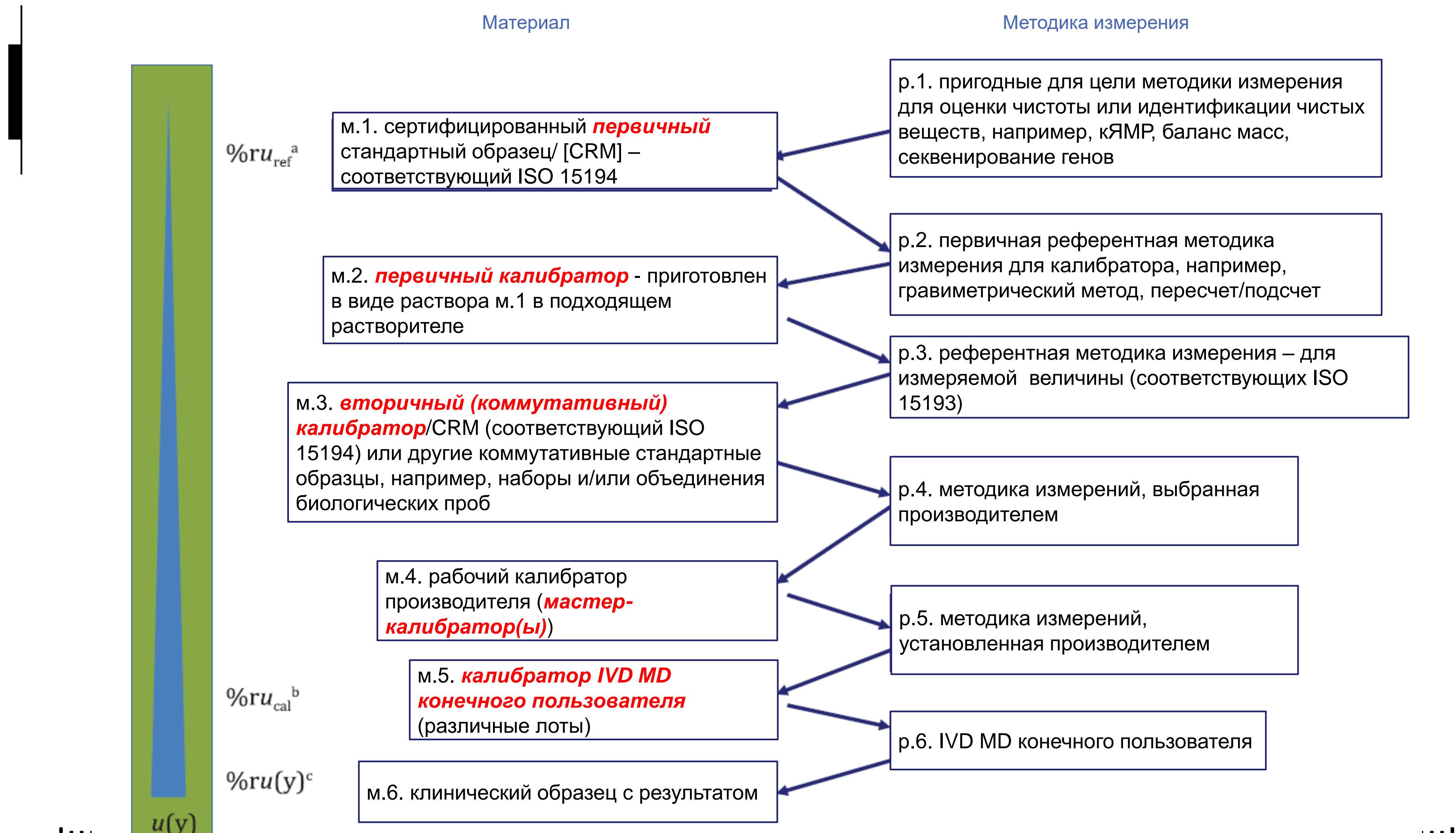
*Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Exigences pour
l'établissement d'une traçabilité métrologique des valeurs attribuées
aux étalons, aux matériaux de contrôle de la justesse et aux
échantillons humains*

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
СТАНДАРТ

ИСО
17511

Второе изда-
ние 2020-04

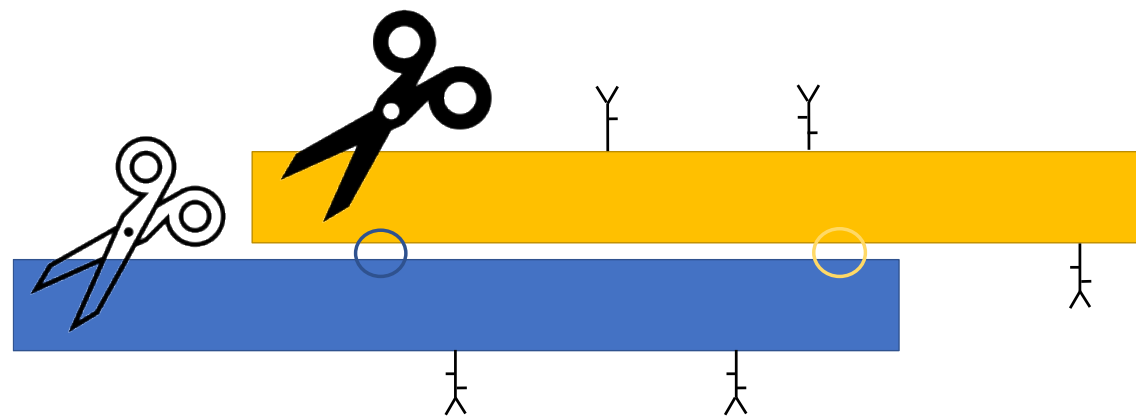
Медицинские изделия для in vitro ди-
агностики — Требования к установ-
лению метрологической прослежива-
емости значений, присваиваемых
калибраторам, материалам контроля
правильности и образцам биологиче-
ского материала человека



Для измеряемых величин, для которых доступны как сертифицированный первичный RM(s)/CCO (ISO 15194), так и первичная референтная методика измерений или иная референтная методика, соответствующая назначению с полной метрологической прослеживаемостью до SI.

Условия прослеживаемости к SI анализам биологического происхождения:

Молекулы, или биомолекулярные комплексы, представляющие аналит, должны быть представлены в биологическом материале человека **единообразно** – иметь одинаковую структуру, конформацию и модификации.



ТТГ – 30 кДа гликопротеин, состоящий из 2-х субъединиц, α и β .

β субъединица несет ТТГ-специфическую иммунологическую и биологическую информацию

α субъединица является видоспецифичной и содержит аминокислотные последовательности идентичные с рядом других белков человека.

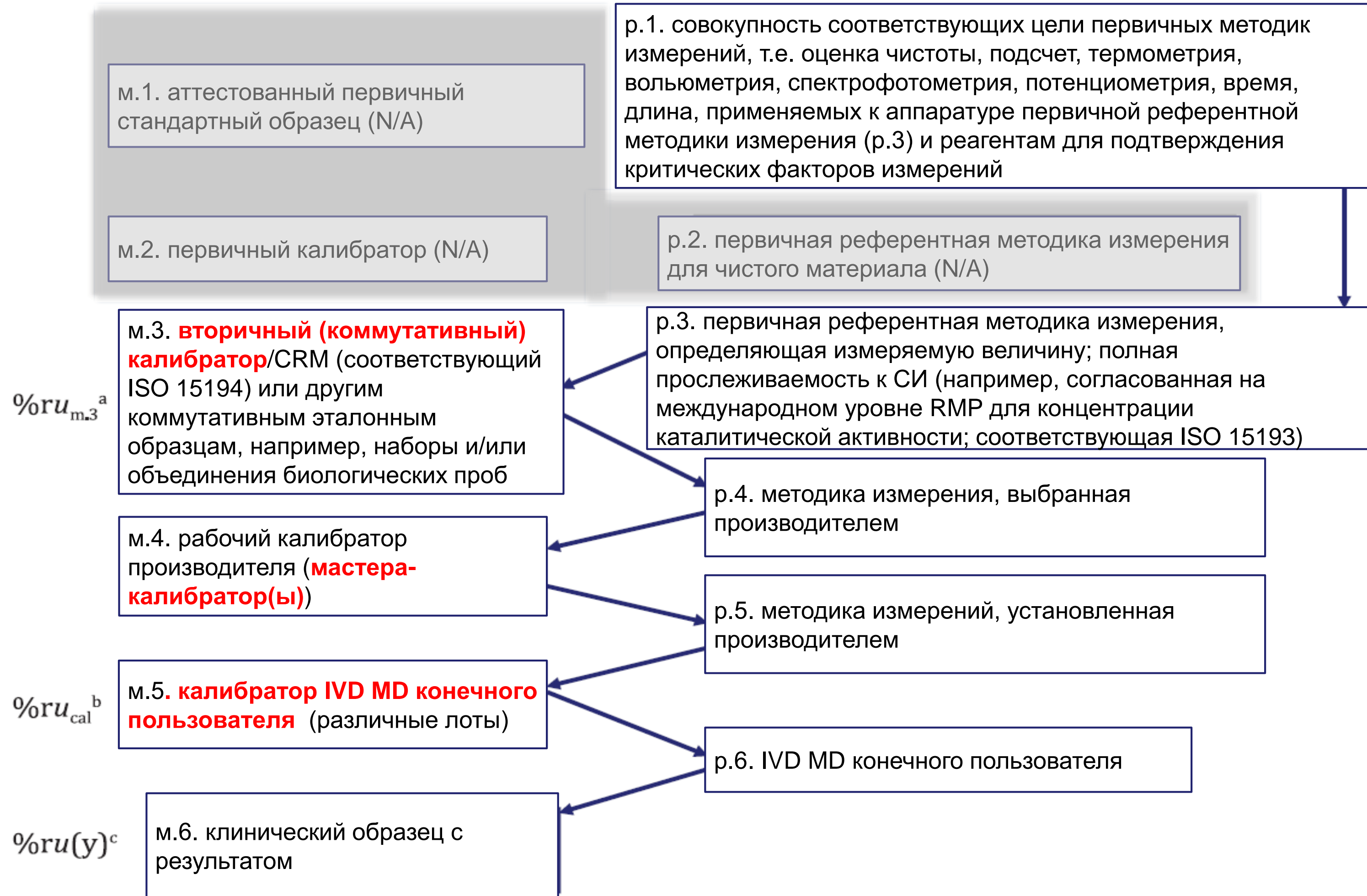
Синтез зрелой молекулы ТТГ требует специфического гидролиза сигнальных пептидов от обеих субъединиц, гидролиза маннозы, модификации фукозой, галактозой и сialовыми кислотами.

Зрелая молекула ТТГ – сложная карбогидратная структура, модификация которой зависит от гормонального статуса и здоровья человека.

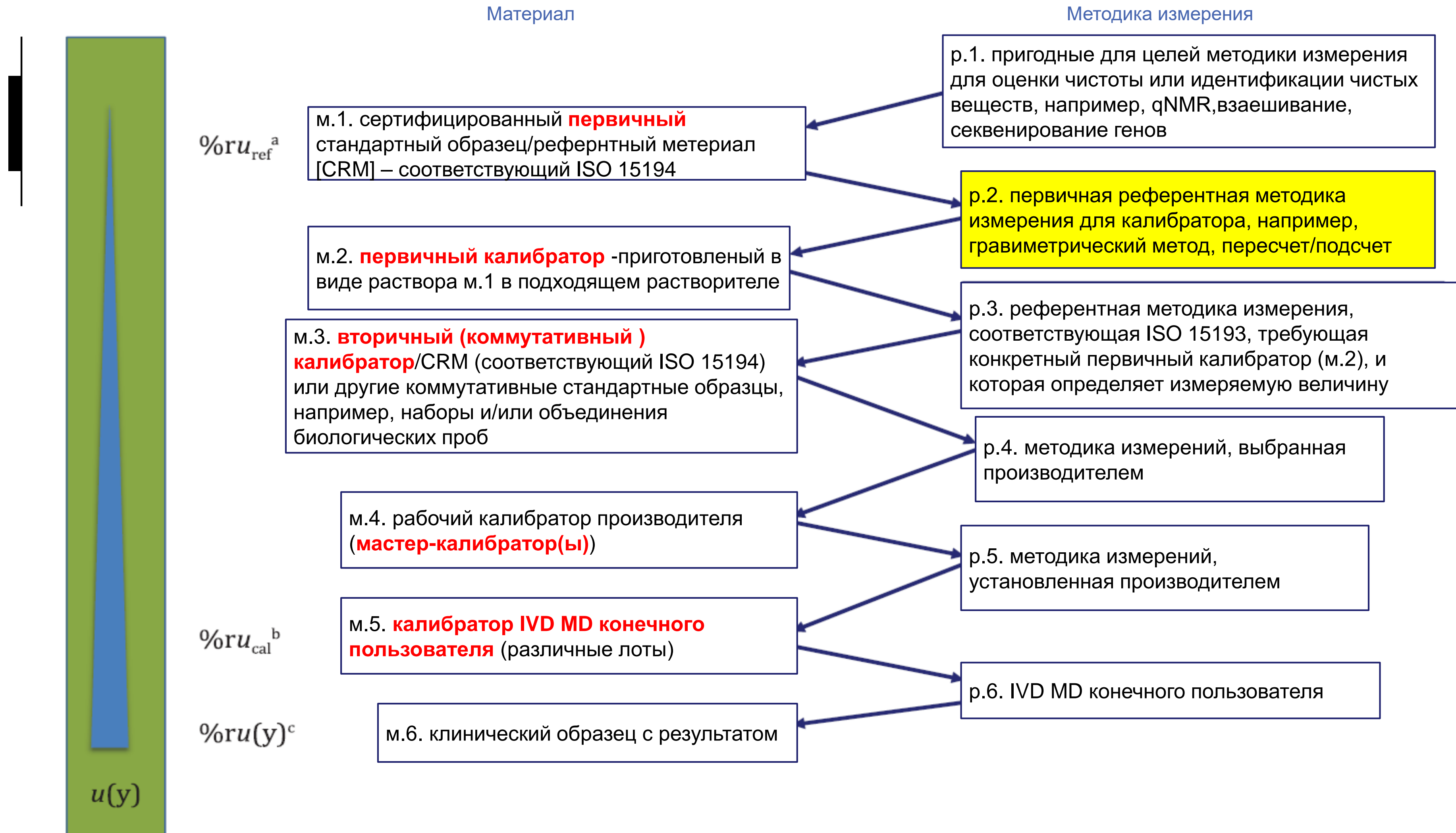
Требования к доступности в чистом виде для производства CRM/ССО и сертификации с применением соответствующих эталонов или первичных референтных методик (т.н. масс-спектрометрии с изотопным разведением) могут быть выполнены только для ограниченного числа аналитов, таких, как электролиты или ряд малых молекул, что ограничивает перечень первичных RM / ССО и прослеживаемость к SI результатов измерений содержания аналитов в составе биологического материала.

Материал

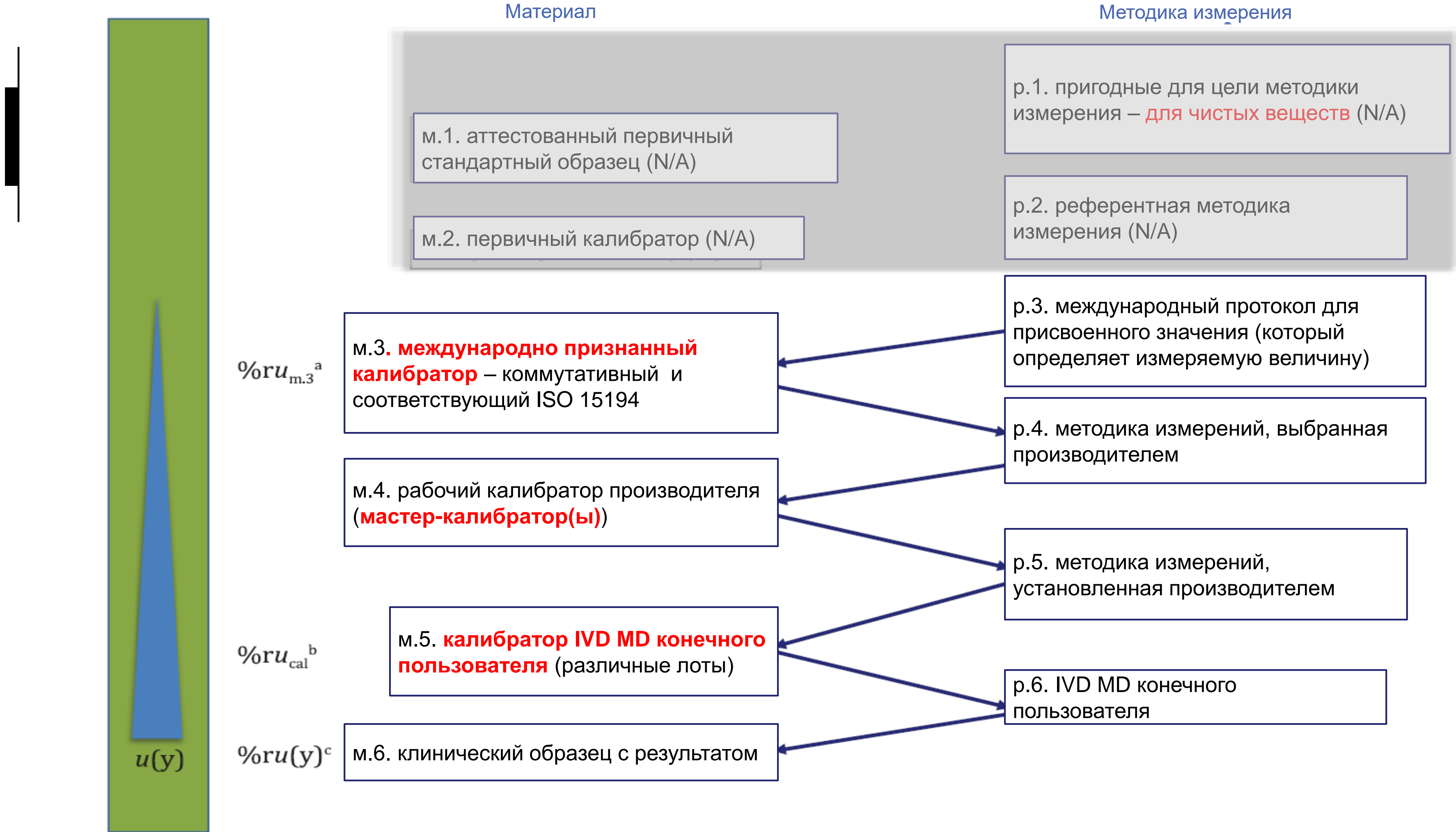
Методика измерения



Для измеряемых величин, определяемых первичной референтной методикой измерений (ISO 15193) с метрологической прослеживаемостью до SI при отсутствии первичного RM/ССО величины, прослеживаемого до СИ.



Для измеряемых величин, определенных первичной референтной методикой измерения, откалиброванной с помощью конкретного первичного RM/ССО (ISO 15194), прослеживаемого до SI.



Для измеряемых величин, для которых имеется международно признанный калибратор (соответствующий требованиям ISO 15194 и коммутативности) с международно согласованным протоколом для присвоения значения, при отсутствии референтной методики измерения, отсутствии первичного RM/CCO и отсутствии прослеживаемости к SI.



Материал

Методика измерения



Конкретный алгоритм гармонизации IVD MD – может быть применен к р.4, р.5 и р.6

Для измеряемых величин, для которых отсутствует референтная система измерений, отсутствуют сертифицированный RM и международно признанный калибратор, а прослеживаемость поддерживается международным протоколом гармонизации.

Материал

Методика измерения

м.1. аттестованный стандартный образец (чистого вещества) (N/A)

м.2. первичный калибратор (N/A)

р.1. пригодная для цели методика измерения- для оценки чистоты чистого вещества (N/A)

р.2. первичная референтная методика измерения для чистого образца (N/A)

р.3. референтная методика измерений для измеряемых величин (N/A)

$\%ru_{m.3}^a$

м.3. **условно определенный производителем RM**

р.4. методика измерений, выбранная производителем- методики измерений для подготовки/присвоения значений м.4 (например, аналитическая МР, гравиметрическая МР или другая подходящая для целей МР)

м.4. **рабочий калибратор(ы) производителя**

р.5. установленная производителем методика измерения

$\%ru_{cal}^b$

м.5. **калибратор конечного пользователя IVD MD** (различные лоты)


р.6. конечный пользователь IVD MD

$\%ru(y)^c$

м.6. клинический образец с результатом



Для измеряемых величин, определяемых внутренним условно определенным производителем CO/RM при отсутствии первичного RM или ССО, референтной методики измерений и протокола гармонизации

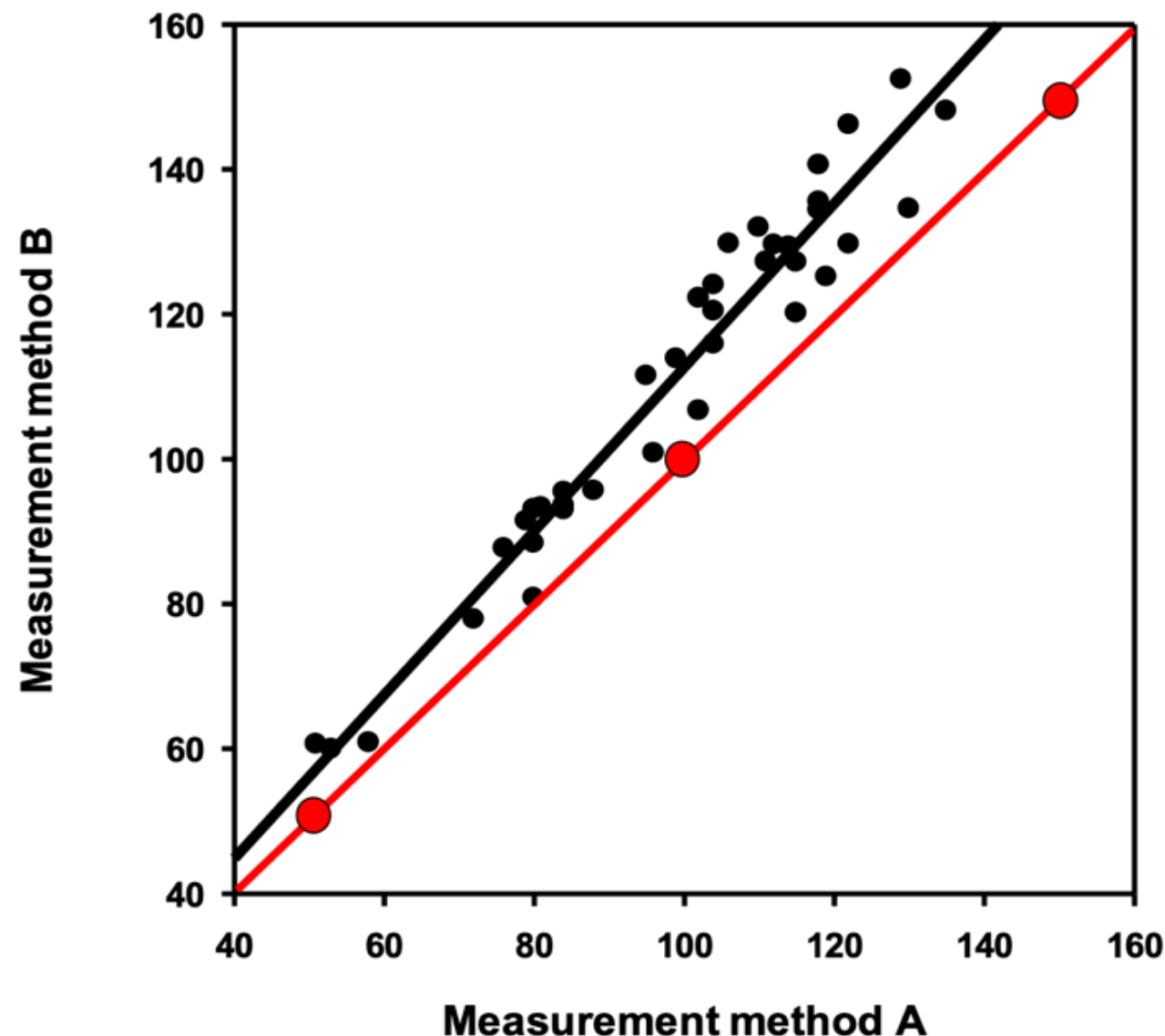


В условиях отсутствия первичного RM, важную роль в лабораторной медицине приобретает «RM более высокого порядка», - **RM, соответствующий международно признанным требованиям качества и обеспечивающий общую метрологическую основу для иерархии калибровок, к которой изготовители могут установить метрологическую прослеживаемость.**

В качестве «RM более высокого порядка» может выступать и вторичный RM, и международно признанный калибратор, и первичный калибратор.

Важной особенностью лабораторной медицины является требование коммутативности с образцами биологического материала человека, предъявляемое к RM, используемым в качестве калибраторов.

Под коммутативностью понимают свойство CO, отражающее близость соотношения результатов измерений определенной величины в данном материале, которые получены в соответствии с двумя данными методиками измерений, к соотношению результатов измерений для других определенных



Некоммутативный RM – красный график;

Образцы биологического материала человека – черный график

Theodorsson, Vonsky, 2022 www.jctlm.org

В лабораторной медицине большое значение имеют не только измерения величин, но и исследования номинальных (качественных) свойств. Примерами таких номинальных свойств являются последовательность нуклеотидов или аминокислот, тип опухоли, группа крови, вид бактерии, штамм вируса и многие другие свойства, относящиеся к области лабораторных исследований

Согласно действующей редакции Федерального закона «Об обеспечении единства измерений» от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ, СО определен как «образец вещества (материала) с установленными по результатам испытаний **значениями** одной и более **величин**, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала)»

VIM3 RM определен как «материал, достаточно однородный и стабильный в отношении определенных свойств для того, чтобы использовать его **при измерении** или при **оценивании качественных свойств** в соответствии с предполагаемым назначением».



ВНИИМ

ФГУП "Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева"

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Вонский М.С. m.s.vonsky@vniim.ru

ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»



ВНИИМ
им. Д.И. Менделеева