МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 18153— 2011

Изделия медицинские для диагностики *in vitro*

ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ

Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам

(ISO 18153:2003, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2012

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 40—2011 от 29 ноября 2011 г.)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Республика Узбекистан	UZ	Узстандарт
Украина	UA	Госпотребстандарт Украины

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1332-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 18153—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 18153:2003 *In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned calibrators and control materials (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам).

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 18153—2006.

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам (международным документам) приведены в дополнительном приложении ДА

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в указателе «Национальные стандарты», а текст изменений — в информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2012

В Российской Федерации 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 Цепь метрологической прослеживаемости и иерархия калибровки 3
4.1 Принципы 3
4.2 Структура 4
5 Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки 6
5.1 Принципы 6
5.2 Аналитическая специфичность методик выполнения измерений 7
5.3 Коммутабельность калибраторов 7
5.4 Коммутабельность контрольных материалов 7
Приложение А (справочное) Перечень первичных референтных методик выполнения измерений Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины 8
Приложение В (справочное) Перечень аттестованных стандартных образцов (сертифицированных референтных материалов) 9
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам 10
Библиография 11

Введение

Согласно современным представлениям метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам, должна быть обеспечена использованием имеющихся стандартных образцов и референтных методик выполнения измерений высшего порядка. В соответствии с этой концепцией был разработан стандарт ISO 17511 по метрологической прослеживаемости, который описывает иерархический порядок методик выполнения измерений и калибровочных материалов. Общие правила, изложенные в этом стандарте, применимы также и к величинам, отражающим каталитическую активность ферментов. По возможности, метрологическая прослеживаемость должна быть продемонстрирована до единицы Международной системы единиц (единицы СИ), которая возглавляет иерархию калибровки.

В настоящем стандарте описана иерархия калибраторов и методик выполнения измерений для измерения концентрации каталитической активности ферментов (далее — каталитическая концентрация). Для измерений ферментов производная согласованная единица СИ «моль на секунду-кубический метр» или «катал на кубический метр» (согласно резолюции Генеральной конференции по весам и мерам) является верхним уровнем иерархии с первичной референтной методикой выполнения измерений, до которой должны быть, по возможности, прослежены методики выполнения измерений, калибраторы и контрольные материалы низшего уровня.

Ферменты в крови и других биологических жидкостях могут быть измерены для диагностических целей через их каталитические концентрации. Аналитический принцип измерения скорости каталитического изменения субстрата обладает значительными преимуществами благодаря быстроте, низкому порогу обнаружения, аналитической специфичности и малой стоимости. Результаты измерений каталитической активности сравнимы только при выполнении измерений в одних и тех же условиях. Поэтому описание фермента как измеряемой величины не может ограничиваться только названием рода величины (каталитической активности), наименования фермента и системы, а требует также указания заданной методики выполнения измерений, особенно индикаторного компонента реакции.

Методика выполнения измерений верхнего уровня иерархии калибровки должна быть международно признана. Примером может служить принятая Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины референтная методика выполнения измерений креатинкиназы по скорости превращения никотинамидадениндинуклеотида (НАДН).

Таким образом, первичная референтная методика выполнения измерений является составной частью определения измеряемой величины и должна включать в себя следующее:

- вид субстрата (если специфичность фермента позволяет, возможны вариации) и его концентрацию;
- активаторы и их концентрации;
- направление каталитической реакции;
- индикаторный компонент;
- буферную систему и pH;
- температуру;
- длительность предынкубационного периода;
- материал, используемый для запуска реакции;
- время задержки;
- продолжительность реакции.

Недостатки, связанные с зависимостью определения фермента как измеряемой величины и результатов его измерений от методики выполнения измерений, хорошо известны: проблемы при проведении внешней оценки качества исследований и при оценке воспроизведения методов; существование множественности биологических референтных интервалов и связанного с этим риска неправильной клинической интерпретации результатов исследований ферментов.

Стандартизация рутинных измерений ферментов важна для лабораторной медицины, поскольку она способствует повышению клинической значимости и сопоставимости результатов путем устранения различий биологических референтных интервалов.

Существуют два подхода:

а) постоянное использование только рекомендованной или стандартизованной методики для каждого фермента;

b) калибровка одной или нескольких рутинных методик коммутабельными ферментными калибровочными материалами, значения которым приписаны с помощью избранной референтной методики выполнения измерений.

Использование рекомендованной методики на протяжении более чем двадцати лет принесло значительные успехи в улучшении качества и сопоставимости результатов измерений ферментов и прекращении применения аналитически неудовлетворительных процедур. Однако стандартизация, основанная на рекомендованных методиках, достигла предела своей полезности. Ее недостатки — это отсутствие консенсуса при выборе из множества различающихся рекомендаций; намеренные и ненамеренные модификации рекомендованных методик при рутинном применении; отставание рекомендованных методик от аналитических и технических усовершенствований; неудовлетворительная приспособляемость рекомендованных методик к предпочтительной автоматизации. Поскольку изменение рутинной методики измерения фермента как рекомендованной, так и нерекомендованной неизбежно вызывает изменение биологических референтных значений, это нежелательно для клиницистов.

Совершенствование разработки и аналитических свойств измерений ферментов будет и должно быть продолжено. Однако это должно быть осуществлено в соответствии с обычной практикой развития и распространения научных достижений. Попытки разработки и продвижения стандартизованных методик для всеобщего применения не являются ни практичными, ни желательными.

Калибровка, основанная на референтной методике выполнения измерений и стандартном образце, наоборот, привлекала относительно мало внимания. Среди причин такого положения следует указать:

- недостаток стабильных стандартных образцов с соответствующей матрицей, которые могли бы служить калибраторами;
- несхожесть между предлагаемыми в качестве ферментных калибраторами и аналитами-ферментами в пробах человеческого происхождения, включая изоформы;
- отсутствие постоянного отношения между калибрующей (референтной) методикой и калибруемой (рутинной) методикой (методиками) как для ферментного калибратора, так и для проб пациентов, содержащих аналит-фермент (это также описывают как отсутствие коммутабельности).

Обсуждение этих причин составляет перечень спецификаций как для стандартных образцов высшего уровня, так и для семейства методик выполнения измерений, между которыми предполагается калибровка. Калибратор должен быть стабильным и содержать ферментный аналит, близкий по каталитическим свойствам в своей матрице свойствам ферментного аналита в рутинных пробах. Методики должны иметь одну и ту же специфичность для каталитической активности исследуемого фермента. Гармонизация результатов рутинных измерений ферментов может быть достигнута путем выбора референтной методики выполнения измерений и идентификации группы связанных с ней процедур для каждого клинически важного фермента. Результаты, полученные какой-либо методикой, входящей в эту группу, будут метрологически прослеживаемы до избранной референтной методики выполнения измерения.

Выделенные курсивом сноски в тексте настоящего стандарта приведены для пояснения некоторых положений примененного в нем международного стандарта ISO 18153:2003.

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

Изделия медицинские для диагностики *in vitro*

ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ

Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам

In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in biological samples. Metrological traceability of assigned values for catalytic concentration of enzymes in calibrators and control materials

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает правила обеспечения метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам, предназначенным для установления или подтверждения правильности измерения каталитической концентрации ферментов. Калибраторы и контрольные материалы предоставляются производителями как составная часть медицинских изделий для диагностики *in vitro* или для применения с ними.

Вне области применения настоящего стандарта остаются следующие положения и объекты:

a) требования при разработке или выборе референтной методики выполнения измерений;

b) величины, представляющие собой массу фермента или иммунореактивность ферментов;

c) контрольные материалы, не имеющие приписанного значения и применяемые только для оценки прецизионности методики выполнения измерений или ее повторяемости, или воспроизводимости (контрольные материалы прецизионности);

d) контрольные материалы, предназначенные для целей межлабораторного контроля качества и сопровождаемые интервалами предполагаемых приемлемых значений, при этом каждый интервал должен быть получен путем межлабораторного консенсуса по отношению к одной заданной методике выполнения измерений и с предельными значениями, метрологически непрослеживаемыми;

e) свойства, описываемые в номинальной или ординальной шкале.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие нормативные документы:

ISO 17511:2003 *In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам)

Международный словарь основных и общих терминов в метрологии (МСМ), 1993[1)]

Руководство для выражения неопределенности при измерении (GUM), 1993[2)]

[1)] Этот словарь подготовлен одновременно на английском и французском языках объединенной рабочей группой, состоящей из экспертов, выделенных следующими организациями: Международным бюро мер и весов (International Bureau of Weights and Measures; BIPM), Международной электротехнической комиссией (International Electrotechnical Commission; IEC), Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC), Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standardization; ISO), Международным союзом чистой и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry; IUPAC), Международным союзом чистой и прикладной физики (International Union of Pure and Applied Physics; IUPAP), Международной организацией по законодательной метрологии (International Organization of Legal Metrology; OIML). В настоящем стандарте использовано сокращение МСМ.

[2)] Это руководство разработано представителями тех же организаций, которые подготовили Международный словарь основных и общих терминов в метрологии. В настоящем стандарте использовано сокращение GUM.

Издание официальное

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **аналит** (analyte): Компонент, указанный в наименовании измеряемой величины.

Пример — В величине «каталитическая концентрация изофермента 1 лактатдегидрогеназы в плазме» «изофермент 1 лактатдегидрогеназы» является аналитом. Все выражение обозначает измеряемую величину (см. 3.5).

3.2 **каталитическая активность** (catalytic activity) z_E: Свойство компонента, соответствующее скорости превращения катализируемого вещества в ходе заданной химической реакции в заданной измерительной системе.

Примечание 1 — Адаптировано из IUPAC/IFCC 1995: 9.101.3 [1].

Примечание 2 — В настоящем стандарте «компонентом» является фермент.

Примечание 3 — Величина «каталитическая активность» связана с количеством активного фермента, а не с его концентрацией, см. 3.3.

Примечание 4 — Когерентной производной единицей СИ является «катал» (кат) равный «молю в секунду» (моль $\cdot$ с$^{-1}$).

Примечание 5 — Процедура измерения служит существенным элементом определения измеряемой величины.

Примечание 6 — Во многих случаях вместо скорости изменения субстрата, указанного в кратком наименовании ферментного аналита, например «креатин» в наименовании «креатинкиназа», измеряют скорость превращения индикаторного вещества как субстрата комбинированной реакции. Тогда измеряемая величина должна быть определена как «каталитическая активность фермента, измеренная по скорости превращения индикаторного вещества в заданной системе, соответственно данной методике выполнения измерений», например «каталитическая активность креатинкиназы, измеренная по скорости превращения никотинамидадениндинуклеотидфосфата ($НАДФ^+$) с помощью референтной методики выполнения измерений Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины в человеческой сыворотке».

3.3 **концентрация каталитической активности** (catalytic-activity concentration); **каталитическая концентрация** (catalytic concentration), b_E: Каталитическая активность, деленная на объем основной системы.

Примечание 1 — Адаптировано из IUPAC/IFCC 1995:9.194.2 [1].

Примечание 2 — Когерентной производной единицей СИ является «катал на кубический метр» или «моль в секунду-кубический метр» (кат $\cdot$ м$^{-3}$ = моль $\cdot$ с$^{-1}$ $\cdot$ м$^{-3}$). В лабораторной медицине единицей объема может быть избран «литр» (л).

Примечание 3 — В настоящем стандарте «компонентом» служит фермент, а «оригинальной системой» может быть, например, плазма пробы крови.

3.4 **коммутабельность материала** (commutability of a material): Близость соответствия между математическим отношением результатов измерений, полученных по двум методикам выполнения измерений для установленной величины в данном материале, и математическим отношением результатов измерений, полученных по тем же методикам для величины в рутинных пробах.

3.5 **измеряемая величина** (measurand): Конкретная величина, являющаяся объектом измерения.

[МСМ, статья 2.6]

Примечание 1 — См. 3.1, пример.

3.6 **метрологическая прослеживаемость** (metrological traceability): Свойство результата измерения или значения эталона, заключающееся в возможности установления его связи с соответствующими эталонами, обычно международными или национальными, посредством постоянной цепи сличений, имеющих установленные неопределенности.

[МСМ, статья 6.10]

Примечание 1 — Каждое сличение осуществляется референтной методикой выполнения измерений, определенной в протоколе переноса калибровки.

Примечание 2 — Имеются различные виды прослеживаемости. В настоящем стандарте применен термин «метрологическая прослеживаемость».

4 Цепь метрологической прослеживаемости и иерархия калибровки

4.1 Принципы

4.1.1 Номенклатура и основные принципы калибровки и метрологической прослеживаемости значений, полученных при измерении величин в биологических пробах (ISO 17511), применимы также в случаях, когда аналитом является фермент, а измеряемой величиной служит производный род величины «каталитическая активность» (или дальнейший производный род величины, например, «каталитическая концентрация»). Типичное количество уровней в иерархии калибровки показано на рисунке 1. Первичная референтная методика выполнения измерений должна приписать значение первичному калибратору, который используется для калибровки методики выполнения измерений следующего более низкого уровня, и далее до результатов, полученных конечным пользователем для рутинной пробы.

Примечание — Термин «первичная референтная методика выполнения измерений», используемый здесь, отсылает к полностью детализированной совокупности инструкций измерения, тогда как термин «первичный метод измерения», как это определено Консультативным комитетом по количеству вещества (КККВ) при Международном бюро весов и мер (МБВМ), является общим (родовым) описанием принципа измерения или метода измерения, охватывающего различные методики.

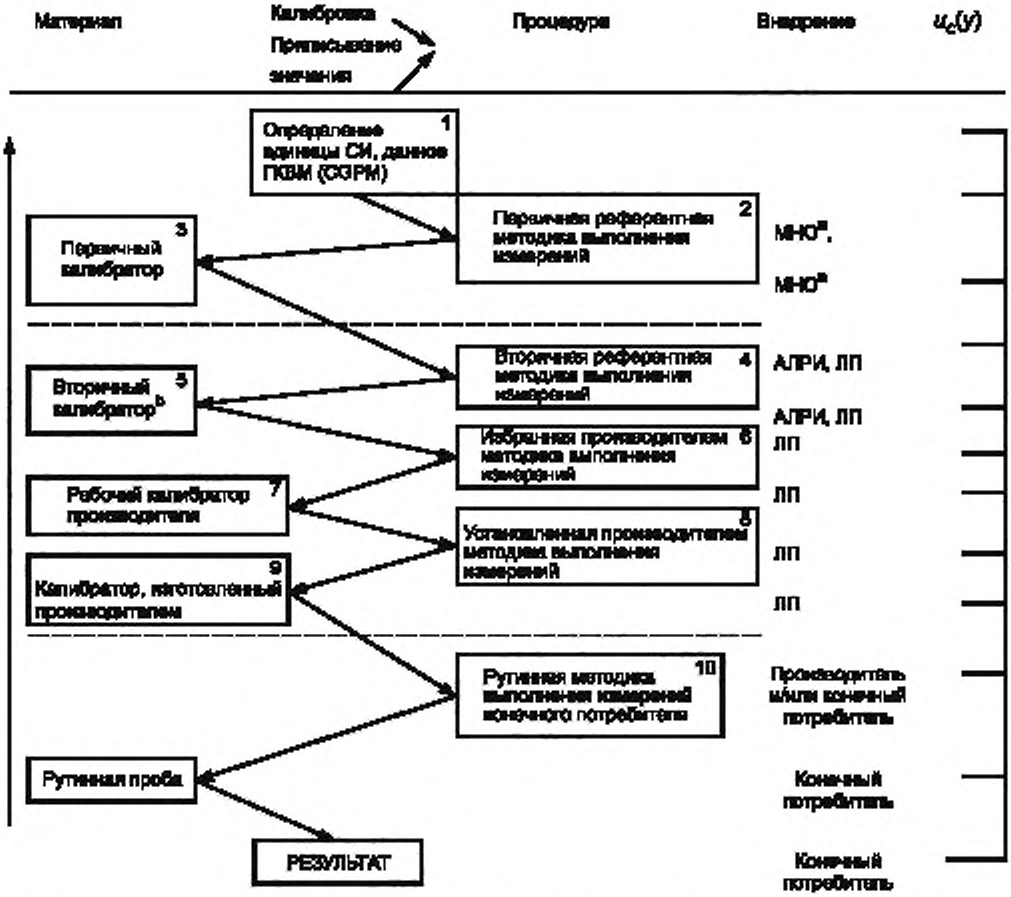
4.1.2 Необходимым условием применимости такого протокола переноса является измерение одной и той же величины по методикам выполнения измерений нисходящего порядка в иерархической схеме. Далее должно быть продемонстрировано, что по методикам, подчиненным первичной референтной методике выполнения измерений в калибровочной иерархии, измеряют одни и те же измеряемые величины, т. е. каталитическую концентрацию конкретного изофермента или группы изоформ в том же отношении в данной системе.

Примечание 1 — Поскольку род величины «каталитическая активность» определяется по скорости изменения заданного вещества в заданной реакционной смеси (заданной, например, по концентрации субстрата, кофакторам, объемной доле аналитической порции, температуре), условия измерения должны быть в достаточной мере подобными во всех методиках нисходящего порядка. Отклонения от этих условий реакции, которые будут увеличивать неопределенность результата, приписанного калибратору или контрольному материалу, должны быть устранены.

Примечание 2 — Небольшая каталитическая специфичность некоторых ферментов позволяет варьировать природу субстрата, однако если избранный субстрат в иерархически более низкой методике выполнения измерений отличается от используемого в референтной методике выполнения измерений, должны быть представлены дополнительные экспериментальные доказательства, что по модифицированной методике измеряют ту же величину.

4.1.3 В принципе, для метрологической прослеживаемости до единицы СИ значения, приписанного калибратору, изготовленному производителем, требуется иметь первичную референтную методику выполнения измерений и калибратор, изготовленный производителем.

Примечание — Чтобы уменьшить неопределенность, рекомендуется пропустить столько пар на последовательных уровнях (калибратор и методика) иерархии калибровки, насколько это практически возможно.



Числа индексов соответствуют третьему положению в десятичных числах в подразделе 4.2. Другие пояснения приведены в ИСО 17511.

Сокращения: АЛРИ — Аккредитованная лаборатория референтных измерений (лаборатория может быть независимой или принадлежать производителю); МБВМ (BIPM) — Международное бюро весов и мер; ГКВМ (CGPM) — Генеральная конференция по весам и мерам; МНО — международные научные организации (например, Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины, IFCC); ЛП — лаборатория производителя; НМИ — национальный метрологический институт.

Обозначение $u_c(y)$ установлено для суммарной стандартной неопределенности измерений.

Горизонтальные черточки в правой крайней части рисунка под $u_c(y)$ не означают шкалу.

[a] В сотрудничестве с МБВМ, НМИ, АЛРИ и производителями.

[b] Калибратор может быть соответствующим суррогатным стандартным образцом или пробой человеческого происхождения.

Рисунок 1 — Экстенсивная иерархия калибровки и метрологической прослеживаемости до единицы СИ

4.2 Структура

4.2.1 Согласованная производная единица измерения СИ «катал на кубический метр» или «моль на секунду-кубический метр», обозначаемая кат · м$^{-3}$ (моль · с$^{-1}$ · м$^{-3}$), должна возглавлять любую иерархию калибровки для каталитической концентрации фермента, если имеется первичная референтная методика выполнения измерений.

Примечание 1 — Род величины «каталитическая концентрация» является каталитической активностью компонента в каталах (или молях в секунду), деленных на объем (основной) системы, измеряемой в кубических метрах.

Примечание 2 — В лабораторной медицине делителем может быть «литр», что дает несогласованную производную единицу «катал на литр», обозначаемую кат · $л^{-1}$ = кат/л = моль · $с^{-1}$ · $л^{-1}$ = (моль/с)/л.

Примечание 3 — Другая используемая несогласованная единица основана на единице каталитической активности, называемой «ферментной единицей» (или «международной единицей»), обозначаемой Ед (U), с уравнением перевода 1 Ед = 1 мкмоль · $мин^{-1}$ = 16,667 · 10^{-9} кат. Соответственно, 1 Ед/л ≈ 16,667 · 10^{-9} кат/л. Единица измерений независима от методики измерений.

4.2.2 Первичная референтная методика выполнения измерений, которая описанием измерительной системы, включающим в себя условия реакции, определяет измеряемую величину, особенно ферментный компонент, предпочтительно должна представлять собой следующий уровень данной иерархии калибровки и первый операционный уровень.

Результаты измерений должны быть представлены непосредственно как каталитическая концентрация в производных единицах СИ катал на литр или моль в секунду-литр или, соответственно, в их кратных или субкратных единицах.

Каждый этап измерения должен быть четко определен для того, чтобы могла быть оценена стандартная неопределенность. Функция для расчета значения величины на выходе, т. е. измеряемой величины, от всех величин на входе должна быть приведена в прямой форме так, чтобы суммарная неопределенность могла быть рассчитана предпочтительно в соответствии с GUM.

Примечание 1 — Оценка неопределенности требует, чтобы каждая стадия измерения была ясно описана и была доступной для контрольного эксперимента, который не всегда доступен для автоматизированной процедуры измерения.

Примечание 2 — Первичная референтная методика выполнения измерений предпочтительно должна быть рекомендована на основе международного консенсуса, например в рамках Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины. Если международно признанной первичной референтной методики выполнения измерений нет, национальный метрологический институт или научное общество может разработать такую методику для последующего международного рассмотрения.

Примечание 3 — Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины актуализировала свои референтные методики выполнения измерений, установив температуру реакции на уровне 37 °С вместо 30 °С. Перечень первичных референтных методик выполнения измерений приведен в приложении А.

4.2.3 Первичный калибратор должен иметь свое значение и неопределенность измерения, приписанные с помощью первичной референтной методики выполнения измерений (4.2.2) через формальную межлабораторную процедуру сертификации, включая оценку коммутабельности.

Примечание 1 — Приготовление и сертификация первичного калибровочного материала должны быть проведены по поручению международных организаций.

Примечание 2 — Примерами первичных калибраторов служат сертифицированные референтные материалы (аттестованные стандартные образцы) BCR®[1)], разработанные в рамках программы «Инфраструктура измерения и испытания» («Measurement and Testing, Infrastructure») Европейской комиссии или по кооперации между Институтом референтных материалов и измерений (IRMM) Европейского Союза и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины. Они перечислены в приложении В.

4.2.4 Вторичная референтная процедура выполнения измерений должна описывать измерительную систему, калиброванную с использованием одного или нескольких первичных калибраторов (4.2.3). Условия реакции должны быть такими, чтобы измеряемая величина была бы той же, что и для первичной референтной методики выполнения измерений. Должны быть приведены требования к описанию и расчету значений и неопределенностей по 4.2.2.

Примечание 1 — Для простоты исполнения вторичная референтная методика выполнения измерений может быть более механизированной, чем первичная методика, тем не менее следует применять требования 4.2.2, примечание 1.

Примечание 2 — Вторичная референтная методика выполнений измерения может быть описана и внедрена лабораторией референтных измерений или производителем.

4.2.5 Вторичный калибратор должен иметь значение, приписанное в соответствии с вторичной референтной методикой выполнения измерения (4.2.4).

[1)] Сертифицированные референтные материалы (аттестованные стандартные образцы) BCR® являются примером подходящей продукции, доступной на рынке. Информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта и не означает поддержку этих продуктов.

Примечание 1 — Вторичный калибратор может сопровождаться сертификатом.

Примечание 2 — Приписывание значения может быть выполнено в лаборатории референтных измерений или в лаборатории производителя.

Примечание 3 — Вторичный калибратор может быть, например, материалом с матрицей, напоминающей матрицу проб человеческого происхождения, подлежащих измерению с помощью рутинной процедуры измерения конечного потребителя.

4.2.6 Процедура измерения, избранная производителем, должна определять измерительную систему, калиброванную одним или несколькими первичными или вторичными калибраторами при их наличии.

Примечание — Методика, избранная производителем, может быть вторичной референтной методикой выполнения измерений (4.2.4).

4.2.7 Рабочий калибратор производителя должен иметь значение и неопределенность измерения, приписанные вторичной референтной методикой выполнения измерений (4.2.4) или непосредственно первичной референтной методикой выполнения измерений (4.2.2), если это возможно. Калибровочный материал должен проявлять адекватную коммутабельность как в отношении референтной методики выполнения измерений, так и в отношении калибруемой методики (5.3).

Примечание — Рабочий калибратор производителя может быть, например, материалом с матрицей, напоминающей матрицу проб человеческого происхождения, подлежащих измерению по рутинной методике измерения конечного потребителя.

4.2.8 Установленная производителем методика выполнения измерений должна быть калибрована одним или несколькими рабочими калибраторами производителя (4.2.7) или калибратором метрологически более высокого уровня.

Примечание — Установленная производителем методика выполнения измерений основана на системе, близкой к системе рутинной методики выполнения измерений, но может иметь более низкую неопределенность измерения, полученную вследствие более узких допустимых интервалов величин на входе и влияющих величин, а также путем выполнения повторных измерений.

4.2.9 Калибратор, изготовленный производителем, должен иметь значение и неопределенность, приписанные с помощью установленной производителем методики выполнения измерений (4.2.8) или иной методики более высокого уровня. Калибровочный материал должен быть адекватно коммутабелен для методики выполнения измерений, с применением которой ему было приписано значение, и для рутинной методики выполнения измерений.

4.2.10 Рутинная методика выполнения измерений конечного потребителя должна быть калибрована одним или несколькими калибраторами, изготовленными производителем (4.2.9). Производитель ответствен за доказательство того, что рутинная методика выполнения измерений позволяет измерять ту же величину в рутинных пробах, для которых эта методика предназначена, что и первичная референтная методика выполнения измерений.

5 Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки

5.1 Принципы

Передача правильности измерения должна быть обеспечена наличием одинаковой аналитической специфичности методики выполнения измерений и адекватной коммутабельностью калибраторов.

Примечание 1 — Целью применения метрологически прослеженных калибраторов в рутинных методиках выполнения измерений, которые используются в медицинских изделиях для диагностики *in vitro*, является получение результата измерения измеряемой величины, настолько близкого, насколько это требуется, к результату, который был бы получен, если бы референтная методика выполнения измерений, до которой калибраторы были метрологически прослежены, была бы применена для измерения тех же самых проб. Тем самым, правильность результатов, полученных калиброванной (аттестованной) рутинной методикой выполнения измерений, является производной от правильности референтной методики выполнения измерений, когда таковая доступна.

Примечание 2 — В зависимости от природы ферментного аналита и матрицы проб даже малейшая разница в измерительных системах и стадиях измерения между двумя методиками выполнения измерений может вызвать различия в аналитической специфичности.

5.2 Аналитическая специфичность методик выполнения измерений

5.2.1 Во-первых, свойства оцениваемой методики выполнения измерений должны быть надлежащим образом описаны соответственно имеющейся информации для того, чтобы обеспечить измерения данной методикой той же величины.

Пример 1 — Аланинаминотрансфераза (EC 2.6.1.2[1)]) подвержена влиянию пиридоксальфосфата, и процедуры измерения этого фермента априори могут быть разделены на два несовместимых семейства, измеряющих величины различного типа, соответственно тому, является этот кофактор частью смеси реагентов или нет.

Пример 2 — α-Амилаза (EC 3.2.1.1[1)]) имеет изоформы, и их относительные каталитические активности каждой в отдельности должны быть сравнены в каждой паре методик выполнения измерений, прежде чем делать их частью иерархии калибровки.

Во-вторых, должно быть показано, что все методики выполнения измерений по вертикали иерархии калибровки имеют по существу одну и ту же аналитическую специфичность. Должен быть использован ряд проб человеческого происхождения, типичных для проб, измеряемых конечным потребителем, и имеющих значения, охватывающие интервал измерений, совпадающий с интервалом, наблюдаемым на практике. Существенным доказательством того, что аналитическая специфичность двух методик выполнения измерений идентична, должно быть постоянство отношения между результатами, полученными двумя методиками при измерении каждой пробы, на всем обычном интервале измерения с установленной экспериментально неопределенностью.

Примечание — Все методики выполнения измерений, проявляющие одинаковую аналитическую специфичность, можно рассматривать как семейство методик выполнения измерений для данной величины.

5.3 Коммутабельность калибраторов

5.3.1 Коммутабельность рабочего калибратора (калибраторов) производителя должна быть оценена путем применения как референтной, так и рутинной методик выполнения измерений к рабочему калибратору производителя и к ряду соответственных человеческих (рутинных) проб.

Если математическое отношение между результатами, полученными с помощью референтной методики выполнения измерений x, и результатами, полученными с помощью рутинной методики выполнения измерений y, для проб человеческого происхождения статистически достоверно не отличается от результатов, полученных для рабочего калибратора (калибраторов) производителя, это доказывает коммутабельность калибровочного материала.

Примечание 1 — Если разброс точек (x, y) вокруг линии регрессии и/или их отклонение неприемлемы, причиной такого исхода может быть различие аналитической специфичности между двумя методиками выполнения измерений.

Примечание 2 — В случаях, когда математическое отношение для человеческих проб и рабочего калибратора не одинаково, разница может быть учтена фактором поправки или функцией поправки для приписанного значения рабочего калибратора. Фактор поправки или функция поправки должен(на) быть предоставлен(на) пользователю по его запросу.

5.3.2 Подтверждение характеристик калибратора, изготовленного производителем, должно быть доказано путем сравнения результатов измерений, выполненных как референтной, так и калиброванной рутинной методиками выполнения измерений, на серии реальных проб того типа, для измерения которых предназначена рутинная методика.

Пробы предпочтительно должны быть однократно взятыми пробами человеческого происхождения, имеющими значения, за исключением пиковых, распределенные таким же образом, как это наблюдается на практике в заданном интервале измерений для величины данного типа. Пиковые значения допустимы лишь для проб, имитирующих натуральные пробы.

5.4 Коммутабельность контрольных материалов

Если значение контрольному материалу приписано методикой выполнения измерений, отличающейся от рутинной методики выполнения измерений, коммутабельность контрольного материала должна быть исследована тем же способом, что и калибровочного материала.

[1)] Кодовый номер, установленный Комиссией по ферментам Международного союза биохимии и молекулярной биологии.

Приложение А
(справочное)

Перечень первичных референтных методик выполнения измерений Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины

Ниже приведен перечень первичных референтных методик выполнения измерений Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины:

1 Bergmeyer H.U., Hörder M., Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). [Одобренные рекомендации (1985 г.) по методам Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 2. Метод МФКХЛМ для аспартатаминотрансферазы (L-аспартат:2-оксоглутаратаминотрансфераза, EC 2.6.1.1)]. J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986; 24: 497—510.

2 Bergmeyer H.U., Herder M., Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). [Одобренные рекомендации (1985 г.) по методам Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 3. Метод МФКХЛМ для аланинаминотрансферазы (L-аланин:2-оксоглутаратаминотрансфераза, EC 2.6.1.2)]. J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986; 24: 481—95.

3 Shaw L.M., Strömme J.H., London J.L., Theodorsen L. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for γ-glutamyltransferase [γ-glutamyl)-peptide amino acid γ-glutamyltransferase, EC 2.3.2.2]. [Методы Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 4. Метод МФКХЛМ для γ-глутамилтрансферазы [(γ-глутамил)-пептид аминоацид γ-глутамилтрансфераза, EC 2.3.2.2)]. J.Clin. Chem. Clin. Biochem 1983; 21:633—46.

4 Tietz N.W., Rinker A.D., Shaw L.M. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 5. IFCC method (proposed) for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). [Методы Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 5. Метод МФКХЛМ (предлагаемый) для щелочной фосфатазы (ортофосфорная-моноэфир фосфогидролаза, щелочной оптимум, EC 3.1.3.1]. Clin. Chim. Acta 1983; 135:339F-67F. J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1983; 21:731—48.

5 Hörder M., Elser R.C., Gerhardt W., Mathieu M., Sampson E.J. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP:creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2). [Одобренные рекомендации по методам Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 7. Метод МФКХЛМ для креатинкиназы (АТФ:креатин-N-фосфотрансфераза]. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1991; 29:485—56. JIFCC 1989; 1(3):130—9; JIFCC 1990; 2(1). 26—35; JIFCC 1990;2(2): 80—3.

6 Bais R., Philcox M. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD^+ oxidoreductase, EC 1.1.1.27). [Одобренные рекомендации по методам Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 8. Метод МФКХЛМ для лактатдегидрогеназы (L-лактат: НАД$^+$оксидоредуктаза, EC 1.1.1.27]. Eur. J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1994; 32:639—55.

7 Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for α-amylase (1,4-α-*D*-glucan 4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1). [Одобренные рекомендации по методам Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) для измерения каталитической концентрации ферментов. Часть 9. Метод МФКХЛМ для α-амилазы (1,4-α-D-глюкан 4-глюканогидролаза, EC 3.2.1.1]. Clin. Chem. Lab. Med. 1998; 36:185—203.

Приложение В
(справочное)

Перечень аттестованных стандартных образцов (сертифицированных референтных материалов)

Перечисленные ниже аттестованные стандартные образцы [сертифицированные референтные материалы; CPM (certified reference materials; CRM)] можно получить из Института референтных материалов и измерений (IRMM) Европейского Союза.

Ферментные препараты были приготовлены для того, чтобы помочь стандартизовать результаты измерений каталитической концентрации ферментов в сыворотке. В каждом препарате сертифицирована каталитическая концентрация фермента, определенная в соответствии с методом, рекомендованным Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC).

Каждый CPM (аттестованный стандартный образец) предназначен для обеспечения переносимости метода IFCC и, возможно, для установления соответствия между результатами, полученными конкретным методом и методом IFCC.

Таблица В.1

Номер материала	Описание
BCR-299	Креатинкиназа ВВ, частично очищенная, из плаценты человека
BCR-319	γ-Глутамилтрансфераза, частично очищенная, из почек свиньи
BCR-371	Щелочная фосфатаза, частично очищенная, из почек свиньи
IRMM/IFCC 453	Человеческая лактатдегидрогеназа, изофермент 1
BCR-426	Аланинаминотрансфераза, частично очищенная, из сердца свиньи
BCR-608	Креатинкиназа КК-МВ, из сердца человека

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 17511:2003 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам	IDT	ГОСТ ISO 17511—2011 Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам
Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта: - IDT — идентичный стандарт.		

Библиография

[1] IUPAC/IFCC. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences (Recommendations 1995). (Edited by Rigg J.C., Brown S.S., Dybkaer R., Olesen H.) Oxford: Blackwell Science Ltd, 1995:xii+ 290 pp

[2] EN 12286: 1998 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Presentation of reference measurement procedures (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологической природы. Представление эталонных методик выполнения измерений)

[3] EN 12286:1998/A1:2000 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Presentation of reference measurement procedures (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологической природы. Представление эталонных методик выполнения измерений)

[4] EN 12287:1999 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологической природы. Описание стандартных образцов)

[5] Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices, OJ, 1998, No L 331

[6] European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS). Standard for enzyme calibration materials and control materials. ECCLS Document No. 5. 1998:ii+ 33 pp/

[7] Fasce C.F., Rej R., Copeland W.H., Vanderlinde R.E. A discussion of enzyme reference materials: applications and specifications. Clin. Chem. 1973; 19:5—9

[8] Ferard G., Bienvenu J., Lessinger J.M., Later R. 1995: Un progres decisif dans la transferabilite interlaboratoire des resultats grace aux materiaux de reference d`enzymes et de proteines. Ann. Biol. Clin. 1995; 53:469—71

[9] Ferard G., Edwards J., Kanno T., Lessinger J.M., Moss D.W., Shiele F., et al. Validation of an enzyme calibrator — An IFCC guideline. Clin. Biochem. 1998; 31(6): 495—500

[10] Ferard G., Edwards J., Kanno T., Lessinger J.M., Moss D.W., Shiele F., et al. Interassay calibration as a major contribution to the comparability of results in clinical enzymology. Clin. Biochem. 1998; 31(6): 489—94

[11] Henderson A.R., Krishnan S., Webb S., Cheung C.M., Nazir D.J., Richardson H. Proficiency testing of creatine kinase and creatine kinase-2: the experience of the Ontario Laboratory Proficiency Testing Program. Clin. Chem. 1998; 44: 124—33

[12] Lessinger J.M., Dourson J.L., Ferard G. Importance of standardization of lipase assays by using appropriate calibrators. Clin. Chem. 1996; 42:1979—83

[13] Lessinger J.M., Dourson J.L., Ferard G. Importance of the definition of catalytic properties for the commutability of an enzyme reference material: example of lipase. Fresen J.Anal. Chem. 1998; 360: 494—7

[14] Lessinger J.M., Ferard G., Grafmeyer D., Labbe D., Maire I., Schiele F., et al. Usefulness of reference materials in calibration of enzyme activities. Eur J.Clin. Chem. Clin. Biochem. 1995; 33: 858—64

[15] Lessinger J.M., Ferard G., Grafmeyer D., Labbe D., Maire I., Schiele F., et al. Amelioration de la coherence des resultates en enzymologie clinique: Etude multicentrique concernant les activites gammaglutamyltransferase, phosphatase alcaline et amylase. Ann. Biol. Clin. 1995; 53: 147—54

[16] Moss D.W. Enzyme reference materials. Their place in diagnostic enzymology. J IFCC 1994; 6:6—9

[17] Moss D.W., Maire I., Calam D.H., Gaines Das R.E., Gella F.J., et al. Reference materials in clinical enzymology: preparation, requirements and practical interests. Ann. Biol. Clin. 1994; 54: 189—98

[18] Ricos C., Juvany R., Jimenez C.V., Perich C., Minchinela J., Hernandez A., et al. Procedure for studying commutability validated by biological variation. Clin. Chim. Acta. 1997; 268. 73—83

УДК 64:003:054 МКС 11.100.10 Р20

Ключевые слова: метрологическая прослеживаемость, каталитическая концентрация ферментов, референтные методики выполнения измерений, коммутабельность калибраторов, коммутабельность контрольных материалов

Редактор *Н.О. Грач*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 07.11.2012. Подписано в печать 17.12.2012. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 2,32.
Уч.-изд. л. 1,70. Тираж 75 экз. Зак. 1109.

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.