

## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЫ И РЕФЕРЕНТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ

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

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева»  
г. Санкт-Петербург, e-mail: m.s.vonsky@vniim.ru

Вопрос трактовки соответствия терминов «стандартный образец» (СО) и «reference material» (RM) является одним из наиболее конфликтных в диалоге представителей метрологического сообщества и специалистов лабораторной медицины в Российской Федерации. Причем конфликт этот обусловлен в основном тем, что к СО предъявляются требования метрологической прослеживаемости, в то время как термин «reference material» является более широким: в лабораторной медицине требование метрологической прослеживаемости предъявляется только к «certified reference material» (CRM). Учитывая существующие объективные сложности в реализации метрологической прослеживаемости, терминологический спор превращается в обсуждение ключевой проблемы обеспечения сопоставимости и правильности результатов измерений в лабораторной медицине.

Как и в физико-химических измерениях, в лабораторной медицине применение СО/RM связано с контролем правильности и прецизионности выполняемых измерений, проверкой квалификации в программах внешней оценки качества, разработкой, аттестацией и валидацией методик, однако основным их назначением является передача единиц величин калибраторам, входящим в состав медицинских изделий для диагностики *in vitro*. Иерархия метрологической прослеживаемости в лабораторной медицине калибраторов детально прописана в стандарте ISO 17511. Идентичный перевод стандарта ISO 17511:2020 [1] был подготовлен ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*» с участием ВНИИМ и должен быть принят в ближайшем будущем.

В стандарте при описании высшего уровня метрологической прослеживаемости использован термин «первичный RM» - «образец аналита высокой чистоты, сертифицированный по массовой/молярной доле аналита в образце и представляющий собой реализацию Международной системы единиц (SI) для интересующего аналита», приводимый со ссылкой на ISO 15194:2009 [2]. Значение первичному RM присваивают либо непосредственно первичной РМИ, либо косвенно, путем определения примесей в образце соответствующими аналитическими методами (например, методом баланса масс). Однако обеспечение прослеживаемости CRM к SI требует соблюдения ряд условий. Молекулы, или биомолекулярные комплексы, представляющие аналит, должны быть представлены в биологическом материале человека единообразно – иметь одинаковую структуру, конформацию и модификации. Они должны быть доступны в чистом виде для производства RM/СО и последующей

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

В стандарте ISO 17511:2020 предусмотрены следующие калибровочные иерархии:

1. Для измеряемых величин, для которых доступны как сертифицированный первичный RM(s)/сертифицированный СО (ССО) [2], так и первичная референтная методика измерений или иная референтная методика, соответствующая назначению с полной метрологической прослеживаемостью до SI.
2. Для измеряемых величин, определяемых первичной референтной методикой измерений (ISO 15193 [3]) с метрологической прослеживаемостью до SI при отсутствии первичного RM/ССО величины, прослеживаемого до SI.
3. Для измеряемых величин, определенных референтной методикой измерения, откалиброванной с помощью конкретного первичного RM/ССО [2], прослеживаемого до SI.
4. Для измеряемых величин, для которых имеется международно признанный калибратор (соответствующий требованиям [2] и коммутативности) с международно согласованным протоколом для присвоения значения, при отсутствии референтной методики измерения, отсутствии первичного RM/ССО и отсутствии прослеживаемости к SI.
5. Для измеряемых величин, для которых отсутствует референтная система измерений, отсутствуют сертифицированный RM и международно признанный калибратор, а прослеживаемость поддерживается международным протоколом гармонизации [4].
6. Для измеряемых величин, определяемых внутренним произвольно определенным производителем 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. При этом 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 материалов. Если первичный RM/ССО может представлять чистое вещество или его водный раствор, а первичный калибратор – водный раствор CRM/ССО, то вторичный калибратор должен быть реализован как матричный коммутативный материал. Коммутативность калибраторов является необходимым условием обеспечения сопоставимости измерений в лабораторной медицине.

Кроме того, 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 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 [5], CO определен как «образец вещества (материала) с установленными по результатам испытаний значениями одной и более величин, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала)». При этом в VIM3 [6] 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». Таким образом, сближение позиций метрологического сообщества и специалистов лабораторной медицины требует пересмотра понятия, стоящего за термином «стандартный образец» с расширением возможности его применения для передачи номинальных (качественных) свойств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ISO 17511:2020 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples // ISO [сайт]. URL: <https://www.iso.org/standard/69984.html>
2. 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 // ISO [сайт]. URL: <https://www.iso.org/standard/42022.html>
3. ISO 15193:2009 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference measurement procedures // ISO [сайт]. URL: <https://www.iso.org/standard/42021.html>

4. ISO 21151:2020 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples // ISO [сайт]. URL: <https://www.iso.org/standard/69985.html>
5. Об обеспечении единства измерений: Федер. закон Рос. Федерации от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 июня 2008 г. (в редакции от 11 июня 2021 г. № 170-ФЗ) // Информационно правовой КонсультантПлюс [Сайт]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_77904/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/)
6. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms. 3<sup>rd</sup> ed. // BIPM [сайт]. URL: [https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM\\_200\\_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1](https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1)