

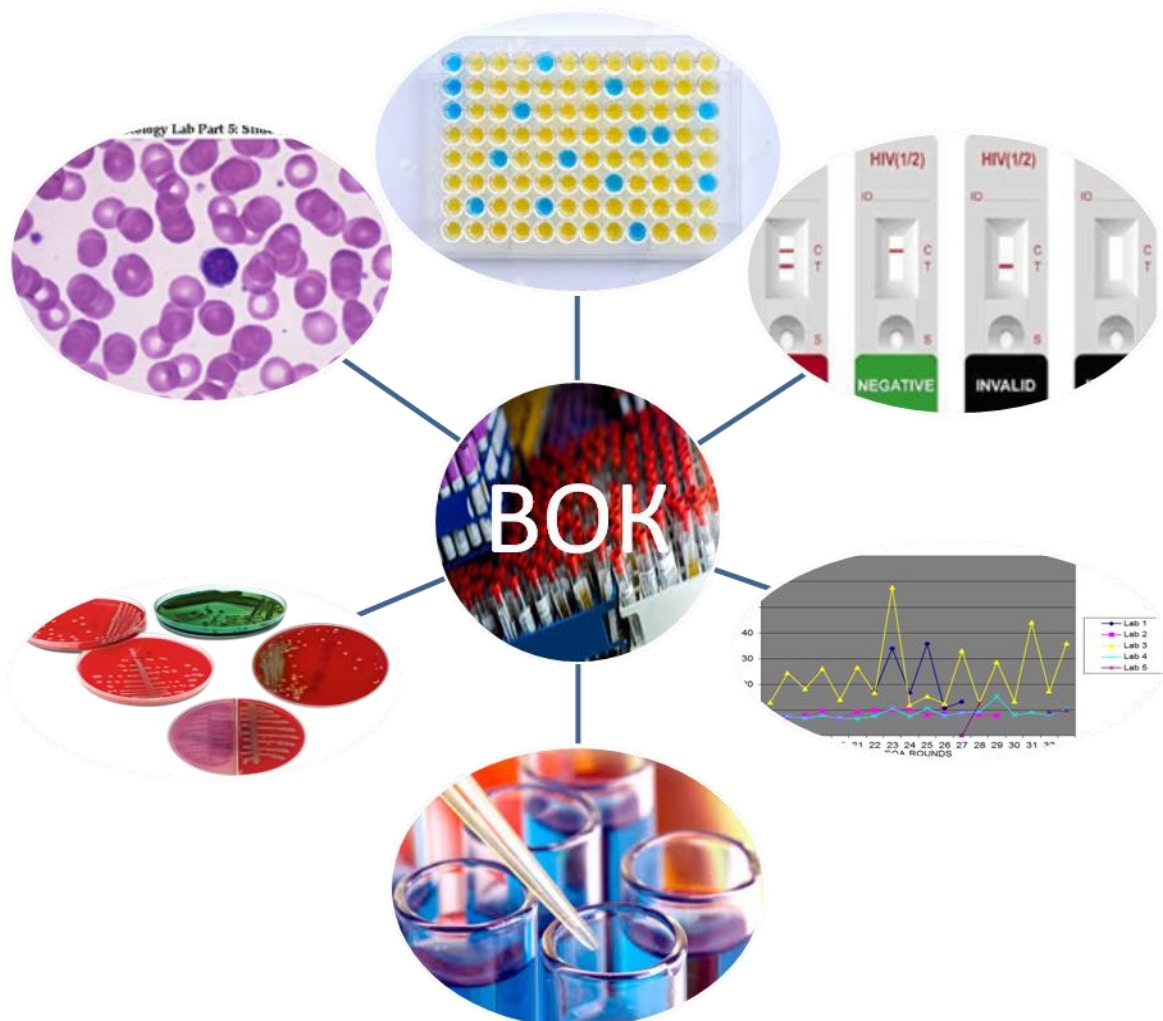
Группа ВОЗ по  
предварительной  
квалификации:  
ДИАГНОСТИКА



Всемирная организация  
здравоохранения

Европейское региональное бюро

# Руководство ВОЗ по организации национальной программы внешней оценки качества в лабораториях системы здравоохранения и других пунктах тестирования



**Руководство ВОЗ по организации  
национальной программы внешней оценки  
качества в лабораториях системы  
здравоохранения и других пунктах  
тестирования**

Каталог данных о публикациях библиотеки ВОЗ

Руководство ВОЗ по организации национальной программы внешней оценки качества в лабораториях системы здравоохранения и других пунктах тестирования.

1.Laboratories - standards. 2.Quality Assurance, Health Care. 3.Point-of-Care Systems. 4.Handbooks.  
I.World Health Organization.

ISBN 9789289052436

Изначально издано штаб-квартирой Всемирной организации здравоохранения в Женеве на английском языке под заглавием *WHO manual for organizing a national external quality assessment programme for health laboratories and other testing sites* в 2016 г.

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications (Публикации)

WHO Regional Office for Europe (Европейское региональное бюро ВОЗ)

Marmorvej 51

DK - 2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в режиме онлайн на сайте Регионального бюро: (<http://www.euro.who.int/pubrequest>).

#### © Всемирная организация здравоохранения 2017

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

---

Контактное лицо:

Irena Prat, Основные лекарственные средства и продукция здравоохранения: ВОЗ, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

Данный документ размещен в сети Интернет по адресу: [www.who.int/diagnostics\\_laboratory/en/](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/)

## Содержание

Акронимы и сокращения.....	5
Словарь терминов .....	6
1 Введение .....	12
2 Стратегии создания программы ВОК.....	14
2.1 Ситуационный анализ .....	16
3 Обязанности различных заинтересованных сторон при организации национальной программы ВОК .....	17
3.1 Правительство.....	17
3.2 Организационный(ые) центр(ы) .....	18
4 Состав организационного центра ВОК .....	20
4.1 Руководящие принципы .....	21
4.2 Структура .....	21
4.3 Персонал .....	22
4.4 Помещения .....	23
4.5 Оборудование.....	23
5 Планирование и организация раундов проверки квалификации.....	23
5.1 Планирование создания программы ВОК .....	24
5.2 Планирование реализации программы ВОК .....	24
5.3 Упаковка .....	27
5.4 Отправка.....	28
5.5 Документация ВОК .....	29
5.6 Ввод и оценка данных.....	30
5.7 Отчеты о раунде проверки квалификации.....	30
5.8 Учетные записи .....	31
5.9 Архивы .....	31
5.10 Документы для внешнего использования.....	31
5.11 Научные материалы .....	31
6 Оценка затрат.....	31
6.1 Финансовые ресурсы .....	31
6.2 Операционные затраты .....	32
6.3 Плата за участие.....	33
7 Образцы для проверки квалификации.....	33
7.1 Требования к образцам для проверки квалификации .....	33
7.2 Забор и анализ образцов.....	34

7.3	Подготовка образцов для проверки квалификации .....	35
7.3.1	<i>Стабильность при транспортировке .....</i>	<i>37</i>
8	Общие соображения о подготовке конкретных образцов для проверки квалификации .....	37
8.1	Гематология .....	37
8.2	Бактериология .....	39
8.3	Паразитология .....	41
8.4	Клиническая биохимия .....	44
8.5	Серология .....	45
8.5.1	<i>Сыворотка или плазма .....</i>	<i>46</i>
8.5.2	<i>Высушенные образцы в пробирке .....</i>	<i>48</i>
8.5.3	<i>Определение характеристик серологических материалов для ВОК .....</i>	<i>50</i>
8.6	Метод амплификации нуклеиновых кислот .....	51
8.7	Образцы для анализа CD4+ Т-лимфоцитов.....	52
8.8	Лабораторные исследования образцов ткани .....	53
9	Требования к оценке результатов ВОК.....	54
9.1	Контрольный образец .....	55
9.2	Однородность.....	56
9.3	Стабильность .....	56
9.4	Справедливость.....	58
9.5	Сопоставимость.....	58
9.5.1	<i>Робастные статистические методы для расчета среднего значения и стандартного отклонения .....</i>	<i>60</i>
9.5.2	<i>Показатели эффективности .....</i>	<i>60</i>
9.5.3	<i>Неопределенность измерений.....</i>	<i>61</i>
10	Отчет о раунде проверки квалификации .....	62
10.1	Отклик на отчеты ВОК.....	62
11	ВОК как средство обучения.....	64
12	Мониторинг и оценка программы.....	66
	ССЫЛКИ .....	67
	ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ .....	69

## Акронимы и сокращения

ACD	Аденин-цитрат-декстроза (Adenine citrate dextrose)
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
АСЛ-О	Антистрептолизин О
CPD	Цитрат-фосфат-декстроза (Citrate phosphate dextrose)
CPDA	Цитрат-фосфат-декстроза-аденин (Citrate phosphate dextrose adenine)
СМК	Сухой мазок крови (образец)
DTS	Высушенный образец в пробирке (Dried tube specimen)
ЭДТА	Этилендиаминтетраацетат
ИФА	Иммуноферментный анализ
ТИФА	Твердофазный иммуноферментный анализ
ЕС	Европейский стандарт
ВОК	Внешняя оценка качества
FFPE	Зафиксированный в формалине и залитый парафином (Formalin-fixed paraffin embedded)
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
МЭК	Международная электротехническая комиссия
МНО	Международное нормализованное отношение
IUPAC	Международный союз фундаментальной и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry)
ИСО	Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization)
ВКК	Внутренний контроль качества в соответствии с ИСО15189
МЗ	Министерство здравоохранения
МРЗС	Метициллин-резистентный золотистый стафилококк
МАНК	Метод амплификации нуклеиновых кислот
НМКД	Нормализованный межквартильный диапазон
ФСБ	Фосфатно-солевой буфер
ПК	Проверка квалификации
МОП	Место оказания медицинской помощи
КК	Контроль качества
ДЭТ	Диагностический экспресс-тест
R&D	Исследования и разработки (Research and development)
СО	Стандартное отклонение
РПГА	Реакция пассивной гемагглютинации с антигенами бледной трепонемы
ТРПА	Реакция пассивной агглютинации желатиновых частиц, сенсibilизированных антигенами бледной трепонемы ( <i>Treponema pallidum</i> particle agglutination)
UK NEQAS	Национальная программа внешней оценки качества Соединенного Королевства (United Kingdom National External Quality Assessment Scheme)
VDRL	Тест Научно-исследовательской лаборатории по изучению венерических заболеваний (Venereal disease research laboratory test)
VIM	Международный словарь метрологических терминов (International vocabulary in metrology)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

## Словарь терминов

Определения в глоссарии взяты из *Международного словаря метрологических терминов (VIM) (1)*, *Руководства по лексике и символам Международной организации по стандартизации (ИСО) (2)* и *Справочника по аналитической номенклатуре Международного союза фундаментальной и прикладной химии (IUPAC) (3)*. Высший приоритет предоставляется определениям VIM.

### Воспроизводимость измерений

прецизионность измерений в условиях воспроизводимости измерений (VIM 2.25:2008).

ПРИМЕЧАНИЕ. Соответствующие статистические термины представлены в ИСО 5725-5:1998/Cor 1:2005.

**Значение (значение величины):** число и основа для сравнения, совместно выражающие размер величины (VIM 1.19: 2008).

ПРИМЕР 1. Длина данного стержня: 5,34 м или 534 см.

ПРИМЕР 2. Масса данного тела: 0,152 кг или 152 г.

ПРИМЕР 3. Кривизна данной дуги:  $112 \text{ м}^{-1}$ .

ПРИМЕР 4. Температура по Цельсию данного образца:  $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

ПРИМЕР 5. Электрический импеданс данного элемента схемы при данной частоте, где  $j$  есть мнимая единица:  $(7 + 3j) \text{ Ом}$ .

ПРИМЕР 6. Коэффициент преломления данного образца стекла: 1,32.

ПРИМЕР 7. Твердость по Роквеллу (шкала С) данного образца: 43,5 HRC.

ПРИМЕР 8. Массовая доля кадмия в данном образце меди: 3 мкг/кг или  $3 \times 10^{-9}$ .

ПРИМЕР 9. Молярность  $\text{Pb}^{2+}$  в данном образце воды: 1,76 мкмоль/кг.

ПРИМЕР 10. Условная молярная концентрация лютропина в данном образце плазмы крови человека (в качестве калибратора использовался международный эталон ВОЗ 80/552): 5,0 МЕ/л, где "МЕ" означает "Международные единицы ВОЗ".

ПРИМЕЧАНИЕ 1. В зависимости от типа основы для сравнения, значение величины представляет собой:

- произведение числа и единицы измерения (единица измерения, как правило, не указывается для величин с размерностью единица) или
- число с указанием методики измерения, или
- число с указанием стандартного образца.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Число может быть комплексным.

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Значение величины может быть представлено более чем одним способом.

ПРИМЕЧАНИЕ 4. В случае векторных или тензорных величин каждый компонент имеет количественное значение. ПРИМЕР. Сила, действующая на данную частицу, например в декартовых координатах  $(F_x; F_y; F_z) = (-31,5; 43,2; 17,0) \text{ Н}$ .

### Калибратор

измерительный эталон для калибровки (VIM 5.12:2008).

ПРИМЕЧАНИЕ. Термин "калибратор" применяется только в определенных областях.

### **Координатор**

одно или несколько лиц, ответственных за организацию и управление всеми видами деятельности по реализации программы проверки квалификации (ИСО/МЭК 17043:2010).

### **Межлабораторные сравнительные испытания**

организация, выполнение и оценка измерений или испытаний одного и того же или подобных образцов двумя или более лабораториями в соответствии с заранее установленными условиями (ИСО/МЭК 17043:2010).

### **Неопределенность измерений (неопределенность)**

неотрицательный параметр, характеризующий разброс значений величины, приписываемых измеряемой величине на основании используемой информации (VIM 2.26:2008).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Неопределенность измерений включает компоненты, обусловленные систематическими эффектами, в том числе компоненты, связанные с поправками и приписанными значениями эталонов, а также дефиниционную неопределенность. Иногда не делают поправки на оцененные систематические эффекты, а вместо этого рассматривают их как компоненты неопределенности измерений.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. В качестве параметра может быть использовано, например, стандартное отклонение, называемое стандартной неопределенностью измерений (или кратная ей величина), или половина интервала с заданным уровнем доверительной вероятности.

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Неопределенность измерений состоит, как правило, из многих компонентов. Некоторые из них могут быть оценены на основании статистического распределения значений величины из серий измерений и могут характеризоваться стандартными отклонениями (тип А). Другие компоненты также могут характеризоваться стандартными отклонениями, оцениваемыми через функции плотности вероятностей на основании опыта или другой информации (тип В).

ПРИМЕЧАНИЕ 4. В целом при данном объеме информации подразумевается, что неопределенность измерений связана с определенным значением, приписываемым измеряемой величине. Изменение этого значения приводит к изменению связанной с ним неопределенности.

**Образец для проверки квалификации:** проба, продукт, артефакт, стандартный образец, часть оборудования, эталон или набор данных, предоставляемый одному или нескольким участникам или представленный самими участниками, в раунде проверки квалификации (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Погрешность измерения:** разность между измеренным значением величины и опорным значением величины (VIM 2.16:2008).

### **Предел обнаружения**



результат измерения, полученный при заданной процедуре измерения, для которого вероятность аналитически ложноотрицательного результата равна В, при вероятности А аналитически ложноположительного результата (ИСО 17025:2005).

### **Прецизионность измерений (прецизионность)**

Близость между показаниями или измеренными значениями величины, полученными при повторных измерениях для одного и того же или аналогичных объектов при заданных условиях (VIM 2.15:2008).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Степень прецизионности обычно выражают численно показателями расхождения измерений, такими как стандартное отклонение, дисперсия или коэффициент вариации при заданных условиях измерений.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. "Заданные условия" могут быть, например, условиями повторяемости измерений, условиями промежуточной прецизионности измерений или условиями воспроизводимости измерений (См. ИСО 5725-5:1998/Cor 1:2005).

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Понятие "прецизионность измерений" используется для определения понятий повторяемости измерений, промежуточной прецизионности измерений и воспроизводимости измерений.

ПРИМЕЧАНИЕ 4. Иногда "прецизионность измерения" ошибочно используется для обозначения точности измерения.

**Приписанное значение** относится к конкретному свойству образца для проверки квалификации (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Провайдер проверки квалификации:** организация, которая несет ответственность за все задачи по разработке и выполнению программы проверки квалификации. (ИСО/МЭК 17043:2010)

**Проверка квалификации:** оценка функционирования участника по заранее установленным критериям посредством межлабораторных сравнительных испытаний (ИСО/МЭК 17043:2010).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. В контексте настоящего стандарта термин "проверка квалификации" рассматривается в его широком понимании и включает, помимо прочего, следующее:

- количественная программа;
- качественная программа – когда лабораториям необходимо идентифицировать компонент образца для проверки квалификации;
- проверка отдельного образца – когда один образец последовательно отправляют в несколько лабораторий и возвращают организатору через определенные промежутки времени;
- межлабораторная проверка нештучной продукции – лаборатории получают аликвоты или части крупной партии однородной нештучной продукции и проводят необходимые испытания и измерения в течение определенного периода времени;
- однократное задание – когда образец для проверки квалификации предоставляется лабораториям только один раз;
- непрерывная программа – когда образцы для проверки квалификации предоставляются лабораториям непрерывно через регулярные промежутки времени;

- отбор проб – когда от физических лиц либо организаций требуется брать образцы для последующего анализа; и
- обработка и интерпретация данных – когда лабораториям предоставляются наборы данных или другая информация для обработки с целью интерпретации (или для получения иного результата).

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Некоторые провайдеры проверки квалификации в области медицины используют термин "внешняя оценка качества".

**Программа проверки квалификации:** проверка квалификации, разработанная и реализованная за один или несколько раундов в определенной области испытаний, измерений, калибровки или контроля (ИСО/МЭК 17043:2010).

#### **Расхождение (расхождение измерений)**

Случайная дисперсия набора повторных измерений и/или значений, выраженная количественно статистическим показателем, например стандартным отклонением или коэффициентом вариации (наличие случайной погрешности, вариабельности или несогласованности) (ИСО 3534-1:2006).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Определяется в категориях повторяемости и воспроизводимости.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Слова "расхождение" и "прецизионность" часто неверно используют как синонимы.

**Раунд проверки квалификации:** отдельная завершенная последовательность действий по распространению образцов для проверки квалификации, оценке результатов и предоставлению отчета всем участникам программы проверки квалификации (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Робастные статистические методы:** статистические методы, нечувствительные к небольшим отклонениям от допущений, принятых за основу в предполагаемой вероятностной модели (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Система управления качеством:** совокупность стратегий, процессов и процедур, необходимых для планирования и выполнения (производства/разработки/обслуживания) в основной сфере деятельности организации (то есть в тех областях, которые могут влиять на способность организации удовлетворять требования клиентов) (ИСО 9001:2015).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Термин "система управления качеством", как описано в документе *Система управления качеством – требования* (ИСО 9001:2015), может применяться к полному спектру потребностей системы управления качеством в медицинской лаборатории. Аналогичные принципы описаны в документах *Требования к качеству и компетентности в медицинских лабораториях* (ИСО 15189:2012) и *Оценка соответствия – основные требования к проведению проверки квалификации* (ИСО/МЭК 17043:2010).

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Система, которая контролирует, гарантирует и управляет качеством услуг по тестированию и обеспечивает достижение целей в области качества.

#### **Смещение измерения (смещение)**

величина систематической ошибки измерения (VIM 2.18:2008).

### **Согласованное значение**

значение, полученное в результате сбора результатов в ходе межлабораторных сравнительных испытаний (ИСО 13528:2015).

**Стандарт (эталон измерения):** реализация определения данной величины с установленным значением величины и связанной с ним неопределенностью измерений, используемая для сравнения (VIM 5.1:2008).

ПРИМЕР 1. Эталон массы 1 кг с соответствующей стандартной неопределенностью измерений 3 мкг.

ПРИМЕР 2. Эталонный резистор 100 Ом с соответствующей стандартной неопределенностью измерений 1 мкОм.

ПРИМЕР 3. Цезиевый эталон частоты с относительной стандартной неопределенностью измерений  $2 \times 10^{-15}$ .

ПРИМЕР 4. Эталонный буферный раствор со значением pH 7,072 и соответствующей стандартной неопределенностью измерений 0,006.

ПРИМЕР 5. Набор эталонных растворов кортизола в сыворотке человека, имеющих сертифицированное значение количества с неопределенностью измерения для каждого раствора.

ПРИМЕР 6. Стандартный образец, обеспечивающий значения величины с неопределенностью измерений массовой концентрации каждого из десяти различных белков.

ПРИМЕЧАНИЕ 1. "Реализация определения данной величины" может обеспечиваться системой измерения, материальной мерой или стандартным образцом.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Эталон часто служит основой для сравнения при установлении измеренных значений других величин того же рода и связанных с ними неопределенностей измерений и, таким образом, для установления метрологической прослеживаемости через калибровку других эталонов, средств измерений или измерительных систем.

ПРИМЕЧАНИЕ 3. Термин "реализация" употреблен здесь в самом общем смысле. Он обозначает три процедуры "реализации". Первая состоит в физической реализации единицы измерения из ее определения и является реализацией в буквальном смысле. Вторая, называемая "репродукцией", состоит не в реализации единицы измерения из ее определения, а в установлении высокостабильного эталона, основанного на физическом явлении, как, например, в случае использования стабилизированных по частоте лазеров для установления эталона метра, эффекта Джозефсона для вольты или квантового эффекта Холла для ома. Третья процедура состоит в принятии за эталон материальной меры. Это имеет место, например, в случае эталона 1 кг.

ПРИМЕЧАНИЕ 4. Стандартная неопределенность измерения, связанная с эталоном, всегда является составляющей комбинированной стандартной неопределенности измерения (см. GUM:1995, 2.3.4) для результата измерения с использованием эталона. Зачастую такая составляющая мала по сравнению с другими составляющими комбинированной стандартной неопределенности измерения.

ПРИМЕЧАНИЕ 5. Значение величины и неопределенность измерения следует определять во время использования эталона.

ПРИМЕЧАНИЕ 6. Несколько однородных или разнородных величин могут быть реализованы в одном устройстве, которое обычно также называют эталоном.

ПРИМЕЧАНИЕ 7. В английском языке вместо слова "реализации" (realization) иногда употребляют слово "исполнение" (embodiment).

ПРИМЕЧАНИЕ 8. В области науки и техники английское слово "стандарт" ("standard") употребляют по меньшей мере в двух различных значениях: спецификация, техническая рекомендация или аналогичный нормативный документ (по-французски "norme") и как эталон измерения (по-французски "étalon"). Здесь имеется в виду только второе значение.

ПРИМЕЧАНИЕ 9. Термином "эталон" иногда обозначают другие метрологические инструменты, например "эталонное программное обеспечение" (см. ИСО 5436-2: 2012).

**Стандартное отклонение для проверки квалификации:** степень разброса, используемая для оценки результатов проверки квалификации. (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Стандартный образец:** материал, достаточно однородный и стабильный в отношении одной или нескольких установленных характеристик, который, как установлено, подходит для его предполагаемого использования в процессе измерения (ИСО 13528:2015).

**Точность (точность измерения):** близость измеренного значения величины к истинному значению измеряемой величины (VIM 2.13:2008).

**Условия воспроизводимости измерений:** один из наборов условий измерений, включающий разные местоположения, участие разных операторов, систем измерений, и выполнение повторных измерений на одном и том же или аналогичных объектах (VIM 2.24:2008).

ПРИМЕЧАНИЕ 1. В разных системах измерений могут использоваться разные процедуры измерений.

ПРИМЕЧАНИЕ 2. Спецификация должна включать все условия, изменяемые и неизменяемые, насколько это практически оправдано.

**Участник:** лаборатория, организация или физическое лицо, которые получают образец для проверки квалификации и представляют результаты на рассмотрение провайдеру проверки квалификации (ИСО/МЭК 17043:2010).

**Z-индекс:** стандартизованная мера функционирования, рассчитанная с использованием результатов участников, приписанного значения и стандартного отклонения оценки квалификации.

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Общепринятая вариация показателя  $z$ , иногда обозначаемая  $z'$  (обычно произносится  $z$ -прайм), формируется путем комбинирования неопределенности приписанного значения со стандартным отклонением для оценки квалификации до вычисления показателя  $z$  (ИСО 13528:2015).

## 1 Введение

Результаты клинических анализов, полученных в лабораториях или пунктах тестирования в местах оказания медицинской помощи или рядом с ними, должны быть настолько точными, насколько это возможно, поскольку они оказывают непосредственное влияние на уход и лечение, профилактику и контроль заболеваний. Тестирование состоит из преаналитических, аналитических и постаналитических процедур, при которых необходимо неукоснительно выполнять требования системы управления качеством (4). Компоненты этой системы качества включают внутренний контроль качества (процесса), проверку квалификации (ПК) и повышение качества. Только при совместной реализации эти компоненты позволяют максимально улучшить качество тестирования и, соответственно, показатели здоровья с точки зрения профилактики и контроля заболеваний, ухода и лечения.

Термин "внешняя оценка качества" (ВОК) используют для описания метода/процесса, который позволяет сравнить тестирование, проводимое лабораторией, пунктом тестирования или индивидуальным пользователем, с тестированием, проводимым вне данной лаборатории, например группой таких же лабораторий, или референс-лабораторией, или пунктом тестирования. Успешное участие пункта тестирования в программе ВОК дает клиентам, аккредитующим и регуляторным органам объективные данные о квалификации службы тестирования и служит уникальным источником информации, которую трудно получить другими способами (5,6). Важно отметить, что участие в программе ВОК позволяет провести "партнерскую проверку" процесса для решения технических и методологических проблем в целях повышения качества обслуживания в каждом отдельном пункте тестирования, а также обеспечить сопоставимость результатов между различными службами, оказывающими диагностические услуги. ВОК дает объективные данные о качестве предоставляемых услуг для аккредитующих и регуляторных органов и, как было показано, отражает качество тестирования образцов пациентов (7,8).

Очень важно, чтобы организатор программы ВОК не столько наказывал неэффективных исполнителей, сколько поддерживал и стимулировал участвующие учреждения, помогая им улучшить работу. Если национальные правила требуют участия пункта тестирования в программе в целях лицензирования и/или аккредитации, провайдер ВОК должен удостовериться в том, что участники ВОК дали согласие на предоставление результатов соответствующим органам. Следует противодействовать фальсификации данных участником ВОК, подчеркивая важность честной оценки работы как руководства к необходимым корректирующим действиям. Расходы на организацию и проведение программы ВОК следует рассматривать с учетом ресурсов, потраченных впустую при неточных результатах тестирования, а также с учетом улучшения оказания помощи пациентам за счет повышения качества результатов тестирования и поддержания его на должном уровне.

Программа ВОК может быть организована на муниципальном, национальном, региональном или международном уровне; каждый имеет свои преимущества и

недостатки. Муниципальным и национальным программам может быть проще контактировать с диагностическими центрами и, таким образом, обеспечить быстрое получение результатов и поддержку участвующим диагностическим службам; но при этом они могут быть недостаточно надежными в отношении статистического анализа или недостаточно масштабными, а потому нерентабельными. Кроме того, эти программы не всегда имеют возможность получать данные надлежащими методами, которые бы обеспечили их оценку на современном уровне.

Национальные программы ВОК эффективны в отношении наиболее частых анализов и очень полезны для получения данных о точности результатов тестирования для национальных руководств. С другой стороны, международные программы необходимы для редких или специализированных анализов, данных по которым в одной стране может быть недостаточно для надежного статистического анализа, или требующих особых знаний и опыта при создании образцов для проверки квалификации. Кроме того, региональные и международные программы могут оказать поддержку и оценить работу лабораторий, участвующих в национальной программе ВОК. Другие факторы, которые нужно учитывать при организации программы ВОК, – это языковые барьеры, стабильность образцов для проверки квалификации при транспортировке, особенно в экстремальных условиях, а также транспортная логистика и затраты.

В большинстве развитых стран программы ВОК надежно отработаны и в значительной мере способствуют улучшению качества медицинской помощи на всех уровнях системы здравоохранения (7–10). В целях улучшения ситуации в развивающихся странах правительствам необходимо осознать важность внедрения мер по обеспечению качества при оказании помощи пациентам и профилактике и контроле заболеваний, способствовать качеству тестирования на всех уровнях и выделять достаточные ресурсы для обеспечения качественного тестирования. Для этого потребуется создать национальную программу проверки качества, расширить опыт местных специалистов для реализации этой программы и, по возможности, стимулировать подготовку образцов для проверки квалификации на местах (11). Для внедрения национальной стратегии обеспечения качества требуется вовлеченность правительства, профессиональных сообществ, работников лабораторий/диагностических центров и партнеров-исполнителей. Важно осознать, что стратегия совершенствования медицинского обслуживания должна включать в себя программы ВОК для всех диагностических учреждений (медицинских лабораторий и других пунктов тестирования); неудовлетворительные результаты тестирования оказывают значительные финансовые, медицинские и социальные последствия, поэтому инвестиции в улучшение качества тестирования окупятся в будущем.

Организация программы ВОК – это технический процесс, который включает в себя ряд взаимодействующих элементов, реализация которых будет доведена до конца только на конечном этапе процесса. Поэтому исполнителя не должны останавливать масштабы и объем задач, начинать следует с малого, ставя перед собой достижимые цели. Данное руководство призвано привлечь внимание национальных органов власти к программам ВОК с целью приступить к созданию национальной программы (при необходимости в сотрудничестве с имеющимися провайдером) и поддерживать сеть

диагностических учреждений, участвующих в выполнении национальной программы ВОК. По возможности рекомендуется наращивать национальный потенциал в подготовке образцов для проверки квалификации на местах (см. раздел 8), а также оказывать поддержку диагностическим службам, которые функционируют неудовлетворительно. Несмотря на то, что в разделе 8 изложены общие принципы подготовки наиболее распространенных образцов для проверки квалификации, эта область может потребовать специальной подготовки, исследований и разработок. В соответствующих случаях следует руководствоваться конкретными рекомендациями и литературой; возможно, потребуются постепенно внедрять разработку материалов на местном уровне. Фундаментальные принципы программы ВОК и требования к ее проведению подробно изложены в ИСО/МЭК 17043:2010 (12); пользователю рекомендуется обращаться к этому руководящему стандарту за более подробной информацией.

В данном руководстве описаны некоторые стратегические, управленческие, финансовые, технические и научные аспекты, которые необходимо учитывать при создании национальной программы ВОК для клинических лабораторий и других диагностических служб на всех уровнях системы здравоохранения. Руководство было подготовлено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и партнерами с целью заполнения имеющихся пробелов, и область его применения ограничена программами ВОК по проверке квалификации. Однако важно отметить, что другие мероприятия ВОК, а также меры внутреннего контроля качества (контроля процессов) и другие элементы качества являются неотъемлемой частью процесса управления качеством в лаборатории, как определено в ИСО 15189:2013 (13).

Область применения этого руководства охватывает все государства-члены ВОЗ, и особое внимание уделено развивающимся странам как основной целевой аудитории. Предполагаемая аудитория включает министерства здравоохранения, руководителей программ, руководителей и персонал лабораторий и других партнеров-исполнителей и провайдеров ВОК.

## **2 Стратегии создания программы ВОК**

Ответственные лица должны учесть целый ряд факторов, прежде чем принимать решение о разработке национальной программы ВОК, работе с международной программой или создании гибридной стратегии. Разработка местных программ предполагает первоначальные затраты, а опыт и знания могут появиться не сразу. С другой стороны, местные программы могут лучше учитывать местные особенности, и в долгосрочной перспективе проще будет решать проблемы с транспортом, что приведет к снижению затрат. Международные программы уже созданы, но не всегда ориентированы на местные/региональные проблемы или сложности, а также могут быть сопряжены со значительными расходами. В последнее время все чаще возникают трудности при транспортировке биологических материалов через международные границы; чем больше времени занимает транспортировка, тем выше вероятность ухудшения образцов для проверки квалификации (ПК). В конечном итоге

принятое решение должно отвечать интересам здравоохранения и повышения качества медицинской помощи, с лучшим соотношением цены и качества.

Для создания национальной программы ВОК в зависимости от местной ситуации могут быть использованы два основных подхода. В первом случае различные неправительственные организации предоставляют услуги ВОК, взаимодополняющие или конкурирующие. Во втором случае правительство назначает соответствующее государственное учреждение, например министерство, другое профессиональное или академическое учреждение, с устойчивым интересом или стремлением к поддержке качества работы лабораторий, организационным центром по реализации программы. Эти два подхода не являются взаимоисключающими, поскольку некоторые страны объединяют некоммерческих провайдеров с правительственной программой ВОК. Организационный центр должен стремиться охватить и государственных, и частных поставщиков диагностических услуг, чтобы обеспечить единый стандарт оценки их работы.

Организационный центр ВОК должен стремиться улучшить работу диагностических учреждений и не быть подвержен влиянию конфликтующих интересов или какому-либо неправомерному воздействию, способному повлиять на работу программы ВОК. Конечная цель заключается в том, чтобы организационный центр был аккредитован на соответствие международному стандарту для провайдеров программ ВОК (ИСО/МЭК 17043:2010) (12). Участие в программе должно быть рекомендовано всем государственным и частным лабораториям, но, по возможности, должно быть обязательным.

В крупных странах для программы ВОК лучше подходит иерархическая структура с делегированием полномочий и надзором за работой провинциальных/региональных и районных лабораторий. В обязанности входит распространение образцов для проверки квалификации, предоставляемых центральным организационным центром, надзор за работой лабораторий на периферии, подготовка и обучение, а также поддержка корректирующих действий в диагностических учреждениях. Обязанности организационного центра более подробно описаны в разделе 3.2.

На начальном этапе внедрения программы ВОК предпочтительно включать в нее те диагностические учреждения, которые находятся в непосредственной близости от организационного центра, а также учреждения с высокой ежедневной рабочей нагрузкой, чтобы обеспечить ускоренное накопление опыта и знаний по организации программы ВОК. Целесообразно отдавать приоритет лабораторным показателям, наиболее существенно влияющим на лечение пациентов или эпидемиологический надзор. После устранения проблемных моментов и по мере накопления опыта программа ВОК может постепенно расширяться, включая в себя диагностические учреждения на периферии и большее количество анализируемых показателей.

Образцы для проверки квалификации могут быть приобретены на коммерческой основе или подготовлены на месте. Выбор материалов должен основываться на их доступности, а также на финансировании, людских ресурсах, знаниях и опыте, необходимых для подготовки материалов на местах, и количестве участвующих



диагностических учреждений. Недавно увенчались успехом усилия по подготовке на местах образцов для проверки квалификации, чтобы удовлетворить потребности растущего числа диагностических пунктов, особенно на периферии, и иметь возможность решать проблемы местных лабораторных исследований. Хорошим примером является использование высушенных образцов в пробирках (DTS) для серологического анализа на ВИЧ и сифилис или количественного анализа методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (для вирусной нагрузки ВИЧ), внедренных Центрами по контролю заболеваний США (14). Этот подход оказался очень успешным, является общепринятым и используется во многих развивающихся странах (15,16). Однако в таких областях, как проточная цитометрия (например, подсчет лимфоцитов CD4<sup>+</sup>), приготовление подходящего материала с использованием фиксатора оказалось очень сложной задачей. В этой ситуации предпочтительно импортировать материалы ВОК; однако при этом необходимо учитывать высокую стоимость, стабильность образцов для проверки квалификации и таможенное оформление.

Залогом успеха программы ВОК является передача информации на разных уровнях. Организационный центр ВОК поддерживает связь со всеми заинтересованными группами, включая национальных и международных экспертов, профессиональные сообщества по вопросам разработки протоколов для программ ВОК, органы здравоохранения на уровне министерств, отвечающие за лабораторные и диагностические службы, а также компании, предоставляющие лабораторные материалы и реагенты.

## 2.1 Ситуационный анализ

Основным компонентом планирования и реализации эффективной стратегии ВОК является ситуационный анализ лабораторий и других диагностических служб, основанный на оценке рисков. Оценка должна включать, но не ограничиваться ими, следующие аспекты:

- количество лабораторий или пунктов тестирования в национальной лабораторной сети и других диагностических учреждений, в том числе их местонахождение, доступность транспортной сети, курьерских или почтовых услуг;
- тип лабораторных/диагностических учреждений (клинические или относящиеся к общественному здравоохранению) и их местонахождение (зональные, региональные/ провинциальные, районные, первичные, общинные) – может потребоваться определить их роль в предоставлении клинических услуг и обеспечении эпидемиологического надзора за болезнями;
- необходимая инфраструктура в лабораториях или диагностических пунктах по месту оказания помощи (МОП) (электроснабжение, водоснабжение, снабжение дистиллированной водой, канализация, утилизация отходов);
- основное(ые) исследование(ия) и процедуры измерения(ий);
- тип лабораторных анализов, проводимых по различным дисциплинам (например, иммунология, клиническая биохимия, гематология, бактериология, паразитология, серология, анализ продуктов питания и воды), количество тестов за год, лабораторные методы и частота их использования;
- реализация мер по управлению качеством в лаборатории;

- наличие поддержки для системы надзора и наставничества;
- масштаб и эффективность процедур внутреннего контроля качества (процессов);
- инвентарный учет, функциональное состояние и обслуживание лабораторного оборудования;
- калибраторы, образцы для проверки квалификации и их поставки;
- численность технических специалистов и медицинских работников в диагностических учреждениях, уровень их подготовки, опыта и квалификации;
- существующая инфраструктура для своевременной и контролируемой транспортировки образцов для проверки квалификации из главного организационного центра ВОК в лаборатории;
- финансовые аспекты предоставления услуг по тестированию;
- система управления цепочкой поставок;
- национальные нормативные и лицензионные требования;
- существующие национальные программы по борьбе с заболеваниями;
- существующие программы ВОК по отдельным заболеваниям;
- возможность участия в международных программах ВОК;
- существующая информационно-технологическая сеть, включая Интернет и мобильную связь.

### **3 Обязанности различных заинтересованных сторон при организации национальной программы ВОК**

#### **3.1 Правительство**

Правительство через подведомственные ему министерства и организации оказывает соответствующую законодательную поддержку проведению национальной программы ВОК и поощряет предоставление надлежащих услуг с учетом национальных приоритетов.

Основные функции органа государственной власти:

- Разработка национальных регламентов, руководств и стратегий по созданию, проведению и координации одной или нескольких программ ВОК, удовлетворяющих ИСО/МЭК 17043: 2010 (12) и другим соответствующим международным стандартам.
- Пропаганда роли национальной программы ВОК как важнейшего компонента более широкой национальной системы управления качеством в лабораториях и стратегии повышения качества.
- Определение целевого лабораторного исследования для программы ВОК в зависимости от приоритетов лабораторных служб клинического и общественного здравоохранения.
- Гарантия финансовой и материально-технической поддержки программы.
- Мобилизация профессиональных организаций и других заинтересованных сторон для поддержки программы.
- Определение соответствующих организационных центров для программы.

- Обеспечение доступности важнейшей и необходимой лабораторной инфраструктуры для организационного(ых) центра(ов).
- Обеспечение участия в программе государственных и частных лабораторий.
- Укрепление других элементов системы управления качеством во всех диагностических учреждениях на основе различных подходов, включая поэтапный подход, с получением в конечном итоге сертификата ИСО 15189:2013 (13).

### **3.2 Организационный(ые) центр(ы)**

Для проведения программы ВОК организационный центр должен обладать требуемой квалификацией, подтвержденной специалистами по тем анализируемым веществам, которые включены в программу, как описано в ИСО/МЭК 17043:2010 (12). Выбор или утверждение организатора ВОК и вспомогательных объектов для программы – важный процесс, неизбежно влияющий на качество, масштаб и последующий успех программы. Поскольку организационный центр будет заниматься коммерческими, финансовыми и организационными вопросами, его структура должна способствовать принятию справедливых решений, без какого-либо влияния или предвзятости. Ожидается, что организационный центр установит связи с техническими экспертами и участниками программы ВОК и будет отвечать за организацию, надлежащее руководство раундами ПК и своевременную оценку отчетов, полученных от участников. Каждой стране/региону следует разработать такую программу ВОК, которая в конечном итоге будет соответствовать международным стандартам.

Основные обязанности организационного центра:

- Обеспечить наличие в центре компетентного управленческого и технического персонала, обладающего необходимыми полномочиями для успешной реализации программы ВОК, включая экспертный консультативный комитет.
- Определить минимальный уровень квалификации и опыта, необходимый для проведения программы ВОК, распределить конкретные задачи, вести всю документацию по обучению и квалификации персонала.
- Определить цели программы ВОК.
- Обеспечить наличие оборудования и инфраструктуры для проведения программы.
- Запланировать достаточное количество раундов ПК в заданный период времени, в зависимости от типа программы ВОК и преобладающих условий.
- Подобрать для распространения подходящие однородные и стабильные образцы для проверки квалификации; качество образцов для проверки квалификации должно быть известно до их использования, причем организационный центр несет ответственность за их пригодность согласно ИСО/МЭК 17043:2010 (12).
- Определить количество образцов для проверки квалификации, которые нужно будет предоставить для каждого раунда ПК.
- Найти соответствующую компетентную курьерскую службу или механизм распространения, чтобы при транспортировке образцов была обеспечена общественная безопасность, не ухудшалось качество образцов, а также снабдить участников четкими инструкциями.

- Организовать систему возврата участниками результатов ПК для оценки и определить сроки возврата результатов.
- Установить метод определения приписанного значения, который может представлять собой процедуру измерения наивысшего метрологического порядка, референтной методикой, конкретной процедурой, зависящей от метода, или быть средним или медианным значением для всех измерений, как указано в ИСО 13528:2015 (17).
- Установить неопределенность измерений, соответствующую этой цели (17).
- Разработать соответствующий статистический дизайн и методы статистического анализа для оценки всех полученных от участников результатов в установленные сроки, в зависимости от целей программы ВОК.
- При представлении результатов раунда ПК обеспечить конфиденциальность как отдельных результатов оценок, так и отдельных участников.
- Выявить лаборатории/диагностические пункты/отдельных лиц, плохо или неудовлетворительно выполняющих лабораторные исследования, и обеспечить соответствующую помощь. Меры по исправлению ситуации могут включать технические консультации и поддержку лаборатории/диагностического пункта назначенными кураторами, организацию рабочих совещаний и курсов переподготовки, а также распространение дополнительных материалов для анализа. Организационный центр может также рекомендовать администрации центральной лаборатории предоставить таким лабораториям соответствующий персонал, а также необходимые материалы, оборудование или другие услуги для устранения недостатков, выявленных во время раунда ПК.
- Участвовать в аккредитованных международных программах ВОК, чтобы убедиться в соответствии работы необходимым стандартам.
- Создать систему мониторинга работы, включающую национальные научные и профессиональные сообщества, которая несет основную ответственность за осуществление надзора.

*Организационный центр, располагающий должными штатами и финансированием, имеет решающее значение для успешного внедрения и проведения программы ВОК, обеспечивающей поддержку участников.*

Важно, чтобы участники ВОК подтвердили свои обязательства, предпочтительно в письменной форме, касательно условий участия в программе, включая обмен результатами с координационными центрами министерства здравоохранения и органами лицензирования или аккредитации, в зависимости от государственных нормативных требований. Об этих обязательствах следует сообщить руководству центральной лаборатории или министерства здравоохранения (МЗ). В соответствии с условиями участия в программе ВОК, участие лаборатории в каждом раунде ПК является обязательным, в противном случае следует информировать организаторов о

причине отказа. Для того чтобы программа носила образовательный характер и помогала улучшить помощь пациентам, важно, чтобы участники по мере возможности работали с образцами для проверки квалификации точно так же, как они работают с образцами на регулярной основе. Участники должны избегать любых попыток манипулировать результатами или отдельно анализировать образцы для проверки квалификации; нельзя обмениваться образцами с другими лабораториями, и не следует просить другие лаборатории провести анализ. Участники должны подписывать отчеты для подтверждения того, что анализы выполнялись в их собственной лаборатории методом(ами), указанным(ыми) в отчете. Чтобы снизить вероятность ошибок в результатах, участники должны включать в отчеты о результатах ПК условия измерения (например, при данной температуре), а не пересчитывать результаты в соответствии с определенными условиями, которые могут и не встречаться в повседневной практике. Чтобы анализ был достоверным, результаты должны быть представлены в единицах измерения, предусмотренных программой.

#### **4 Состав организационного центра ВОК**

В этом разделе описана примерная структура организационного центра, отвечающего за проведение программы ВОК по одной или нескольким дисциплинам. Центр может

***Участники должны обращаться с образцами для проверки квалификации точно так же, как они обращаются с образцами, анализируемыми в их лаборатории/диагностическом учреждении на регулярной основе.***

также функционировать как независимое медицинское, образовательное или коммерческое учреждение согласно государственным нормативным требованиям. Информация по планированию организационного центра носит скорее рекомендательный характер. В некоторых странах может быть несколько организационных центров, деятельность которых направлена на различные специальные области или уровни реализации программ и координируется центральным органом или национальной организацией.

На практике работу организационного центра определяют местные условия, финансовые ресурсы и квалификация персонала. В небольших организационных центрах несколько сотрудников могут выполнять различные функции, однако иногда лучше делегировать некоторые функции сторонним учреждениям и специалистам. Образцы для проверки квалификации могут быть приобретены или приготовлены на месте, и организационный центр должен учитывать эти аспекты.

#### **4.1 Руководящие принципы**

Изложенные в письменном виде руководящие принципы (правила и нормы) организационного центра должны включать, помимо прочего, следующее:

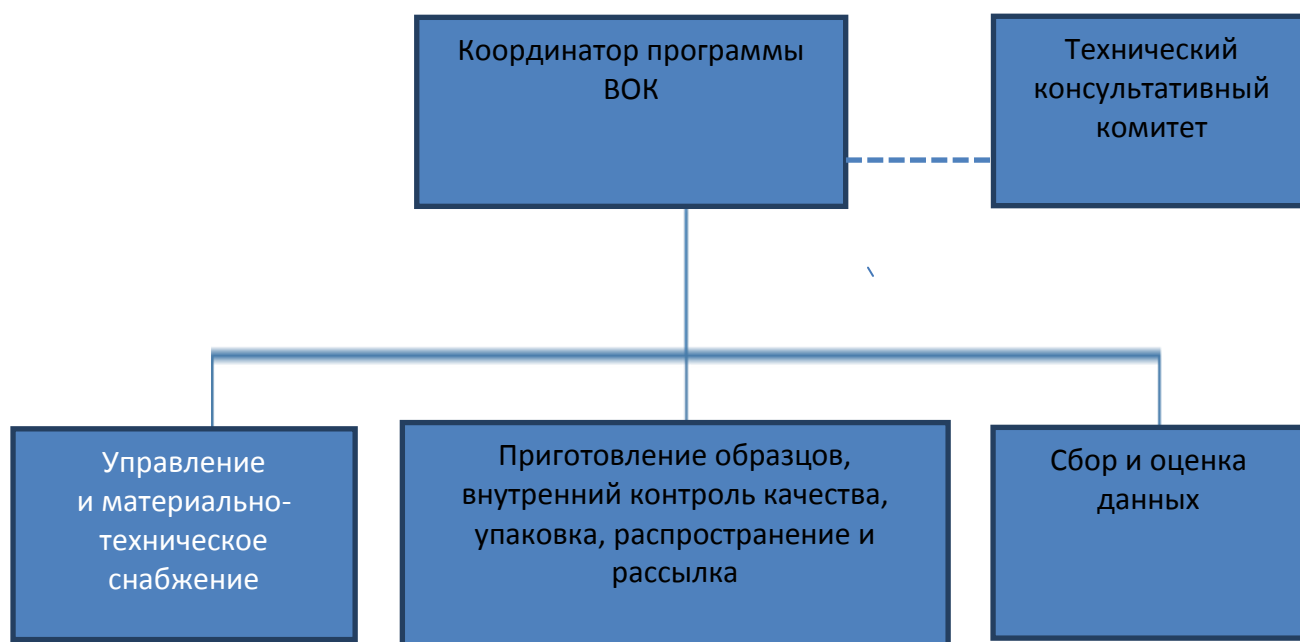
- предоставление услуг ВОК заинтересованным сторонам (больничным лабораториям, государственным и частным лабораториям, банкам крови, другим диагностическим учреждениям) путем проведения регулярных раундов ПК;
- схему структуры центра;
- юридический статус, объективность и беспристрастность центра;
- реинвестирование избыточных средств в разработку программы, если организатор принимает решение взимать плату с участников;
- конфиденциальность предоставляемой участникам информации об их индивидуальных показателях;
- использование результатов раундов ПК в целях обучения и повышения качества работы и качества оказания лабораторных услуг.

В ИСО/МЭК 17043:2010 предложена общая схема структуры организационного центра ВОК (12).

#### **4.2 Структура**

Структура организационного центра ВОК должна быть прозрачной; в примере на рисунке 1 показаны различные разделы и обязанности.

**Рисунок 1 Структура организационного центра программы ВОК**



### **4.3 Персонал**

Организационному центру ВОК для выполнения программы необходимы управляющие и технические специалисты; количество и квалификация персонала зависят от размера центра, запланированного(ых) раунда(ов) и видов деятельности.

Требуются следующие навыки и функции:

- Директор/координатор программы
- Технический консультативный комитет
- Специалист по управлению и материально-техническому снабжению
- Специалист по обеспечению внутреннего качества
- Специалист(ы) в конкретных видах лабораторных исследований для приготовления квалификационных образцов
- Статистик и специалист по вычислительной технике
- Обслуживающий персонал.

У всех сотрудников должно быть подробное описание должностных обязанностей и, при необходимости, назначен дублер (он может состоять в штате, но иметь другую основную функцию), чтобы заменить отсутствующего работника. Не все позиции предполагают полную или частичную занятость; некоторые из них могут быть разделены между сотрудниками или заняты на консультативной основе, например, статистик или специалист по вычислительной технике. Постоянное профессиональное развитие персонала должно быть документально подтверждено, и для каждого лабораторного исследования назначают специалиста-консультанта. Учреждают технический консультативный комитет для оказания технической помощи.

Организатор хранит документацию всех сотрудников, как указано в ИСО/МЭК 17043:2010 (12). Во многих странах на местах не будет уже обученного персонала с достаточной квалификацией, чтобы координировать, руководить или готовить

образцы для проверки квалификации, однако можно приобрести эти навыки, если наладить связи с существующей программой.

#### **4.4 Помещения**

Требуются следующие помещения:

- лабораторные помещения для подготовки и валидации образцов для проверки квалификации
- офис секретаря (с телефоном, факсом, компьютером и копировальной машиной)
- зона упаковки квалификационных образцов
- складские помещения с соответствующей холодильной техникой для хранения квалификационных образцов
- обособленная зона для сбора и оценки данных
- архивные помещения.

В целях соблюдения конфиденциальности доступ во все помещения должен быть ограничен только лицами, имеющими разрешение. Для некоторых квалификационных образцов, например цельной крови, может потребоваться холодовая цепь, включая эффективную транспортную сеть. Для квалификационных образцов с потенциально инфекционными материалами, например в рамках микробиологической или вирусологической программы, может потребоваться специализированная курьерская служба с необходимыми профессиональными навыками. В некоторых развивающихся странах местные курьерские службы с надлежащими полномочиями могут оказаться дешевле и эффективнее, поэтому следует рассмотреть возможную организацию взаимодействия с почтовыми отделениями, авиатранспортом и т.д.

#### **4.5 Оборудование**

Для подготовки, валидации и хранения образцов для проверки квалификации требуется соответствующее оборудование. Может понадобиться специальное оборудование, расходные материалы и продукция длительного пользования, в зависимости от типа анализируемых веществ и исследований. Все лабораторное оборудование должно быть откалибровано в соответствии с инструкциями производителя, а также составлен график его профилактического обслуживания и ремонта.

### **5 Планирование и организация раундов проверки квалификации**

Для максимальной эффективности центр ВОК должен проводить программы по одной или нескольким дисциплинам, например иммунологии, клинической биохимии, гематологии, микробиологии, вирусологии. Другая модель – создавать национальные или региональные центры, каждый из которых имеет опыт в конкретной области, например микробиологического анализа, химии и т.д., и все они связаны между собой через единый координационный центр. Раунд ПК состоит из подготовки, распространения и тестирования одного или нескольких образцов для проверки квалификации и последующего анализа результатов теста или серии тестов из нескольких лабораторий в течение определенного времени. Наиболее успешны программы, участники которых могут рассчитывать на регулярную отправку образцов



и быстрое получение результатов. Поэтому для подготовки или приобретения образцов для проверки квалификации, их упаковки и распространения, получения результатов, их анализа и своевременного предоставления результатов участникам должен быть организован координационный офис.

### 5.1 Планирование создания программы ВОК

Первым шагом в планировании программы ВОК является образование технического консультативного комитета. Этот комитет должен включать группу представителей заинтересованных сторон с учетом сферы действия программы ВОК, в том числе персонал лаборатории (менеджеров, ученых, лаборантов), заказчиков тестирования (врачей), партнеров-исполнителей, других партнеров, которые могут участвовать в тестировании, и статистиков. Планирование должно осуществляться при участии органов здравоохранения и руководства лабораторий. Технический консультативный комитет будет оказывать помощь в следующих вопросах:

- планирование требований к программе ВОК, включая используемые анализируемые вещества, частоту распространения образцов для проверки квалификации, концентрации анализируемых веществ, количество пунктов тестирования, планы по расширению масштабов, статистический дизайн и анализ;
- подготовка инструкций для участников, комментарии по техническим вопросам, поднятым участниками, и предоставление консультаций при оценке работы участников;
- выявление и устранение трудностей при проведении программы.

Количество раундов ПК в год зависит от многих факторов. Как правило, чем больше раундов ПК, тем больше результатов и тем лучше можно оценить работу лаборатории; программа должна быть нацелена на 2–12 раундов ПК в год. В раунд ПК могут быть включены несколько анализируемых веществ, это зависит от наличия образцов для проверки квалификации, требований к программе и ситуации в стране. **В первое время раунды ПК должны проходить с использованием небольшого количества анализируемых веществ из числа наиболее распространенных и важных.** В последующих раундах ПК можно постепенно повышать количество и сложность анализируемых веществ, основываясь на оценке рисков.

### 5.2 Планирование реализации программы ВОК

Планируя график раундов ПК, на первых этапах следует отвести достаточно времени, для проверки наличия всех компонентов, в том числе для подготовки и отправки квалификационных образцов. Методы подготовки образцов для проверки квалификации должны быть установлены по меньшей мере за 6–18 месяцев до первого раунда ПК, чтобы образцы для ПК можно было подготовить в оптимальные сроки и в оптимальных условиях. Когда программа налажена, планирование следующей рассылки образцов для ПК или добавление нового анализируемого вещества занимает меньше времени. Следует учитывать такие факторы, как праздничные дни, каникулы и другие обстоятельства, влияющие на рассылку, например погодные условия, повышенную загрузку почтовой службы, транспортные системы.

После составления расписания для каждого раунда ПК нужно подготовить подробный план действий. Чем быстрее отчет о ВОК будет возвращен участнику, тем больше вероятность того, что результаты отчета ПК будут приняты во внимание.

Предварительный отчет с ожидаемыми результатами без индивидуального анализа может быть отправлен на следующий день после закрытия раунда, что позволит незамедлительно предпринять необходимые действия. Итоговый, более подробный отчет с анализом результатов участника можно отправить позже; однако подготовку отчета и его отправку каждому участнику следует осуществлять в кратчайшие сроки, чтобы участники не теряли интерес, а лаборатории с неудовлетворительными результатами могли поскорее принять корректирующие меры. Когда все графики ПК будут подготовлены, их следует объединить в основное расписание. Для охвата рабочей нагрузки в разное время могут потребоваться корректировки с учетом имеющегося персонала и площадей. В таблице 1 представлено примерное расписание.

**Таблица 1. Пример приблизительных сроков планирования и реализации раунда ПК**

<b>Этап</b>	<b>Контрольная дата*</b>	<b>Действие</b>
<b>Планирование</b>	- 18 месяцев	Определение лабораторных дисциплин и субдисциплин.
	- 16 месяцев	Решение о частоте раундов ПК по каждой дисциплине.
	- 14 месяцев	Определение дат отправки образцов для проверки квалификации.
	- 12 месяцев	Приготовление или заказ образцов для проверки квалификации (для стабильных образцов длительного хранения).
	- 12 месяцев	Заказ упаковочных материалов.
	- 3 месяца	Подтверждение доставки образцов для проверки квалификации и упаковочных материалов.
<b>Реализация</b>	- 1 месяц	Контроль наличия образцов для проверки квалификации. Проверки безопасности, приведение в соответствие анализируемых веществ.
	- 1 месяц	Общая проверка подготовительной работы к раунду ПК. Информирование участников по обычной или электронной почте о дате отправки и дате закрытия раунда.
	- 3 недели	Валидация целевых значений и жизнеспособность микробиологических образцов; подготовка опросника и разъяснение оценок.
	- 2 недели	Распечатка адресов, форм и т.п. Самостоятельная обработка; дозирование и тестирование аликвот.
	- 1 неделя	Упаковка образцов для проверки квалификации.
	- 1 день	Дозирование и упаковка скоропортящихся материалов для ВОК, например фиксированных образцов крови. Самостоятельная валидация образцов перед отправкой.
	0-й день	Доставка в точку отправки.
	+1 неделя	Самостоятельная валидация отправленных образцов для проверки квалификации.
	+2 недели	Дата закрытия раунда – будет зависеть от типа анализа (некоторые выполняются ежедневно, некоторые еженедельно и т.д.), а также времени транспортировки образцов и сроков возврата данных. Завершение ввода данных (при вводе данных вручную рекомендуется делать две записи). Анализ и валидация данных.
	+3 недели	Распечатка отчетов о раунде ПК и создание шаблонов корректирующих действий.
	> 3 недель	Оценка замечаний, вопросов и комментариев. Обновление данных программы.
		Хранение оставшихся образцов для проверки квалификации, если стабильность анализируемого вещества это позволяет.

\* Контрольные даты будут сильно различаться в зависимости от типа программы ВОК, количества участников, объема данных, дизайна анализа и наличия образцов для проверки квалификации.

**Восстановление лиофилизированных или высушенных образцов для проверки квалификации.** Весь процесс восстановления лиофилизированных или высушенных образцов для проверки квалификации должен выполняться в соответствии с особыми инструкциями. Они включают тип и точный объем жидкости, необходимой для восстановления, время нагревания и приведения флакона в требуемое состояние, температуру добавляемой жидкости и время, необходимое для растворения в жидкости лиофилизованного или высушенного материала для ПК.

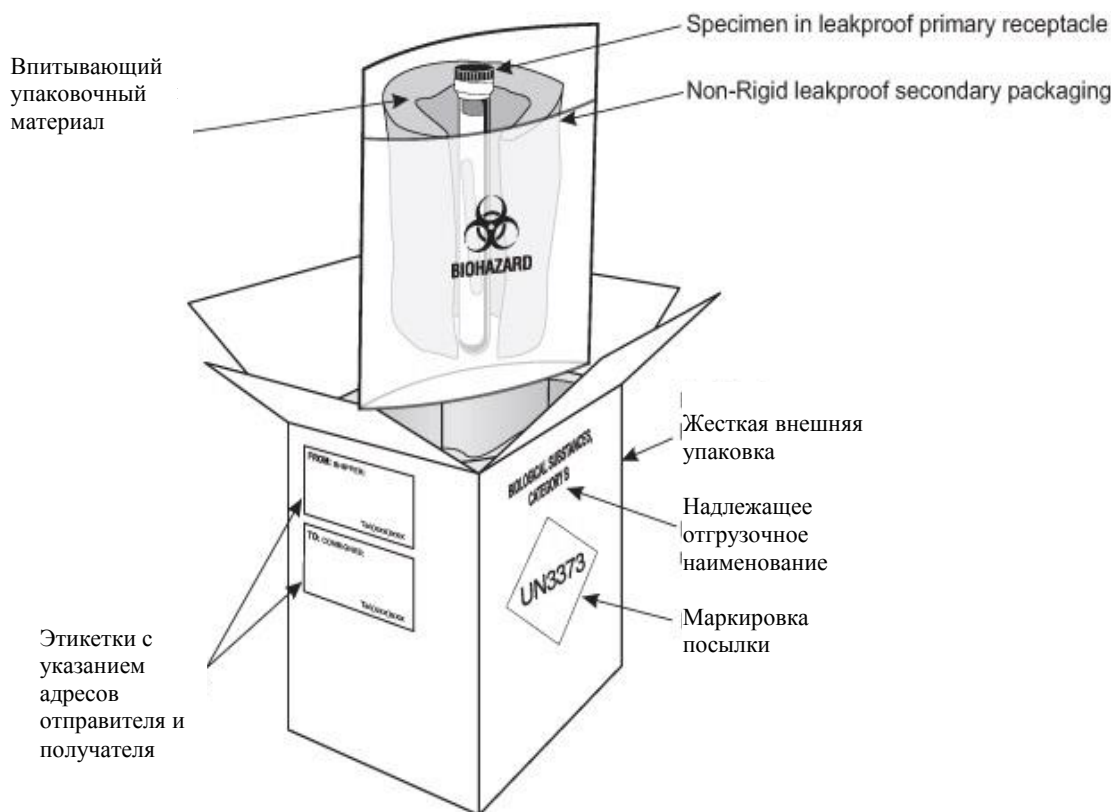
### 5.3 Упаковка

Транспортировка инфекционных веществ регулируется правилами Организации Объединенных Наций по перевозке опасных грузов; инфекционные вещества относятся к классу 6.2 (18). Тип упаковки для транспортировки инфекционного вещества будет зависеть от того, к какой категории согласно правилам относится образец – категории А, категории В или исключениям. Для того чтобы определить соответствующий тип упаковки и транспортировки, образцы для проверки квалификации должны быть классифицированы. Упаковку инфекционных веществ UN 2814 или UN 2900 категории А следует выполнять в соответствии с инструкцией по упаковке Р620. Упаковку биологических препаратов категории В, UN 3373 следует выполнять в соответствии с инструкцией по упаковке Р650. Образцы обеих категорий А и В требуют тройной упаковки, но требования к проверке безопасности для них разные. Упаковка образцов, которые относятся к исключениям, также должна быть тройной, но требования к проверке безопасности менее строгие. Пример тройной упаковки показан на рис. 2. Тип упаковки, классификация материала, маркировка и этикетки, а также документация на инфекционные вещества должны соответствовать национальным и/или международным правилам упаковки и транспортировки (19). Размер упаковки будет зависеть от типа, количества и объема рассылаемых образцов. Правила и требования касательно неинфекционных материалов менее жесткие: внешний контейнер должен быть маркирован надлежащим образом, например "Скорпортящийся биологический материал", и к перевозимому грузу должен прилагаться определенный пакет документов, оформленных согласно национальным рекомендациям и международным нормам (18,19).

#### **Рисунок 2. Тройная упаковка для транспортировки биологических препаратов категории В**

Образец в герметичном первичном чехле

Нежесткая герметичная вторичная упаковка



#### ПРИМЕЧАНИЯ:

- Материалы должны быть упакованы в картонный или пластиковый ящик во избежание повреждения во время транспортировки.
- Стекланные или пластиковые флаконы с лиофилизированным материалом должны быть обернуты амортизирующим материалом во избежание повреждений во время транспортировки и достаточным количеством адсорбирующего материала для предотвращения утечки во время транспортировки.
- Флаконы с жидким материалом должны быть упакованы в герметичный контейнер с достаточным количеством абсорбирующего материала для поглощения всего объема жидкости.
- Первичные и вторичные контейнеры должны быть герметичными.
- Транспортировка стабилизированных препаратов крови должна осуществляться при рекомендованных условиях (сыворотка в замороженном виде, фиксированная кровь для проточной цитометрии в охлаждающем контейнере).

#### 5.4 Отправка

Международные или внутренние перевозки образцов для проверки квалификации должны осуществляться в соответствии с национальными и/или международными правилами (18,19). Для работы с организатором ВОК необходимо привлечь курьера, обладающего необходимыми навыками для транспортировки квалификационных образцов, чтобы определить оптимальные условия для отправки и своевременной доставки образцов, включая уведомление участников об отправке образцов для проверки

квалификации. Следует удостовериться в том, что местные курьерские/почтовые службы осведомлены обо всех рекомендациях в отношении безопасности курьера и окружающей среды и, если применимо, универсальных мер предосторожности при использовании сухого льда и перемещении опасных грузов и/или инфекционных веществ (18). Чтобы проверить влияние транспортировки на качество образцов для проверки квалификации, необходимо воспроизвести условия перевозки, изучить возможные воздействия на образцы и зафиксировать все выявленные эффекты.

## 5.5 Документация ВОК

Следующие документы обязательны для программы ВОК; их нужно создать и сохранить:

- **Упаковочная ведомость**, необходима, если в рассылку включено более одного раунда ПК, и не у всех участников одинаковые требования.
- **Адресные этикетки**. Адреса на этикетках должны быть напечатаны на основании актуальных записей о контактной информации участников.
- **Инструкция**. Участники должны получить надлежащие инструкции по следующим вопросам: характеристики образцов для проверки квалификации и требования к обработке, как записывать результаты, куда и как направлять результаты, а также информацию о дате закрытия раунда ПК. Следует также предоставить соответствующие примечания и инструкции о возбудителях инфекции, на которые проводится скрининг образцов для проверки квалификации, другие предупреждения об опасности, требования к хранению, метод восстановления, рекомендуемый метод утилизации и т.д.
- **Бланк протокола**. Участники должны быть обеспечены бланками для записи результатов. Бланки должны быть как можно проще, чтобы свести к минимуму ошибки при вводе и чтении данных и упростить запись данных. Контрольные данные, такие как идентификационный номер участника, номер раунда ПК, номер(а) образца(ов) для проверки квалификации, метод тестирования и т.д., могут быть напечатаны предварительно, если есть соответствующее оборудование, или внесены самим участником. Предварительно напечатанная информация снизит количество ошибок и пропусков при вводе данных. Уникальный идентификатор участника должен быть указан на всех бланках протокола; это конфиденциальная информация для участника и центра ВОК, которая не должна разглашаться какой-либо третьей стороне. Разделы для записи результатов должны быть четко различимы. Бланк протокола может также включать список кодов (например, для методов и/или реагентов); участники должны вносить в бланк протокола соответствующий код для метода и/или реагента, а также результаты измерения. Следует оставить место для отметок о проблемах или других комментариев. Также в бланке протокола должны быть указаны способы отправки результатов в организационный центр (например, почтой, факсом, электронной почтой, через сайт).
- **Журнал возврата**. Организационный центр ВОК должен регистрировать дату получения каждого отчета и, если необходимо, метод возврата, например по электронной почте, сообщением на мобильный телефон, почтовым сообщением, факсом.

- **Протокол раунда ПК.** Для ретроспективного контроля в центре должна быть стандартная бумажная или электронная форма протокола, которую заполняют при каждой отправке. Все возникающие проблемы должны быть отмечены в протоколе раунда ПК, в котором сотрудники, заполняющие каждый пункт, должны поставить свою подпись и дату.

## **5.6 Ввод и оценка данных**

Чтобы обеспечить оперативное получение участниками своих отчетов, организатор ВОК должен установить и оценить методологию ввода и анализа данных. Данные можно вводить в электронном виде, пользуясь базовым программным обеспечением или программой, разработанной для данного типа анализа, следующими способами:

- вручную; два человека независимо вводят данные, принимая решения по расхождениям;
- путем сканирования, что может быть полезно для форм протокола с отмечаемыми пунктами, поскольку рукописные цифры не всегда разборчивы;
- в электронном виде, путем передачи данных, введенных участником в режиме онлайн.

Если данные обрабатываются способом, предполагающим преобразование из одной формы в другую или переноса из протоколов в базу данных, должна быть предусмотрена процедура минимизации ошибок в процессе преобразования.

Способы оценки данных раунда ПК подробнее рассматриваются в разделе 9.

## **5.7 Отчеты о раунде проверки квалификации**

Формат отчетов о раунде ПК будет зависеть от метода анализа и вычислительных средств, имеющихся в организационном центре ВОК. Должен быть четко обозначен раунд ПК, к которому относится отчет; в отчете должны быть указаны результаты для каждого исследуемого анализируемого вещества, а также отклонения результатов лабораторных исследований от общего согласованного значения и соответствующего согласованного среднего для метода (инструмента). В идеале в индивидуальных отчетах для каждого участника должны быть показаны результаты его работы относительно всех остальных участников (без указания какой-либо другой лабораторной информации), а также оценка этих результатов. В многостраничных отчетах каждая страница должна быть обозначена как относящаяся к отчету. В рамках небольших программ с ограниченными ресурсами можно отправлять одинаковый итоговый отчет всем участникам с отдельными примечаниями для участников, показавших неудовлетворительные результаты. При наличии лабораторий, плохо справившихся с заданием, в отчете рекомендуют провести расследование и предпринять соответствующие корректирующие действия или обратиться за рекомендациями. Если необходимо, должны быть представлены долгосрочные результаты для каждого анализируемого вещества. Отчеты, включая результаты оценки, следует отправлять по почте, факсу, электронной почте или через специальный сайт, к которому участник имеет доступ, защищенный паролем. Должна

быть обеспечена конфиденциальность информации. Рекомендуется проверять качество передачи при отправке информации по факсу.

### **5.8 Учетные записи**

Очень важно иметь хорошо организованную систему учета, в том числе для записей раундов ПК, анализа данных и результатов работы участников. Время от времени нужно будет выбирать информацию для включения в отчеты, например ежегодный отчет для участников, отчеты для экспертных и руководящих комитетов, контролирующей работу и т.д. Кроме того, следует вести тщательный учет данных по характеристике и анализу материалов ВОК. Это поможет в случае существенных расхождений между участвующими лабораториями и диагностическими учреждениями и организационным центром.

### **5.9 Архивы**

Вся информация о раундах ПК, участниках и все документы, касающиеся качества, должны храниться либо в печатном виде, либо в электронной форме согласно национальным правилам. Участники ВОК должны также сохранять свои результаты ВОК.

### **5.10 Документы для внешнего использования**

Каждый участник должен иметь доступ к инструкциям и информации об услугах, предоставляемых организатором ВОК. Эта информация должна быть исчерпывающей и на местном языке.

### **5.11 Научные материалы**

Организационный центр должен подготовить и распространить информационные материалы по ключевым проблемам, выявленным в раундах ПК. Эти материалы могут включать в себя резюме по текущему пониманию и актуальности результатов для клинической практики. Если информация взята из авторских текстов, центр должен принимать во внимание ссылки и авторские права.

## **6 Оценка затрат**

### **6.1 Финансовые ресурсы**

Организация программы ВОК требует конкретных инвестиционных и финансовых обязательств для обеспечения устойчивого обслуживания. Ресурсы могут быть из следующих источников:

- бюджет, выделенный государственными органами;
- сотрудничество с другими организаторами ВОК;
- денежные сборы с участников;
- частные поставщики;
- образовательные центры;
- долгосрочные благотворительные организации, включая трасты;
- поддержка партнеров по развитию в качестве краткосрочной меры.



При поддержке со стороны частных поставщиков реагентов или инструментов должно быть подписано письменное соглашение для обеспечения независимого проведения программы ВОК без каких-либо обязательств организационного центра по отношению к поставщику.

## **6.2 Операционные затраты**

Помимо прочих следует включать в расчет следующие затраты:

- Аренда помещений.
- Общие расходы (водоснабжение, связь, электричество, страховка).
- Оплата труда персонала или требуемых трудозатрат.
- Инфраструктура и обслуживание информационных технологий.
- Затраты на обслуживание и ремонт лабораторного оборудования.
- Образцы для проверки квалификации, которые могут быть куплены либо приготовлены на местах:
  - затраты на образцы для проверки квалификации (сыворотка, плазма, моча, цельная кровь и т.д.);
  - вложение средств в местное производство;
  - анализ образцов для проверки квалификации (диагностические наборы, реагенты, калибраторы, расходные материалы и т.д.);
  - оценка стабильности и однородности образцов для проверки квалификации.
- Упаковка:
  - упаковка образцов для проверки квалификации;
  - конверты и этикетки для отправки почтой.
- Ведение раундов ПК:
  - регистрация участников;
  - выставление счетов участникам (если применимо).
- Распечатка бланков, отчетов и каталогов.
- Почтовая отправка и/или расходы на курьера
  - образцов для проверки квалификации
  - отчетов.
- Анализ раундов ПК:
  - возмещение расходов экспертам (при необходимости);
  - затраты на использование информатики (при необходимости);
  - расходы на организацию совещаний экспертов и семинаров для участников (один или два раза в год).
- Обучение/корректирующие действия для участников.
- Прочие расходы:
  - расходы на разработку программы;
  - финансовое управление программой;
  - система управления качеством программы;
  - обучение и развитие персонала.

### **6.3 Плата за участие**

Каждая программа ВОК должна быть финансово обеспечена, чтобы иметь возможность функционировать в отведенные сроки и получать дополнительные средства для поддержки инновационного развития. Единственным источником дохода может быть плата, взимаемая с участников. При определении размера этой платы следует учитывать количество участников и количество запланированных раундов ПК: затраты на реализацию могут варьировать для каждого раунда ПК, поскольку количество участников и количество раундов ПК каждый год может быть разным, кроме того, бывают непредвиденные проблемы. Таким образом, очень важно, чтобы при составлении бюджета были учтены риски, а также затраты на контроль качества, исследования и разработки и обслуживание оборудования.

## **7 Образцы для проверки квалификации**

Материалы, предназначенные для ВОК, должны быть максимально схожи с образцами пациентов. Исходные материалы могут быть животного или человеческого происхождения, микробные или искусственные. Они могут включать свежие или стабилизированные препараты крови; высушенные, жидкие или лиофилизированные образцы сыворотки; свежие или фиксированные, неокрашенные или окрашенные мазки и пленки или герметичные влажные препараты. Материал для целей ВОК может быть получен из крови различных животных. Сыворотка животного происхождения широко используется в клинической химии и в специальных гематологических исследованиях. Материалы не должны оказывать матричных эффектов на используемые аналитические методы, либо эти эффекты должны быть незначительными. Совместимость нового оборудования с материалами ВОК должна быть изучена обеими сторонами.

### **7.1 Требования к образцам для проверки квалификации**

Образцы в рамках программы:

- должны быть аналогичны образцам пациентов, насколько это возможно;
- однородны, по данным анализа на гомогенность;
- стабильны хотя бы на время проведения раунда ПК (включая время на транспортировку образцов для проверки квалификации);
- безопасны с учетом всех соответствующих национальных норм, положений и законов по безопасности;
- не содержать возбудителей инфекций (например, гепатитов В и С, ВИЧ 1 и ВИЧ 2 в случае препаратов человеческой крови), если это специально не требуется для раунда ПК;
- если применимо, готовы к использованию, по возможности с прокалываемой пробкой, особенно если предназначены для автоматического анализатора, чтобы свести к минимуму ошибки на преаналитическом этапе и избежать вскрытия флаконов;
- стерильны, за исключением конкретных случаев, таких как микробиологические раунды ПК; стерильность должна быть подтверждена проверкой случайно

выбранных флаконов после выдачи – количество проверенных флаконов будет зависеть от размера произведенной партии и условий ее производства;

- иметь допустимые характеристики матрицы, гомогенности и стабильности.

Более подробно эти требования описаны в разделе 9 данного руководства.

## **7.2 Забор и анализ образцов**

Удобно использовать кровь или ее компоненты, взятые в банке крови, где уже проводилось тестирование на ВИЧ, гепатит и другие инфекции, передающиеся через кровь. Однако в некоторых случаях правила служб переливания крови могут предусматривать согласие донора на использование крови в неклинических целях. Если кровь из банка крови недоступна, при получении других образцов следует соблюдать национальные нормативы. В некоторых странах образцы пациентов можно использовать в целях обеспечения качества только в случае их полного обезличивания надлежащим образом.

Кровь для переливания забирают с применением антикоагулянта цитрат-фосфат-декстрозы, например цитрат-фосфат-декстроза-аденина (CPDA), и для целей ВОК она должна быть как можно более свежей. Если требуются объемы более одной дозы, можно объединять дозы той же группы крови ABO. Цельная кровь должна храниться при 2°–8°C.

Для получения сыворотки кровь можно забрать в стерильные контейнеры без антикоагулянта, позволяющие сгустку и сыворотке разделяться в асептических условиях. В некоторых случаях может не быть достаточного объема сыворотки для конкретного анализа (например, для серологического анализа на сифилис). В качестве альтернативы сыворотку можно получить из образцов плазмы путем дефибрирования. Для образования фибрина можно активировать факторы свертывания в плазме, добавив хлорид кальция и тромбин (20).

Если объединяют образцы крови от разных доноров, каждая индивидуальная порция крови должна показать отрицательный результат на гепатит В и С и на ВИЧ 1 и 2, если это применимо, и тестировать их следует перед объединением. Меньшие аликвоты сыворотки не более чем от 10 непроверенных доноров можно объединить и затем провести тестирование. Такой объединенный материал, вероятно, потребует стерилизовать путем микрофльтрации. Если по каким-то причинам материал нельзя проверить, на нем должна быть этикетка с предостережением о том, тестирование на потенциальные патогены не проводилось. Это также следует указать в инструкциях для участников. Сыворотка должна храниться при –30°C или –40°C (или в особых случаях при –70°C); следует избегать повторного замораживания и оттаивания сыворотки. Всякий раз, когда используется объединенный материал, следует вести записи для прослеживаемости каждого компонента пула.

Материал животного происхождения в идеале должен быть получен из закрытого стада, сертифицированного на отсутствие болезней, передаваемых человеку и домашним

животным. Следует принимать во внимание национальные нормативы по обращению с материалами животного происхождения. Аналогичным образом, международные нормы должны соблюдаться при импорте или экспорте образцов для проверки квалификации. Биохимические материалы для ВОК также следует готовить путем добавления образцов со специфическими анализируемыми веществами. Точно так же микробиологические материалы для ВОК могут содержать патогены, комменсальные бактерии или грибы. В разных странах правила приобретения сырья для ВОК могут различаться, поэтому следует ознакомиться с соответствующими национальными руководствами. В таблице 2 обобщены преимущества и недостатки использования материалов ВОК из разных источников.

**Таблица 2 Сравнение материалов для ВОК из доступных источников**

<b>Источник</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
<b>Человек</b>	Аналогичны образцам пациентов	Несут риск инфекции Иногда сложно получить достаточные объемы Могут быть более мутными Более строгие этические ограничения
<b>Животные</b>	Незначительный риск инфекции Доступны достаточные объемы	Использование ограничено в связи с возможными неприемлемыми отличиями от человеческого материала Могут быть ограничения религиозного и культурного характера
<b>Искусственные</b>	Просты в приготовлении Отсутствуют известные риски	Наименее схожи с образцами пациентов Более вероятен матричный эффект
<b>Микробные</b>	Возможность выбора конкретного патогена или контаминанта	Необходимость приготовления образцов, важных в клиническом отношении Повышенный риск инфекции

### **7.3 Подготовка образцов для проверки квалификации**

Подготовка образцов для проверки квалификации должно осуществляться в специально отведенном месте лаборатории, отдельно от обычной обработки образцов, с использованием асептических методов и стерильной стеклянной посуды для сведения к минимуму риска контаминации. Для снижения контаминации в некоторые образцы добавляют антибиотики и противогрибковые средства или консерванты (азид натрия). Образцы для проверки квалификации должны быть стабильными на протяжении всего периода времени с момента забора образца до даты закрытия раунда ПК.

Объем выдачи образцов для проверки квалификации зависит от количества анализов и объема, необходимого для измерения каждого отдельного вещества в обычных условиях. Необходимо учитывать соотношение объема крови и размера флакона. Содержимое почти полных флаконов невозможно смешать должным образом, а слишком маленький объем может высохнуть на стенках флакона или быстрее испортиться. Необходимых добавок в образцах для проверки квалификации должно быть как можно меньше.

Химическое название добавки и ее концентрация должны быть указаны в инструкциях для участников или в сопроводительной информации по безопасности. Добавки должны соответствовать аналитическим потребностям.

Тестирование микробиологических образцов для проверки квалификации следует выполнить за семь дней до даты отправки; они должны быть сертифицированы на отсутствие посторонних или незапланированных бактериальных или грибковых примесей. Если подтверждена бактериальная или грибковая контаминация одного образца, следует незамедлительно выполнить тестирование второго образца и, если результат положительный, прекратить приготовление образцов. Если какой-либо участник сообщает о бактериальном или грибковом загрязнении в середине раунда ПК, необходимо немедленно повторно проверить образец из сохраненного запаса и, в случае подтверждения, раунд ПК должен быть отменен. Участник должен вернуть подозрительный образец в организационный центр ВОК для перекрестной проверки, поскольку контаминация могла произойти в лаборатории участников.

Флаконы для хранения квалификационных образцов должны быть прочными, герметичными и таких размеров, чтобы их можно было поместить в штатив. Они должны быть изготовлены из материала, который не выщелачивает ионы (например, натрия, калия, магния, железа) и не взаимодействует каким-либо иным образом, обычно из пластика или стекла, с плотно закрывающейся пробкой, которую можно удалить без применения инструментов. Каждый образец для проверки квалификации должен иметь этикетку с идентификационными данными, включая срок годности, если применимо. Кроме того, в сопроводительный документ должна быть включена следующая информация:

- тип образцов для проверки квалификации (например, сыворотка, стабилизированная цельная кровь);
- указание, что образцы предназначены только для целей проверки квалификации;
- инструкции по надлежащему хранению (например, температура: 2°–8°C);
- точные и понятные инструкции по восстановлению (если требуется).

Эта информация может быть включена в инструкцию по проведению раунда ПК или в сопроводительный паспорт безопасности.

Производители, поставляющие образцы для проверки квалификации в координационный центр ВОК, также должны предоставить подробную информацию об источнике материала, добавках, стабилизаторах и документацию о результатах тестирования на возбудителей инфекций в соответствии с соглашением о конфиденциальности, заключенным между двумя партнерами. Образцы для проверки квалификации, приготовленные на месте координирующим центром ВОК, в идеале должны проверяться референтной или экспертной лабораторией на предмет соответствия конечного продукта запланированному, единообразия и соблюдения стандартных процедур подготовки. Верификацию можно выполнить на начальной стадии местной программы и далее, по возможности, повторять каждые 2-3 года или чаще, если это необходимо.

### **7.3.1 Стабильность при транспортировке**

Образцы для проверки квалификации, даже правильно упакованные, могут быть повреждены в результате экстремальных температур, как высоких, так и низких, продолжительной транспортировки или неосторожного обращения. Хотя проконтролировать все изменения не представляется возможным, провайдер ВОК, отправляющий участникам образцы для проверки квалификации, на стадии планирования программы ВОК должен проверить и продемонстрировать стабильность образцов во время транспортировки согласно принятому руководству (12) (подробнее см. раздел 9). В этот период небольшое число участвующих лабораторий, предпочтительно наиболее удаленных, должны получить две или более панели с просьбой вернуть одну не вскрытую панель в организационный центр при определенных условиях транспортировки в зависимости от типа образца. Затем организационный центр снова проверит панель, чтобы удостовериться в стабильности образцов при транспортировке в жестких условиях вдвое дольше обычного. Если обнаружится порча образцов во время транспортировки, можно рассмотреть другие способы распространения или другой тип материала для раунда ПК. Организационный центр должен всегда отправлять себе набор образцов для тестирования в день закрытия раунда и анализировать эти результаты вместе с результатами участников.

## **8 Общие соображения о подготовке конкретных образцов для проверки квалификации**

Подготовка образцов для проверки квалификации на местах – важный процесс, основанный на оценке рисков, который следует выполнять только после подробного обсуждения с учетом требуемой эффективности и предполагаемой сложности. В этом разделе будут рассмотрены только общие принципы; читателю рекомендуется обратиться к конкретному руководству.

### **8.1 Гематология**

Анализ цельной крови с помощью автоматических цитометров для целей ВОК представляет трудности из-за того, что свежая антикоагулированная кровь быстро приходит в негодность в условиях *in vitro*. Кровь, собранная с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), обычно используемым в образцах пациентов, начинает портиться через шесть часов после венепункции. Тем не менее, кровь, забранная с антикоагулянтами кислой цитрат-декстрозой (ACD) или цитрат-фосфат-декстрозой (CPD), позволяет определять параметры красной крови приблизительно три недели (21) и может быть дополнительно стабилизирована добавлением фиксаторов (22). Кровь с ACD или CPD для подсчета лейкоцитов и тромбоцитов следует забирать без лейкоредукции; она становится непригодной к использованию без стабилизации, если отправка и анализ выполнены позднее 24–48 часов после забора. Коммерческий полностью стабилизированный материал для общего анализа крови, аналогичный используемому для внутреннего контроля качества, имеет довольно долгий срок хранения, однако его покупка и импорт

требуют значительных расходов и он, как правило, специфичен для единственного типа прибора.

Можно приготовить гемолизат с добавлением фиксированных тромбоцитов и птичьих эритроцитов ("псевдолейкоциты"), чтобы получить материал для ПК для определения гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов, хотя использование такого материала для автоматического цитометра ограничено. Гемолизат, для которого значение концентрации гемоглобина назначается центральной лабораторией, можно использовать для калибровки и контроля приборов для измерения гемоглобина в лабораториях на местах.

Образцы донорской крови обычно имеют нормальные гематологические показатели в диапазоне стандартных значений здорового человека. Во время приготовления образца можно изменять значения концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита путем добавления или удаления плазмы. Если из совместимой крови по группе АВ0 получают два пула материала для раунда ПК, плазму можно удалить из одного и добавить во второй пул для повышения и снижения значений соответственно. Изменить количество лейкоцитов и тромбоцитов сложнее, но этого можно добиться путем смешивания обычной цельной крови с совместимой по группе АВ0 кровью, обедненной лейкоцитами. Или же кровь, не подвергнутую лейкоредукции, можно осторожно центрифугировать для получения лейкоцитарной пленки, которую используют для повышения количества лейкоцитов и тромбоцитов в одном образце с одновременным уменьшением их количества в другом.

Стабилизированные образцы цельной крови обычно не годятся для автоматического подсчета лейкоцитов, поскольку способ стабилизации может влиять на взаимодействие белых кровяных клеток с реагентами анализатора. Следовательно, материал для ВОК автоматического дифференцированного подсчета лейкоцитов должен быть либо из свежей крови с ACD либо CPD, которую отправляют и анализируют в течение 24–48 часов после забора, либо из коммерческого материала. Стабилизированная цельная кровь пригодна для автоматического подсчета ретикулоцитов на большинстве цитометров, но только в диапазоне нормальных значений. Существуют коммерческие образцы для проверки квалификации с повышенным количеством ретикулоцитов; коммерческий материал может потребоваться и для определенных моделей анализаторов, способные обрабатывать стабилизированный материал, подготовленный в рамках программы ВОК. В качестве альтернативы можно использовать свежую кровь (как при автоматическом подсчете лейкоцитарной формулы, описанном выше).

Относительно просто готовить окрашенные или неокрашенные мазки периферической крови, если организаторы программы ВОК имеют доступ к широкому диапазону образцов пациентов и руководствуются этическими соображениями. В рамках программы ВОК следует постараться собрать "библиотеку" патологических состояний, из которой можно выбирать материал для распространения. Патологические состояния, для которых готовят мазки крови, должны соответствовать встречающимся в обычной медицинской практике

в регионе, включая кровепаразитов, случайные нормальные мазки и несколько сложных для участника случаев. Неокрашенные предметные стекла используют для оценки способности лаборатории должным образом выполнять окрашивание; в этом случае стекла возвращают в программу ВОК для оценки качества окрашивания. Окрашенные стекла используют для оценки навыков морфологического анализа и ручного подсчета лейкоцитарной формулы. Также можно предлагать стекла с суправитально окрашенными мазками крови для ручного подсчета ретикулоцитов, хотя качество их окраски может ухудшиться при длительном воздействии высокой температуры и влажности.

Лиофилизированная плазма поставляется в качестве образца ВОК для тестирования свертываемости. Организаторы программы ВОК должны определиться с диапазоном предлагаемых анализов и уровнями участия, если таковые будут (например, первый уровень для основных проб на коагуляцию и второй уровень для углубленных исследований). Гепаринизированная контрольная плазма ВОК поставляется для имитации образцов пациентов, получающих гепариновую терапию. Вместо восстановления водой лиофилизированной гепаринизированной плазмы можно отправить вместе с флаконом лиофилизированной нормальной плазмы флакон с раствором гепарина для восстановления. В этом случае из нормальных образцов плазмы могут быть получены различные значения международного нормализованного отношения (МНО).

При рассылке свежего материала все компоненты крови перед использованием следует проверить на наличие возбудителей инфекции, передающихся через кровь, либо забирать кровь у лиц с отрицательными результатами тестов на эти инфекции при сдаче крови. Все гематологические материалы, подготовленные в рамках программы ВОК, следует проверять на гомогенность, стабильность и стерильность, как описано в разделе 9.

## **8.2 Бактериология**

Выбор образцов для проверки квалификации в области бактериологии зависит от таких факторов, как распространенность заболеваний, тесты в повседневной практике, а также стоимость и простота отправки образцов. Различные типы материалов для ВОК должны быть подготовлены для разных уровней системы здравоохранения по возможности с меньшей детализацией отчетов на каждом уровне. В лабораториях на периферии раунды ПК могут включать кислотоустойчивые бактерии и экссудат, содержащий грамположительные/грамотрицательные кокки/бактерии и т.д. Для лабораторий, расположенных в центральных районах, большинство раундов ПК ограничиваются выделением, идентификацией и определением чувствительности бактерий. Бактериологические материалы для ВОК могут включать клинические образцы с конкретными патогенами, чистые культуры или смесь нескольких клинически значимых микроорганизмов. При выборе культур для раунда ПК обычно учитывают следующее:

- бактерии, имеющие значение для общественного здравоохранения или инфекционного контроля;
- недавно обнаруженные или недавно переименованные бактерии;



- известные патогены с особым профилем чувствительности к противомикробным препаратам;
- отправка образцов нормальной микрофлоры без патогенов для проверки лабораторных методов и возможных проблем с контаминацией;
- в некоторых раундах ПК отправка сложного образца с бактериями, имеющими нетипичные свойства, может иметь образовательное значение.

Материалы для ВОК, призванные обеспечить клинические бактериологические лаборатории базовыми или сложными задачами, могут быть подготовлены на местах, что сокращает затраты и трудности при международной перевозке образцов, обозначаемых как "опасные грузы". Материалы ВОК, предназначенные для оценки способности лаборатории получить их, культивировать, анализировать, а затем надлежащим образом интерпретировать результаты, могут быть получены с помощью основных инструментов и простых материалов. Провайдеры ВОК могут создавать искусственные мазки с раневой поверхности, из горла, образцы мокроты, кишечные (фекальные) образцы или образцы культуры клеток крови. Чтобы имитировать эти образцы, можно, например, отправить чистую культуру с патогеном или без него, либо более сложный образец с так называемой "нормальной микрофлорой", типичной для этого места. К примеру, имитация мазка из горла может содержать комбинацию зеленеющих стрептококков в качестве основной нормальной микрофлоры со *Streptococcus pyogenes* (стрептококками группы А). Таким способом можно оценить способность лаборатории определять бета-гемолитические стрептококки среди зеленеющих стрептококков. Стрептококки группы А можно заменить другими патогенами, в том числе стрептококками группы С или G. Можно добавить и непатогенные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* или *Haemophilus parainfluenzae*.

В качестве альтернативы, искусственный образец "карбункул" может содержать чистую культуру *Staphylococcus aureus* или комбинацию *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, чтобы представлять нормальную микрофлору кожи, которую можно видеть, если участок раны не был очищен до забора образца. Другие возбудители кожных инфекций, которые могут заменить *Staphylococcus aureus*, включают *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А) для имитации флегмоны или рожистого воспаления, либо *Pseudomonas aerogenes* для имитации злокачественного наружного отита. Образец можно усложнить, добавив метициллин-резистентный золотистый стафилококк (МРЗС). Искусственные образцы мокроты можно сделать на основе субстрата яичного белка или среды Мюллера-Хинтона. Возбудители пневмонии могут включать *Klebsiella pneumoniae* или вид *Serratia*, или *Pseudomonas aeruginosa*. Менее устойчивые бактерии, вызывающие пневмонию, в частности *Streptococcus pneumoniae*, могут нуждаться в добавках специальных веществ для поддержания роста, как описано ниже.

Необходимо предупредить о том, что попытка имитировать мазок из уретры может означать работу с нестойкими бактериями, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, что требует значительного объема исследований и разработок. Этого лучше избегать до тех пор, пока провайдер не разработает надежных методов исследований и разработок. В качестве

альтернативы культуре можно создать искусственный препарат для окрашивания по Граму, который содержит либо *N. gonorrhoeae*, либо более активную, но менее опасную (с точки зрения риска для работников), морфологически сходную с ней бактерию, например *Moraxella catarrhalis*. Основой искусственных кишечных образцов может быть субстрат из вареной коричневой чечевицы на фоне высокой концентрации *Escherichia coli* в комбинации с *Enterococcus faecalis*. В образец можно добавить кишечные патогены в сниженных концентрациях. Примеры кишечных патогенов – *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, вид *Shigella*, энтеротоксигенная *Escherichia coli* или вид *Yersinia*, или любой другой возбудитель кишечной инфекции, соответствующий данному географическому региону. Искусственные образцы крови для анализа, помещенные в лабораторные бутылки с кровяной культурой, могут содержать один бактериальный патоген, прикрепленный к латексной микросфере, с 5 мл цитратной цельной крови крупного рогатого скота. Можно создать и другие образцы, например искусственной мочи или спинномозговой жидкости, однако для этого нужны дополнительные стабилизаторы бактерий, такие как формиат натрия и/или сорбат натрия. Для создания концентрированного стабильного образца мочи требуются дополнительные усилия, поэтому такие образцы следует отложить до тех пор, пока не будут решены проблемы исследований и разработок. Концентрация бактерий в образцах ВОК должна быть достаточно стабильной.

Темп роста некоторых активных бактерий, в частности энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, следует замедлить с помощью органических кислот, как описано выше. С другой стороны, некоторые бактерии менее стойкие и нуждаются в веществах для поддержания жизнеспособности, не обязательно способствующих росту. Вещества, способные обеспечить стабильность, включают бычью сыворотку, яичный альбумин или обезжиренное сухое молоко. Выбор концентрации этих продуктов зависит от требуемой концентрации, температуры хранения и необходимого периода жизнеспособности, поэтому могут потребоваться исследования и разработки. Другие материалы ВОК включают искусственные микроскопические препараты, которые напоминают типичные клинические образцы, подходящие для окрашивания по Граму. Для большей реалистичности целесообразно включать в них не только бактерии, но и дополнительные субстраты, например сыворотку, эпителиальные клетки или нейтрофилы. Для этих целей нужна научно-исследовательская лаборатория с соответствующими возможностями. Программы ВОК рекомендуется начинать с создания несложных образцов. По мере развития программы в области исследований и разработок и по мере того, как принимающие лаборатории осваивают процесс ПК, образцы можно усложнять путем включения менее стойких или менее распространенных бактерий, с более сложными результатами тестирования чувствительности и/или более сложной интерпретацией результатов.

### 8.3 Паразитология

Идентификация паразитов в тканях или экскрементах в основном происходит одинаково в лабораториях любых уровней; она включает исследование окрашенных мазков крови для малярийных паразитов, трипаносом и микрофилярий, а также выявление цист и яиц

паразитов в фекалиях и моче. Также существуют тесты для идентификации паразитарных антигенов, таких как *Cryptosporidium parvum* и *Giardia lamblia*, в образцах стула. В настоящее время в продаже имеются тесты для определения специфических антител к паразитарным инфекциям в сыворотке крови, таких как *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma spp.* и *Entamoeba spp.*, хотя большая часть серологических исследований на паразитов (кроме *Toxoplasma*) проводится в референтных лабораториях. В настоящее время существуют программы ВОК для ряда исследований на антитела к паразитам. Сейчас повсеместно проводятся исследования на антигены малярийных паразитов с помощью диагностических экспресс-тестов (ДЭТ); разрабатывается стабилизированный материал антигена для проверки квалификации по диагностическим экспресс-тестам на малярию.

Выбор паразитов для материалов ВОК может быть основан на эпидемиологии заболевания в определенном регионе. К ним относятся:

Паразиты, обитающие в крови:

- Малярия: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*
- Микрофилярии: *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Brugia malayi*, *Mansonella spp.*
- Человеческая африканская трипаносома (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma brucei gambiense*)
- Южноамериканская трипаносома (*Trypanosoma cruzi*)
- Возвратный тиф: *Borrelia spp.*
- Пироплазмоз: *Babesia spp.*

Яйца кишечных гельминтов в стуле:

- *Ascaris lumbricoides*
- Нематоды
- *Trichuris trichiura*
- *Taenia spp.*
- *Strongyloides stercoralis*
- *Diphyllobothrium latum*
- *Hymenolepis nana*.

Яйца трематод в стуле:

- *Schistosoma mansoni*
- *Chlonorchis sinensis*
- *Opisthorchis spp.*
- *Paragonimus spp.*
- *Fasciolopsis spp.*

Яйца трематод в моче:

- *Schistosoma haematobium*.

Цисты/ооцисты простейших в стуле:

- *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*
- *Entamoeba coli*
- *Giardia lamblia*
- *Balantidium coli*
- *Isospora belli*
- *Cryptosporidium parvum*
- *Endolimax nana*.

Паразитарный антигенный материал для определения специфических антител (IgG, IgM) в крови/сыворотке:

- *Schistosoma* spp.
- *Entamoeba histolytica*
- *Echinococcus granulosus*
- *Toxoplasma gondii*
- *Toxocara canis*
- *Strongyloides stercoralis*.

Для подготовки материалов ВОК для идентификации паразитов в основном используют образцы пациентов, которым отдается предпочтение перед материалом от экспериментальных животных. Паразиты, полученные от лабораторных животных, могут не полностью совпадать с материалами человеческих инфекций, но достаточно похожи и потому полезны. Однако паразитов, выращенных *in vitro*, использовать нельзя; например, микроорганизмы *Leishmania* образуют *in vitro* лептонадные формы, а в тканях человека – лейшманиальные формы. Антигены для серологического исследования на паразитов в основном получают от животных. Важно отметить, что паразитов на некоторых стадиях развития не удастся сохранить, например трофозоиты простейших в стуле, для которых в образцах для ВОК можно сохранить только цисты или ооцисты.

При подготовке материалов ВОК для паразитов и паразитарных инфекций используют три основных процедуры:

- подготовка тонких мазков крови (окрашенных или фиксированных, неокрашенных);
- подготовка фиксированных препаратов кала (или мочи);
- подготовка антигенного материала для серологического анализа на паразитов (в референс-лабораториях).

Тонкие мазки готовят из крови пациентов, однако перед хранением и отправкой обязательно окрашивают или фиксируют, поскольку в неокрашенных или незафиксированных мазках нарушается морфология паразитов. Неокрашенные фиксированные тонкие мазки крови также используют для контроля качества окрашивания и буферных растворов, а также процедур окрашивания, применяемых участниками.

Образцы фекалий и мочи, взятые у пациентов, можно объединить, эмульгировать в 10%-м формалине на физиологическом растворе и, если необходимо, разбавить перед тем, как разлить по флаконам. В запечатанных флаконах образцы стабильны в течение нескольких месяцев. Очень важно тщательно готовить образцы, так как небольшое количество паразитов может быть неравномерно распределено между образцами. В программу ВОК следует периодически включать негативные образцы.

К материалу для ВОК следует приложить информацию об истории болезни и физикальном обследовании пациента, его возрасте, месте жительства, поездках и т.д., которая поможет интерпретировать результаты. Эту информацию можно смоделировать, чтобы подчеркнуть те или иные проявления инфекции, и она не обязательно должна отражать особенности пациента, у которого был взят материал. Моделирование информации всегда требуется для материалов животного происхождения.

Отчетность по паразитологическим образцам – это, в основном, качественные результаты, то есть наличие или отсутствие паразита, а также идентификация видов. Некоторые результаты могут быть полуколичественными, например плотность малярийных паразитов в тонких мазках крови и толстой капле. В настоящее время серологический анализ образцов на наличие паразитов дает качественные результаты: положительные либо отрицательные для конкретного антитела.

#### 8.4 Клиническая биохимия

Подготовку соответствующего материала ВОК для исследований клинической биохимии часто считают простой и понятной. При этом необходимо выбрать, в первую очередь, вид образца, основной материал и добавки. Лиофилизированные материалы обеспечивают наибольшую стабильность при хранении и устойчивость к транспортировке при повышенных температурах, но для стран с низким и средним уровнем дохода импортные коммерческие материалы, скорее всего, будут слишком дороги. Недостаточная стабильность жидких (замороженных) образцов обычно ограничивает их применение. Замена 20%–25% объема сыворотки этиленгликолем позволяет стабилизировать даже нестойкие анализируемые вещества, такие как глюкоза или ферменты, на 9 дней при 32°C или 12 месяцев при –20°C. Соображения по образцам сыворотки обобщены в таблице 3 ниже; образцы мочи обычно представляют собой жидкость с консервантом.

**Таблица 3** Типы образцов сыворотки для ВОК и их свойства

Свойства сыворотки	Лиофилизированная	Жидкая	
		Замороженная*	Этиленгликоль
Удобство применения	Ограниченное	Хорошее	Прекрасное
Подготовка	Разведение	Оттаивание, перемешивание	Перемешивание
Стабильность	Отличная	Ограниченная	Хорошая
Изменчивость от флакона к флакону	Связана с распределением	Отличная (при перемешивании)	Отличная (при перемешивании)

<b>Физические свойства</b>	Более мутная	Не изменяется	Высокая вязкость
<b>Прозрачность</b>	Немного меняется	Хорошая	Хорошая
<b>Стоимость</b>	Высокая	Низкая	Средняя

\* с консервантами или без них (например, антибиотики, противогрибковые средства, азиды)

Человеческая сыворотка подходит для всех анализируемых веществ и необходима для определения гормонов, белка и других иммунологических анализов. Стабилизация этиленгликолем повышает вязкость сыворотки, что нежелательно при использовании (полу-)автоматических анализаторов, так как несовместимо с ионоселективными электродами. При анализе активности ферментов основной материал менее важен, чем добавки. Следует выбирать изоферменты, по кинетическим свойствам сходные с присутствующими в системе кровообращения, в том числе животного происхождения. Источник образцов мочи почти не имеет значения, но человеческую мочу легче получить в больших объемах.

Концентрацию многих биохимических анализируемых веществ (электролитов, метаболитов, гормонов, ферментов, лекарственных средств) можно увеличить путем добавления чистых химических веществ или других препаратов. Если это сделать количественно, то можно оценить восстановление добавленного аналита; однако нельзя получить концентрации ниже, чем в основной сыворотке. Медленное замораживание сыворотки в узком контейнере с последующим медленным осторожным размораживанием приводит к ее расслоению, при этом на дне оказывается более концентрированная, а в верхней части – менее концентрированная сыворотка. Осторожное последовательное извлечение фракций позволяет получить ряд различных концентраций. При осторожном обращении их диапазон может составить от 50% до 150% от начальной концентрации, а удаление верхних 20%–25% позволяет заменить этот же объем этиленгликолем. Так можно получить образцы с более высокими или низкими концентрациями сывороточных белков, что верно и для других анализируемых веществ. Особенно удобно таким образом снижать концентрацию, хотя можно обойтись и простым разбавлением; для поддержания общего содержания белка и физических свойств можно разбавлять образцы раствором альбумина.

Образцы от пациентов с определенными клиническими состояниями позволяют выполнять задания на интерпретацию, с учетом этических соображений. Такие образцы очень важны для некоторых анализируемых веществ, включая гликозилированный гемоглобин, и для многих иммунологических исследований и аллергологических проб.

## 8.5 Серология

Иммунологические/серологические программы ВОК дают косвенные доказательства присутствия возбудителя инфекции и предназначены как для количественных, так и для качественных исследований. Эти тесты нацелены на обнаружение антигена или антитела. В обследования можно включить серологические системы для определения ВИЧ (ДЭТ, иммуноферментный анализ (ИФА)), сифилиса (тест Научно-исследовательской лаборатории по изучению венерических заболеваний (VDRL)), тесты на определение

*Treponema pallidum* (ТР-ИФА, ТР-ДЭТ, ТРРА, РПГА), тест на антистрептолизин О (АСЛО), реакция латекс-агглютинации на *H influenza*, *N meningitidis* и *S pneumoniae* и, наконец, быстрое подтверждение/типирование микроорганизма, например *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus* и т.д.

Материалы ВОК для вирусологических исследований (например, на ВИЧ, гепатит В) могут быть инфекционными и, следовательно, требуют особо осторожного обращения. Некоторые панели ВОК (например, ВИЧ) можно рассылать для оценки способности лабораторий/пунктов тестирования обнаруживать варианты вируса в разных концентрациях. Эти панели следует хорошо изучить различными методами, прежде чем отправлять участникам. По соображениям безопасности панель положительных образцов ВИЧ должна быть инактивирована нагреванием (60 минут при 56°C) и затем профильтрована. Отрицательные образцы ВИЧ не следует инактивировать нагреванием, иначе возможны ложноположительные реакции. В настоящее время есть несколько побочных продуктов крови, которые можно использовать в качестве материалов ВОК для определения ВИЧ-инфекции. Это сыворотка или плазма, сухие мазки крови (СМК) и высушенные образцы в пробирках (DTS). В некоторых условиях необходимо включать в панели ВОК образцы ВИЧ-1 и, по возможности, ВИЧ-2 и ВИЧ-1/2. Образцы сыворотки или плазмы ВОК для раундов ПК по серологическому определению ВИЧ могут быть закуплены либо подготовлены на местах. Идеально подходят для этих целей ВИЧ-серопозитивные образцы из местных банков крови, которые обычно утилизируют. Их можно исследовать для подтверждения ВИЧ-статуса, разделить на аликвоты и сохранить для будущего использования.

### **8.5.1 Сыворотка или плазма**

В серологических исследованиях используют образцы сыворотки или плазмы. Идеальным источником больших объемов материала для серологических программ ВОК является плазма, непригодная для переливания. В этом есть дополнительное преимущество, поскольку такая плазма была проверена на инфекции, передающиеся при переливании крови, включая (как минимум) ВИЧ и гепатиты В и С. Если непригодную донорскую кровь предполагается использовать для определения других маркеров, требующих ВОК, организатор ВОК должен выполнить ее тестирование. Если донорской плазмы нет или по каким-то причинам ее нельзя использовать, образцы для серологических программ ВОК придется отбирать из клинических образцов, на что необходимо этическое одобрение. Хотя плазма – подходящий биологический материал для серологической ВОК, при ее использовании следует учитывать такие аспекты, как ограниченный объем или образование сгустка после охлаждения/замораживания. Можно определенными манипуляциями увеличить объем или повысить качество биологических материалов, однако материалы ВОК должны как можно больше соответствовать "обычным" образцам, а каждое вмешательство будет вызывать отклонения от обычного состояния. Манипуляции также могут сказаться на результатах различных методов анализа. Поэтому необходимо тщательно оценить эффекты каждой манипуляции до того, как применять ее при подготовке материала для ВОК.

**Инактивация нагреванием плазмы или сыворотки.** Образцы для проверки квалификации можно инактивировать с целью снижения риска контаминации/заражения работающих с ними лиц. Нагревания на водяной бане (или в инкубаторе) при температуре 56°C в течение 30 минут достаточно для инактивации многих патогенов крови, за исключением гепатита В или С. Однако с панелями ВОК все равно следует обращаться как с потенциально инфекционными, соблюдая все надлежащие меры предосторожности. ПРИМЕЧАНИЕ. За температурой водяной бани необходимо следить по термометру на протяжении всего процесса.

**Конверсия плазмы в сыворотку.** Плазму можно преобразовать в дефибринированную плазму (фактически в сыворотку) путем искусственного инициирования процесса свертывания крови путем добавления тромбина с последующим удалением образовавшегося сгустка. Сразу после удаления сгустка следует выполнить микрофильтрацию сыворотки, чтобы устранить бактериальное загрязнение.

**Фильтрация.** Биологические материалы можно фильтровать с использованием либо вакуумного оборудования, либо аппарата для фильтрации под давлением, с постепенным уменьшением размера пор (предфильтр 0,8 мкм и 0,45 мкм и финишный 0,22 мкм). Фильтрация удаляет любые микрочастицы от микро-сгустков до бактерий. Следует обратить внимание на то, что процессы конверсии плазмы в сыворотку и фильтрации громоздки, трудоемки и потенциально опасны; их следует проводить в боксе с использованием надлежащих средств индивидуальной защиты, включая халаты. Без конверсии плазмы в сыворотку можно получить вполне удовлетворительные материалы для ПК при центрифугировании плазмы для удаления взвешенных частиц и сгустков. Для сохранения стерильности без фильтрации с образцами для ПК следует работать в боксе биологической безопасности II класса, используя, насколько это возможно, асептические методы, стерильное оборудование и контейнеры.

**Объединение.** Для больших программ ВОК объединение образцов позволяет увеличить объем доступного материала (когда необходимый участникам объем больше обычного содержания в одной порции донорской крови). Объединение образцов представляет собой смешивание отдельных образцов для создания смешанного объединенного образца. Однако при объединении образцов может возникнуть эффект разведения, или разбавление отдельных составляющих каждого образца в пуле. Риск подобного эффекта можно уменьшить, отбирая образцы со схожими профилями антител и/или антигенов, установленными при тестировании, то есть объединять образцы только с аналогичными характеристиками или профилями результатов анализов. Объединение образцов дает преимущество за счет расширения объема материала при одновременном сохранении реактивности ключевых составляющих образцов пула. Иногда объединенные отрицательные образцы сыворотки или плазмы могут проявлять повышенную тенденцию к ложной реактивности. Поэтому объединенные материалы, как отрицательные, так и положительные, подлежат тщательному тестированию перед использованием в программе ВОК.



**Разведение.** Разведение биологического материала для увеличения объема возможно, если разбавлять материал только в степени, необходимой для создания дополнительного объема. Разведение с целью имитации профилей антител на ранних стадиях инфекции или "слабых" результатов создает конечный материал, профиль антител которого нехарактерен для неразведенных образцов. Кроме того, может снизиться способность некоторых тестов к определению разведенных антител и/или антигенов, которые обычно обнаруживаются в неразведенном виде. Организатор программы ВОК должен проверить разведенные материалы на предмет должных реакций, выполнив большое количество анализов, которые, вероятно, будут использованы в программе. Разведение отрицательной сывороткой/плазмой количественно определяемых маркеров (например, поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) или антигена ВИЧ-1 p24) возможно для получения серологических материалов ВОК, характеризующих раннюю стадию инфекции, для которых сложно найти достаточный объем естественного биологического материала. В случае HBsAg в растворителе должны отсутствовать антитела к поверхностному антигену гепатита В, так как они могут связываться с HBsAg и делать его недоступным для диагностической системы.

#### **8.5.2 Высушенные образцы в пробирке**

В развивающихся странах тестирование на ВИЧ с помощью диагностических экспресс-тестов (ДЭТ) обычно проводится вне традиционных лабораторных условий силами непрофессиональных работников за счет перераспределения обязанностей, что ведет к беспрецедентному увеличению числа пунктов тестирования. Для надлежащего контроля точности результатов тестирования на ВИЧ крайне важны усилия по обеспечению участия пунктов тестирования на ВИЧ в национальной программе ВОК. Однако программы ВОК с обычными образцами сыворотки или плазмы, описанными выше, в этих условиях бывают сложны и дороги; подобные образцы часто требуют строгого соблюдения условий хранения и транспортировки. Поэтому в практических целях были предложены инновационные, простые и удобные высушенные образцы в пробирках (DTS) (рис. 3) для мониторинга и улучшения качества серологических тестов на ВИЧ в странах с низким и средним уровнем дохода (подробнее см. ниже) (14). После регидратации DTS можно исследовать с помощью ДЭТ или ИФА, это подходит для всех лабораторий и пунктов тестирования на ВИЧ.

Метод подготовки DTS имеет ряд преимуществ. Он безопаснее подготовки жидких образцов; кроме того, образцы стабильны при 37°C, в том числе в процессе хранения и транспортировки, их можно перемещать при комнатной температуре без необходимости соблюдать требования дорогостоящей холодовой цепи. Полученные образцы можно хранить в диагностическом учреждении при комнатной температуре на протяжении до 4 недель без ущерба для их целостности. Новый подход требует в 10 раз меньшего объема образцов, чем в большинстве программ ВОК, где объемы образцов составляют от 0,2 мл до 0,5 мл.

**Подготовка высушенных образцов в пробирке.** Методика подготовки DTS для ВИЧ, сифилиса и гепатита с использованием проанализированных образцов сыворотки или плазмы для контроля хорошо изучена (обобщена на рис. 4) (14). Если коротко, то высушенные образцы в пробирке готовят путем переноса 20 мкл сыворотки или плазмы, предварительно смешанной с 0,1% (об/об.) зеленым красителем (пищевой краситель), в криопробирку объемом 2 мл. Добавление 0,1%-ного зеленого красителя не влияет на результаты теста на ВИЧ, но позволяет увидеть цветной осадок на дне пробирки. Пробирки оставляют открытыми в ламинарном боксе при комнатной температуре (18°–25°С) на ночь для просушки. На следующий день их закрывают и хранят при 4°С до регидратации перед анализом. Перед тестированием выполняют регидратацию DTS фосфатно-солевым буфером (ФСБ), содержащим Твин-20 (ФСБ/Твин-20). Готовят буфер ФСБ-Твин, пропускают через 0,2 мкм фильтр и разделяют на аликвоты по 1,5 мл для использования в качестве буфера для регидратации (так называемого ФТ-буфера). За день до анализа выполняют регидратацию образца DTS путем добавления 200 мкл ФСБ-Твин высокоточной пипеткой или 7 капель пластиковой одноразовой переносящей пипеткой (номер в каталоге Fisher Scientific, Waltham MA, Cat # 13-711-43).

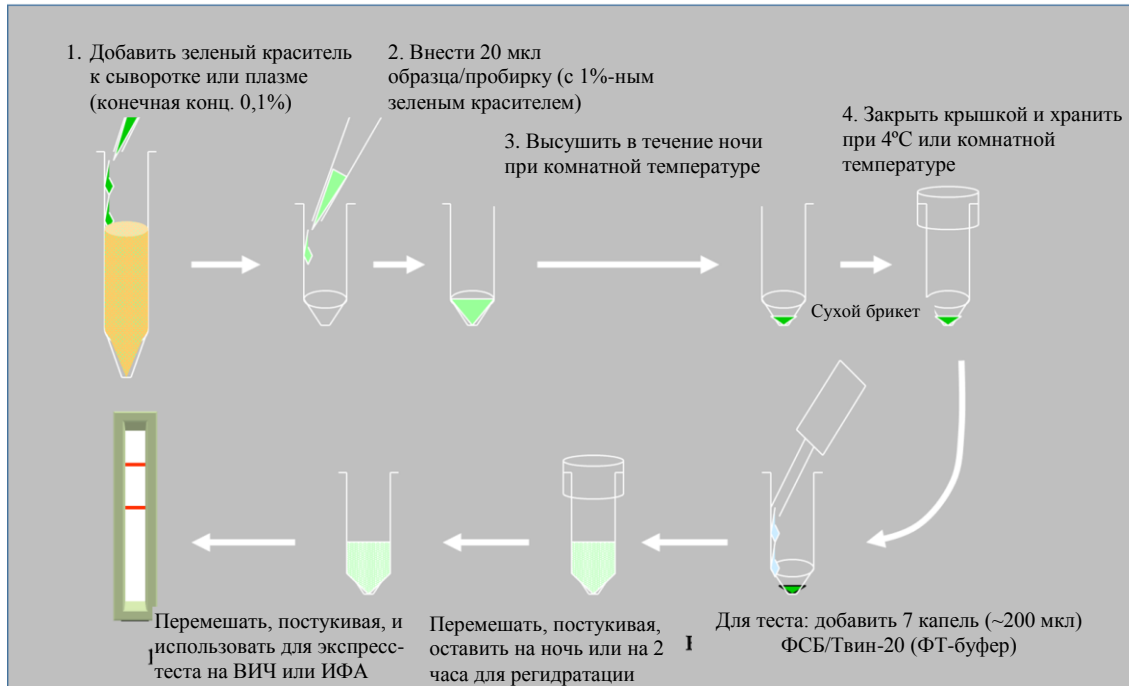
**ПРИМЕЧАНИЕ.** При использовании вышеупомянутой пипетки семь капель составляют около 200 мкл, но количество капель будет разным для разных типов одноразовых переносящих пипеток. Рекомендуется проверить пипетку, определив количество капель, составляющих приблизительно 200 мкл. В результате получают разведение 1:10 оригинального образца, но для целей дальнейшего тестирования образец считается неразбавленным. Затем образцы перемешивают легким постукиванием, без встряхивания, чтобы имитировать условия реальной практики в пунктах тестирования, не в полной мере укомплектованных лабораторным оборудованием. Восстановленные образцы можно оставить на ночь при комнатной температуре для растворения высушенной сыворотки/плазмы в ФТ-буфере. Спустя два часа или на следующий день образцы снова перемешивают легким постукиванием и используют для экспресс-тестов или иммуноферментного анализа (ИФА).

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Лаборатории и диагностические учреждения, выполняющие ИФА или вестерн-блоттинг, важно обеспечить достаточным количеством материалов ВОК для выполнения утвержденного алгоритма тестирования.

**Рисунок 3      Краткое описание процедуры подготовки и анализа образцов DTS**

### Подготовка и анализ образцов **DTS**

## DTS Preparation and Testing



### 8.5.3 Определение характеристик серологических материалов для ВОК

Материалы, составляющие серологические образцы для проверки квалификации, должны быть однородными и стабильными на всем протяжении оценки; истинный статус материалов в отношении исследуемых маркеров должен быть известен.

Характеристики материалов для ВОК обычно определяют с помощью стратегии тестирования и определенного алгоритма. Стратегия тестирования определяет диапазон и типы анализов для идентификации статуса образца; алгоритм определяет названия (бренд) анализов и порядок их выполнения. Стратегия тестирования включает в себя первый анализ для идентификации отрицательных образцов и один или несколько дополнительных анализов для подтверждения положительного статуса образцов, которые показали реактивный результат в первом анализе. Подтверждать положительную реактивность нужно потому, что все серологические анализы дают небольшую долю ложноположительных результатов. Повторное тестирование помогает удостовериться в том, что материалы, которым присвоен положительный статус, действительно ему соответствуют. Первый анализ алгоритма должен быть очень чувствительным, особенно с его помощью выявляют отрицательные образцы, т.е. если отрицательный результат первого анализа будет считаться правильным, и другие анализы для подтверждения отрицательного статуса материала проводиться не будут. Поэтому провайдер ВОК должен быть уверен в том, что первый анализ для определения характеристик материалов ВОК достаточно чувствителен, чтобы не ошибаться в

классификации положительных образцов, которые можно было бы обнаружить с помощью других анализов в лабораториях, участвующих в программе ВОК. Провайдер ВОК должен тщательно продумать способы определения характеристик материалов. Например, если какие-либо участвующие лаборатории или пункты тестирования используют комбинированные тесты на ВИЧ, которые обнаруживают антитела к ВИЧ и антигены ВИЧ p24, материалы ВОК должны быть охарактеризованы для обоих маркеров. Аналогичным образом, если участвующие лаборатории используют специфические и/или неспецифические трепонемные тесты на сифилис, должен быть известен статус материалов ВОК для обоих этих маркеров.

### **8.6 Метод амплификации нуклеиновых кислот**

Плазма, сухие мазки крови (СМК) и DTS – хорошо изученные типы образцов, которые используют в программах ВОК метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) ([23,24](#)). Допустимо применение цельной крови, забранной в пробирки с ЭДТА; ее можно использовать для приготовления СМК или центрифугировать для отделения плазмы. До подготовки панели ВИЧ-положительные образцы следует инактивировать нагреванием в течение 30 минут при 56°C и затем профильтровать. Лабораторные изоляты можно разбавить человеческой цельной кровью или плазмой с отрицательным статусом, если это необходимо; однако предпочтение отдается ВИЧ-положительным (и отрицательным) человеческим образцам.

**Целевые концентрации панели и вирусные подтипы/генотипы.** При создании панелей для молекулярных анализов важно включать образцы из линейного диапазона преобладающих анализов программы ВОК; например один или несколько образцов каждой концентрации следует включить в каждую панель: образцы с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ, положительные образцы с низким уровнем РНК ВИЧ, образцы с высоким уровнем РНК ВИЧ. Панели в идеале должны содержать по 5 образцов, и в каждую отгрузку должны быть включены либо дублирующие панели, либо дополнительный объем для каждой пробирки, чтобы в лабораториях были дополнительные объемы/аликвоты каждого образца для дополнительного анализа в случае отказа анализатора. По возможности вирусные подтипы или генотипы в панели ВОК должны быть репрезентативными для местных подтипов. Для оценки воспроизводимости рекомендуется дублировать образцы по крайней мере в одной панели в год, например дублировать слабоположительные образцы в одной панели.

Панели образцов плазмы или DTS важны для анализов МАНК на ВИЧ (качественных или количественных), для которых требуются жидкие образцы. Панели образцов плазмы и DTS есть в продаже. В настоящее время DTS предлагают по более низким ценам, а в некоторых случаях – бесплатно (24). Панели образцов плазмы и DTS готовят, как описано выше (24). Если коротко, то либо плазму пациентов с высокими титрами ВИЧ объединяют и разбавляют, либо, наоборот, штаммы ВИЧ из стандартизованных программ выращивают в лаборатории, а затем разводят в ВИЧ-отрицательной плазме.

Для других качественных или количественных анализов требуются панели образцов СМК. В настоящее время несколько международных поставщиков предоставляют панели ВОК СМК для ранней младенческой диагностики ВИЧ (качественной) по низкой цене или бесплатно. Панелей СМК для количественного определения вирусной нагрузки еще нет в широкой продаже. Описано создание панелей СМК для определения вирусной нагрузки с использованием образцов (25). Панели СМК для ВОК производят путем нанесения на карту из фильтровальной бумаги объединенной и предварительно разбавленной ВИЧ-положительной цельной крови или клеток 8Е5 с вирусным изолятом ВИЧ, разведенным в цельной крови с отрицательным статусом, как описано (24,25). Перед упаковкой СМК-карты следует просушить на воздухе в боксе не менее четырех часов и хранить в присутствии индикаторов влажности и десиканта. СМК-карты для МАНК можно транспортировать при температуре окружающей среды, но после получения хранить следует при  $-20^{\circ}\text{C}$ , если тестирование не было выполнено сразу. СМК для молекулярных анализов можно хранить при  $-70^{\circ}\text{C}$  не более 2 лет.

**Особенности транспортировки.** Плазма требует строгого соблюдения холодовой цепи, включая перевозки в сухом льду, что часто недоступно из-за высоких затрат. СМК и DTS можно транспортировать при комнатной температуре.

### **8.7 Образцы для анализа CD4+ Т-лимфоцитов**

Во время раундов ПК ВОК анализа CD4+ Т-лимфоцитов определяют как процентную долю, так и абсолютное количество клеток CD4+ на мкл цельной крови. В каждое исследование следует включать несколько уровней CD4+ Т-лимфоцитов, обычно это образцы с количеством CD4+ на уровне принятия клинических решений, то есть с пониженным количеством CD4+ Т-лимфоцитов, и "нормальным" или повышенным количеством CD4.

Свежие образцы цельной крови с ЭДТА лучше всего подходят для ВОК, если лаборатории смогут их протестировать в течение 8–24 часов после забора; это возможно, когда пунктов тестирования немного, и они находятся близко к провайдеру ВОК. Поскольку такое бывает редко, материалы CD4 для ВОК обычно представляют собой фиксированные образцы крови, подготовить которые довольно сложно. Как правило, образцы готовят из стабилизированной крови, искусственно обедненной CD4+ Т-лимфоцитами, чтобы избежать рисков при работе с ВИЧ-положительными образцами (26). При работе с ВИЧ-положительными образцами организатор ВОК должен учитывать правила Международной организации воздушного транспорта (IATA) касательно транспортировки патогенных образцов (19). Дозы крови для производства образцов ВОК должны быть проверены на пригодность с учетом целостности всех соответствующих клеточных популяций и абсолютного числа Т-лимфоцитов CD4+.

Поэтому эти материалы лучше всего получать из коммерческих источников или сотрудничать с существующими международными программами, в которых используют такие материалы, либо производя их собственными силами с применением запатентованных или самостоятельно разработанных промышленных методов, либо

закупая их. Однако основой материала должна быть стабилизированная цельная кровь, и он должен быть по возможности совместим со всеми системами проточной цитометрии.

При объединении нескольких доз крови необходимо учитывать количество CD4+ Т-лимфоцитов и совместимость групп крови. При использовании искусственно обедненного CD4+ Т-лимфоцитами материала важно, чтобы количество CD8+ Т-лимфоцитов не превышало обычные уровни для клинических условий. Эту проблему можно смягчить за счет использования фильтрованных единиц крови для увеличения объема. Перед разделением образцов ВОК на аликвоты важно тщательно перемешать материал для ВОК до получения гомогенной суспензии. Следует проверить образцы на соответствие требованиям, прежде чем рассылать их участникам. Необходимо учитывать, что стабилизированные материалы совместимы не со всеми системами для подсчета лимфоцитов CD4+ (включая новые проточные цитометры и устройства для тестирования по месту оказания помощи (МОП)). В таких случаях можно использовать альтернативный материал, специфичный для конкретной системы, и вести отдельную группу пользователей вне основной группы в рамках отдельного раунда ПК. В этом случае следует учесть минимальное количество участников, необходимое для достоверной статистики. Результаты участников в заключительном консенсусном отчете ВОК должны быть выражены и оценены в соответствии с z-индексами или 2 предельными стандартными отклонениями (СО). Также следует указать, приемлемы ли результаты, с предоставлением шаблона корректирующих действий, если какой-либо результат выходит за пределы 2СО.

### **8.8 Лабораторные исследования образцов ткани**

Подготовка качественных образцов тканей для ВОК служит основой любой программы ВОК. Плохо приготовленный образец ткани затруднит оценку любого заданного биомаркера с помощью иммунного окрашивания или молекулярных методов. Выбор образцов зависит от теста, который будут оценивать. Скорее всего, это будет зафиксированная в формалине и залитая парафином ткань (FFPE), например архивный диагностический материал или консервированный материал. По возможности следует использовать образцы человеческого происхождения; однако бывают трудности с получением образцов некоторых типов опухолей, гетерогенных (то есть неравномерных по составу тканей) и ограниченных по объему. Выбор нормальной ткани для использования в программе ВОК – разумная альтернатива во многих, но не всех обстоятельствах. Также можно использовать фиксированные формалином клеточные линии, однако они не всегда отражают клинические характеристики состава опухолевой ткани.

Общий принцип состоит в том, что образцы ткани для ВОК должны быть хорошо охарактеризованы перед использованием, т.е. выполнен гистологический и молекулярный анализ материалов (если применимо). При нарезании микропрепаратов для стекол из отдельного блока, гистологию и целевые антигены следует время от времени перепроверять в течение всего процесса, так как образцы последовательных срезов тканевого блока могут отличаться друг от друга. Кроме того, при молекулярном

исследовании следует учитывать процент опухолевых клеток в образце, поскольку для аналитической чувствительности многих молекулярных тестов требуется достаточное количество опухолевой ткани, для разных тестов разное (27). Надлежащие способы выделения ДНК из материала FFPE обеспечат получение высококачественных нуклеиновых кислот для молекулярного тестирования (27).

Все ткани следует фиксировать в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (рН 7,2–7,4) с минимальным соотношением 20:1 (фиксатор/ткань); рекомендуется минимальное время фиксации 18–24 часа (28). Кроме случаев, когда нужно оценить конкретную комбинацию антитела и декальцифицированной ткани, в программах ВОК не следует использовать декальцифицированный материал; декальцификацию следует выполнять только на хорошо фиксированной ткани. Для максимальной адгезии тканей используют положительно заряженные или обработанные (поли-L-лизин или физиологическим раствором) стекла. Срезы ткани толщиной 4 мкм помещают на поверхность чистой (желательно дистиллированной) воды без добавок; стекла оставляют сохнуть на ночь при 37°C и маркируют соответствующим образом. Чтобы образцы ВОК всегда были в наличии, рекомендуется консервировать ткани. Обязательные сведения о консервированных тканях FFPE: дата забора, тип ткани, ишемическое время (время от забора до фиксации) и общее время фиксации (время от первоначального контакта с фиксатором до обработки ткани).

## **9 Требования к оценке результатов ВОК**

Научная достоверность лабораторных исследований ограничена неопределенностью измерений на биологическом/нозологическом уровне, а также погрешностями анализа. Поэтому важно, чтобы лаборатория смогла определить, связана ли разница в наблюдениях с биологической изменчивостью или с техническими различиями в измерениях. На практике можно выделить два основных типа лабораторных исследований: количественные и качественные. Результаты качественных тестов описательные (например, антигены и антитела групп крови, морфология клеток крови); результаты количественных тестов выражаются числами (например, концентрация гемоглобина, активность ферментов сыворотки, концентрация креатинина). Некоторые исследования сочетают описательную и числовую информацию (например, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, электрофорез белков). Полуколичественные исследования дают дифференцированные результаты, менее надежные и менее точные, чем количественные анализы, но все же полезные для клинической диагностики и мониторинга (например, анализ мочи с помощью тест-полоски, подсчет малярийных паразитов).

У анализа результатов раунда ПК три основных цели:

- Предоставить итоговый результат (общее количество) участников, достигших и не достигших согласованности показаний.

- Предоставить каждой отдельной лаборатории анализ ее работы в текущем и предыдущем раундах ПК на основании критериев эффективности, установленных и определенных для каждого анализируемого вещества/ программы.
- Попытаться выявить возможные причины отклонения результатов.

Существует ряд соображений, которые должен учитывать поставщик ВОК. Для всех отправок и для всех лабораторий поставщик ВОК должен гарантировать следующее:

- полученные задания соответствуют запланированному значению (**контрольный образец**);
- получение одинакового материала (**однородность**);
- при наличии заранее определенного правильного целевого значения результаты лабораторных исследований свидетельствуют о том, что задание справедливо и разумно в той мере, в какой от всех лабораторий можно ожидать получения достоверного результата (**справедливость**);
- объединенные лабораторные результаты составляют согласованное значение, их будут сравнивать и анализировать на справедливой и равноправной основе (**сопоставимость**);
- вероятность или риск порчи образца был изучен и, по возможности, предотвращен (**стабильность**).
- При рассмотрении проверки квалификации в отношении количественных значений измерения в лаборатории не следует считать совершенными; в процесс тестирования могут быть внесены некоторые изменения (**неопределенность измерений**).

Каждое из этих соображений, подробно описанное ниже, следует контролировать документально, чтобы, если потребуется, ознакомить с этой документацией заинтересованных лиц.

### 9.1 Контрольный образец

Каждый этап производства образцов для проверки квалификации должен сопровождаться мерами по контролю качества (процессов) согласно типу производимого образца. Если планируется измерить количественные или полуколичественные значения образцов (концентрация, числовой итог, масса), все компоненты реагентов и материалов подлежат измерению на предмет соответствия запланированным объемам производства. Все оборудование, используемое в производственном процессе (например, весы, центрифуги, инкубаторы, холодильники, морозильники, спектрофотометры, пипетки, анализаторы, концентрации газа), должно быть исправно. Следует регулярно проверять его с использованием известных стандартизованных материалов, чтобы продемонстрировать и документально подтвердить правильность работы. Оборудование с неприемлемыми отклонениями от ожидаемых значений не следует использовать до тех пор, пока не будут найдены и устранены источники ошибок, а оборудование не будет повторно должным образом откалибровано.



## 9.2 Однородность

По окончании производства, но до подготовки к рассылке, образцы следует проверить на предмет постоянства значений в допустимых пределах, с учетом измерительных возможностей метода или ожидаемой оценки. Если возможен неразрушающий анализ, образцы можно случайным образом отобрать из общего числа произведенных продуктов. Для абсолютной уверенности в пригодности всей произведенной партии можно проверить все образцы. Однако это может потребовать много времени или ресурсов, поэтому образцы следует отбирать в начале, середине и конце производства. Количество отобранных образцов зависит от общего числа произведенных образцов. Если в партии менее 100 образцов, для тестирования следует отобрать не менее 10% образцов; если произведено менее 30 образцов, следует отобрать не менее 3 образцов (17). Результаты тестирования должны быть визуально проверены на предмет удовлетворительного соответствия, с расчетом стандартного отклонения результатов. В идеале это стандартное отклонение составит менее 10% от ожидаемого предела общей оценки или менее 30% от целевого стандартного отклонения участника (17). Если сложно рассчитать стандартное отклонение, по грубой оценке это разность между максимальным и минимальным результатом, деленная на 4 (17). Любые результаты, которые значительно отличаются от большинства, свидетельствуют о неудовлетворительной однородности, которую можно проверить путем тестирования большего количества образцов; или же партию продукции можно забраковать.

В международном стандарте ИСО 13528:2015 приведен ряд статистических методов проверки однородности (17). Эти методы охватывают различные схемы, идеальной является случайный отбор 10 или более образцов на протяжении всего производственного цикла и двойное испытание каждого экземпляра. Статистическое программное обеспечение для дисперсионного анализа используется для расчета CO между образцами, которое может быть проверено, как описано выше (CO <130% ожидаемого [или фактического] CO между результатами участников).

ПРИМЕЧАНИЕ. Многие провайдеры ВОК не производят собственные образцы, а покупают их у другого поставщика. Тем не менее, провайдеры должны следить за тем, чтобы образцы отвечали требованию однородности; для этого есть два пути:

- потребовать от поставщика сертификат с подтверждением того, что купленная партия проверена и соответствует требованию однородности согласно ИСО 13528:2015 (17);
- изъять небольшое количество случайно выбранных образцов из купленной партии и проверить их характеристики или отправить их в соответствующую референс-лабораторию для тестирования.

## 9.3 Стабильность

Лаборатории должны иметь гарантии того, что образцы, которые они тестируют, не изменяют своих свойств в период времени между их изготовлением и проведением

лабораторных анализов. Если продемонстрирована устойчивость образца, то изменения, возникающие в результате транспортировки и хранения, с меньшей вероятностью повлияют на работу лаборатории при проверке квалификации. Транспортировка может оказывать особенно сильное воздействие на образцы из-за возможных отличий в продолжительности и условиях перевозки. Например, образцы, перевозимые автомобильным транспортом в определенных географических регионах, могут подвергаться воздействию температур выше 40°C, в то время как образцы, транспортируемые по воздуху, могут подвергаться воздействию температур ниже -40°C. Важно, чтобы упаковка должным образом защищала образцы от экстремальных условий во время транспортировки.

Стабильность представляет особую проблему для биологических образцов из-за присутствия расщепляющих ферментов, таких как протеазы и ДНК-азы. Стабильность образцов можно повысить с помощью химических стабилизаторов, пониженной температуры или лиофилизации; однако эти методы иногда влияют на процесс тестирования такого образца. Для проверки стабильности необходимо случайным образом отбирать образцы в различные моменты времени после производства, чтобы удостовериться в том, что результаты не меняются из-за порчи образца. Как правило, образцы отбирают (а) сразу после производства, (б) во время отправки, (в) во время предполагаемой или назначенной даты тестирования образцов в лабораториях и г) в последний день, когда лаборатории могут проводить проверку квалификации. Объем тестирования будет зависеть от характера образцов и ресурсов провайдера, но, как минимум, образцы должны быть проверены в пунктах б) и г), упомянутых выше, чтобы отразить любые возможные изменения во время фактической проверки квалификации.

В зависимости от источника материалов результаты тестирования однородности могут служить начальной точкой тестирования стабильности, а в конце периода исследования можно проверить на стабильность всего два или три случайно отобранных образца. Критерий приемлемой стабильности можно определить по разнице между средним значением данных тестирования однородности (перед отправкой) и средним значением результатов стабильности образцов в конце периода исследования. Критерий, рекомендованный в ИСО 13528:2015 (17), состоит в том, что разница не должна превышать 10% критерия ошибки или 30% СО участника. Если контрольных точек больше, то тест определяет тенденцию или любые признаки непригодности до окончания исследования. В случае качественных результатов (наличия или отсутствия либо определения вида) критерий основан на доказательствах сохранения целостности.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Некоторые образцы сохраняют стабильность очень недолго (условно меньше 7 дней), поэтому для отправки и тестирования не хватает времени. Такие образцы не подходят для рассылки. Другие образцы стабильны в течение (снова условно) 14–21 дня и могут считаться подходящими для рассылки в те регионы, куда транспортировка займет 5–7 дней. Образцы с долговременной стабильностью можно без опасений рассылать во все регионы. На этапе внедрения новых образцов целесообразно проводить транспортные испытания, чтобы определить вероятность влияния условий

транспортировки на образцы. Когда эта информация получена, обычно нет необходимости повторять транспортные испытания при каждой отправке.

#### **9.4 Справедливость**

Способность лаборатории правильно интерпретировать образец для проверки квалификации может зависеть от его сложности, факторов времени, транспорта и стабильности, а также навыков персонала лаборатории. Если сложность такова, что группа известных экспертных референс-лабораторий или объединенная группа всех лабораторий не способна прийти к единому мнению о "правильной" интерпретации образца, такой образец можно считать непригодным для квалификации. Для того, чтобы считать образец пригодным для оценки и квалификации, некоторые программы предусматривают регистрацию не менее 80% и 50% "правильных" ответов соответственно в группе экспертных референс-лабораторий и/или общей группе.

ПРИМЕЧАНИЕ. Если провайдер повторно отправляет образцы, не соответствующие приемлемым уровням справедливости, необходимо определить, на каком этапе происходит неправильный выбор.

#### **9.5 Сопоставимость**

На начальном этапе провайдер ВОК должен определить желаемую сопоставимость результатов проверки квалификации. Наиболее важно определить, должны ли результаты согласовываться с референтным результатом (таким как "истинный" результат или результат, основанный на едином мнении экспертной группы) или с результатами других участников. Для большинства анализируемых веществ референтные результаты обычно надежнее, но получить их сложнее или дороже. Большинство проверок квалификации проводят путем сравнения результатов между участниками, которые зачастую используют один и тот же метод анализа. Во-вторых, поставщик ВОК должен определить степень сопоставимости, необходимую для оценки работы лаборатории как "приемлемой". Опять же, должен ли критерий основываться на медицинских или технических ожиданиях (например, 10% для глюкозы в цельной крови), либо на степени согласованности с другими участниками? Схеме, выбранной провайдером ВОК, соответствует определенный статистический метод для оценки работы.

Самая простая схема состоит в использовании референтного значения в качестве целевого. Существует заранее заданный критерий эффективности, например результат в пределах процентного показателя аналитической цели от ожидаемого значения или верный качественный результат. Эти результаты либо правильные, либо неправильные (или находятся в заранее определенном диапазоне референтных значений). Можно также использовать целевое значение, выбранное как среднее результатов участников, но с заранее заданным критерием эффективности на основе аналитических потребностей, нормативных требований или клинической значимости. Аналогичным образом провайдер ВОК может использовать целевое значение, определенное референс-лабораторией (или

известным источником), но с критерием эффективности на основе согласованности результатов участников.

Наиболее распространенной схемой проверки квалификации является определение целевого значения и предельных возможностей функционирования полностью по результатам участников. Различные схемы требуют разных подходов, количества необходимых результатов и статистических методов. Одни схемы довольно просты и требуют лишь одного участника (с референтным значением и заранее определенными предельными значениями), для других схем нужны 50 или даже больше участников (для определения среднего значения и стандартного отклонения результатов участников при отсутствии согласованности между различными методами анализа). Полный спектр возможностей, статистические методы и статистические соображения приведены в ИСО 13528:2015 (17). В этом руководстве рассматриваются только простейшие методики расчета робастного среднего и стандартного отклонения результатов участников, а также широко используемый статистический показатель z-индекс.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Потребность в большом диапазоне статистических методов обусловлена широким спектром анализируемых веществ, методов испытаний и схем для различных проверок квалификации. Наиболее распространенная итоговая статистика основывается на предположении о нормальном распределении результатов (куполообразная кривая на графике). Это наиболее распространенное распределение результатов лабораторных анализов, но так бывает не всегда. В каждом наборе результатов проверки квалификации есть статистические выбросы или другие сильно отличающиеся результаты; эти значения могут исказить (или вносить систематическую ошибку) итоговую статистику и потому подлежат контролю. Такие результаты можно получить из многих источников, чаще всего из лабораторий, допустивших ошибку, но это может быть и следствием плохо сформулированных инструкций, плохих методов анализа и загрязненных или нестабильных образцов. В других случаях сильно исказить распределение результатов может сам характер измерений, например в тестах подсчета микроорганизмов; такие данные необходимо преобразовать, чтобы получить симметричное распределение, или разделить группы методов.

Почти всегда целью статистических методов является вычисление среднего популяционного значения и СО. В разных ситуациях это может быть среднее значение и СО для всех квалифицированных лабораторий, для всех лабораторий в определенном районе или для всех лабораторий в программе ВОК, которые следуют инструкциям. Статистические методы одинаковы во всех случаях, но схемы и интерпретация результатов могут отличаться. Методы обнаружения выброса описаны в статистической литературе, но применять их должны только специалисты по статистическому анализу, чтобы избежать серьезных ошибок и неправильной оценки эффективности работы. Существует также несколько статистических методов, называемых "робастными", которые не подвержены серьезному воздействию выбросов и могут быть применены в обычных условиях проверки квалификации со смешанными результатами от квалифицированных и неквалифицированных участников. Простейшие робастные методы описаны ниже.

### **9.5.1 Робастные статистические методы для расчета среднего значения и стандартного отклонения**

Самый простой робастный расчет среднего значения – это медиана. Чтобы вычислить медиану, все результаты размещают по порядку от меньшего к большему и выбирают среднюю точку (при нечетном количестве результатов) или среднее из двух средних точек (при четном количестве результатов).

Простейшим робастным методом расчета стандартного отклонения является нормализованный межквартильный диапазон (НМКД). Эта статистика также основана на упорядочении данных (от меньших значений к большим): первый квартиль (Q1) – это 25-й процентиль данных, а третий квартиль (Q3) – 75-й процентиль. Существуют различные способы расчета этих квартилей, а различные программные приложения могут давать небольшие различия, но в приемлемых пределах. Самый простой метод расчета вручную – применить описанный выше метод расчета медианы к каждой половине упорядоченных данных (средняя точка при нечетном количестве результатов, среднее из двух средних точек при четном количестве). Межквартильный диапазон представляет собой разность между Q3 и Q1 (Q3 – Q1), затем это значение "нормализуют" по доле МКД, которая принята за одно стандартное отклонение в действительно нормальном распределении, что составляет около 74% от средних 50% результатов. Из этого следует, что НМКД вычисляют следующим образом:

$$\text{НМКД} = 0,7413(Q3 - Q1)$$

Это простой и широко распространенный способ расчета стандартного отклонения, который устойчив к наличию выбросов в наборе данных.

### **9.5.2 Показатели эффективности**

Проще всего получить показатель эффективности, если референтное значение используется с заранее заданной (например, нормативной) предельной погрешностью. В ИСО 13528:2015 (17) это называется D-статистикой (D – difference) и может быть выражено как численная разница или процентная доля (D%) в зависимости от выражения допустимой погрешности. Результат оценивается как приемлемый, если D (или D%) меньше критерия погрешности, и неприемлемый, если D превышает этот критерий.

Наиболее распространенной статистикой, характеризующей работу лаборатории при проверке квалификации, является "z-индекс", который вычисляется следующим образом:

$$z_i = \frac{(x_i - x_{pt})}{\sigma_{pt}}$$

Где

$x_i$  = результат проверки квалификации  $i$

$z_i$  = Z-индекс для результата лаборатории  $x_i$

$x_{pt}$  = приписанное значение (целевое значение) для результата

$\sigma_{pt}$  = стандартное отклонение для оценки квалификации

z-индекс, как правило, оценивают следующим образом:

$-2 \leq z \leq 2$	"Приемлемый"
$-3 < z \leq -2$ или $2 \leq z < 3$	"Сомнительный"
$z < -3$ или $z > 3$	"Неприемлемый"

Есть разные способы определения  $X_{pt}$ :

- как референтное значение, полученное из референс-лаборатории, стандартный образец или по составу исследуемого материала
- как согласованное значение для группы экспертных лабораторий
- как согласованное значение (робастная оценка среднего) для участников раунда ПК.

Есть разные способы определения  $\sigma_{pt}$ :

- заранее в соответствии с нормами или экспертными оценками
- заранее на основании предшествующих раундов ПК
- с помощью согласованного значения для группы экспертных лабораторий
- с помощью согласованного значения для участников раунда ПК (например, НМКД).

Существуют различные способы вычисления z-индексов, поэтому провайдерам ПК необходимо четко описать свои подходы. Аналогичным образом, лаборатории должны четко понимать, как вычислялись их z-индексы, поскольку интерпретация сильно зависит от способов расчета. Более подробная информация и руководство приведены в ИСО 13528:2015 (17).

### **9.5.3 Неопределенность измерений**

Неопределенность измерений является предметом активных дискуссий среди специалистов в области лабораторных исследований. Ее определяют как совокупность результатов, которых можно обоснованно ожидать для заданного количественного измерения анализируемого вещества в конкретном образце при типичных условиях тестирования. Иными словами, если бы лаборатория тестировала один и тот же образец несколько раз (предполагая достаточный объем и стабильность) на том же оборудовании и с теми же операторами, каков был бы обоснованный ожидаемый диапазон результатов? Надлежащий расчет неопределенности может быть сложным, но неопределенность можно рассчитать и как статистически согласованные результаты регулярного контроля качества (КК) или даже по опубликованной воспроизводимости для данного метода измерения. Как правило, провайдеры проверки квалификации в области медицины или биологических исследований нечасто запрашивают расчет

неопределенности результатов проверки квалификации. Это подробно описано в ИСО 13528:2015 (17).

## **10 Отчет о раунде проверки квалификации**

Отчеты о раунде ПК должны быть направлены всем участникам, чтобы каждый мог сравнить работу своей лаборатории и аналогичных лабораторий, проводивших такой же анализ. Существует два основных типа отчетов о раунде ПК. Первый – это общий предварительный отчет, отправленный сразу после даты закрытия, чтобы можно было в кратчайшие сроки расследовать возможную ошибку. Этот отчет содержит ожидаемые значения без индивидуальных результатов. Более подробный индивидуальный отчет отправляют позже каждому участнику. Содержание этого последнего отчета может варьировать в зависимости от типа программы, но обязательно включает следующее:

- контактные данные провайдера ВОК, включая уполномоченного сотрудника, и данные участника;
- тип отчета (промежуточный или итоговый), включая даты;
- указание на конфиденциальность отчета;
- тип программы, анализируемые вещества, методы анализа данных и присвоенные значения, включая информацию том, как они были получены, и интерпретация статистики раунда ПК;
- индивидуальные результаты работы лаборатории и соответствующие рекомендации; это может быть сводная статистика с мерой разброса, графиками и другими формами представления.

При необходимости участникам может быть отправлен исправленный отчет со ссылкой на более раннюю его версию и указанием причины внесения изменений. Чтобы подчеркнуть тот факт, что целью ВОК является выявление возможностей для совершенствования работы, итоговый отчет должен содержать возможные причины и предложения по корректирующим действиям для соответствующих надзорных и управленческих групп или органов. Провайдер ВОК должен выработать свод правил о том, как использовать отчет о раунде ПК в сотрудничестве с участниками ВОК.

### **10.1 Отклик на отчеты ВОК**

Руководитель лаборатории или пункта тестирования несет ответственность за распространение отчета ВОК среди всех своих сотрудников. Участие в программе ВОК дает возможность улучшить работу путем корректирующих действий, включая непрерывное обучение посредством написания аналитической части. Диагностическое учреждение, получившее отчет от организационного центра с указанием на ошибку или неудовлетворительную работу, должно предпринять следующие корректирующие действия:

- Проверить отчет, отправленный в организационный центр, на предмет ошибок при вводе результатов.

- Проверить отчет на предмет возможного изменения порядка образцов. Поэтому важно, чтобы до получения отчета лаборатория сохраняла образцы ВОК для проверки хотя бы их внутренних этикеток. В том случае, если выявлена перестановка образцов, лаборатория должна убедиться в том, что образцы пациентов не пострадали, и что процедуру маркировки и проверки выполняют должным образом.
- Если опечаток или перестановки образцов не обнаружено, проверить записи внутреннего (процесса) контроля качества за тот период, когда были выполнены измерения для раунда ПК.
- Проверить квалификацию сотрудников, выполняющих тестирование, и соблюдение ими стандартных операционных процедур. Провести дополнительное обучение и оценку компетентности, если это возможная причина проблемы.
- Для реализации корректирующих действий тщательно проверить методы и инструменты на предмет человеческих и технических ошибок. Для этого, возможно, придется обратиться к производителю оборудования.
- Если проблема заключается в перестановке результатов, можно заменить метод, реагент или инструмент; если несогласованность результатов значима с клинической точки зрения, лаборатория должна проверить результаты пациентов за проблемный период во избежание ошибочного диагноза.

ПРИМЕЧАНИЕ. С помощью современных средств связи организационный центр ВОК может провести "онлайн" раунд ПК, во время которого участники сравнят свои результаты сразу после измерения, связавшись с центром по интернету или электронной почте. Учитывая мгновенную оценку результатов, участники могут сразу же проконтролировать свой рабочий процесс и предпринять соответствующие действия, если это необходимо. Для это нужно определить целевые значения до начала раунда РТ, не исключен сговор участников.



**Мониторинг работы с течением времени.** Программа ВОК должна включать процедуру мониторинга работы в динамике по времени. Благодаря такой процедуре участники видят изменения в своей работе, общие тенденции или несоответствия, а также случайные вариации в своей работе. Облегчить интерпретацию для более широкого круга пользователей можно с помощью графических методов. Для некоторых программ ВОК анализ в динамике может занять много времени, что зависит от доступной вычислительной мощности; поэтому лабораториям рекомендуется вести собственную документацию.

## **11 ВОК как средство обучения**

Программы ВОК генерируют большие объемы данных, которые организаторы могут использовать для помощи в обучении участников. Данные ВОК могут улучшить качество результатов, полученных в лабораториях и других пунктах тестирования (7–9). Кроме того, такие данные помогают убедить заинтересованные стороны в необходимости внедрения или улучшения процедур обеспечения качества, включая внутренний контроль качества (ВКК). Выявленные низкоэффективные методы следует изучить и, при необходимости, заменить более подходящими, что приведет к общему улучшению качества результатов.

Целевые семинары для участников помогают улучшить тестирование в участвующих лабораториях. Примерные темы таких семинаров: важность оценки качества, методы оценки качества, определения и основные статистические методы контроля качества, интерпретация внутреннего контроля качества и результатов ВОК и решение проблем. Другие темы включают в себя пре- и постаналитические факторы, влияющие на качество результатов пациентов.

Постоянное обучение сотрудников лабораторий и других пунктов тестирования в области управления качеством может быть обеспечено организатором программы ВОК, профессиональными организациями, университетами и техническими школами или отделом образования министерства здравоохранения. Хотя затраты на семинары больше, именно они являются наиболее эффективным средством обучения персонала лабораторий и других пунктов тестирования тому, как улучшить работу.

Персонал лабораторий и других диагностических учреждений должен учитывать рекомендации по результатам оценки раундов ПК. Такую информацию можно включить в отчеты о ПК, сделав их максимально информативными, и выпускать регулярные информационные бюллетени с комментариями по проблемам, возникшим во время раундов ПК, а также техническими характеристиками и интерпретацией результатов анализов. Такие отчеты составляет организатор ВОК в сотрудничестве с экспертами для широкого распространения на конгрессах и совещаниях. Во время совещаний и семинаров с участниками программы ВОК можно проанализировать состояние дел в лабораторной практике и новые лабораторные технологии, а также сообщить о результатах работы оборудования и реагентов. Рекомендуется, чтобы эту задачу выполнял организатор ВОК при поддержке экспертов. Правительство должно изыскать возможности финансирования/выделения

ресурсов для образовательных программ и обеспечить соответствующие преподавательские кадры из своей страны или из-за рубежа. Неправительственные организации также могут оказать помощь или внести свой вклад в подготовку работников здравоохранения. Более сложные проблемы можно обсудить с группой экспертов в конкретной лаборатории или пункте тестирования.

В целях создания местного потенциала необходимо предоставить специальное обучение и подготовку персоналу организационного центра ВОК по следующим направлениям:

- лабораторная безопасность, клиническая значимость, пригодность образцов, удовлетворенность заказчика, возможности улучшения работы;
- обзор оценки данных, включая теорию измерений и статистические процедуры;
- производство материалов для ВОК, если их готовят на местах;
- критический анализ результатов раундов ПК и корректирующие действия, которые следует предпринять;
- концепции и использование методов непосредственной оценки, методов сравнения и обычных методов;
- национальные и международные правила транспортировки биологических материалов;
- общее руководство лабораторией.

В свете большого значения обучения для успеха ВОК важно включить в бюджет программы расходы на подготовку персонала координационного центра ВОК и участников программы, а также на новые разработки. Расходы на обучение в основном связаны с подготовкой отчетов, семинаров и визитами в лаборатории. В развивающихся странах особое внимание следует уделять обучению и подготовке персонала, работающего на периферии, который в противном случае практически не получает поддержки; в этих странах расходы на обучение должны быть в основном возложены на правительство. Поставщики лабораторного оборудования и реагентов могут также на добровольной основе поддерживать курсы обучения, не используя их для рекламы своей продукции. Частные лаборатории обычно платят за свое участие взносы в программу ВОК.

**Роль результатов ВОК в аккредитации:** Результаты программ ВОК полезны для регуляторных органов, которым необходимо оценивать работу лабораторий на соответствие нормам или директивам. Для аккредитации требуется участие в программе ВОК там, где она есть (ИСО 15189:2013) (12).

**Применение результатов ВОК в целях пострегистрационного надзора.** Результаты программ ВОК также помогают министерствам здравоохранения и регуляторным органам в мониторинге общей эффективности лабораторных наборов, методов и оборудования, если лабораториям предлагают указывать тип используемых наборов, методов или оборудования. Если какой-то один набор, метод или оборудование используют достаточно много участников, низкое качество результатов может быть статистически приписано этому набору, методу или прибору. На основании такого вывода министерства здравоохранения и регуляторные органы могут изменить

политику или, например, ввести обязательное тестирование наборов реагентов по партиям.

## 12 Мониторинг и оценка программы

Для успеха программы ВОК важно, чтобы она способствовала повышению качества и следила за эффективностью этого процесса по соответствующим показателям. Выполнять оценку и составлять годовой отчет следует не реже одного раза в год. Ниже перечислены показатели процесса и результатов, позволяющие оценить успех программы. Однако следует признать, что улучшение работы участников по показателям результатов может зависеть от факторов, не имеющих прямого отношения к участию в программе ВОК, таких как внедрение усовершенствованных реагентов или технологий.

Примеры показателей процесса:

- достижение согласованной частоты заседаний консультативного комитета и их посещаемости;
- соблюдение опубликованного графика рассылок;
- надлежащее количество участвующих лабораторий и пунктов тестирования, достаточное для статистически достоверного анализа;
- доля лабораторий и пунктов тестирования, возвращающих результаты каждого задания;
- количество лабораторий и пунктов тестирования с удовлетворительным показателем работы в каждом раунде ПК;
- количество проблем, связанных с работой программы;
- количество жалоб, полученных в связи с работой программы;
- количество случаев несоответствия материалов ПК стандартам стабильности или стерильности;
- количество возвратов, связанных с неудовлетворительным качеством образца;
- соблюдение запланированных сроков отправки отчетов участникам;
- комментарии от участников;
- проведение совещаний по вопросам обучения;
- публикации по программе.

## ССЫЛКИ

1. Объединенный комитет по руководствам в области метрологии (JCGM): Международный словарь по метрологии – Основные и общие понятия и соответствующие термины (VIM) 3-е издание (версия 2008 г. с небольшими исправлениями). JCGM; 2012.
2. Руководство ИСО 3534. Лексика и символы: Части 1–3. Женева: Международная организация по стандартизации; 1993.
3. Международный союз фундаментальной и прикладной химии (IUPAC). Справочник по аналитической номенклатуре – Определяющие правила (1977). Оксфорд: Pergamon Press; 1978.
4. ИСО 9001:2015. Системы управления качеством – Требования. Женева: Международная организация по стандартизации; 2015.
5. Sakandé J, Nikiéma A, Kabré E, Sawadogo C, Nacoulma W, Sanou M, et al. Implementation of a national external quality assessment program for medical laboratories in Burkina Faso: challenges, lessons learned, and perspectives. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):181-187.
6. Bhat V, Chavan P, Naresh C, Poladia P. The External Quality Assessment Scheme (EQAS): Experiences of a medium sized accredited laboratory. *Clin Chim Acta.* 2015; 446:61-3.
7. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, Plebani M. The role of the External Quality Assessment. *Biochimica Medica.* 2010;20(2):160-4.
8. Kettelhut MM, Chiodini PL, Edwards H, Moody A. External quality assessment programmes raise standards: evidence from the UKNEQAS parasitology subschemes. *J Clin Pathol.* 2003;56(12):927-32.
9. Reilly JT, Barnett D. UKNEQAS for leucocyte immunophenotyping: the first 10 years. *J Clin Pathol.* 2001; 54:7:508–11.
10. James D, Ames D, Lopez B, Still R, Simpson W, Twomey P. External quality assessment: best practice. *J Clin Pathol.* 2014;67(8):651-5.
11. Stevens W, Gous N, Ford N, Scott LE. Feasibility of HIV point-of-care tests for resource-limited settings: challenges and solutions. *BMC Med.* 2014; 12:173.
12. ИСО/МЭК 17043:2010. Оценка соответствия. Основные требования к проведению проверки квалификации. Женева: Международная организация по стандартизации; 2010.
13. ИСО 15189:2013. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности Международная организация по стандартизации; 2012.
14. Parekh BS, Anyanwu J, Patel H, Downer M, Kalou M, Gichimu C, et al. Dried tube specimens: a simple and cost-effective method for preparation of HIV proficiency testing panels and quality control materials for use in resource-limited settings. *J Virol Methods.* 2010;163(2):295-300.
15. Ramos A, et al. Generation of dried tube specimen for HIV-1 viral load proficiency test panels: a cost-effective alternative for external quality assessment programs. *J Virol Methods.* 2013; 188(1–2):1–5.
16. Benzaken AS, Bazzo ML, Galban E, Pereira Pinto IC, Nogueira CL, Golfetto L, et al. External quality assurance with dried tube specimens (DTS) for point-of-care syphilis

- and HIV tests: experience in an indigenous populations screening programme in the Brazilian Amazon. *Sex Transm Infect.* 2014 Feb; 90(1):14–18.
17. ИСО 13528:2015. Статистические методы при экспериментальной проверке компетентности посредством межлабораторных сравнительных испытаний. Женева: Международная организация по стандартизации; 2015.
  18. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации по правилам перевозки инфекционных материалов 2015-2016. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015  
([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149288/9/WHO\\_HSE\\_GCR\\_2015.2\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149288/9/WHO_HSE_GCR_2015.2_rus.pdf?ua=1), по состоянию на 24 апреля 2017).
  19. Международная организация воздушного транспорта (IATA). Правила перевозки опасных грузов. Издание 56-е; 2015.
  20. Johnstone, A, R. Thorpe (ed.). 1987. *Immunochemistry in practice*, 2nd ed., p. 34. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.
  21. Banfi G, Salvagno GL, Lippi G. Review. The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(5):565-76.
  22. Reardon DM, Mack D, Warren B, Hutchinson D. A whole blood control for blood count analysers, and source material for an external quality assessment scheme. *Med Lab Sci.* 1991; 48:19-26.
  23. Garcia A, Subbarao S, Zhang G, Parsons L, Nkengasong J, Ou CY, et al. Impact of proficiency testing program for laboratories conducting early diagnosis of HIV-1 infection in infants in low- to middle-income countries. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):773-80.
  24. Nguyen S, Ramos A, Chang J, Li B, Shanmugam V, Boeras D, et al. Monitoring the quality of HIV-1 viral load testing through a proficiency testing program using dried tube specimens in resource-limited settings. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1129-36.
  25. Senechal B, James VL. Ten years of external quality assessment of human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3614-9.
  26. Barnett D et al. Evaluation of a novel stable whole blood quality control material for lymphocyte subset analysis: results from the UK NEQAS immune monitoring scheme. *Cytometry.* 1996;26(3):216-22.
  27. van Krieken JH, Normanno N, Blackhall F, Boone E, Botti G, Carneiro F, et al. Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology. *Virchows Arch.* 2013;462(1):27-37.
  28. Bancroft JD, Gamble M, editors. *Theory and Practice of Histological Techniques – Sixth Edition.* Churchill Livingstone, Elsevier; 2008.

## **ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ**

Руководство ВОЗ по организации национальной внешней программы оценки качества для лабораторий здравоохранения и других пунктов тестирования представляет собой обновленную версию предыдущего руководства ВОЗ под названием: "Требования и рекомендации ВОЗ для внешних схем оценки качества для лабораторий здравоохранения", которое было опубликовано в 1999 году.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66089/1/WHO\\_DIL\\_LAB\\_99.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66089/1/WHO_DIL_LAB_99.2.pdf)

Этот документ был обновлен Willy Urassa при технической поддержке Michael Noble, Barbara De la Salle, David Bullock, Daniel Tholen, David Barnett, Sebastien Cognat, Sue Best, Mackenzie Hurlston, Mireille Kalou и Jane Carter.

Окончательный проект был рассмотрен участниками совещания технической рабочей группы ВОЗ, состоявшегося в Женеве 21–22 сентября 2015 года, в составе: Michael Noble, Barbara De la Salle, David Bullock, Daniel Tholen, Sue Best, Mackenzie Hurlston, Mireille Kalou, Jane Carter, Stuart Scott, Sibongile Zimuto, Coumba Toure, Karen Breckenridge, Jacqueline Hall, Chonticha Kittinunvorakoon, Denise Lawrie, Sean Pdraig Mac Curtain, Karen McClure и Viktor Muchunguzi.

Сотрудники ВОЗ, принимавшие участие в рецензировании руководства: Sebastien Cognat, Anita Sands, Robyn Meurant и Irena Prat.

## Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

### Государства-члены

Австрия	Испания	Словакия
Азербайджан	Италия	Словения
Албания	Казахстан	Соединенное Королевство
Андорра	Кипр	Великобритании и
Армения	Кыргызстан	Северной Ирландии
Беларусь	Латвия	Таджикистан
Бельгия	Литва	Туркменистан
Болгария	Люксембург	Турция
Босния и Герцеговина	Мальта	Узбекистан
Бывшая югославская	Монако	Украина
Республика Македония	Нидерланды	Финляндия
Венгрия	Норвегия	Франция
Германия	Польша	Хорватия
Греция	Португалия	Черногория
Грузия	Республика Молдова	Чешская Республика
Дания	Российская Федерация	Швейцария
Израиль	Румыния	Швеция
Ирландия	Сан-Марино	Эстония
Исландия	Сербия	



## Всемирная организация здравоохранения

### Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark  
Тел.: +45 45 33 70 00    Факс: +45 45 33 70 01    Эл. адрес: euwhocontact@who.int  
Веб-сайт: www.euro.who.int