ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 15193— 2007

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных методик выполнения измерений

ISO 15193:2002
***In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Presentation of reference measurement procedures**
(IDT)

Издание официальное

БЗ 7—2007/197

Москва
Стандартинформ
2008

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова на основе собственного аутентичного перевода стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. № 533-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 15193:2002 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Представление процедур референтных измерений» (ISO 15193:2002 «*In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin— Presentation of reference measurement procedures»).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5 (подраздел 3.5).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении В

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2008

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 2
4 Описание референтной методики выполнения измерений . . . 2
4.1 Разделы письменной референтной методики выполнения измерений . . . 2
4.2 Предупреждения о риске и опасности . . . 3
4.3 Введение . . . 4
4.4 Область применения . . . 4
4.5 Терминология . . . 4
4.6 Принцип и метод измерения . . . 5
4.7 Перечень оснащения . . . 5
4.8 Реагенты . . . 5
4.9 Приборы . . . 7
4.10 Взятие проб и пробы . . . 7
4.11 Подготовка измерительной системы и аналитической порции . . . 7
4.12 Работа измерительной системы . . . 8
4.13 Обработка данных . . . 8
4.14 Аналитическая достоверность . . . 9
4.15 Особые случаи . . . 11
4.16 Подтверждение с помощью межлабораторных сравнений . . . 11
4.17 Отчетность о результатах измерений . . . 12
4.18 Обеспечение качества . . . 12
4.19 Библиография . . . 12
4.20 Данные об утверждении и пересмотре . . . 12
Приложение А (справочное) Референтные методики для свойств, отличных от величин . . . 13
Приложение В (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации международным стандартам . . . 14
Библиография . . . 15

Введение

Системы референтных измерений необходимы для получения надежных результатов измерений для научных, технологических и практических целей, сравнимых и прослеживаемых до эталонов измерений наивысшего метрологического уровня. Аналитические методики референтных измерений играют решающую роль в этой метрологической системе, так как они могут быть использованы для:

- оценки характеристик измерительных систем, включающих в себя измерительные приборы, дополнительное оборудование и реагенты;
- демонстрации функциональной взаимозаменяемости различных рутинных методик измерения, предназначенных для измерения одной и той же величины;
- приписывания значений стандартным образцам, которые используются для целей калибровки или контроля рутинных методик измерения;
- установления аналитически влияющих величин в пробах пациентов.

Для клинических лабораторных измерений, в особенности при неотложном и продолжительном лечении пациента, жизненно важно, чтобы результаты, сообщаемые врачам и пациентам, были одинаково сравнимы, воспроизводимы и правильны.

Референтные методики выполнения измерений должны быть приведены в форме (письменного) нормативного документа в случае, если они увязаны с требованиями:

- установленными в стандартах, технических требованиях или технических правилах и т. д.;
- установленными поставщиком;
- связанными с качеством продукта или процесса.

Преимущества наличия такого документа перечислены в Руководстве ИСО/МЭК 15 [1].

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных методик выполнения измерений

In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin. Presentation of reference measurement procedures

Дата введения — 2009—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к описанию референтной методики выполнения измерений.

Примечание — Предполагается, что опытный лабораторный специалист, следуя описанию методики выполнения измерений, изложенному в соответствии с настоящим стандартом, может получить результат с неопределенностью измерения, не превышающей установленный уровень.

Стандарт применим для любого лица, органа или учреждения, работающего в одном из разделов лабораторной медицины, при разработке документа, который является референтной методикой выполнения измерений.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие международные стандарты и нормативные документы:

ИСО 3696:1987 Вода для лабораторного анализа. Технические требования и методы испытаний

ИСО 6353-2:1985 Реагенты для химического анализа. Часть 2: Технические требования. Первая серия

ИСО 6353-3:1987 Реагенты для химического анализа. Часть 3: Технические требования. Вторая серия

ИСО/МЭК Директивы — Часть 2:1992 Методология для разработки международных стандартов

Международный словарь основных и общих терминов в метрологии (МСМ), 2-е издание, Женева, ИСО, 1993[1), 2)]

Руководство по выражению неопределенности при измерении, 1-е издание, Женева, ИСО, 1993[3)]

[1)] Словарь подготовлен на английском и французском языках объединенной рабочей группой экспертов, выделенных следующими организациями. Международное бюро мер и весов (International Bureau of Weights and Measures; BIPM), Международная электротехническая комиссия (International Electrotechnical Commission; IEC), Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC), Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization; ISO), Международный союз теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry; IUPAC), Международный союз теоретической и прикладной физики (International Union of Pure and Applied Physics; IUPAP), Международная организация по законодательной метрологии (International Organization of Legal Metrology; OIML).

[2)] В настоящем стандарте применяют сокращение МСМ.

[3)] Подготовлено представителями тех же организаций, эксперты которых подготовили МСМ.

Издание официальное

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины и определения по МСМ [2] и [3], а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **первичная проба** (primary sample): Одна или несколько частей, первоначально взятых из системы и предназначенных для получения информации о системе или для того, чтобы служить основой для решения относительно системы.

Примечание — В некоторых случаях полученная информация также используется в отношении системы большего размера или совокупности систем, элементом которой является система, из которой взята проба.

3.2 **лабораторная проба** (laboratory sample): Первичная проба или ее часть, подготовленная для направления в лабораторию или полученная ею и предназначенная для измерения.

3.3 **аналитическая проба** (analytical sample): Проба, подготовленная из лабораторной пробы, из которой может быть взята порция для анализа.

Примечание — Аналитическая проба может быть подвергнута различным видам обработки перед взятием из нее порции для анализа.

3.4 **аналитическая порция** (analytical portion): Порция материала, взятого из аналитической пробы, на которой проводится измерение или наблюдение.

Примечание — Аналитическую порцию берут прямо из первичной или лабораторной пробы, если не требуется подготовки. Аналитическую порцию иногда растворяют для получения аналитического раствора перед помещением ее в измерительный прибор.

3.5 **аналитический раствор** (analytical solution): Раствор, приготовленный растворением аналитической порции материала в газе, жидкости или твердом веществе с проведением реакции или без нее.

3.6 **матрица (материальной системы)** [matrix (of a material system)]: Все компоненты материальной системы, за исключением аналита.

3.7 **референтная методика выполнения измерений** (reference measurement procedure): Тщательно изученная методика выполнения измерений, позволяющая получить значения, имеющие неопределенность измерения, соразмерную с предполагаемым их использованием, особенно при оценке других процедур измерения той же величины и при характеристике стандартных образцов.

3.8 **аналитическая специфичность** (analytical specificity): Способность методики выполнения измерений определять только подлежащее измерению содержание измеряемой величины.

3.9 **аналитическая интерференция** (analytical interference): Систематическая ошибка измерения, вызванная влияющей величиной, которая сама не создает сигнала в измерительной системе, однако является причиной усиления или ослабления регистрируемого сигнала.

3.10 **влияющая величина** (influence quantity): Величина, которая не является объектом измерения, но влияет на результат измерения.

[МСМ, статья 2.7]

3.11 **измеряемая величина** (measurand): Величина, являющаяся объектом измерения.

[МСМ, статья 2.0]

4 Описание референтной методики выполнения измерений

4.1 Элементы письменной референтной методики выполнения измерений

Описание референтной методики выполнения измерений должно включать в себя по меньшей мере элементы, обозначенные как обязательные (О) в таблице 1. Порядок разделов и подразделов описания методики может быть изменен или дополнен такими разделами, как теоретические данные и т. п. (если необходимо).

Таблица 1 — Элементы описания референтной методики выполнения измерений

Элемент	Тип элемента[1]		Подразделы настоящего стандарта
	О	Д	
Титульный лист	С		
Содержание		С	
Предисловие	С		
Предупреждения об опасностях	С		4.2
Введение		С	4.3
Наименование	Н		
Область применения	Н		4.4
Нормативные ссылки	Н		
Термины и определения		Н	
Символы и сокращения		Н	
Терминология		Н	4.5
Принцип и метод измерения	Н		4.6
Перечень оснащения		Н	4.7
Реагенты	Н		4.8
Приборы	Н		4.9
Взятие пробы и проба	Н		4.10
Подготовка измерительной системы и аналитической порции	Н		4.11
Работа измерительной системы	Н		4.12
Обработка данных	Н		4.13
Аналитическая достоверность	Н		4.14
Особые случаи	Н		4.15
Подтверждение путем межлабораторных сравнений	Н		4.16
Отчет о результатах	Н		4.17
Обеспечение качества		С	4.18
Библиография		С	4.19
Даты утверждения и пересмотра	С		4.20

[1] Символы для типа разделов в настоящем стандарте: О — обязательный, Д — дополнительный, С — справочный, Н — нормативный.

4.2 Предупреждения о риске и опасности

4.2.1 В описании методики должны содержаться предупреждения о любой опасности, сочетающейся с типом пробы, реагентом, оборудованием или действиями, а также должны быть описаны необходимые меры предосторожности, включая меры предосторожности при удалении отходов. Допускается применение национальных, региональных и местных нормативов и правил.

4.2.2 Предупреждение об опасности должно быть напечатано прописными буквами или выделено полужирным шрифтом:

а) непосредственно после наименования стандарта, если опасность, которую следует учитывать, связана с анализируемым продуктом (например нативным материалом биологического происхождения);

b) в описании реагентов после названия реагента или материала, если опасность, которую следует учитывать, связана с данным реагентом или материалом (например карциногеном, радиоактивным материалом);

c) как предупреждающее указание в первом разделе описания практической референтной методики выполнения измерений (например, для измерения с использованием воспламеняющегося газа).

Указания об опасности и предостережения не нумеруют.

Примечание — Должен быть приведен исходный документ, описывающий опасности для здоровья.

4.3 Введение

Введение должно содержать следующие сведения, приводимые в произвольном порядке:

a) природа величины измеряемой референтной методикой выполнения измерений, с указанием системы, компонента и рода величины;

b) краткое указание ее значения для медицинской помощи (если необходимо);

c) метод измерения и основания для его выбора;

d) место методики в иерархии методик выполнения измерений и прослеживаемости.

4.4 Область применения

Раздел «Область применения» должен содержать характеристику субъекта измерения и охватываемые аспекты, указывающие на пределы применения. Данный раздел не должен содержать требований.

Примечание — Раздел «Область применения» может включать в себя следующие данные:

a) типы материала пробы, в отношении которого применяется референтная методика выполнения измерений и существующие ограничения;

b) пределы значений величин, которые могут быть измерены с помощью референтной методики выполнения измерений и которые могут зависеть от других компонентов;

c) интерферирующие компоненты, например лекарства, метаболиты, добавки, рост микробов или другие влияющие факторы;

d) указание на допустимые модификации в основной референтной методике выполнения измерений, например, если необходимо исключить ненужные и определимые влияния [детали модифицированной процедуры должны быть приведены в разделе «Специальные случаи» (см. 4.15)];

e) цели измерения, которым соответствует референтная методика выполнения измерений.

4.5 Терминология

4.5.1 Понятия

Данный подраздел должен содержать описания всех элементов, существенных для понимания референтной методики выполнения измерений.

Примечание 1 — Эти элементы могут включать в себя , например:

a) систему связанных понятий, например изоферменты лактатдегидрогеназы по отношению к электрофоретической подвижности;

b) термин, который может быть использован в его специальном значении, с которым могут быть незнакомы некоторые потенциальные читатели, например термин «величина» для «свойства» или «количество вещества» для основы рода величины с единицей моль;

c) употребляемый повседневно термин, который не может использоваться для данного случая, например, термин «частей на миллион (ppm)» избегают применять, заменяя термином «массовая доля, в миллиграммах на килограмм» или «объемная доля, в кубических сантиметрах на кубический метр (или микролитр на литр)» (см. также 4.8.4).

Примечание 2 — Раздел «Терминология» является дополнением к разделу «Термины и определения», а иногда также к разделу «Символы и сокращения» (см. таблицу 1), и термины часто включены в один из них или распределены между ними.

4.5.2 Номенклатура

Используемые в описании методики наименования химических соединений, биологических компонентов, величин, единиц, а также символы должны соответствовать международным стандартам (если имеются) или последним рекомендациям соответствующих международных организаций [4]. В случае, если авторитетные источники рекомендуют более одного наименования, выбирают одно из них. Выбранное наименование и его синонимы должны быть включены в перечень реагентов с указанием использованных стандартов или рекомендующих международных организаций.

4.5.3 Рабочие наименования

Если используется рабочее наименование реагента, оно должно быть приведено в скобках непосредственно после общепринятого (систематического) наименования при первом упоминании общепринятого наименования в тексте.

4.6 Принцип и метод измерения

4.6.1 В референтной методике выполнения измерений должен быть приведен принцип измерения, например, в методике измерения концентрации билирубина в жидком растворе применяется определение молярной абсорбции в видимом диапазоне света.

4.6.2 Метод измерения должен быть описан. Если необходимо, должны быть приведены основания для выбора определенного этапа измерения. Должны быть указаны происходящие реакции, если это необходимо для понимания текста или расчетов. При необходимости реакции должны быть выражены в ионной форме.

4.7 Перечень оснащения

4.7.1 Соответствие

Перечень оснащения должен содержать все предметы и условия, которые необходимы для выполнения измерений.

Примечание — Перечень оснащения особенно полезен, если документ, содержащий описание референтной методики выполнения измерений, имеет большие размеры. Это особенно применимо к реагентам (см. 4.8) и приборам (см. 4.9). Полные описания и инструкции по подготовке реагентов приводятся в тексте описания референтной методики выполнения измерений или в приложении к нему.

4.7.2 Реагенты

Включенные в перечень оснащения реагенты должны быть перечислены в порядке их общепринятых или рабочих наименований.

Примечание — Данный раздел должен быть представлен в следующем порядке:

a) продукты (исключая растворы), используемые в их коммерчески доступной форме;

b) растворы, взвеси или порошки (исключая стандартные образцы) с их примерно установленными концентрациями;

c) калибровочные материалы в виде растворов с уточненными концентрациями;

d) индикаторы;

e) растворители (вода, органические растворители);

f) контрольные материалы.

4.7.3 Приборы

Основные виды приборов должны быть приведены в перечне оснащения с указанием их типов и любых специальных требований, таких как требования к калибровочным инструментам (например весам и волюметрическим устройствам).

4.7.4 Виды оборудования, не перечисленные в соответствии с 4.7.3, должны быть включены в перечень оснащения с указанием их типа и другой соответствующей информации (материал, сорт, калибровка, размер и иные специальные требования к эксплуатационным характеристикам изделий).

4.7.5 Специальные лабораторные требования

Должны быть полностью уточнены любые требования к условиям среды и безопасности, необходимые для измерения.

4.8 Реагенты

4.8.1 Общие требования

В описании референтной методики выполнения измерений, предлагаемой в качестве стандартной, должен использоваться, в случае применения, следующий вводный параграф:

«При измерении, если не установлено иное, использовать только реагенты по ИСО 6353-2 (если перечислены), в противном случае использовать реагенты аналитической степени чистоты и воду, по меньшей мере, степени 3 в соответствии с ИСО 3696».

Примечание — Если задан реактив определенной марки, описание методики дополняют примечанием о том, что допускается применение реактивов других марок, если они соответствуют предъявляемым требованиям.

4.8.2 Описания реагентов

Каждый коммерческий и приготовленный в лаборатории реагент должен быть снабжен следующей информацией:

a) регистрационный номер в принятом государственном реестре[1)];

[1)] В английском оригинале международного стандарта приведена ссылка на номер Службы химических резюме (Chemical Abstracts Service Registry Number, CAS-, CARN-number).

b) рабочее наименование [основной(ые) компонент(ы) и/или свойство(а)];

c) по возможности, полное общепринятое химическое или биологическое наименование для маркировки (для каждого свойства приготовленного реагента в его конечной форме) с наименованием компонента, наименованием рода свойства и значением свойства, если возможно с уточненной неопределенностью измерения (см. также [5]);

d) установленные необходимые подробности приготовления реагента, приготовленного в лаборатории:

1) каждое использованное вещество с его химической формулой (включая кристаллизационную воду), молекулярную массу, степень чистоты или с биологическим описанием и количеством (если необходимо, с указанием человеческого или животного происхождения),

2) посуду и специальные процедуры очистки,

3) процедуру контроля с доверительным интервалом, например из-за отсутствия влияющих компонентов,

4) приемлемое качество выполнения;

e) условия хранения;

f) срок годности;

g) способ удаления отходов;

h) класс риска [6], [7].

Если использованные основные методы приготовления и проверки реагентов приведены в национальных стандартах, должны быть приведены ссылки на каждый из них (см. 4.8.1).

4.8.3 Критические влияющие величины

Критические для измерения влияющие величины должны быть заданы (например температура при измерении объема).

4.8.4 Выражение концентрации

Для титриметрии растворов с точно установленной концентрацией концентрация должна быть выражена как концентрация количества вещества (с указанием элемента) в молях на кубический метр (моль/м^3) или моль на литр (моль/л)[1)]. В определенных случаях, например, если элемент неизвестен, может быть приведена массовая концентрация, например, в единицах грамм на литр (г/л).

Такие единицы, как ppm = «частиц на миллион» = 10^{-6} и ppb = «частиц на миллиард» = 10^{-9}, не применяют.

Если состав раствора реагента не может быть приведен в единицах концентрации количества вещества, допускаются другие способы выражения состава раствора реагента:

a) массовая концентрация [с единицей килограмм на литр (кг/л) или соответствующей ее дольной];

b) массовая доля [с единицей «единица» (1) или килограмм на килограмм (кг/кг)];

c) объемная доля [с единицей «единица» (1) или литр на литр (л/л)];

d) концентрация каталитической активности, каталитическая концентрация [с единицей моль на литр в секунду (моль/л$^{-1}$ · с$^{-1}$), равной каталу на литр (кат/л)].

Примечание — Единица «единица фермента на миллилитр» (Ед/мл) равна 16,67 · 10^{-6} кат/л.

4.8.5 Разбавление

Разбавление, полученное прибавлением объема одной жидкости к объему другой жидкости, обозначают как:

a) «разбавление $V_1 \rightarrow V_2$», если объем V_1 заданного раствора разбавлен, чтобы получить общий объем V_2 конечной смеси, например, развести 25 мл → 1 л;

b) «разбавление $V_1 + V_2$», если объем V_1 заданного раствора добавлен к объему V_2 растворителя, например, 25 + 975 мл.

Обозначения разбавлений «V_1:V_2» или «V_1/V_2», не применяют.

4.8.6 Ссылки на патентованные изделия

В исключительных случаях (если технические причины оправдывают использование патентованных изделий при разработке стандарта) следует применять процедуры, предусмотренные приложением А к Директивам ИСО/МЭК, часть 2.

[1)] Наименования рода величины «нормальность» и «молярность» замены обозначением «концентрация количества вещества» (или концентрация вещества, концентрация количества) с указанием элемента (если необходимо).

4.9 Приборы

4.9.1 Описание

Описание каждого прибора должно содержать:

a) название (вид и, если необходимо, тип);

b) основные эксплуатационные характеристики.

4.9.2 Дополнительное оборудование

Дополнительное оборудование должно быть описано в отдельном подразделе в соответствии с 4.9.1.

4.10 Взятие проб и пробы

4.10.1 Общие данные

Если известно о влиянии преаналитических факторов, изменяющих некоторые свойства первичной пробы, должен быть приведен перечень таких факторов с указанием способов идентификации или предотвращения их влияния.

Примечание — Данные факторы включают в себя генетические влияния, влияния окружающей среды, диеты, лекарств, физиологической нагрузки, времени суток, положения тела, застоя крови перед взятием пробы из вены, обработки поверхности кожи в месте взятия пробы крови, условий содержания первичной пробы до анализа.

4.10.2 Пробы

Требования к первичной пробе должны быть заданы в отношении приемлемого материала, требуемого объема пробы, необходимых добавок, условий транспортирования и хранения, стабильности, рисков и мер предосторожности.

Требования к лабораторной пробе должны быть заданы в отношении способа получения, типа и количества необходимого материала, условий хранения, процедуры оттаивания и перемешивания.

Должны быть описаны стадии подготовки аналитической пробы (например отделение, измельчение, перемешивание, высушивание с замораживанием, хранение, восстановление).

4.11 Подготовка измерительной системы и аналитической порции

Примечание — Этапы подготовки измерительной системы и аналитической порции могут быть представлены в виде таблицы, диаграммы или в иной схематической форме для облегчения понимания сущности и последовательности процедур и общего обзора процесса подготовки.

4.11.1 Подготовка приборов

Процедура подготовки приборов до выполнения измерения должна быть уточнена и описана, если она отличается от процедуры, приведенной в методическом руководстве по работе на данном приборе, и должна содержать следующие сведения о:

a) рисках и мерах безопасности;

b) комплектности;

c) проверке соблюдения допустимых пределов эксплуатационных характеристик;

d) способе использования;

e) мерах обслуживания и профилактики со стороны пользователя.

4.11.2 Калибровка

Принцип, используемые материалы и стадии калибровки приборов должны быть детально описаны в отношении следующих аспектов:

a) тип калибровки [число калибровочных точек, например двуточечная, многоточечная калибровка; «попадание в вилку» («bracketing») (см. 4.11.4), добавление эталона];

b) метод расчета монотонной калибровочной функции и ее меры неопределенности измерения;

c) критерии приемлемости для калибровочной функции;

d) выбор типа калибровочной процедуры;

e) прослеживаемость;

f) приемлемые калибровочные материалы и проверка их спецификаций;

g) процедуры калибровки (например подготовка разбавлений и последующих разбавлений или способ добавки эталона для коррекции матричных эффектов);

h) установление калибровочной функции;

i) периодичность рекалибровки в пределах серии или между сериями;

j) специальные меры предосторожности.

4.11.3 Типы аналитических проб

В описании референтной методики выполнения измерений должны быть перечислены различные типы аналитических проб и приведены их характеристики.

Примечание — Аналитические пробы могут быть получены из первичной пробы, калибровочного или контрольного материала, включая материал матрицы (без аналита).

4.11.4 Структура аналитических серий

При формировании исследуемого материала в виде серии проб структура серии должна быть задана в отношении последовательности и количества:

a) калибровочного материала (материалов) (если применимо);

b) контрольного материала (материалов) (если применимо);

c) материала холостой пробы (проб) (если применимо);

d) «неизвестного» материала (материалов), который должен быть проанализирован.

Примечание — Принцип «попадания в вилку» («bracketing») с использованием калибратора с низким значением, неизвестного материала, калибратора с высоким значением в повторных сериях является эффективным способом снижения неопределенности результатов.

Должны быть указаны предостережения против переноса материала предшествующей пробы в последующую и порядок максимальных значений.

4.11.5 Аналитическая порция

Должно быть установлено описание аналитической порции, возможные риски и предостережения, процедуры и требуемая точность измерения количества, все стадии предварительной обработки.

4.11.6 Аналитический раствор

Должна быть описана подготовка любого аналитического раствора.

4.12 Работа измерительной системы

4.12.1 Последовательность операций измерения

Каждая операция измерения должна быть точно и ясно описана [8]. Последовательность операций должна быть ясно отражена в подразделах и параграфах.

Последовательность операций измерения должна включать в себя следующие пункты:

a) проверка измерительных возможностей оборудования, включая дополнительное оборудование;

b) пооперационное описание измерения аналитической порции;

c) регистрация результата.

4.12.2 Холостая проба

Должно быть детально описано приготовление холостой аналитической порции из холостой аналитической пробы исследуемого материала и холостой аналитической пробы реагентов.

4.12.3 Подтверждение первичных данных о результате анализа

После получения первичных данных о результате анализа они должны быть подтверждены. В описании референтной методики выполнения измерений должны быть приведены правила проверки оператором правильного функционирования оборудования, необходимых условий окружающей среды и соответствия измеренных значений калибраторов, проб, холостых проб обусловленным интервалам. Подтверждение данных должно быть получено в соответствии с 4.13.1, 4.14, и 4.18.

4.12.4 Процедуры резервирования и остановки оборудования

В описании референтной методики выполнения измерений должны быть приведены инструкции для приведения оборудования в резервное положение и остановки работы (если это существенно для измерения).

4.12.5 Схематическое представление процедур

Представление измерительной системы в виде таблицы, диаграммы или схемы может облегчить понимание ее структуры и действия.

4.13 Обработка данных

4.13.1 Расчет результатов

Процедура расчета результатов должна включать в себя:

a) обработку первичных данных (см. 4.12.3), включая коррекции по холостым пробам, значения повторных измерений;

b) формирование измерительной функции.

Примечание — Измерительная функция обычно обратна по отношению к калибровочной функции;

c) величину и единицу измерения, в которых должен быть выражен результат;

d) модель статистической обработки измеренных значений;

e) уравнение для расчета результата измерения с использованием только символов величин, математических знаков и чисел; символы величин должны быть перечислены в перечне, а также установлены единицы, в которых выражены символы величин; смысл любого числового коэффициента должен быть пояснен;

f) описание использованного алгоритма;

g) минимальное число точек, необходимое для формирования измерительной функции;

h) число повторных измерений, необходимых для расчета результата, максимально приемлемое различие их значений и использованное для расчета уравнение;

i) число знаков в значении результата и любую процедуру округления (см.также [9]).

Рекомендации по сохранению данных (если необходимо) допускается приводить в отдельном разделе.

4.13.2 Уравнения перевода

В описании референтной методики выполнения измерений должны быть приведены уравнения для перевода рекомендованных выражений результатов в результаты, выраженные в других родах величин и/или других единицах.

Пример — Уравнение для перевода концентрации количества вещества гемоглобина (Fe) в плазме крови в массовую концентрацию.

4.13.3 Сравнение результатов измерений с применением данной методики с результатами, полученными с помощью других методик

В описании референтной методики выполнения измерений приводят сравнительные данные о результатах измерений различных типов проб, к которым применена данная референтная методика выполнения измерений и альтернативные методики выполнения измерений, отличающиеся по принципу измерений, методу измерений и деталям методики выполнения измерений.

4.14 Аналитическая достоверность

4.14.1 Понятия, значения и их применение

Значения и соответствующие им неопределенности измерения должны быть установлены для всех характеристик выполнения анализа.

Примечание — Оценка аналитической достоверности и пригодности процедуры измерения для решения данной задачи возможна только с помощью нескольких характеристик выполнения анализа.

4.14.2 Аналитическая калибровочная функция

В описании референтной методики выполнения измерений должна быть приведена аналитическая калибровочная функция.

Примечание — Данная фундаментальная характеристика, представленная на графике как калибровочная кривая (или аналитическая) кривая, является ответом (или сигналом на выходе) измерительной системы (ось Y) на стимул (или на сигнал на входе) от материала с обусловленным истинным значением рассматриваемой величины (ось X).

4.14.3 Аналитическая чувствительность

В описании референтной методики выполнения измерений должна быть приведена характеристика аналитической чувствительности.

Примечание 1 — Такой характеристикой служит угол наклона (slope) калибровочной (или аналитической) кривой. Если калибровочная функция не является линейной и не может быть превращена в линейное отношение, должны быть приведены углы наклона значений различных величин.

Примечание 2 — Термин «аналитическая чувствительность» не является синонимом термина «предел обнаружения» (см. 4.14.4), хотя в литературе часто приводят такое определение.

4.14.4 Аналитическая измерительная функция

Аналитическую измерительную функцию применяют при переводе измеренного ответа измерительной системы в измеренное значение величины. Метод расчета измерительной функции и меры ее неопределенности должны быть приведены в описании референтной методики выполнения измерений.

4.14.5 Линейность и другие формы аналитической измерительной кривой

В случаях, когда часть измерительной кривой имеет линейную форму, она должна быть установлена как интервал значений величины. В других случаях должен быть приведен интервал, в пределах которого может быть применена другая известная математическая функция.

4.14.6 Аналитические влияющие величины

В описании референтной методики выполнения измерений должна быть приведена информация о проверенных эффектах аналитических влияющих величин. Данные эффекты должны быть установлены и выражены в значениях величины на определенных уровнях влияющих величин и соответствующих им уровнях целевой величины.

Пример 1 — Примером неспецифичности методики выполнения измерений является повышение измеренной концентрации билирубина в сыворотке человека вследствие примеси гемоглобина.

Пример 2 — Сигнал от фосфата интерферирует с сигналом от кальция при атомно-абсорбционной спектрометрии.

4.14.7 Измерение холостой пробы

В описании референтной методики выполнения измерений должна быть указана адекватность измерений холостой пробы (см. 4.12.2) для корректировки основных эффектов.

4.14.8 Измерение открытия

При возможности должны быть проведены измерения открытия добавленного эталона и установлены их результаты.

4.14.9 Ошибка и неопределенность

Оценка влияния каждой систематической ошибки, вызванной конкретной причиной, должна быть обозначена как поправка с противоположным знаком или выражена корректировочным коэффициентом или более сложной функцией. Неопределенности измерения, вызванные непреодолимо несовершенной коррекцией систематической ошибки, должны быть включены в суммарную неопределенность (см. также «Руководство по выражению неопределенности при измерении»). При разработке референтной методики выполнения измерений должно быть предусмотрено устранение всех известных причин систематических ошибок.

Ряд полученных значений выявляет дисперсию, вызванную случайными эффектами, при этом неопределенность измерения должна быть охарактеризована статистическим методом, для которого должны быть приведены пределы (см. 4.14.12 и 4.14.13). Оценка неопределенности измерения должна быть связана с определением условий прецизионности.

Присущую методике выполнения измерений неопределенность измерения следует отличать от влияний ошибок, вызванных отклонением от установленной методики (см. 4.14.16).

4.14.10 Точность измерения

Точность измерения, включающая в себя правильность и прецизионность, должна быть установлена в терминах одной или обеих перечисленных ниже обратных мер:

a) комбинированной неопределенности u_c, полученной как результат бюджета неопределенности;

b) расширенной неопределенности U с заданным коэффициентом покрытия k ($U = k \cdot u_c$).

Примечание — Точность измерения является «качественным» понятием, ей не может быть приписано числовое значение и единица измерения, однако может использоваться порядковая шкала значений (например «плохая» и «хорошая» точность).

4.14.11 Прецизионность измерения

Прецизионность измерения должна быть установлена условиями:

a) повторяемости в пределах серии;

b) промежуточной прецизионности, определяемой между сериями;

c) воспроизводимости, определяемой между несколькими лабораториями.

Примечание — Прецизионность измерения является «качественным» понятием, ей не может быть приписано числовое значение и единица измерения, однако может использоваться порядковая шкала значений (например «плохая» и «хорошая» прецизионность). Мерами, обратными прецизионности, являются среднеквадратическое отклонение, варианса и коэффициент вариации.

4.14.12 Среднеквадратическое отклонение повторяемости s_r

Среднеквадратическое отклонение повторяемости должно быть установлено, предпочтительно с неопределенностью измерения. Если его значение варьирует со значением величины, то должны быть приведены таблица или функция соответствующих значений.

Примечание 1 — Синонимом является внутрисерийное (intra-series, within-series, intra-run, within-run) стандартное отклонение.

Примечание 2 — Описание статистики повторяемости см. [8].

4.14.13 Среднеквадратическое отклонение воспроизводимости s_R

Среднеквадратическое отклонение воспроизводимости устанавливают, если возможно, вместе с неопределенностью измерения. Если его значение варьирует со значением величины, то должна быть приведена таблица или функция соответствующих значений.

Должно быть уточнено, включена ли в расчеты вариация повторяемости (см. 4.14.12).

Примечание — Описание статистики воспроизводимости см. [8].

4.14.14 Предел обнаружения

В описании референтной методики выполнения измерений должен быть установлен предел обнаружения.

Примечание — На значение предела обнаружения влияют аналитическая чувствительность (см. 4.14.3), правильность (см. 4.14.10), прецизионность (см. 4.14.11) и распределение значений холостой пробы (см. 4.14.7). Данное значение должно быть рассчитано по отношению к установленным вероятностям аналитических ложноотрицательных и ложноположительных результатов измерения.

4.14.15 Нижний и верхний пределы определения

В описании референтной методики выполнения измерений должны быть установлены нижний и верхний пределы определения.

Примечание 1 — Значения нижнего и верхнего пределов определения связаны с аналитической чувствительностью (см. 4.14.3), линейностью или другой функцией (см. 4.14.5), измерением холостой пробы (см. 4.14.7), открытием добавки эталон (см. 4.14.8), правильностью (см. 4.14.10), прецизионностью (см. 4.14.11) и пределом обнаружения (см. 4.14.14).

Примечание 2 — Для оценки применимости референтной методики выполнения измерений для конкретной диагностической задачи и особенно для установления адекватности предела обнаружения (см. 4.14.14) и нижнего и верхнего пределов определения целесообразно указать наименьший и наибольший результаты, полученные или обнаруженные у обследованных лиц в зависимости от таких факторов, как пол, возраст, репродуктивный возраст и соответствующее (диагностической задаче) патологическое состояние.

4.14.16 Источники ошибки

Если при изучении референтной методики выполнения измерений выявлены непредвиденные источники ошибки, они должны быть указаны в отдельном подразделе так же, как и средства исправления ошибок (см. 4.14.9).

4.15 Особые случаи

Данный раздел должен содержать описание любых заданных отклонений в обычной референтной методике выполнения измерений, которые необходимы для исключения влияния необычного присутствия или отсутствия специфических компонентов или свойств анализируемого материала. Такие отклонения должны быть отмечены в разделе «Область применения» (см. 4.4).

Каждый особый случай должен быть рассмотрен в данном разделе, содержащем:

a) принцип изменения;
b) любое изменение способа взятия пробы;
c) измененные стадии методики;
d) расчет и/или способ выражения результатов;
e) статистический метод в соответствии с 4.14.

4.16 Подтверждение с помощью межлабораторных сравнений

4.16.1 Общие сведения

Методика выполнения измерений перед окончательным ее принятием в качестве референтной методики выполнения измерений должна быть подтверждена межлабораторными исследованиями. В описании референтной методики выполнения измерений должны быть приведены данные таких исследований.

Примечание 1 — Подтверждение предлагаемой референтной методики выполнения измерений путем спланированных межлабораторных исследований является эффективным способом выявления некоторых источников погрешностей, оценки характеристик качества, оценки переносимости и достоверности результатов референтной методики выполнения измерений.

Примечание 2 — Информация, полученная при межлабораторных исследованиях, должна быть приведена в приложении к референтной методике выполнения измерений.

Примечание 3 — Принципы организации межлабораторного исследования и анализа полученных данных см. [10]—[15].

Примечание 4 — Если межлабораторное исследование неосуществимо, подтверждение может быть получено применением другой референтной методики выполнения измерений в отношении той же величины.

4.16.2 Статистические методы

Результаты статистического анализа данных должны включать в себя информацию о следующих статистических показателях применительно к каждому измеренному материалу:

a) число лабораторий, оставшихся после исключения тех, чьи результаты оказались полностью ошибочными;
b) число исключенных лабораторий и причины их исключения;
c) число принятых к рассмотрению результатов;
d) число отброшенных результатов и причины их отбрасывания;
e) таблица результатов и принятый тип распределения (если применимо);

f) арифметическая средняя x и другие меры размещения в ряду значений результатов исследований;

g) принятое (опорное) истинное значение (если имеется);

h) среднеквадратическое отклонение повторяемости s_r (см. 4.14.12);

i) коэффициент вариации повторяемости s_r/x или $(s_r \cdot 100/x)$ %;

j) предел повторяемости $r_{0,95} = 2\sqrt{2}s_r = 2{,}8\ s_r$;

k) среднеквадратическое отклонение воспроизводимости s_R (см. 4.14.13);

l) коэффициент вариации воспроизводимости s_R / x или $(s_R \cdot 100/x)$ %;

m) предел воспроизводимости $R_{0,95} = 2\sqrt{2}\ s_R = 2{,}8\ s_R$.

Если обычные статистические параметры оказываются неприменимыми, используется свободная от распределения (непараметрическая) статистика.

4.17 Отчетность о результатах измерения

Необходимые пункты отчета об измерении должны быть перечислены, включая следующую аналитическую информацию:

a) идентификация источника пробы;

b) ссылка на использованные метод и/или методику;

c) результаты с указанием наименования измеренной величины, числового значения и единицы измерения;

d) заявление о неопределенности измерения;

e) наблюдения о необычных свойствах пробы;

f) наблюдения о необычных проявлениях методики или использовании модификаций;

g) уместная физиологическая и клиническая информация.

4.18 Обеспечение качества

В разделе «Обеспечение качества» должны быть рассмотрены:

a) внутрилабораторный контроль качества;

b) рабочий журнал;

c) внешняя оценка качества.

4.19 Библиография

Наряду с нормативными ссылками в приложении «Библиография» (см. 4.1, таблица 1) должны быть перечислены ссылки на документы, содержащие дополнительную информацию, не являющуюся необходимой для выполнения референтного измерения или расчета дополнительных результатов или статистических методов.

Примечание 1 — Библиография может включать в себя документы, служащие:

a) только для информации;

b) справками для подготовки описания референтной методики выполнения измерений.

Примечание 2 — Документы, приведенные в «Библиографии», могут быть следующих типов: правовые документы, национальные стандарты, рекомендации научных организаций, журнальные научные статьи, руководства, отчеты о межлабораторных исследованиях, а также информация от производителей.

4.20 Данные об утверждении и пересмотре

В описании методики референтного измерения должны быть приведены сведения о данной публикации описания и любых предшествующих ее изданиях.

Приложение А
(справочное)

Референтные методики для свойств, отличных от величин

А.1 Настоящий стандарт устанавливает требования для описания референтных методик выполнения измерений. Такая методика измеряет величины, давая результаты в шкале различий или шкале отношений, где каждое значение является числовым значением, умноженным на единицу измерения.

А.2 В шкале отношений с истинным нулем, отношения и различия между значениями в шкале соответствуют отношениям и различиям между соответствующими значениями величин. В ряду значений могут быть рассчитаны обычные статистические параметры: среднеарифметическое, среднеквадратическое отклонения, геометрическое среднее и коэффициент вариации.

А.3 В шкале различий с условным нулем в ряду отрицательных и положительных значений различия между значениями по шкале (но не отношения) соответствуют различиям между соответствующими значениями величин. В ряду значений могут быть рассчитаны среднеарифметическое и среднеквадратическое отклонения (но не геометрическое среднее и коэффициент вариации).

А.4 Свойства, отличные от величин, также могут быть исследованы с помощью тщательных научных и описательных референтных методик, однако их значения не могут быть выражены числовыми значениями, умноженными на единицы измерения. Такие референтные методики дают результаты в ординальной (порядковой) или номинальной (классификационной) шкалах.

А.5 В ординальной шкале значения могут быть выражены фразами или числами, выражающими размер соответствующих свойств. Эти значения могут быть использованы для ранжирования, однако различия и отношения по шкале не имеют значения для сравнения. Примером может служить пятизначная шкала (0, 1, 2, 3, 4) для чтения с помощью диагностической полоски концентрации альбумина в моче, где эти значения могут быть переведены в словесные характеристики (не повышенная, сомнительно повышенная, слегка повышенная, повышенная, сильно повышенная). Для ряда значений могут быть рассчитаны фрактили (включая медиану) и применены некоторые непараметрические тесты, например тесты Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона и тест знаков.

А.6 В номинальной шкале значения могут быть выражены фразами или терминами (наименованиями) без связи с размерами соответствующих свойств. Примером могут служить названия типов лейкоцитов, обнаруженных в крови человека. В ряду значений могут быть рассчитаны число элементов и мода (но не средняя) и применены непараметрические тесты, например χ^2 и тест Фишера.

А.7 Описание референтных методик для свойств, имеющих значения в ординальной и номинальной шкалах, должно полностью соответствовать требованиям описания референтных методик выполнения измерений, приведенным в настоящем стандарте. Исключения касаются замены терминов:

a) «величины» — на «свойство», а также в комплексных терминах, таких как «род величины»;

b) «измерение» — на «изучение», а также в комплексных терминах, таких как «методика изучения»,

а также технических изменений:

c) использование значений, например описанных в пункте А.5 или А.6;

d) имеющих неопределенность изучения, выраженную как число неправильно классифицированных фракций;

e) невозможности калибровать номинальную шкалу.

Приложение В
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации международным стандартам

Таблица В.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 3696:1987	Р 52501—2005 «Вода для лабораторного анализа. Технические условия»
ИСО 6353-2:1985	*
ИСО 6353-3:1987	*
ИСО/МЭК Директивы — Часть 2:1992	ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»
* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.	

Библиография

[1] ИСО/МЭК Руководство 15:1977 — Свод принципов ИСО/МЭК по ссылкам на стандарты

[2] Международный словарь основных и общих терминов в метрологии, 2-е изд., ИСО, Женева, 1993 — Русско-англо-французско-немецко-испанский словарь основных и общих терминов в метрологии: Пер. с англ.-фр./Л.К. Исаев, В.В. Мардин. — М.: ИПК Издательство стандартов, 1998

[3] Руководство по выражению неопределенности при измерении, 1-е изд., ИСО, 1993 — Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК «Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях», пер. с англ., СПб, ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2002 г.

[4] Dybkaer, R.; Vocabulary for Use in Measurement Procedures and Description of Reference Materials in Laboratory Medicine; Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 35 (2) (1997) 141—173

[5] pr. EN 12287 — In vitro diagnostic systems — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials

[6] Commission Directive of 14 July1976 adapting to technical progress the Council Directive of 27 June 1967 concerning the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances; OJEC, 1976, No L 360, pp 1—424

[7] Commission Directive of 29 July 1983 adapting to technical progress for the fifth time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances; OJEC, 1983, No L 257, pp 1—33

[8] ISO/DIS 78-2 — Chemistry — Layouts for standards — Part 2: Method of chemical analysis

[9] ДИН 1333:1992 — Представление цифровых данных

(DIN 1333:1992) — (Presentation of numerical data)

[10] ИСО 5725-1:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения

[11] ИСО 5725-2:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений

[12] ИСО 5725-3: 1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений

[13] ИСО 5725-4:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений

[14] ИСО 5725-5:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений

[15] ИСО 5725-6:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

УДК 61:003:054:006.354 ОКС 11.100 Р 20

Ключевые слова: изделия медицинские для диагностики *in vitro*, пробы биологического происхождения, референтные методики выполнения измерений, реагенты, приборы, аналитическая достоверность, прослеживаемость, неопределенность измерения

Редактор *В.Н. Копысов*
Технический редактор *Л.А. Гусева*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 18.04.2008. Подписано в печать 30.05.2008. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,95. Тираж 146 экз. Зак. 586.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru