

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ.....	3
ЭТАПЫ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА.....	4
ФАКТОРЫ ВАРИАЦИИ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	4
Влияние физиологических факторов и окружающей среды на концентрацию веществ в крови (биологическая вариация).....	5
Изменение результатов клинико-биохимических исследований под влиянием диагностических и лечебных мероприятий (ятрогенная вариация).....	22
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПРАВОВОЙ ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	26
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПРИКАЗ МЗ РФ №45 ОТ 07.02.2000: ИЗВЛЕЧЕНИЯ).....	28
Термины и определения.....	28
Погрешности измерения.....	29
Синергетический подход к изучению обеспечения контроля качества лабораторных измерений.....	30
Контрольные материалы: виды, требования, рекомендации по выбору, правила использования.....	32
АВТОМАТИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ.....	47
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА.....	49
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ.....	55
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ
И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФПК и ПП

ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендовано

*Учебно-методическим объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России*

Ижевск
2009

Составители: доц., канд. мед. наук **В.Г. Иванов**; проф., д-р мед. наук **П.Н. Шараев**

Рецензенты: зав.кафедрой клинической лабораторной диагностики Башкирского государственного медицинского университета д-р мед. наук, проф. **А.Ж. Гильманов**; зав. кафедрой иммунологии Удмуртского государственного университета д-р биол. наук, проф. **И.В. Меньшиков**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Гаранина, Е.Н.** Качество лабораторного анализа /Е.Н. Гаранина – М.:Лабинформ, 1997. – 192 с.
2. ГОСТ 1623-70 «Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Термины и определения».
3. **Гудер В.Г.** Проблемы: от пациента до лаборатории. Влияние факторов преаналитического этапа на качество результатов лабораторных исследований. / В.Г. Гудер [и др.] – пер. с англ. В.В. Меньшикова – *GIT VERLAG*, 2001. – 107 с.
4. Квалификационные тесты по клинической лабораторной диагностике / под ред. проф. В.В. Долгова. – М., 2003. – 198 с.
5. **Кишкун, А.А.** Достоинства и недостатки Федеральной системы внешней оценки качества лабораторных исследований /А.А. Кишкун, В.П. Николаускас // Справочник заведующего КДЛ. – 2006. – № 9. – С. 7–2.
6. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Т.1 /под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 408 с.
7. **Меньшиков, В.В.** Контроль качества клинических лабораторных исследований / В.В. Меньшиков, Е.Н. Гаранина. – М.: Лабинформ, 1994. – 152 с.
8. Методические рекомендации: руководство для врача клинической лабораторной диагностики. Основы статистики и методы ведения внутрилабораторного контроля качества. – №26. – Часть 1. – Москва 2002 г. – 25с.
9. Методические рекомендации: руководство для врача клинической лабораторной диагностики. Основы статистики и методы ведения внутрилабораторного контроля качества. – №27. – Часть 2. – Москва 2002 г. – 26с.
10. **Назаренко Г.И.** Управление качеством лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2001. – 360 с.
11. Обеспечение качества в лабораторной медицине: учебное пособие / В.В. Долгов [и др.] – М.: РМАПО, 1997. – 88 с.
12. Приказ Минздрава России от 25.12.1997 г. № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
13. Приказ Минздрава РФ от 07.02.2000 г. № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ».
14. Приказ Минздрава РФ от 26.05.2003 г. №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».

О-75 Основы контроля качества лабораторных исследований: учебное пособие / сост. В.Г. Иванов, П.Н. Шараев. – Ижевск, 2009. – 84 с.

ISBN 978-5-91385-014-0

Издание содержит основные понятия, принципы и методы математической статистики, принятые в клинической лабораторной диагностике по разделу «Контроль качества». Особое внимание уделено источникам погрешностей выявляемых системой внутри лабораторного контроля качества.

Работа предназначена для специалистов в области клинической лабораторной диагностики, врачей КДЛ, слушателей ФПК и ИП, студентов и преподавателей медицинских вузов и колледжей.

УДК 616 – 07:519.248
ББК 53.4

ISBN 978-5-91385-014-0

© В.Г. Иванов, П.Н. Шараев, составление 2009
© ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», 2009

Порфирины	4 нед	7 дней	4 дня	<i>pH</i> 6-7 создается добавлением 0,3% NaHCO ₃	Свет ↓
	Стабильны при <i>pH</i> 6-7				
<i>pH</i>	Нестабильно			Тимол	Образуется NH ₄
Фосфор неорганический	?	?	2 дня при <i>pH</i> <5	Тимол	Преципитирует в щелочной среде
Порфибилиноген	4 нед <i>pH</i> 6-7	7 дней	4 дня <i>pH</i> 6-7	<i>pH</i> 6-7 создается добавлением 0,3% NaHCO ₃	Кислый <i>pH</i> ↓
Для исследования тест-полосками Бактерии Эритроциты Кетоновые тела Лейкоциты Белок	–	24 час 1-4час 1-4час	Часы	–	–

Таблица 1.6. Ликвор

Аналит	Стабильность в моче при				Комментарий
	-20°C	4-8°C	20-25°C	Стабилизатор	
Альбумин	1 год	2 мес	1 день	Пробирки с ЭДТА До 1 ч не охлаждать.	Глюкоза и лактазная стабильность зависит от присутствия клеток IgG – замораживать не рекомендуется.
Белок общий	1 год	6 дней	1 день	До 3ч – переносить на льду, ничего не добавлять, не фиксировать.	Лейкоциты, клетки опухолей – хранить в виде мазков на стекле
Глюкоза	месяцы	3 дня	5час↓	Длительное хранение: 70°C	
IgG	нестабильны	7 дней	1 день		
Лактат	Месяцы	24ч	3 час↑		
Лейкоциты, клетки опухолей		3-5час	1-2час	в пробирках из стекла или полипропиленовых (который не ломается), плотно укупленных	

Примечание к табл. 1.1-1.5: ↑ – увеличение, ↓ – снижение, ↑↑ – увеличение в большей степени, ↓↓ – снижение в большей степени, ? – не исследовано.

СОКРАЩЕНИЯ

- ABP – активированное время рекальцификации
- ADГ – антидиуретический гормон
- AMФ – аденозинмонофосфат
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- КДЛ – клинико-диагностическая лаборатория
- КЩР – кислотно-щелочное состояние
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- СВОК – система внешней оценки качества
- ТГ – триглицериды
- УЗ – ультразвуковое значение измеряемой величины
- ФСВОК – федеральная система внешней оценки качества
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- Эр – эритроциты
- В – систематическая погрешность
- CUSUM – метод кумулятивных сумм
- CV – коэффициент вариации
- Hb – гемоглобин
- MCV – средний объем эритроцитов
- S – среднеквадратическое отклонение
- SDI – индекс среднеквадратического отклонения

ЭТАПЫ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА

Основные понятия и термины. Образец – это биологический материал, взятый у пациента с целью лабораторного анализа. Образцом может быть и цельная кровь, и сыворотка, ликвор, выпотная жидкость и др. Материал будет образцом до того момента, пока не начался анализ.

Проба – часть образца, которая используется при измерении.

Этапы лабораторного анализа

1. **Доаналитическая фаза (период)** начинается с назначения врачом лабораторного анализа, включает взятие материала и заканчивается, когда проба поступает в лабораторию. В доаналитической фазе можно выделить: внелабораторный и внутрилабораторный этапы.

2. **Лабораторный (аналитический) период (фаза)** – включает доприборный, инструментальный период и период связанный с передачей результатов. Доприборный период включает в себя транспортировку, разделение, перелив, хранение и др. процедуры.

Доприборная аналитическая вариация – это вариация связанная с процедурами от момента, когда игла входит в вену, до того как образец не станет пробой, т.е. на этой стадии проблемы связаны с образом.

Приборная аналитическая вариация – вариация, связанная с процессом измерения.

3. **Постлабораторный (постаналитический) период (фаза)** – включает в себя аналитическую фазу, связанную с интерпретацией полученных результатов.

ФАКТОРЫ ВАРИАЦИИ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нормальными величинами считаются такие, которые не выходят за пределы двух стандартных отклонений от среднего значения рассматриваемого показателя в нормальной (здоровой) популяции. Такие величины характеризуют 95% популяции здоровых людей. Существует множество факторов, влияющих на результаты анализов, среди них возраст, раса, пол, окружающая среда, положение тела, суточные и другие циклические изменения, время взятия пробы для

Кальций	3 нед	4 дня	2 дня	Закисление до $pH < 2$	Кристаллизуется при низкой температуре
Катехоламины (норадреналин, адреналин, дофамин)	–	–	–	Закисление до $pH < 2$	–
Кокаин	4 мес	3 нед	?	pH 5, аскорбиновая кислота	–
Кортизол	Стабилен	?	Нестабилен	–	–
Креатинин	6 мес	6 дней	2 дня	–	–
α_2 -макроглобулин	?	7 дней	7 дней	–	–
Магний	1 год	3 дня	3 дня	Закисление до $pH < 2$	–
Мель	1 год	7 дней	3 дня	–	–
Микроглобулин	6 мес	4 нед	7 дней	–	–
Морфин	1 год	?	?	–	–
Мочевая кислота	–	–	–	$pH > 8$	Преципитирует при $pH < 7$
Мочевина	4 нед	7 дней	2 дня	$pH < 7$	Стабильна, если нет аммония
Натрий	1 год	45 дней	45 дней	–	–
N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (β -НАГ)	4 нед	7 дней	1 день	–	–
Осадок мочи Бактерии Цилиндры (гигиенические и др) Эритроциты Лейкоциты	24 ч	24 ч дни часы 1-4 ч 1-4 ч	24 ч при осм > 300 24 ч при $pH < 6,5$ 24 ч при $pH > 7,5$	50% глицерин в 7% желатине с 0,5% тимолом (хранить препараты на стеклах закрытыми)	Не замораживать
Осмолярность	3 мес	7 дней	3 час	–	–

Бикарбонаты, избыток оснований	15 мин* ↓	2 час**	Закрыть, охладить до 4-6°C	pH-зависимые изменения	Для более длительного хранения использовать стеклянные пробирки.
pO ₂	15 мин* ↓	2 час**		Увеличивается, если неплотно закрыт образец	
Кальций ионизированный	15 мин* ↑	2 час**	Гепарин С-титрованный и сбалансированный по электролитам		*- хранить в закрытой пластиковой посуде. **- хранить в стеклянной посуде на льду
Натрий	1 час*	1 час*			
Калий	1 час* ↑↑	1 час*			
Хлориды	1 час*	1 час*			

Таблица 1.5. Моча

Аналит	Стабильность в моче при			Стабилизатор	Комментарий
	-20°C	4-8°C	20-25°C		
Альбумин	6 мес	4 нед	7 дней	–	Для нефелометрии не замораживать
Δ-аминолевулиновая кислота	4 нед	4 дня	1 день	При pH 6-7 стабилизуется с 0,3 % NaHCO ₃	Свет ↓
α-амилаза	3 нед	10 дней	2 дня	–	–
Белок	4 нед	7 дней	1 день	–	–
Белок Бенс-Джонса (легкие цепи κ, λ)	6 мес	4 нед	7 дней	–	–
Ванилилиндиальная кислота	годы	7 дней при pH 3-5	7 дней при pH 3-5	–	–
Глюкоза	2 дня	2 часа	2 часа	–	Бактериурия снижает стабильность
Железо	годы	7 дней	3 дня	–	–
Иммуноглобулин G (IgG)	Нестабильен	4 нед	7 дней	–	Для нефелометрии не замораживать
Калий	1 год	4 дня	45 дней	–	–

анализа (натошак или после еды), характер пищи, прием лекарства, степень физической активности и др.

Нормальные величины могут варьировать в зависимости от метода определения, условий забора и хранения проб. В каждой лаборатории все этапы анализа должны быть строго регламентированы и стандартизированы для того, чтобы результаты можно было правильно интерпретировать.

При интерпретации лабораторных данных следует учитывать состояние пациента. Низкая концентрация вещества, например натрия в сыворотке, может быть результатом как его недостаточности, так и «разведения». Отклонения от нормы могут быть связаны не только со спецификой заболевания, но и с приемом каких-то лекарств. Так, повышение мочевой кислоты в сыворотке может быть обусловлено подагрой, а может быть следствием приема хлоротиазида или противоопухолевых препаратов. При оценке полученного результата совершенно необходимо иметь перед глазами список лекарственных препаратов, влияющих на результаты данного теста.

Существенное значение имеет способ забора материала для исследования. Неправильно собранная суточная моча, гемолиз крови, использование неадекватного антикоагулянта, недостаточная чистая посуда, неисправный прибор – все эти факторы могут служить источником ошибки при анализе.

Все вышеизложенное позволяет утверждать наличие многочисленных факторов, определяющих **достоверность** лабораторных результатов. Среди многочисленных факторов необходимо учитывать как **аналитические**, так и **до- и послеаналитические** факторы. Помимо для принятия правильной клинической оценки результатов. Необходимо, по возможности, провести стандартизацию переменных, влияющих на результаты тестов, но вначале соответствующие **переменные** требуется выявить.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ВЕЩЕСТВ В КРОВИ (БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАЦИЯ)

Диета. Обычно забор крови для анализа делают натощак после 8-12 ч. голода. За редким исключением, разрешается пить воду.

Если забор крови производится через 3-4 ч. после завтрака, полученные результаты стандартных тестов отличаются от величин «натошак». Если же кровь берут через 3-4 ч. после обеда, показатели отклоняются в 'еще большей степени.

Диета и потребление жидкости служат основными факторами, влияющими на многие анализы в клинической химии. С практических позиций следует различать немедленные эффекты от наблюдаемых в течение длительного времени. Изменениями показателей анализов в пределах 5% можно пренебречь, поскольку они клинически не значимы. Степень вызванных приемом пищи изменений содержания анализов зависит от состава пищи и времени, прошедшем от момента приема пищи до взятия пробы. Так, на концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови оказывают такие факторы, как состав пищи, физическая активность, курение, употребление алкоголя и кофе. Напротив, при диете богатой белками и нуклеотидами наблюдается повышение уровня аммиака, мочевины и мочевой кислоты. Изменения, наблюдающиеся после приема стандартного количества углеводов (75 г), используются в диагностике при определении толерантности к глюкозе. С другой стороны, недостаточное питание и голодание могут изменить концентрации анализов клинически значимым образом. Ранними индикаторами бедной белками диеты является снижение концентрации преальбумина и ретинол-связывающего белка. Метаболический ацидоз со снижением *pH* и бикарбоната является результатом повышения органических кислот, в основном кетонových тел (ацетоуксусной кислоты, бета-гидроксимасляной кислоты).

Положение тела. Объем плазмы, измеренный у человека, который лежал несколько часов, на 10-15% больше, чем у человека, который менял положение или стоял около часа. Это означает, что результаты измерения концентрации веществ в крови у человека, который лежал, больше часа, будут более низкими, чем у него же после ходьбы. Изменения объема плазмы приводит к гидростатическому проникновению воды и фильтрующихся веществ из внутрисосудистого пространства в интерстициальное. Вследствие чего происходит изменение концентрации клеток и биологических субстратов, имеющих большую молекулярную массу (белки и клетки крови свя-

Фактор VII	?	?	Нестабилен 8час	–	–	–
Фактор VIII	?	2 нед	4 час	4 час	–	Заморозить,если хранить>4 час
Фактор IX	4 нед	?	?	4час	–	–
Фактор X	?	4 нед	?	6 час	–	–
Фактор XII	?	4 нед	?	2 час	–	–
Фибрин мономеры	Нестабильны ↑↑	?	?	3 час	См. ПДФ	–
Фибриноген	8 час	4 нед	7 дней	–	–	–
Продукты деградации фибрина (гена) (ПДФ)	нестабильн↑↑	4 нед	1 день	?	10U тромбина и 150 IU калликреина/мл крови	Гепарин подавляет эффекты тромбина
Фибринолитид А	?	?	2 часа	?	–	–
АЧТВ	4 часа	4 нед	8 час	4 час	–	–
Протеин С	?	4 нед	7 нед	8 час	–	–
Протеин S	?	4 мес	4 час	4 час	–	–
Протромбиновое время (ПВ)	8 час	4 нед	1 день	1 день	–	–
Рептилизное время	?	4 нед	4 час	8 час	–	–
Тромбиновое время (ТВ)	2 час	4 нед	8 час	4 час	Зависит от реактивов	–
Фактор фон Виллебранда (vWF)	?	6 мес	7 дней	2 дня	–	–

Таблица 1.4. Газы и электролиты цельной крови

Аналит	Стабильность в крови при 20-25°C	Стабильность в крови при 4-8°C	Стабилизатор	Комментарий	
pH	15 мин* ↓	2 час**	Закрыть, охладить до 4-6°C	Снижается из-за образования лактата. Повышается из-за потери CO ₂	Не охлаждать пластиковую пробирку, не хранить в ней кровь более 15 мин.
pCO2	15 мин* ↓	2 час**		Снижение из-за потери в воздух	

Таблица 1.2. Гематология, ЭДТА-кровь

Аналит	Стабильность в крови при 20-25°C						Стабильность в крови 4-8°C	Стабилизатор	Комментарий
Эритроциты	7 дней						7 дней	–	Зависит от
Лейкоциты	7 дней						7 дней	–	анализатора
Лейкоцитарная формула Микроскопия Coulter (STKS) Sysmex (NE 8000)	Пал	Сег	Эоз	Баз	Мон	Лим	Нельзя хранить в холодильнике	Мазок крови стабилен	Высокое содержание ЭДТА снижает стабильность
	3 ч	3 ч			3 ч	3 ч			
	8 ч	9 ч	9 ч		7 ч	9 ч			
Гематокрит	2 ч	8 ч	7дн	2дн	2 ч↑	7 дн			
1день									
Гемоглобин	7 дней						7дней	При- менять ЭДТА	–
Средний объем эритроцитов (MCV)	1 день						7 дней	–	–
Ретикулыциты	1 день						1 день	–	–
Тромбоциты	7 дней						7дней	–	–
СОЭ	2 час						–	–	Темп-ура окружающей среды

Таблица 1.3. Коагулология, цитратная кровь/ плазма

Аналит	Стабильность в крови при	Стабильность в сыворотке/ плазме			Стабилизатор	Комментарий
		20-25°C	-20°C	4-8°C		
Антигормонин III	8 час	4 нед	4 нед	2 нед	7 дней	–
D-димер	8 час	6 мес	4 дня	4 дня	8 час	–
Фактор II	?	4 нед	?	4 час	6 час	–
Фактор V	?	4 нед	4 нед	4 час	4 час	Центрифугировать при 4°C

занные с белками). Сдвиги низкомолекулярных веществ при перемене положения тела минимальны и находятся в пределах аналитической погрешности.

Результаты анализов, у одного и того же человека, меняются при переходе из горизонтального положения в вертикальное: повышается общий белок, альбумин, кальций, калий, фосфат, холестерол, триглицериды, АСТ, фосфатазы, общий тироксин, гематокрит, количество эритроцитов и гемоглобин. Максимальные изменения касаются концентрации общего белка, ферментов (+11%) и кальция (3–4%). В серии исследований изменение вертикального положения на горизонтальное сопровождается снижением общего белка на 0,5 %, альбумина – 0,4-0,6 %; холестерола – 10-25 %, общего тироксина на 0,8-1,8 %, кальция – 0-4 %; гематокрита на 4-9% (вследствие гемодилюции после возвращения интерстициальной жидкости в кровотоки).

Наложение жгута. Цель при котором накладывается жгут заключается в облегчении поиска соответствующей вены для ее пункции. Длительность применения жгута не должна быть более одной минуты. Наложение жгута на 3 минуты вместо 1-й приводило к следующим изменениям результатов: общий белок +5%, холестерол +6-7%, холестерол +5%; АСТ +9,3%, билирубин +8,4%, снижение было отмечено в уровне калия – 6%. Сужение просвета вены в течении 1 мин., с последующим снятием жгута не оказывает влияние на концентрацию анализитов и на факторы свертывания крови.

Циркадные ритмы. Некоторые анализиты обнаруживают тенденцию к колебаниям их концентрации в течении суток (табл. 1).

Так, концентрация калия после обеда ниже чем в утренние часы; содержание кортизола возрастает в течении дня и снижается ночью. Ритм кортизола является причиной недостоверных результатов теста на толерантность к глюкозе, проводимого во второй половине дня.

Возраст. Возраст может влиять на показатели анализитов биологических жидкостей в различные возрастные периоды. Особенно показательны изменения красной и белой крови. При этом нижеприведенные отличия показателей периферической крови имеют физиологическое обоснование.

Таблица 1. Суточные колебания некоторых анализов крови и мочи (Wäxler H., Knoll E., 1982)

Аналиты	Максимум, время суток в часах	Минимум, время суток в часах	Амплитуда, в % от средней за сутки
Адреналин	9–12	2–5	30–50
Альдостерон	2–4	12–14	60–80
АКТГ	6–10	0–4	150–200
Гемоглобин	6–18	22–24	8–15
Железо (С)	14–18	2–4	50–70
Калий (С)	14–16	23–1	5–10
Кортизол (С, М)	5–8	21–3	180–200
Натрий (М)	4–6	18–20	30–40
Норадреналин (С, М)	9–12	2–5	50–120
Объем (М)	2–6	12–16	60–80
Прولاктин	5–7	10–12	80–100
Ренин	0–6	10–12	120–140
Соматотропин	21–23	1–21	300–400
Тестостерон	2–4	20–24	30–50
ТСГ	20–2	7–13	5–15
T4	8–12	23–3	10–20
Фосфат (М)	18–24	4–8	60–80
Эозинофилы	4–6	18–20	30–40

Примечание: С – сыворотка; М – моча

Сразу после рождения у ребенка отмечается повышенное содержание гемоглобина (Hb) и эритроцитов (Эр): 210 г/л (180–240) и $6,0 \times 10^{12}/л$ (5,36 – 7,2), соответственно. Через несколько часов происходит повышение содержание гемоглобина за счет гемоконцентрации и планцентарной гемотрансфузии. Со 2-го дня жизни уровень Hb и Эр постепенно снижается, и к 9–15 дню их содержание составляет в среднем 188 г/л и $5,4 \times 10^{12}/л$, соответственно. В качественном отношении для крови новорожденного характерно: анизацитоз, макроцитоз эритроцитов. Кровь новорожденных содержит много молодых еще не совсем зрелых форм Эр, указывающих на активно протекающие процессы эритропоэза. В течение первых часов количество ретику-

Соматотропин (СТП)	1 день	3 мес	8 дней	1 день	–	Отделять сыворотку немедленно
Тестостерон	7 дней. У женщин 1 день ↑	1 год	3 дня	1 день	–	–
Тиреоглобулин	7 дней	4 нед	5 дней	5 дней	–	–
Тиреотропный гормон (ТТГ)	7 дней	3 мес	3 дня	1 день	–	–
Тироксин (Т4)	7 дней	4 нед	7 дней	2 дня	–	–
Тироксин свободный (Т4)	?	3мес	8 дней	2дня	–	–
Трансаминазы	4дня, ↓	2 нед	7 дней	3 дня	–	–
Трансферрин	?	6мес	8 дней	8 дней	–	–
Трийодтиронин (Т3)	?	3 мес	8 дней	2 дня	–	–
Трийодтиронин свободный (Т3)	?	3 мес	2 нед	3 дня	–	–
Тропонин Т	?	3мес	1 день	?	–	–
Ферритин	?	1 год	7 дней	7 дней	–	–
α-Фетопротеин	?	3 мес	3 дня	3 дня	–	–
Фолиитропин (ФСГ)	7 дней ↓	1 год	2 нед	2 нед	–	–
Фосфат неорг.	1 час ↑↑	1 год	4 дня	1 день	–	–
Фруктозамин	12 час ↑	2 мес	2 нед	3 дня	–	–
Хлориды	1 день ↓	1 год	7 дней	7 дней	–	–
Холестерин LDL- HDL- общий	1 день ↓ 2 дня ↑ 7 дней ↑	3 мес	7 дней 7 дней 7 дней	1 день 2 дня 7 дней	–	–
Холинэстераза	7 дней ↑	3 мес	17 дней	17 дней	–	–
Хорионический гонадотропин человеческий (ХГЧ)	?	1год	3 дня	1 день	–	–
Церулоплазмин	?	3 мес	2 нед	2 нед	–	–
Щелочная фосфатаза общая костная	4 дня ↓ 4 дня	2 мес 2 мес	7 дней 7 дней	7 дней 7 дней	–	–
Эстротриол	1 день	1 год	3 дня	1 день	–	–
Этанол	2 недели	?	6 мес	2 нед	ЭДТА/гепарин	Закрывать пробирку

S ₄ компонент компонента	1 час	?	2 дня	2 дня	2 дня	–	–
Кортизол	7 дней	3 мес	7 дней	7 дней	7 дней	–	–
Креатининаз КК-MB	7 дней ↓ 7 дней ↓	4 нед 4 нед	7 дней 7 дней	2 дня 2 дня	Темнота SH-реактент	КК-BB не- стабильна	–
Креатинин	3 дня ↑	3 мес	7 дней	7 дней	–	–	–
Молочная кислота (лактат)	< 5 мин, нестабильна ↑↑, реком- пендируются депротейни- зация, ингибиторы гликолиза	?	3 дня	3 дня	Манноза- флуорид, оксалат йодоацетат, депротейни- зация	–	–
Лактатдегидро- геназа (ЛДГ)	1 час ↑	4 нед	4 дня	–	–	Для всех изофермен- тов сыворот- ка > плазма	–
Магний	1 день ↑	1 год	7 дней	7 дней	–	–	–
Миоглобин	1 час ↓	3 мес	1 день	2 часа	–	–	–
Мочевина	1 день	1 день	7 дней	7 дней	–	–	–
Мочевая кислота	7 дней ↑	6 мес	7 дней	3 дня	–	–	–
Натрий	4 дня ↓	1 год	2 нед	2 нед	–	–	–
Нейрон- специфическая енолаза (НСЕ)	2 час ↑ (гепарин)	3 мес	3 дня	?	Гепарини- зированная плазма	Сыворотка > плазма	–
Осмолярность	?	3 мес	1 день	3 часа	–	–	–
Прогестерон	7 дней	1 год	3 дня	1 день	–	–	–
Пролактин	2 дня	1 год	3 дня	1 день	–	Без ЭДТА, цитрата	–
Простатический специфический антиген (ПСА)	1 день	3 мес	2 дня	1 день	–	–	–
C-реактивный белок	?	3 года	8 дней	3 дня	–	–	–
СА 125	?	3 мес	5 дней	3 дня	–	–	–
СА 15-3	?	3 мес	5 дней	?	–	–	–
СА 19-9	?	3 мес	5 дней	?	–	–	–
СА 72-4	?	3 мес	7 дней	?	–	–	–

лоцитов колеблется от 8–13 до 42 %. Но кривая ретикулоцитоза, давая максимальный подъем в первые 24–48 ч жизни, в дальнейшем начинает быстро понижаться и между 5 и 7-м днями жизни доходит до минимальных цифр. Кроме этих молодых форм Эр, в крови новорожденных как вполне нормальное явление встречаются ядродержащие формы Эр, чаще нормоциты и эритробласты. В заметном количестве их удается обнаружить только в течение нескольких первых дней жизни, а затем они встречаются в крови в единичном виде.

Наличие большого числа Эр, повышенное количество *Nb*, присутствие большого количества молодых незрелых форм Эр в периферической крови в первые дни жизни свидетельствует об интенсивном эритропоэзе как реакции на недостаточность снабжения плода кислородом в период внутриутробного развития, и в родах. После рождения в связи с установлением внешнего дыхания гипоксия сменяется гипероксией. Это вызывает снижение выработки эритропоэтинов, в значительной степени подавляется эритропоэз и начинается падение количества *Nb* и Эр.

Имеются и отличия в количестве лейкоцитов. В периферической крови в первые дни жизни после рождения число лейкоцитов до 5-го дня жизни превышает $18-20 \times 10^9/\text{л}$, причем нейтрофилы составляют 60–70% всех клеток белой крови. Лейкоцитарная формула сдвинута влево за счет большого содержания палочкоядерных и меньшей степени метамиелоцитов (юных). Могут обнаруживаться и единичные миелоциты.

Значительные изменения претерпевает лейкоцитарная формула, что выражается в падении числа нейтрофилов и увеличении количества лимфоцитов. На 5-й день жизни их число сравнивается (так называемый первый перекрест), составляя в среднем 40–44% в формуле белой крови. В возрастной динамике происходит дальнейшее возрастание числа лимфоцитов (к 10-му дню до 55–60%) на фоне снижения количества нейтрофилов (приблизительно 30%). Постепенно исчезает сдвиг формулы влево. При этом из крови полностью исчезают миелоциты, снижая число метамиелоцитов до 1% и палочкоядерных – до 3%.

Последующие недели, месяцы и годы жизни у детей сохраняется ряд особенностей кроветворения, а баланс образования, созревания

кровяных клеток и их потребление и разрушение определяют состав периферической крови детей различного возраста.

После года вновь увеличивается число нейтрофилов, а количество лимфоцитов постепенно снижается. В возрасте 5–6 лет вновь происходит перекрест в лейкоцитарной формуле (так называемый второй перекрест), когда число нейтрофилов и лимфоцитов вновь сравниваются. В последующем отмечается нарастание числа нейтрофилов при снижении числа лимфоцитов. С 12 лет лейкоцитарная формула уже мало чем отличается от таковой взрослого человека.

Раса. По сравнению с европейцами у чернокожих американцев обоего пола содержание лейкоцитов существенно меньше. Эта разница без труда объясняется за счет уменьшенного числа гранулоцитов. Наоборот, содержание *Hb*, гематокрита и число лимфоцитов одинаково в обеих группах. Число моноцитов у европейцев превышает этот показатель у негров.

Значительные различия в активности креатинкиназы наблюдаются в обеих половых группах между европейцами и неграми. Эти различия не зависят от разницы в возрасте, росте и массе тела. Существенные различия в активности амилазы обнаружены между коренными жителями Западной Индии и исконными британцами. Исходя из общепринятого порогового значения, 50% уроженцев Западной Индии имели повышенную активность амилазы. Значительные расовые различия отмечены в отношении концентрации в сыворотке крови витамина *B*₁₂ и липопротеинов. У негров концентрация *B*₁₂ выше в 1,35 раза, а содержание липопротеинов превышает в 2 раза по сравнению с европейцами. Важно, что при этом у негроидной расы не отмечается увеличения частоты развития атеросклероза, ни смертности.

Беременность. При неосложненной беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов, направленных на обеспечение адекватного течения гестационного периода, роста и развитие плода. Значительная перестройка жизнедеятельности организма беременной сопряжена с изменениями в системах крови, гемостаза, эндокринной, иммунной, биохимического состояния организма. Следовательно, лабораторные показатели беременных и небеременных женщин различны.

Биохимические показатели при физиологической беременности. Изменения абсолютной концентрации белков крови обнаруживаются

Продолжение табл. 1.1.

Витамин <i>B</i> ₆ (пиридоксаль-фосфат)	Нестабилн, использовать ЭДТА-плазму	Дни	часы	30 мин	ЭДТА-плазма темнота	Свет↓
Витамин <i>B</i> ₁₂	Нестабилн, использовать ЭДТА	8 нед	4 час	15 мин	ЭДТА-плазма темнота	Свет↓
Витамин <i>C</i>	3 часа (4°C)	3 нед	3 час	?	Метафосфат 63 мг/мл, депротейнирование	—
Витамин <i>E</i> (токоферол)	8 час↓	1 год	4 нед	?	—	—
Железо	2 часа↑	Годы	3 нед	7 дней	—	Влияют цитрат оксалат, ЭДТА
Иммуноглобулин <i>IgA</i> <i>IgD</i> <i>IgE</i> <i>IgG</i> <i>IgM</i>	?	6 мес 6 мес 6 мес 6 мес 6 мес	3 мес 7 дней 7 дней 3 мес 3 мес	3 мес 7 дней 7 дней 3 мес 7 дней	—	—
Инсулин	63 мин	6 мес	1 день	4 час	—	—
Калий	1 час↑	1 год	1 нед	1 нед	—	Сыворотка > плазма
Кальций: общий ионизированный	2 дня↓ 15 мин↑	8 мес	3 нед 2 час	7 дней	Используйте оттитрованный по <i>Ca</i> гепарин. Плотное заквашивайте	Са ионизир. <i>pH</i> -зависимый, рекмендуется использовать только цельную кровь
Кардиоэмбриональный антиген (CEA)	?	6 мес	7 дней	1 день	Глютагтон + ЭДТА, 1-2 мг/мл	
Кислая фосфатаза (простатическая)	1 ч, нестабильна↓	1 день	8 час	2 час	5 мг NaHSO ₄ /мл сыв-ки или 20 мкл 10% уксусной к-ты/мл сыв-ки	Сыворотка > плазма. Стабилизатор добавлять после отделения сыворотки
С ₃ компонент комплемента	1 час	8 дней	8 дней	4 дня	—	—

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 1.1. Стабильность основных лабораторных показателей при условии хранения в вакуумных пробирках: кровь, сыворотка, плазма

Аналит	Стабильность в крови при 20-25° С	Стабильность в сыворотке/плазме			Стабилизатор	Комментарий
		-20°С	4-8°С	20-25°С		
Альбумин	6 дней	3мес	3мес	3мес	—	—
α-Амилаза общая	4 дня ↓	1год	7 дней	7 дней	—	—
панкреатическая	4 дня	1год	7 дней	7 дней	—	—
α ₁ -антитрипсин	?	3мес	3мес	7мес	Гепаринизированная плазма	ЭДТА и цитрат↓
Апопротеин A-1	?	—	3 дня	1день	—	Нельзя замораживать
Апопротеин B	?	—	3 дня	1 мес	—	Нельзя замораживать
Белок общий	1 день	Годы	4 нед	6 дней	—	Плазма > сыворотка (фибриноген)
Белковые фракции (электрофорез)	?	3 нед	3 дня	1день	—	—
Билирубин общий, конъюгированный	7 дней в темноте ↓ 7 дней в темноте ↓	6 мес 6 мес	7 дней 7 дней	2 дня 2 дня	Темнота нужна при хранении более 8 часов	—
Гемоглобин	Нестабильен	3 мес	3 дня	4 дня	—	—
HbA1c (гликолизированный гемоглобин)	3 дня (ЭДТА-кровь)	6 мес	7 дней	3 дня	—	—
Глюкоза крови	10 мин ↓ 7 дней с ингибитором гликолиза	1 день ↓	7 дней	1 день	Флуорид, моноидоцетат манноза	Теряется из-за неферментативного гликозилирования
γ-глутамил-трансфераза (ГГТ)	1 день ↓	Годы	7 дней	7 дней	—	—

на протеинограмме. В первом и во втором триместре беременности отмечается уменьшение альбумина, что связано с физиологической гиперволемией в этот период. В последнем триместре выявляется увеличение α₁-глобулиновой фракции, главным образом за счет α₁-антитрипсина (при беременности его уровень может повышаться в 2 раза), α₁-кислого гликопротеида, α₁-фетопротеина. α₂-глобулиновая фракция может повышаться за счет белков, связанных с беременностью (начиная повышаться с 8-12 недели и достигают максимума в третьем триместре), α₂-макроглобулина, церулоплазмينا. β-глобулины увеличиваются из-за роста концентрации трофобластического β-глобулина (увеличение этого белка коррелирует с массой плаценты), β-липопротеидов и трансферрина. В большинстве случаев наблюдается незначительное увеличение уровня γ-глобулинов.

Липидный обмен у беременных претерпевает существенные изменения. Усиливаются окислительные процессы, происходит повышенная утилизация холестерина в надпочечниках, плаценте для синтеза стероидных гормонов, синтеза метаболитов витамина D в почках. Это приводит к компенсаторной транзиторной гиперхолестеринемии. В крови увеличивается количество общего холестерина, холестерина ЛПНП. Уровень холестерина ЛПВП практически не изменяется.

Увеличение уровня эстрогенов ведет к гипертриглицеридемии, чему способствует функциональный холестаз. Наблюдается регионарное отложение жира в молочных железах и подкожно-жировой клетчатке, что связывается также с увеличением перехода углеводов в жиры за счет гиперинсулинемии. При этом в организме накапливаются продукты неполного расщепления жиров.

Углеводный обмен значительно повышен в связи с усилением энергоемких биосинтетических процессов. Углеводы хорошо усваиваются организмом, откладываясь в виде гликогена в печени, мышцах, плаценте и дедуциальной оболочке матки. Начинает преобладать аэробный гликолиз. Активизируются гликогенолиз и глюконеогенез, усиливается переход углеводов в липиды, кетогенез. У беременных преобладает анаэробный гликолиз, что приводит к накоплению молочной кислоты и других недоокисленных продуктов, снижающих буферную емкость крови, и ведущее к метаболическому ацидозу, который компенсируется вследствие легочной гипервентиляции респираторным алкалозом.

Уровень глюкозы крови при физиологической беременности меняется неоднозначно и может как оставаться на обычном уровне, так и снижаться или несколько повышаться, при этом не достигая уровня гипергликемии.

Изменения уровня глюкозы в крови у беременной женщины связаны с гормональной деятельностью плаценты (секреция кортизола и плацентарного лактогена, являющихся контринсулярными гормонами) и деятельностью инсулина. При беременности характерно развитие инсулинорезистентности и компенсаторного постепенного роста секреции инсулина. Снижение резистентности периферических тканей зависит от снижения капиллярного кровотока, нарушения трансэндотелиального обмена инсулина с клетками-мишенями и изменением пострецепторного эффекта. Баланс этих процессов и определяет уровень глюкозы.

Вследствие повышенной проницаемости эпителия почечных канальцев и увеличения скорости клубочковой фильтрации периодически наблюдается кратковременная физиологическая глюкозурия, у 50–60% беременных максимальная реабсорбция глюкозы снижена первые 3 месяца, повышаясь затем по мере увеличения скорости клубочковой фильтрации. Наиболее часто сахар в моче появляется при сроке беременности от 27 до 36 недель. Важно отметить, что гликемия у беременных без глюкозурии встречается гораздо реже, чем у женщин с повышенным содержанием глюкозы в моче.

Гликозилированный гемоглобин, как маркер контроля метаболизма глюкозы, у беременных не является адекватным. Это обусловлено понижением общего уровня глюкозы крови (примерно на 1 ммоль/л), а также сочетанием со снижением срока полужизни эритроцитов, в последующем развитии анемического состояния.

Газообмен при беременности возрастает в связи с увеличением потребности органов и тканей материнского организма в кислороде, который необходим в больших количествах и развивающемуся плоду. Одновременно происходит накопление углекислоты в крови, что сопровождается усилением легочной вентилиции.

Накопление в организме беременной недоокисленных продуктов обмена белков, липидов и углеводов, задержка углекислоты приводят к нарушению КЩС – развитию физиологического метаболического ацидоза, сопровождающегося нарушением водного обмена,

Соматотропный гормон	Бета-блокаторы. Амфетамины. Аргинин. Баклофен. Бромкриптин (у здоровых). Клонидин. Кортикотропин. Эстрогены. Глюкагон. Гуаифацин. Инсулин. Леводопа. Метилфенидат. Метоклопрамид. Метирапон. Налорфин. Никотиновая кислота. Пероральные контрацептивы. Окспренолол. Вазопрессин	Бромкриптин (при акромегалии). Кортикостероиды. Глюкоза. Фенотиазины. Пирензепин
Тестостерон общий	Антипастические препараты. Барбитураты. Кломифен. Эстрогены. Гонадотропины. Пероральные контрацептивы. Даназол	Андрогены. Ципротерон. Дексаметазон. Диэтильэстрол. Препараты дигиталиса. Глюкокортикоиды. Глюкоза. Гормональные аналоги, высвобождающие тонадотропин. Галоган. Кетоконазол. Метопролол. Метирапон. Фенотиазины. Спиронолактон. Тетрациклин
Тиреотропин	Амиодарон. Бенеразид. Кломифен. Галоперидол. Иодиды. Липтий. Метимизол. Метоклопрамид. Морфий. Пероральные радиоактивные краски. Фенотиазины. Пропилтиоурацил	Бромкриптин. Карбамазепин. Кортикостероиды. Ципротегтадин. Допамин. Гепарин. Леводопа. Метерголин. Фенотамин. Соматостатин. Триодтиронин
Тиреоидных гормонов связывания от-ношение	Андрогены. Аспаргиназа. Барбитураты. Бистидроксикумарин. Кортикостероиды. Даназол. Фенилбутазон. Салицилаты. Вальпроевая кислота	Эстрогены. Метадон. Пероральные контрацептивы
Тироксин (Т4) общий	Амиодарон. Амфетамины. Декстро-тироксин. Динопростром. Эстрогены. Героин. Леватеренол. Леводопа. Метадон. Пероральные контрацептивы. Холецистографические вещества. Пропранолол. Препараты гормонов ЦЖ. Тиреотропин. Тиролиберин	Аминоглютеамид. Аминосалициловая кислота. Амиодарон. Андрогены. Антиконвульсанты. Аспирин. Аспаргиназа. Кортикостероиды. Даназол. Этионамид. Фуросемид. Соматотропин. Изотретинин. Литий. Метимизол. Оксифенбутазон. Пенциллин. Фенилбутазон. Резерпин. Рифампин. Сульфонамиды. Триодтиронин
Фоллитропин	Циметидин. Кломифен. Препараты наперстянки. Леводопа	Кортикостероиды. Эстрогены. Метестрол. Пероральные контрацептивы. Фенотиазины. Станозол
Хорионический гонадотропин	Менотропины	—
Хорионическим гонадотропином тест стимуляции	Холестерин. Дегидропрогестерон	Ципротерон. Дексометазон. Дигоксин. Метирапон. Спиронолактон

Кортизол общий	Амфетамины. Кортикотропин. Кортизон. Эстрогены. Этанол. Гидрокортизон. Интерферон. Метоксамин. Метоклопрамид. Налоксон. Никотиновая кислота. Пероральные контрацептивы. Вазопрессин. Мепакрин. Хинакрин. Спиринолактон. Эстрогены. Преднизолон. Преднизон	Аминоплотетимид. Беклометазон. Бетаметазон валерат. Даназол. Дезоксиметазон. Дексаметазон. Этомидат. Кетоконазол. Леводопа. Карбонат лития. Метилпреднизолон. Метипрапон. Морфин. Фенитоин. Трилостан
Кортизол свободный	Кортизон ацетат. Даназол. Гидрокортизон. Пероральные контрацептивы.	Дексаметазон. Этакриновая кислота. Кетоконазол. Тиазидные диуретики
Кортикоидсвязывающий глобулин (транскортин)	Эстрогены. Линэстерол. Пероральные контрацептивы	Тестостерон
Паратиреоидный гормон	Противосудорожные средства. Кортикостероиды. Изониазид. Литий. Фосфаты. Рифампин	Циметидин. Пиндолол. Пропранолол
Плазмин	Пероральные контрацептивы	Аминокапроновая кислота
Плазминоген	—	Антистрептокиназа. Урокиназа
Половые гормоны, связывающий глобулин	Антиконвульсанты	Даназол. Танозол. Тестостерон
Прегнандиол	Кортикотропин. Гонадотропины	Ампициллин. Эстрогены. Медоксипрогестерон. Пероральные контрацептивы. Фенотиазины
Прегненолон	Метоклопрамид	—
Прогестерон	Кломифен. Кортикостерон. 11-Дезоксикортизол. Дигидро-11-Дезоксикортикостерон. Прогестерон. Гидроксипрогестерон. Претнандион	Ампициллин. Динопрострометамин. Этинил эстрадиол. Пероральные контрацептивы
Пролактин	Антигистаминные препараты. Антипсихотические средства. Аргинин. Бенсеразид. Карбидопа. Эстрогены. Антагонисты гистамина. Лабеталол. Метоклопрамид. Ингибиторы MAO. Опиаты. Пероральные контрацептивы. Резерпин. Тиротропин-рилизинг гормон. Трициклические антидепрессанты. Верапамил	Клонидин. Допамин. Алкалоиды спорыньи. Леводопа. Перголид мезилат
Пролактина стимуляция тест	Ципрогептадин. Эстрогены	Леводопа. Допамин. Глюкокортикоиды. Тироксин.
Соматостатин	—	Теофиллин

что способствует повышенной потребности в воде организму матери и плода. Этому способствует также физиологическая гиперфункция гипоталамо-гипофизарной системы. Наблюдается избыточное образование АДГ, не соответствующее осмолярности жидкости. Органы и ткани материнского организма имеют выраженную склонность к задержке воды и образованию отеков.

Особенностями минерального обмена у здоровых беременных по сравнению с небеременными женщинами является задержка в организме солей натрия, калия, хлоридов. Наблюдается тенденция к снижению минутной экскреции и клиренса электролитов. Наблюдается задержка фосфора, тесно связанного с обменом кальция. Изменение обмена фосфора согласуется с повышением активности щелочной фосфатазы, свидетельствующей о повышенном метаболизме костной ткани. Рост активности фермента происходит в основном за счет нарастания термостабильной плацентарной и костной изоформ, однако, некоторый прирост может давать и печеночная изоформа в связи с явлениями холестаза, наблюдаемыми во второй половине беременности.

Из минеральных компонентов наиболее высокая потребность в солях кальция, необходимого для формирования скелета плода, и может наблюдаться кальциевый дефицит, который может компенсироваться за счет костного кальция матери. Кальциевый дефицит у беременной может сопровождаться явлениями спазмофилии, судорожным сокращением икроножных мышц. Гипокальциемии способствует гипопротеинемия и дефицит кальцитриола. Важно оценить уровень кальция и с точки зрения необходимости его для сократительной функции матки, участия в процессах свертывания крови и т.д. В целом, потребность в солях кальция при беременности повышается на 600–700 мг в день. Можно предположить, что развивающаяся у женщин гипокальциемия связана как с нарушением канальцевого транспорта кальция, так и снижением загрузки нефрона.

Повышенный расход железа во время беременности (об этом свидетельствует снижение сыровоточного железа, сыровоточного ферритина, повышение общей железосвязывающей способности) создает предпосылки к развитию анемии у матери. Снижается содержание всех групп витаминов.

Таким образом, во время беременности происходит изменение функционального состояния всех систем, что направлено на поддержание жизнедеятельности плода. Данные биохимических показателей у женщин при нормально протекающей беременности представлены в табл. 2 (без учета сроков беременности).

Таблица 2. Биохимические показатели крови во время беременности

Показатели	Женщины (небеременные)	Беременные женщины, 2-3-й триместр
Белки плазмы крови		
Общий белок, г/л	60–85	В норме или снижен
Альбумин, г/л	35–50	28–40
C-реактивный белок, мг/л	До 6	До 6
Тимоловая проба, ед.	0–4	0–4
Углеводы		
Глюкоза, ммоль/л: сыворотка венозной крови	4,1–6,1	3,8–5,7
капиллярная кровь	3,5–5,2	3,3–5,0
Гликозилированный Hb	4,0–6,0 % от общего Hb	4,0–6,0 % от общего Hb
Пигменты		
Билирубин, мкмоль/л: общий	8,5–20,5 2,1–5,1	
прямой		
Азотистые компоненты		
Мочевина, ммоль/л	3,3–8,3	2,8–7,1
Креатинин, мкмоль/л	53–97	39,8–72,8*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,16–0,4	0,12–0,28
Электролиты		
Натрий, ммоль/л	136–145	Повышается
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,55–6,63
Хлориды, ммоль/л	97–108	97–108
Кальций, ммоль/л	2,2–2,6	2,0–2,4
Магний, ммоль/л	0,66–0,99	Снижается
Железо, мкмоль/л	10,22–22,0	4,61–20,24
ОЖСС, мкмоль/л	44,8–76,1	Повышается
Сывороточный ферритин, нг/мл	28,3–97,7	7–36,8

Андростендион	Кортикотропин. Кломифен. Ципротерона ацетат. Левоноргестрел. Метирапон	Кортикостероиды
Гастрин	Аминокислоты (п/о). Карбонат кальция (п/о). Хлорид кальция. Каптехоламины. Циметидин. Инсулин. Омепразол	Атропин. Секретин
17-Гидрокси-кортико-стероиды	Кортизон. Гонадотропины. Гидрокортизон. Трилостан. Ацета-золамид. Цефалотин. Цефоксин. Хлоралгидрат. Хлордиазепоксид. Хлорпромазин. Колхицин. Препараты наперстянки. Эритроми-цин. Фруктоза. Глютетимид. Гидрокортизон. Йодиды. Кетопрофен. Мепробамат. Метенамин. Метицил-лин. Метиприлон. Олеандомин. Паральдегид. Фенотиазины. Спиро-нолактон. Тролеандомин	Кортикостероиды. Декстро-пропоксифен. Эстрогены. Медоксипрогестерон. Мепе-ридин. Морфин. Пероральные контрацептивы. Пентазоцин. Фенитоин. Карбамазепин. Резерпин. Тиазиды
Инсулин иммуноре-активный	Апетогексамид. Альбутерол. Аминокислоты. Глюконат кальция. Хлорпропамид. Ципрогептадин. Даназол. Фруктоза. Глюкагон. Глюкоза. Гормон роста. Леводопа. Медоксипрогестерон. Ниацин. Пероральные контрацептивы. Панкреозимин. Фентоламин. Преднизолон. Хинидин. Секрктин. Спиринолактон. Сукроза. Тербута-лин. Толазамил. Толбутамид	Бета-блокаторы. Аспарагина-за. Безафибрат. Кальцитонин. Хлорпропамид. Циметидин. Клофибрат. Диазоксид. Доксазин. Этакриновая кислота. Этанол. Фуросемид. Метформин. Нифедипин. Фенформин. Фенобарбитал. Фенитоин. Тиазидные диуре-тики. Толбутамид
17-Кетостерониды	Кортикотропин. Даназол. Гонадо-тропины. Метирапон. Тестолактон. Тестостерон. Цефалоспорины. Эритромицин. Кетопрофен. Ме-пробамат. Налидиксовая кислота. Пенциллин. Спиринолактон. Тро-леандомин. Этинамаг. Метипри-лон. Феназопиридин. Фенотиазины	Андрогены. Анаболические стероиды. Кортикостероиды. Кортикотропин. Декамета-зон. Декстропропоксифен. Эстрогены. Пероральные контрацептивы. Морфин. Фенитоин. Пробенцид. Пиразинамид. Карбамазепин. Хлордиазепоксид. Глюкоза
17-Кетогенные стероиды	Цефалотин. Дититоксин. Мепро-багат. Напротексен. Пенциллин. Фенотиазины. Спиринолактон. Хлордиазепоксид. Глюкоза. Ме-глумин	Ампициллин. Дексаметазон. Эстрогены. Пероральные контрацептивы. Фенитоин. Преднизолон. Преднизон

Тромбоцитов агрегация	Гепарин. Липемия. Никотиновая кислота	Азлоциллин. Каптоприл. Карбамап. Карбенициллин. Хлорохин. Хлорпромазин. Клофибрат. Ципрофеттадин. Декстран. Дипиридамол. Диуретики. Флюоренаминовая кислота. Гидрооксиксолохин. Изосорбид динитрат. Мезлоциллин. Моксолотам. Нифедипин. Нитрофурантоин. НПВС. Пенциллин. Фентоламин. Пиперациллин. Прометазин. Пропранолол. Простатландин E1. Пиридинол. Сульфаниламид. Тикациллин. Трициклические антидепрессанты. Анестетики
Факторы свертывания 2,5,7,10, однократное исследование	Эстрогены. Пероральные контрацептивы	Анаболические стероиды. Андрогены. Антибиотик. Пероральные антикоагулянты
Факторы свертывания 8,9,11,12, однократное исследование	Адреналин. Пероральные контрацептивы	Активаторы плазминогена. Стрептокиназа
Фибриноген	Кислота ацетилсалициловая. Эстрогены. Пероральные контрацептивы	Анаболические стероиды, гестарин, канамидин, тестостерон, прогестинат, эстрогены
Гормоны. Гормоналы		
Адренокортикотропный гормон	Аминоглютегитимид. Амфетамин. Инсулин. Леводопа. Метоклопрамид. Метиропон. Вазопрессин. RU 486. Пирогены	Дексаметазон. Стероиды. Гепаринизированная плазма
Альдостерон	Ангиотензин. Эстрогены. Слабительные средства. Фуросемид. Метоклопрамид. Пероральные контрацептивы. Калий. Спиринолактон. Тиазидные диуретики. Литий. Этакриновая кислота	Аминоглютегитимид. Ингибиторы ангиотензинконвертазы. Дезоксикортикостерон. Этомидаг. Гепарин. Индометацин. Лакрица. Физрастор. Саралазин. Клонидин. Флюорокортикон. Глюкокортикоиды. Лабеталол. Метипралон
АКТГ тест стимуляции	Эстрогены. Гидрокортизон. Кортизон. Спиринолактон	—
Ангиотензин 2	—	Каптоприл. Саралазин. Эналаприл. Лизиноприл

Ферменты			
Аланинаминотрансфераза (ALT), Ед/л	7–35		
Аспаргатаминотрансфераза (AST), Ед/л	10–20		
Амилаза, мг/ с. л сыворотка моча	3,3–8,9 (до 19 нед.) до 44 (после 19 нед.)		
Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед/л (нмоль/с.л)	70–260 (278-830)	Повышается не более чем в 2 раза	
Липиды			
Холестерин, ммоль/л 15–19 лет 20–24 года 25–29 лет 30–34 года 35–39 лет 40–44 года	3,08–5,18 3,16–5,59 3,32–5,75 3,37–5,96 3,63–6,27 3,91–6,94	Повышается не более чем в 2 раза	
Триглицериды (ТГ), ммоль/л 15–24 года 25–29 лет 30–34 года 35–39 лет 40–44 года	0,41–1,48 0,42–1,63 0,44–1,70 0,45–1,99 0,51–2,16		
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,9–1,9 (не имеет возрастных изменений)		

Примечание: * – наиболее выраженное снижение в 1 и 2-ом триместре беременности.

Особенности гематологических показателей. Беременность сопровождается изменениями состава периферической крови (табл. 3). Происходит увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), которое начинается на ранних сроках и достигает максимума в 3 триместре, увеличиваясь на 30–40%. Прирост объема плазмы опережает увеличение массы эритроцитов, что приводит к снижению уровня гемоглобина и гематокрита. Насыщенность эритроцитов гемоглобином и размеры существенно не меняются. С возрастом ОЦК связано и изменение СОЭ в сторону увеличения.

Таблица 3. Показатели периферической крови на автоматическом анализаторе

Обозначения	Показатели	Небеременные женщины	Беременные женщины
<i>RBC</i>	Эритроциты, 10 ¹² /л	3,7–4,7	
<i>HCT</i>	Гематокрит, %	36–42	
<i>MCV</i>	Средний объем эритроцита, фл.	80–95	
<i>RDW</i>	Широта распределения эритроцитов по объему (показатель анизоцитоза эритроцитов), фл	11,5–14,5	
<i>PLT</i>	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	140–400	
<i>PCT</i>	Тромбокрит (количество тромбоцитов от массы цельной крови), %	0,15–0,32	
<i>MPV</i>	Средний объем тромбоцитов, фл	6,2–10,0	
<i>WBC</i>	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0–9,0	5,6–13,0
<i>LYM</i>	Лимфоциты (абсол. значение), 10 ⁹ /л	0,72–3,6	0,9–3,8
<i>GRA</i>	Гранулоциты (абсол. значение), 10 ⁹ /л	1,84–7,38	3,78–10,6
<i>LYM</i>	Лимфоциты, %	18–40	16,2–29,2
<i>GRA</i>	Гранулоциты, %	46–82	67,5–81,3
<i>HGB</i>	Гемоглобин, г/л	115–145	112–130
<i>MCH</i>	Среднее содержание <i>Hb</i> в эритроците, пг	24,5–39,2	23,8–35,0
<i>MCHC</i>	Средняя концентрация <i>Hb</i> в эритроците, г/дл	30–36	

Примечание: фл. – фемтолитр.

При нормальной беременности возможно увеличение числа лейкоцитов со сдвигом влево, что в свою очередь обусловлено иммунологической перестройкой организма.

Количество тромбоцитов во время беременности меняется неоднозначно, все зависит от индивидуальных особенностей. Увеличение числа тромбоцитов связано со снижением продолжительности жизни и повышенным потреблением их в периферическом кровообращении.

Количество ретикулоцитов при нормальном течении беременности не меняется.

Продолжение табл. 2.

Эритроциты (число)	АКТГ, адреналин, адрогены, витамин <i>B</i> ₁₂	Амиопирин, ампициллин, бутамид, бутадione, барбитураты, витамины: А, К, винбластин, галоперидол, гентамицин, дикарб, дихлотиазид, дифенин, индометацин, карбамазепин, колхамин, кортикостероиды, кислота ацетилсалициловая, левомицетин, метил-дофа, метиллина натрияевая соль, меркаптопурин, митомин, налитидисевая кислота, новокаиномид, неомицина сульфат, нитрофурантоны, ноксирон, ПАСК, пеницилламин, примакхин, стрепто-мицина сульфат, сульфаниламиды, фенацитин, фенотиазины, фторурацил, фуросемид, хинин, хлобутин, циклофосамид, эстрогены
Гемостаз		
Показатель гематокрита	Андрогены, атропин, витамин <i>B</i> ₁₂	Аллопуринол, амидопирин, аминазин, барбитураты, бутадione, бутамид, витамин: А, К3, К4, дифенин, изоциазид, индометацин, карбамазепин, кислоты: ацетилсалициловая, аminosалициловая, нидидисевая, леводопа, левомицетин, метилдофа, неомицина сульфата, нитрофурантоны, новокаиномид, пенициллин, пеницилламин, рентгеноконтрастные препараты, стрептомицина сульфат, сульфаниламиды, тетрациклины, тиоридазин, фенамин, фенацитин, фуросемид, хлорпропамид, цефалотин, эстрогены
Активированное время свертывания	Примесь гепарина	–
АЧТВ	Примесь гепарина. Антистрептаза. Хлорпромазин. Вальпроевая кислота	–
Плазмин	Пероральные контрацептивы	Аминокaproнозевая кислота.
Плазминоген	–	Антистрептаза. Стрептокиназа. Урокиназа
Протромбиновое время	Антибиотики, аминазин, андрогены, антикоагулянты, бутадione, бутамид, гемодез, гентамицина сульфат, гепарин, дифенин, диуретики, индометацин, карбенициллина династриевая соль, кортикостероиды, кортикотропин, клофибреит, кислота ацетилсалициловая, аскорбиновая, налитидисевая, этакридиновая, левомицетин, метилдофа, метилурацил, октадин, рентгеноконтрастные препараты, резерпин, слабительные препараты, стрептомицина сульфат, сульфаниламиды, тетрациклин, хинин, хлорпропамид, эритромицин	Анаболические препараты, ангиалиды; карбамазепин, кофеин, мепротан, неомицина сульфат, препараты наперстянки, фенобарбитал, хлостетид

Лимфоциты	Леводопа, наркотические препараты, ПАСК.	Дифенин, кортикостероиды, кортикотропин
Нейтрофилы	Гидрокортизол	Азатиоприн, аминазин, амиприп-тилин, бактрим, дихлотиазид, изониазид, индометацин, левомицетин, метициллин натрия соль, метотрекат, метронидазол, новокаи-намид, препараты: пиразолоновые, противосудорожные, рифампицин, сибазон, хлорбутин, цефалоспорины, циклофосфан
Ретикулоциты (число)	Амидопирин, фенацитин, кортикотро-пин, кислота ацетилсалициловая	Азатиоприн, левомицетин, метотрек-сат, сульфаниламиды.
Скорость оседа-ния эритро-цитов	Апрессин, витамин А, декстран, кислота ацетилсалициловая, новокаи-намид, противосудорожные препараты, триметоприм, цефалотин	Глюкоза, кортикотропин, кортикосте-роиды, хинин
Тромбоциты (число)	Азатиоприн, адреналин, глюкокорти-коиды, дипиридамо	Аллопуринол, амидопирин, ам-фотерин В, атропина сульфат, артепарон, барбитураты, бактрим, бутадиион, бутамид, вилобастин, винкристин, витамин К, дезипрамин, дифенин, имизин, карминомицин, карбамазепин, колхамин, кислоты: ацетилсалициловая, налтидиксо-вая, левомицетин, меркаптопури-н, метотрекат, мислосан, метилдофа, нитрофурантоины, нокирон, ПАСК, препараты наперстянки, рифампи-цин, резерпин, препараты золота, спиробромин, спиронолактон, стреп-томицина сульфат, сульфаниламиды, тетрациклин, тиазидовые диуретики, тобрамицин, триметоприм, триме-тин, фенацетин, фенотиазины, фу-росемид, хлорзепид, хинин, хлорбутин, хинидин, циклофосфан
Эозинофилы	Ампициллин, аллопуринол, доксици-клин, дифенин, изониазид, имизил, йодиды калия, натрия, клоксациллин, карбенциллин, каптоприл, кислота налтидиксовая, левомицетин, леводопа, метилдофа, метициллин натрия соль, нитрофурантоины, новокаи-намид, нистатин олеандомицина фосфат, ПАСК, пенициллин, препараты: золота, наперстянки, производные, сульфанил-мочевинны, рифампицин, стрептомицина сульфат, сульфаниламиды, тетрациклин, триамтерен, фенотиазины, флюксил, це-фалоспорины, цефалотин, эритромицин	Адреналин, дезипрамин, индомета-цин, кислоты: ацетилсалициловая, никотиновая, кортикостероиды, никотинамид

Изменения системы гемостаза при физиологической беременно-сти. Важную роль в поддержании нормальной деятельности фето-плацентарной системы играет система гемостаза (табл. 4.). Измене-ния в системе гемостаза беременной являются физиологическими и связаны с появлением маточно-плацентарного круга кровообраще-ния. Данный процесс обусловлен различными факторами и пред-ставляет собой приспособительную реакцию организма беременной на компенсацию затрат в связи с развитием плода и возможной кро-вопотери в родах.

Функционирование системы гемостаза обеспечивается тесным взаимодействием сосудисто-тромбоцитарного, прокагулянтного, фибринолитического звеньев данной системы и звена ингибиторов свертывания и фибринолиза. По мере развития беременности во всех звеньях свертывающей системы крови происходят изменения, на-правленные на поддержание равновесия в системе гемостаза.

При физиологическом течении беременности повышается актив-ность прокагулянтного звена. Наиболее важным следует считать увеличение концентрации фибриногена. Его концентрация в плазме крови повышается уже на третьем месяце беременности и достигает максимальных значений накануне родов.

Концентрация протромбина в начале беременности не претерпе-вает выраженных изменений. В начале третьего триместра беремен-ности отмечается повышение протромбинового индекса, что свиде-тельствует об активации внешнего пути свертывания крови.

Таблица 4. Показатели системы гемостаза

Показатели	Небеременные женщины	Беременные женщины 2-3-й триместр
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	140–400	140–400
Фибриноген, г/л	2–4	2,6–5,6
Протромбиновый индекс, % (МНО – международное нормали-зованное отношение)	80–110 (0,8 – 1,2)	85–115 (0,8 – 1,2)
АЧТВ, сек	28–38	28–38
РМФК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) мг/100 мл	3,38–4,0	До 5,1
Активность антитромбина III (%)	80–120	80–120

Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции повышается активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в укорочении активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ).

К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности, но, несмотря на это, по мере прогрессирования беременности повышается содержание в плазме основного фактора фибринолиза – плазминогена. Увеличение концентрации плазминогена возникает в результате снижения активности активаторов плазминогена. Снижение синтеза и высвобождения активаторов плазминогена приводит к снижению фибринолитической активности крови.

К концу третьего триместра беременности в сыроворотке крови повышается концентрация продуктов деградации фибрина и фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, что указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови, по-видимому в маточно-плацентарном кровотоке.

Изменения в звене ингибиторов фибринолиза отражают процессы, происходящие в остальных звеньях системы гемостаза. К основным ингибиторам относятся антитромбин III, С1-инактиватор, α -антиплазмин, α -антитрипсин, протеин-С. Все ингибиторы являются белками, обладающими способностью ингибировать два или более факторов свертывания, фибринолиза и систему комплемента. Наибольшей активностью обладает антитромбин III. По мере развития беременности происходит постепенное снижение активности анти-тромбина III.

Другие лабораторные исследования. При физиологической беременности средний объем плазмы возрастает примерно от 2600 до 3900 мл, причем в первые 10 недель прирост может быть незначительным, а затем происходит нарастающее увеличение к 35-й неделе.

Объем мочи также может увеличиваться до 25% в 3-м триместре. В последнем триместре наблюдается 50% физиологическое повышение скорости клубочковой фильтрации.

Хорошо известные, свойственные беременности выработки и концентрации в плазме половых гормонов сопровождаются изменениями различных аналитов, например тиреоидных гормонов, метаболитов (аминокислоты ↑, мочевины ↓), электролитов

Продолжение табл. 2.

Холестерин	Анаболические агенты. Андро- гены. Белок. Бромиды. Витамин А	АКТГ ±. Гепарин, Галофен, Кортизона ацетат ±. Никотиновая кислота. Тирео- идин
Щелочная фосфатаза	Анаболические агенты. Аллопуринол. Андро- гены. Индометацин. Колхамин. Линкомицин. Никотино- вая кислота. Папаверин. Тетрациклин. Эритромицин. Фенацитин. Парацетамол. Сульфат железа. Сульфани- ламиды	Индерал. Анаприлин ±.
Гематологические показатели		
Гемоглобин	Кислота ацетилсалициловая, на- лидиксовая	Аллопуринол, ампициллин, аминазин, барбитураты, бактрим, бутадион, бута- мины А, К, диакарб, дифенин, изониа- зид, индометацин, карбамазепин, кортико- стероиды, левомицетин, меркаптопурин, метилдофа, миедосан, неомидина сульфат, нитрофурантоины, ПАСК пенициллин, примахин, стрептомицина сульфат, тетра- циклин, триамтерен, фенамин, фуро- семид, хлорпропамид, цефалотин, циклофос- фан, эстрогены, этосуксимид
Гранулоциты	Гидрокортизон	Азалеттин, амидопирин, антуран, бактрим, бутадион, гало-перидол, гентамицина суль- фат, изониазид, ибупрофен, карбута- мид, лева-мизол, метилдофа, новокаи- намид
Лейкоциты (число)	Ампициллин, аллопуринол, адреналин, атропин, де- зипрамин, кортикотропин	Азатиоприн, апрессин, амидопирин, ами- триптилин, амфотерицин В, аминазин, бар- битураты, бактрим, бута-мид, винкристин, гало-перидол, диклотиазид, диазепам (си- базон), диакарб, изониазид, индометацин, карминомидин, левомицетин, лева-мизол, линкомицина гидрохлорид, меркаптопурин, метициллина натрия соль, метилдофа, метилурацил, метронидазол, нитрофуран- тоины, новокаи-намид, оксациллин, ПАСК, препараты золота) розевин, рифампицин, спиро-бромин, стрептомицин, салазо суль- фо-пиридин, тетрациклин, фопурин, фенацитин, фторафур, хингамин, хинидин, хинин, хиноцид, хлоретид, хлоридин, хлорпропамид, хлорбутин, цефалоспори- н, циклофосфан, цефалексин

Кальций	Анаболические гормоны. Андрогены. Витамин Д. Дигидрота-хистерол. Калий. Кальция соль. Медь Натрий. Прогестерон. Паратиреоидин. Тиазида производные. Эстрогены	Гепарин. Железа препараты ±. Инсулин. Магний. Метилциклина натрия соль. Медь. Слабительные. Сульфаты. Тетрациклин кальция. Фториды. ЭДТА
Креатинин	Амфотерицин В. Аскорбиновая кислота. Белок. Глюкоза. Допегит. Метилдофа. Бромсульфален. Клофибрейт. Канамидин. Левулеза. Маннитол. Метилциклина натрия соль	Биоминин. Флоримидина сульфат
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Ацебутолол. Анестетики. Азлациллин. Цефалоспорины. Дикумарол. Этанол. Филтастрим. Флюоурацил. Гепарин. Имипрамин. Интерферон. Изопретинон. Кетоназол. Лабеталол. Метотрексат. Метопролол. Нитрофурантоин. НПВС. Пенцилламин. Пиперацillin. Пликаминин. Пролоксифен. Хинидин. Суфонамиды. Тикарциллин. Третинат. Вальпроевая кислота. Триамтерен (при флуорометрии). Кодеин. Клофибрейт. Отром'идин. Липамид	Оксалаты. Амикан. Метронидазол. Кетопрофен. Клофибрат
Мочевая кислота	Винкристин. Фонуриг. Диакарб. Допегит. Меркаптопурин. Леупуриг. Метилциклина натрия соль. Миселосан. Новэмбихин	Аллопуринол. Антуран. Пиперазина соединения. Салицилаты ±. Тиазида производные ±. Урегит ±
Натрий	Анаболические агенты. Белок. Бутадии. Допегит. Железа препараты. Кальций. Кортикостероиды. Медь Раувольфия змеиная. Алколоиды. Сульфаты. АКТГ	Гепарин. Глюкоза ±. Маннитол. Мочевина ±. Рутинные диуретики. Слабительные. Тиазида производные. Урегит
Общий белок	Анаболические стероиды. Андрогены. Клофибрат. Кортикостероиды. Кортикотропин. Адреналин. Инсулин. Прогестерон. Препараты щитовидной железы	Аминофеназон. Аллопуринол. Эстрогены
Фосфор неорганический	Гепарин. Метилциклина натрия соль. Питуитрин. Тетрациклин	Адреналин. Алюминия гидроокись. Витамин Д. Инсулин. Маннитол ±. Паратиреоидин
Хлориды	Аммония хлорид. Белок. Борная кислота. Бутадии. Диакарб. Стероиды	АКТГ. Бромиды. Фенилбутазол. Рутинные диуретики. Тиазида производные. Триамтерен ±. Урегит

(кальций ↓, магний ↓, железо ↓, цинк ↓, медь ↑), белков (особенно белков острой фазы ↑) и некоторых липидов (триглицериды↑, холестерин↑), ферментов (ЩФ ↑, холинэстераза ↑), факторов свертывания и компонентов фибринолитической системы). СОЭ при беременности повышается в 5 раз. Изменения концентраций анализов вызваны повышением синтеза транспортных белков, увеличением скорости обменных процессов и разведением крови.

Трактуя результаты лабораторных исследований у беременных, необходимо учитывать срок беременности в момент взятия пробы.

Физические упражнения. Перед тем, как рассмотреть влияние физических упражнений на исследуемые анализы в клинической химии, следует выделить 2 типа упражнений. При упражнениях первого типа – статических или изометрических упражнениях короткой продолжительности и высокой интенсивности – используется энергия, уже запасенная в мышцах (АТФ, креатинфосфат), и при упражнениях второго типа – динамических или изотонических упражнениях малой интенсивности и большой продолжительности (например, бег, плавание, езда на велосипеде) – используется АТФ, образуемый аэробным или анаэробным путем. Кроме того, следует учитывать влияние физической тренированности и мышечной массы. Быстро возникающие изменения анализов во время упражнений обусловлены сдвигами объемов жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами, потерей жидкости в связи с потоотделением и изменением концентрации гормонов (например, повышение концентрации адреналина, норадреналина, глюкагона, СТГ, кортизола, АКТГ и снижения концентрации инсулина). Эти гормональные сдвиги, в свою очередь, могут приводить к изменениям числа лейкоцитов, а также повышению концентрации глюкозы. Степень изменений зависит от различных индивидуальных и/или внешних факторов (например, физической подготовки, температуры воздуха, потребления во время бега напитков, содержащих электролиты или углеводы). Наблюдаемые изменения (например, повышение альбумина) могут отчасти объясняться вышеупомянутым смещением объема жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное или потерей жидкости с потом. Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке является следствием снижения ее экскреции с мочой из-за повышения концентрации лакта-

та. Опосредованный гипоксией прирост креатинкиназы зависит от состояния тренированности и, следовательно, показывает высокую степень индивидуальной вариабельности. У физически менее тренированного человека увеличение содержания креатинкиназы более выражено. Тренировка повышает количество и размер митохондрий, что сочетается с повышенной емкостью окислительной ферментной системы. Это, в свою очередь, повышает способность мышц потреблять глюкозу, жирные кислоты и кетоновые тела по путям аэробного окисления. Как следствие, доля митохондриального изофермента КК-MB возрастает до 8% от общей активности креатинкиназы (без признаков нарушения функции миокарда). Хорошо тренированные люди имеют более высокий процент КК-MB в скелетных мышцах по сравнению с нетренированными. Некоторые другие анализы также зависят от степени тренированности и мышечной массы. Так, содержание креатина в плазме, в моче и его экскреция повышены, а образование лактата снижено после выполнения физических упражнений у тренированных людей по сравнению с нетренированными. Чрезмерная физическая нагрузка может вызвать появление в моче эритроцитов и других клеток крови. Тем не менее, вызванные физической нагрузкой изменения обычно исчезают в течение нескольких дней.

Высота над уровнем моря. Содержание некоторых компонентов крови подвержено значительным изменениям в зависимости от высоты над уровнем моря. С увеличением высоты значительное повышение наблюдается в отношении, например C-реактивного белка, β_2 -глобулина в сыворотке, гематокрита и гемоглобина и мочевой кислоты. Адаптация к высоте занимает недели, а возвращение к значениям на уровне моря происходит в течение нескольких дней. Значительное снижение величин с ростом высоты над уровнем моря обнаружено в отношении креатинина мочи, клиренса креатинина, эстриола, осмоляльности сыворотки, ренина плазмы и трансферрина сыворотки.

Кофеин. Кофеин содержится во многих компонентах повседневной пищи. Несмотря на его широкое распространение, влияние кофеина на различные клинико-химические анализы детально не исследовано. Кофеин ингибирует фосфодиэстеразу и, следовательно, расщепление циклического АМФ. Циклический АМФ усиливает гликогенолиз, тем самым увеличивая концентрацию глюкозы в кро-

Аммиак	Соли аммония. Аспарагиаза. Барбитураты. Ацетазаамид. Хлорталидон. Этакриновая кислота. Фуросемид. Тиазиды. Этанол. Наркотические анальгетики. Вальпроевая кислота	Дифенгидрамин. Канамидин. Лактулоза. Леводопа. Неомидин. Цефалотин
Билирубин	Анаболитические агенты. Андрогены. Витамин К. Допегит (ВНР). Альдомет (СФРЮ). Метидофа. Индометацин. Индоцит. Метиндол (ПНР). Каротин. Меркаптопурин. Лепулин. Меркалейкин. Новобиоцин. Оксациллин. Пиразинамид (ПНР). Сульфаниламиды. Тетрациклин. Олсандромидин. Трифлуперидол. Фенатазина производные. Эритромицин. Фурадонин. Алкоголь	Белок. Кофеин. Мочевина
Глюкоза	АКТГ. Адреналин. Дифенил. Дифелан. Индометацин. Метиндол. Тубазид. Изониазид. Инфекундин. Кортикостероиды. Триоксазин. Фуросемид. Допамин. Эстрогены. Фруктоза. Глюкагон. Карбонат лития. Морфин. Никотиновая кислота. Оксиретид. Пероральные контрацептивы. Теофиллин	Ацетаминофен. Бета-блокаторы. Анаболитические стероиды. Антигистаминные препараты. Безафитрат. Каптоприл. Ципротерон. Дизопирамид. Инсулина препараты. Калия хлорид. Париталин. Салицилаты. Фосфора препараты. Хлорпронамид. Уретит. Этанол. Гуанетидин. Ингибиторы МАО. Спинолактон. Трометамин
Железо	Декстран железа. Метициллина натрия соль. Левометицин. Эстрогены. Хлорамфеникол. Этанол. Пероральные контрацептивы. Метотрексат	Аллопуринол. Анаболитические стероиды. Адреналин. Кортизон. Кортикотропин. Кислота ацетилсалициловая. Метформин.
Железосвязывающая способность (ОЖСС)	Левометицин. Хлорамфеникол. Хлороцид. Эстрогены. Пероральные контрацептивы	АКТГ. Вольфраматы. Оксалаты $\pm$ стероиды. Фториды $\pm$. Тестостерон. Хлорамфеникол. Аспарагиназа
Желчные кислоты	Циклоспорин. Изониазид. Метотрексат. Рифампин	Холестирамин
Калий	Белок. Железа препараты. Тубазид. Кальций. Медь. Метициллина натрия соль. Мочевина $\pm$. Спинолактон. Триамтерен. Дигоксин. Гепарин. Аминокaproновая кислота. Ингибиторы АПФ. Циклоспорин	Адреналин $\pm$. Аммония хлорид. Амфотерицин В. Глюкоза. Диакарб. Фенуриг. Дигу-ретика. Лазикс. Фуросемид. Уретид. Кортикостероиды. Салицилаты. Слабительные. Сульфаты. Тетацин-кальция. Фосфаты. АКТГ

Альфа-амилаза	Бетанехол. Дифеноксилат. Секретин. Кортизон. АКТГ. Наркотические анальгетики (морфин, пантопон, опио)	Цитрат. Оксалаг. Анаболические стероиды
Аргинин	Гистидин	Прогестерон
Аспартагмино-трансфераза (АСТ)	Ацетубалол. Аминоглутемид. Аминогликозиды. Азиртримидин. Бромокристин. Каптоприл. Карбопластин. Кармустин. Цефалоспорины. Циклоспорин. Клиндамицин. Клофибрат. Клотримазол. Цитарабин. Дакарбазин. Дапсон. Диданозин. Дизопирамид. Энфлюран. Этакриновая кислота. Этамбутол. Этиопозид. Фенофибрат. Фторхинолоны. Ганцикловир. Гепарин. Ловастатин. Симвастатин. Идарубицин. Интерферон. Изотретиноин. Лабеталол. Левамизол. Леводопа. Линкомицин. Мебендазол. Мефлокин. Метопролол. Мексилетин. Нифедипин. Омепразол. Пенициллины. Пентамидин. Пироксикам. Пропоксифен. Протригиллин. Пиридоксин. Ранитидин. Ритодрин. Сарграмостин. Стреттозолин. Сульфонилмочевина. Тиотиксен. Тиабендазол. Тiogуанин. Тиклопидин. Тобрамицин. Третинин. Верапамил. Зальцитабин. Анаболические агенты. Андрогены. Гентамицина сульфат. Допегит. Тубазид. Изониазид. Индометастин. Метиндол. Клофибрейт. Мисклерон. Линкодин. Невиграмон. Оксациллина натрияевая соль. Октадин. Изобарин. Санотензин. Фенотиазина производные. Эритромицин. Колхамин. Линкомицин. Алкоголь. Тетрациклин. Фенацитин. Парацетамол. Сульфат железа. Сульфаниламиды. Морфин. Пантопон. Опио	Салицилаты ±. Аскорбиновая кислота. Цианид. Формальдегид. Глютарат. Изониазид. Лейцин. Меркурохром. Метронидазол. Пенцилламин
Альбумин	Прогестерон	Аллопуринол. Аспирагиназа. Азатиоприн. Хлорпропамид. Цисластин. Дапсон. Декстран. Эстрогены. Ипуброфен. Изониазид. Пероральные контрацептивы. Фенитоин. Преднизолон. Сарграмостин. Вальпроевая кислота
Альдолаза	Аминокaproновая кислота. Карбеносколон. Хлорированные инсектициды. Клофибрат. Лабеталол. Фосфорганические инсектициды. Тиабендазол	Фенотиазиды. Пробукол

ви. Кроме того, концентрация глюкозы возрастает из-за стимуляции глюконеогенеза под влиянием адреналина. Количественное определение гормонов и лекарственных веществ, связанных с альбумином, затрудняется из-за вызванного жирными кислотами эффекта замещения. Через 3 часа после приема 250 мг кофеина повышается активность ренина плазмы и концентрация катехоламинов. Следовательно, при исследовании данных анализов потребление кофеина должно учитываться.

Влияние курения. Курение вызывает множество острых и хронических изменений концентраций анализов, причем хронические эффекты скорее умеренные. Курение повышает концентрации в плазме или сыворотке жирных кислот, адреналина, свободного глицерина, альдостерона и кортизола. Эти изменения наблюдаются в пределах 1 часа при курении от 1 до 5 сигарет. Изменения, вызванные хроническим курением, касаются числовых значений, таких как лейкоциты, липопротейны, активности некоторых ферментов, гормонов, витаминов, опухолевых маркеров, тяжелых металлов. Механизм, лежащий в основе этих изменений, полностью не выяснен. В табачном дыме обнаружено большое количество соединений пиридина, цианистый водород и тиоцианаты. Их прямое и непрямое влияние может учитываться применительно к возникающим изменениям концентрации анализов. Снижение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у курильщиков признается результатом деструкции клеток легочного эпителия с последующим снижением высвобождения АПФ в системе легочного кровообращения и/или ингибирования фермента. Степень изменений также зависит от количества, вида (сигареты, сигары, трубки) и техники курения (с вдыханием дыма или без вдыхания). Кроме того, вызванные курением изменения отдельных лабораторных показателей определяются индивидуальными особенностями метаболизма человека.

Алкоголь. Употребление алкоголя в зависимости от его продолжительности и степени может влиять на многие анализы. Эти изменения частично используются для диагностики и терапевтического мониторинга алкогольного токсикоза. Среди обусловленных алкоголем нарушений следует выделять остро и хронически возникающие изменения. Остро возникающие изменения (в течение 2-4 часов) при употреблении этилового спирта проявляются в снижении

Количественный анализ мочи					
α -амилаза		26	54	20	45
Белок		23	30	20	25
Глюкоза		22	18	20	15
Калий		18	24	15	20
Кальций		21	24	18	20
Креатинин		23	24	20	20
Мочевая кислота		18	24	15	20
Мочевина		17	18	15	15
Натрий		17	18	15	15
Хлориды		16	6	15	5
Фосфор неорганический		24	36	20	20
Гематологические исследования					
Гемоглобин		5	5	4	4
Эритроциты		7	5	6	4

Таблица 2. Влияние лекарственных препаратов на лабораторные показатели

Лабораторные показатели	Завышают результаты исследований	Занижают результаты исследований
Аналиты крови		
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ)	Бромокриптин. Каптоприл. Цефалоспорины. Кларитромицин. Клиндамицин. Клофибрат. Клотримазол. Циклоспорин. Цитарабин. Дакарбазин. Диданозин. Дизопирамид. Энфлюран. Этамбутол. Фенофибрат. Фторхинолоны. Фоскарнет. Ганцикловир. Гепарин. Интерферон. Интерлейкин-2. Лабеталол. Левамизол. Леводопа. Линкомицин. Мебендазол. Мефлокин. Метопролол. Нифедипин. Омепразол. Ондансетрон. Пенциллины. Пентамидин. Пиндолол. Пироксикам. Пропоксифен. Протриптитиллин. Хинин. Ранитидин. Ретинол. Ритодрин. Сартрамостим. Стрептозоцин. Сульфонилмочевина. Тиотиксен. Тиогуанин. Триметоприм. Верапамил. Зальцитабин. Зимелидин. Анаболические агенты. Андрогены. Гентамицина сульфат. Допегит. Альдомет. Метилдофа. Тубазид. Индометацин. Инфекундлин. Липамид. Мисклерон. Клофибрейт. Линкомицин. Триацетилеандомидин. Феназина производные. Циклосерин. Эритромицин. Алкоголь. Тетрациклин. Фенацитин. Парацетамол. Сульфат железа, 6-меркаптогуриин. Сульфаниламиды. Гепатотоксичные препараты. Препараты, вызывающие холестаз. Ацебуталол. Аминогликозиды. Азитромицин	Салицилаты

содержания глюкозы в сыворотке и повышении лактата в плазме в результате торможения глюконеогенеза в печени. Этанол превращается в ацетальдегид и затем в ацетат, что повышает образование в печени мочевой кислоты. Снижается содержание бикарбонатов в сыворотке, вызывая тем самым метаболический ацидоз. Повышенный уровень лактата снижает экскрецию с мочой мочевой кислоты. Как следствие, после острого употребления алкоголя концентрация мочевой кислоты в сыворотке возрастает. Хронические изменения, возникающие при употреблении этилового спирта проявляются повышением в сыворотке активности печеночных ферментов. Увеличение активности глютаматдегидрогеназы, как и аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), является следствием прямого токсического влияния на печень. Повышение в крови десалированных белков (например, углеводдефицитного трансферрина) связанно торможением ферментативного гликозилирования в пост-трансляционной стадии образования этих белков в печени. При хроническом алкоголизме содержание сыворо-точных триглицеридов возрастает вследствие снижения расщепле-ния триглицеридов в плазме. Повышение *MCV* может быть связано с прямым токсическим влиянием на кроветворные клетки или в связи с дефицитом фолиевой кислоты. Усиление диуреза является резуль-татом сниженного высвобождения вазопрессина вследствие повыше-ния секреции ренина и альдостерона.

Менструальный цикл. Статически значимые изменения анали-тов могут быть вызваны колебаниями уровней гормонов при мен-струации. Так, концентрация альдостерона и ренина в плазме крови в два раза выше перед овуляцией, чем в фолликулярной фазе. Уро-вень холестерина существенно снижается при овуляции. Наоборот, фосфаты и железо снижаются при менструации.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ (ЯТРОГЕННАЯ ВАРИАЦИЯ)

В связи с тем, что результаты лабораторных исследований – пере-менные (случайные) величины, необходимо учитывать и такие фак-торы их вариации, как диагностические и лечебные воздействия.

Определенные изменения клинико-биохимических показателей могут быть связаны с физическим и психологическим влиянием при

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Предельно допустимые значения смещения (В) и коэффициента (CV), рассчитанные по результатам 10 или 20 измерений определяемого показателя в контрольном материале

Определяемый показатель	% ± B10	% CV10	% ± B20	% CV20
Аланинаминотрансфераза	17	18	15	15
Альбумин	5	5	4	4
α-амилаза	16	12	15	10
Аспаргатаминотрансфераза	11	12	10	10
Белок общий	5	4	5	3
Билирубин общий	17	18	15	15
γ-глутамилтрансфераза	16	12	15	10
Глюкоза	6	6	5	5
Железо	12	19	10	16
Калий	5	5	4	4
Кальций	3,4	3,6	3,0	3,0
Кортизол	18	12	17	10
Креатинин	11	8	10	7
Креатинкиназа	23	24	20	20
Лактатдегидрогеназа	11	12	10	10
Магний	7	7	6	6
Мочевая кислота	11	8	10	7
Мочевина	11	12	10	10
Натрий	1,8	2,4	1,5	2,0
Тироксин общий	11	12	10	10
Тироксин свободный	13	12	12	10
Тиротропин	23	24	20	20
Триглицериды	17	18	15	15
Трийодтиронин общий	11	12	10	10
Трийодтиронин свободный	3	12	12	10
Фосфор неорганический	8	8	7	7
Хлориды	3,4	3,6	3,0	3,0
Холестерин	9	8	8	7
Щелочная фосфатаза	16	12	15	19

осуществлении различных диагностических процедур. Так, у лиц с лабильной: психикой или с повышенной чувствительностью к боли процедура взятия крови из пальца и особенно из вены может стать достаточно сильным раздражителем, который ведет к существенно-му повышению функции симпатоадреналовой системы и вследствие этого – к возрастанию содержания в крови адреналина и глюкозы. Поэтому при более высоком, чем в норме, содержании глюкозы в крови натошак с целью выявления патологии углеводного обмена необходимо исключить влияние «процедурного стресса».

У людей с повышенной чувствительностью к изменению привычной обстановки на результаты лабораторного анализа могут влиять и другие диагностические мероприятия (рентгенологические, радиоизотопные, электрокардиографические исследования и др.). Поэтому до взятия биоматериала для лабораторных анализов другие исследования, если нет срочных показаний, не рекомендовано. Существенное и длительное воздействие на некоторые лабораторные показатели оказывает поступление в организм рентгеноконтрастных веществ, особенно содержащих йод. После их введения невозможно установить истинные результаты йодного обмена (функции щитовидной железы). Рентгеноконтрастные вещества, удаляемые через желчные пути, в связи со способностью вызывать гипербилирубинемию, искажают результаты исследования пигментного обмена.

Определенное влияние на ряд лабораторных показателей могут оказывать и диагностические процедуры, связанные с введением внутрь зондов, катетеров и др. После процедуры дуоденального зондирования могут искажаться результаты определения панкреатических ферментов (амилазы, липазы) в связи с возможным спазмом сфинктера Одди. Введение мочевого катетера часто способствует повышению активности кислой фосфатазы в крови и, следовательно, ошибочной диагностики опухоли предстательной железы.

Весьма существенные изменения в организме вызывают лечебные немедикаментозные воздействия. К ним относятся оперативные вмешательства, после которых наблюдаются неспецифические изменения гормонов (катехоламины, кортикостероиды и др.) и различных показателей, отражающих процессы метаболизма. Важное место занимают также воздействия физическими факторами, которые используются с профилактической и лечебной целью. Так, ультра-

фиолетовые облучения, особенно у детей, активируют превращение эргостерина в витамин D_2 и поэтому могут изменять содержание органического фосфора и кальция в крови. Ультрафиолетовые воздействия способны повышать уровень катехоламинов, кортикостероидов, а также гистамина и серотонина путем высвобождения их из мест биосинтеза.

Под влиянием минеральных ванн, гидротерапевтических воздействий, грязевых процедур, методов высокочастотной электротерапии (УВЧ, ОВЧ-терапия), других физических методов лечения активуются «адаптивные» гормональные системы и меняется иммунологическая реактивность организма. Это проявляется в увеличении концентрации в биологических жидкостях различных гормонов и медиаторов, их метаболитов, а также (особенно при аутоиммунных заболеваниях) в изменении соотношения T - и B -лимфоцитов, содержания циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов и других показателей состояния иммунной системы организма. В результате применения суховоздушной бани-сауны и других процедур (бани-парильня, световая ванна) в биологических жидкостях может существенно меняться показатели минерального обмена: калий, натрий, хлориды и др. Следует учитывать то обстоятельство, что воздействия лечебными физическими факторами при разных заболеваниях, способствуя ослаблению патологического процесса, отражаются на лабораторных показателях. Поэтому для установления «истинных» результатов клинико-биохимических исследований биоматериал для них нужно брать до начала применения физических методов лечения.

Лекарственные препараты также могут существенно влиять на результаты клинико-биохимических тестов (см. приложение), что необходимо учитывать врачу-клиницисту при направлении больных на обследование. Лекарственные вещества влияют на лабораторные показатели в основном путем аналитической и (или) биологической интерференции.

Аналитическая интерференция обусловлена физико-химическим действием лекарств и их метаболитов на изменение оптической плотности реакционной смеси в процессе проведения анализа. Например, такие лекарства, как хинидин, тетрациклины, допегит, обладают свойством флуоресценции и поэтому искажают результаты

- в) анализ контрольных проб включается в обычный ход работы лаборатории;
- г) проводится любым лаборантом;
- д) все перечисленное верно.

29. *Способом выявления случайных погрешностей является:*

- а) постоянное проведение контроля качества;
- б) последовательная регистрация анализов;
- в) выбор аналитического метода;
- г) связь лаборатории с лечащим врачом.

30. *Для контроля качества правильности рекомендаций следующие контрольные материалы:*

- а) водные стандарты;
- б) промышленная сыворотка с неизвестным содержанием вещества;
- в) сливная сыворотка;
- г) промышленная сыворотка с известным содержанием вещества;
- д) все перечисленное.

31. *При построении контрольной карты следует:*

- а) для каждого теста иметь альтернативную карту;
- б) для каждого теста иметь 2 контрольные карты (норма и патология);
- в) для каждого теста иметь одну контрольную карту;
- г) для всех тестов иметь одну контрольную карту;
- д) возможен любой вариант из перечисленных.

Эталон ответов:

1-г	2-д	3-д	4-в	5-д	6-д	7-в	8-г	9-г	10-в
11-а	12-б	13-а	14-в	15-а	16-г	17-а	18-а	19-а	20-б
21-г	22-д	23-д	24-в	25-д	26-д	27-г	28-а	29-в	30-г
31-б									

- г) при использовании новых реактивов;
- д) во всех перечисленных случаях.

24. Действие, предпринимаемое при выходе метода из-под контроля:

- а) просмотреть лабораторный журнал;
- б) закупить новые контрольные материалы и калибраторы;
- в) задержать выполнение анализов, найти причину неправильных результатов;
- г) нанести на контрольную карту все пометки, связанные с возникшей ошибкой;
- д) все указанное выше.

25. Внелабораторные погрешности связаны с:

- а) неправильным приготовлением реактивов;
- б) плохим качеством приборов;
- в) использованием неточного метода;
- г) нарушением условий хранения проб;
- д) неправильной подготовкой пациента.

26. Внешний контроль качества – это:

- а) метрологический контроль;
- б) контроль использования методов исследования разными лабораториями;
- в) система мер, призванных оценить метод;
- г) система объективной проверки результатов лабораторных исследований разных лабораторий;
- д) все перечисленное неверно.

27. Внешний контроль качества дает возможность:

- а) сравнить качество работы нескольких лабораторий;
- б) оценить качество используемых методов, аппаратуры;
- в) стандартизировать методы и условия исследования;
- г) аттестовать контрольные материалы;
- д) все перечисленное верно.

28. Основное требование внешнего контроля качества:

- а) анализ контрольных проб проводится отдельно от анализируемых проб;
- б) анализ контрольных проб проводится заведующим лабораторией;

флюориметрии катехоламинов в моче. Рибофлавин и каротин повышают оптическую плотность раствора при определении концентрации билирубина. Феногиазиновые препараты искажают результаты фотометрического анализа 5-оксииндолилуксусной кислоты в моче, если он проводится в кислой среде. Метаболиты ПАСК и эритромицина влияют на результаты определения активности АСТ в сыворотке крови.

Биологическая интерференция обусловлена фармакологическим действием лекарственных веществ. Она проявляется в изменении течения патологического процесса, побочных эффектах в отношении различных органов и систем, а также в общих токсических эффектах при передозировке лекарственного вещества.

Положительная динамика патологического процесса, вызываемая лекарственными средствами, обычно сопровождается изменениями соответствующих лабораторных показателей. Так, эффективное применение при подагре этамида или других урикозурических препаратов увеличивает выделение мочевой кислоты с мочой. Антидиабетические препараты (манинил, и др.) снижают концентрацию глюкозы в крови.

Побочное действие лекарственных средств сказывается на лабораторных показателях, косвенно связанных с ожидаемым эффектом лекарств. Так, препараты опия, вызывая спазм сфинктера Одди, нарушают выход секрета поджелудочной железы в просвет двенадцатиперстной кишки. Вследствие этого усиливается выход панкреатических ферментов – трипсина, амилазы, липазы в кровь. Сульфаниламиды, метилдофа повышают концентрацию в крови билирубина. Антибиотики группы цефалоспоринов могут вызвать ложноположительную реакцию на глюкозу в моче, а также проявление дефицита витаминов группы В и К, повышение протромбинового времени, активности в крови ЩФ, содержания креатинина.

Общее токсическое действие лекарственных веществ, обусловленное их передозировкой или кумуляцией, выражается в нарушениях деятельности центральной нервной системы, почек, печени, изменяя соответствующие лабораторные показатели.

Следует отметить, что изменения лабораторных показателей под влиянием лекарственных средств не всегда проявляются с одинаковой частотой и направленностью. В этом отношении существен-

ную роль играет доза и длительность применения лекарств, а также генетические и фенотипические особенности организма человека. Определенные трудности в трактовке влияния медикаментов на лабораторные показатели могут возникать и при полипрагмазии. Вместе с тем приведенные данные дают возможность ориентировать врача-клинициста и врача-лаборанта в отношении возможной лекарственной интерференции лабораторных тестов и следовательно, интерпретации результатов клинико-биохимических исследований.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПРАВОВОЙ ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Со времени проведения лабораторных исследований, результат подвергался тщательному контролю со стороны клиницистов, сопоставлявших анализ с субъективными и объективными данными. Тем самым результат лабораторного исследования или подвергал, или отрицал предполагаемый диагноз.

Контроль качества лабораторных исследований был введен в СССР в 1958 г. инструкцией №1 «О порядке контроля за качеством серологических исследований» (по серологии сифилиса). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1970 г. вводит разработанные международные критерии (Приказ №960 от 15.10.1974 г. «Об унификации клинических лабораторных методов»):

- для клинико-лабораторных исследований;
- для диагностических материалов;
- для лабораторного оборудования.

Приказом №380 МЗ СССР от 16.04.1975г. во всех лабораториях вводится внутренний контроль качества биохимических видов исследования («О состоянии и перспективах развития лабораторной клинико-диагностической службы в стране», приказ №545 от 23.04.1985г. «Повсеместное проведение внутреннего контроля качества на все виды лабораторных исследований (общая клиника, гематология, биохимия, иммунология)»).

Приказ №45 МЗ РФ от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях

- б) выявлении ошибки, когда результаты анализов контроля выходят за принятые границы;
- в) оценке чувствительности метода;
- г) все перечисленное верно.

20. Для построения контрольной карты достаточно на основе многократных измерений определить следующие статистические параметры:

- а) среднюю арифметическую;
- б) среднюю арифметическую плюс среднее квадратичное отклонение (Σ);
- в) среднее арифметическое плюс $\pm 2\sigma$;
- г) коэффициент вариации;
- д) все перечисленное.

21. Укажите правило Вестгарда, которое не позволяет выявить систематическую ошибку на контрольной карте:

- а) 2 результата подряд в серии измерений вышли за пределы $\pm 2\sigma$;
- б) 4 результата подряд в серии измерений вышли за пределы $\pm 1\sigma$;
- в) 10 результатов подряд находятся по одну сторону от средней линии;
- г) все перечисленное неверно.

22. Критерий будет «предупредительным» для оценки внутреннего контроля качества при следующих значениях на контрольной карте:

- а) 6 значений подряд находятся по одну сторону от линии средней арифметической величины;
- б) 3 значения, следующие один за другим, находятся вне пределов $\pm 1\sigma$;
- в) 1 значение находится вне пределов $\pm 2\sigma$;
- г) 6 результатов подряд имеют тенденцию однообразного отклонения (возрастают или понижаются);
- д) в любом из перечисленных вариантов.

23. Контроль правильности проводится в случаях:

- а) систематически в рамках;
- б) при налаживании нового метода;
- в) при использовании новой измерительной внутрилабораторного контроля качества аппаратуры;

14. Статистическим критерием сходимости и воспроизводимости является:

- а) средняя арифметическая;
- б) допустимый предел ошибки;
- в) коэффициент вариации;
- г) стандартное отклонение;
- д) все перечисленное.

15. Стандартное отклонение отражает величину:

- а) случайной ошибки в абсолютных значениях;
- б) случайной ошибки в процентах;
- в) систематической ошибки;
- г) как случайной, так и систематической ошибки;
- д) все перечисленные ошибки.

16. Внутрिलाбораторный контроль качества включает этапы лабораторного анализа:

- а) преаналитический;
- б) аналитический;
- в) постаналитический;
- г) все перечисленное верно.

17. Коэффициент вариации используют для оценки:

- а) воспроизводимости;
- б) чувствительности метода;
- в) правильности;
- г) специфичности метода;
- д) всех перечисленных характеристик.

18. Контрольная карта – это:

- а) перечень нормативных величин;
- б) порядок манипуляций при проведении анализа;
- в) схема расчета результатов;
- г) графическое изображение измеряемых величин по мере их получения;
- д) все перечисленное.

19. Основное значение контрольных карт состоит в:

- а) выявлении ошибки, когда результаты анализов контрольного метода не выходят за принятые границы;

здравоохранения РФ» и приказ №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрिलाбораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» характеристик 1-й этап контроля качества внутри лабораторий.

С 1995 г. начинается 2-й этап – создание системы внешней оценки качества (СВОК). Внешняя оценка качества исследований, выполняемых в КДЛ, является одним из важнейших элементов системы обеспечения качества клинической лабораторной диагностики. С 1995 г. эта работа проводится в рамках Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Обязательное ежегодное участие лабораторий ЛПУ в ФСВОК, независимо от штатной численности, ведомственной принадлежности и форм собственности, определяется приказами:

- №295 Минздрава России от 21.12.1993 г. «Об утверждении аккредитации на заявленные виды исследования»;
- №9 Минздравмедпрома России от 26.01.1994г. «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества»;
- №117 Минздравмедпрома России от 03.05.1995г. (ред. от 19.02.96) «Об участии КДЛ ЛПУ России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований»;
- № 60 Минздравмедпрома России от 19.02.1996 «О мерах по дальнейшему совершенствованию федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований»;
- №380 Минздрава России от 25.12.1997 г. «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения РФ»;
- №8 Минздрава России от 12.01.1999 г. «О введении в действие положения о порядке инспекционного контроля за деятельностью клинико-диагностических и экспертных лабораторий в здравоохранении»;
- №45 Минздрава России от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ»;
- №220 Минздрава России от 07.02.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта».

Перечень основных ведомственных нормативных документов, регламентирующих деятельность КДЛ по контролю качества лабораторных исследований, приведен в библиографии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПРИКАЗ МЗ РФ №45 ОТ 07.02.2000: ИЗВЛЕЧЕНИЯ)

Основные положения. При осуществлении контроля качества работы лабораторий применительно к результатам лабораторных исследований используется ряд критериев, установленных ГОСТ 16263-70 «Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Термины и определения».

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Точность измерений (accuracy, Genauigkeit) – качество измерений, отражающее близость их результатов к истинному значению измеряемой величины. Высокая точность измерений соответствует малым погрешностям всех видов, как систематических, так и случайных.

Погрешность измерения – отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины.

Систематическая погрешность измерения – составляющая погрешности измерения, остающаяся постоянной или закономерно изменяющаяся при повторных измерениях одной и той же величины.

Правильность измерений – качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей в их результатах.

Случайная погрешность измерения – составляющая погрешности измерения, изменяющаяся случайным образом при повторных измерениях одной и той же величины.

Воспроизводимость измерений (reproducibility; Reproduzierbarkeit) – качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в одинаковых условиях.

Аналитическая серия – совокупность измерений лабораторного показателя выполненных одновременно в одних и тех же условиях без перенастройки и калибровки аналитической системы.

Внутрисерийная воспроизводимость (сходимость измерений; precision, Konvergens) – качество измерений, отражающее близость

- в) близость результатов измерений, выполняемых в разных условиях;
- г) близость к нулю систематических ошибок;
- д) все перечисленное.

11. Правильность измерения – это качество измерения, отражающее:

- а) близость результатов измерения к величине контрольного материала;
- б) близость результатов измерений, выполняемых в одинаковых условиях;
- в) близость результатов измерений, выполняемых в разных условиях;
- г) близость результатов к установленному значению измеряемой величины;
- д) все перечисленное.

12. Сходимость измерения – это качество измерения, отражающее:

- а) близость результатов к истинному значению измеряемой величины;
- б) близость результатов измерений, выполняемых в одинаковых условиях;
- в) близость результатов измерений, выполняемых в разных условиях;
- г) близость к нулю систематических ошибок;
- д) все перечисленное.

13. Точность измерения – это качество измерения, отражающее:

- а) близость результатов к установленному значению измеряемой величины;
- б) близость результатов измерений, выполняемых в одинаковых условиях;
- в) близость результатов измерений, выполняемых в разных условиях;
- г) близость к нулю систематических ошибок в их результатах;
- д) все перечисленное.

6. Для контроля качества гематологических исследований используют:

- а) стандартные растворы гемоглобина;
- б) консервированную или стабилизированную кровь;
- в) фиксированные клетки крови;
- г) контрольные мазки;
- д) все перечисленное.

7. Для контроля качества коагулологических исследований используют:

- а) смешанную свежую плазму от большого количества доноров (не менее 20 человек);
- б) стандартную человеческую лиофилизированную плазму для калибровки;
- в) контрольную плазму человека с точным содержанием факторов свертывания (нормальным и патологическим);
- г) контрольную плазму с дефицитом индивидуальных факторов свертывания;
- д) все перечисленное.

8. В качестве контрольных материалов при исследовании химического состава мочи используют:

- а) водные растворы веществ, исследуемых в моче;
- б) растворы мочи с добавками веществ, исследуемых в моче;
- в) слитая моча с консервантами;
- г) все перечисленное.

9. При проведении контроля качества используют критерии:

- а) воспроизводимость;
- б) правильность;
- в) сходимость;
- г) точность;
- д) все перечисленные.

10. Воспроизводимость измерения – это качество измерения, отражающее:

- а) близость результатов к истинному значению измеряемой величины;
- б) близость результатов измерений, выполняемых в одинаковых условиях;

друг к другу результатов измерений, выполняемых в одной и той же аналитической серии.

Межсерийная воспроизводимость – качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в разных аналитических сериях.

Общая воспроизводимость – качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов всех измерений (определяется внутрисерийной и межсерийной воспроизводимостью).

Обратным понятию воспроизводимости является понятие вариацибельности измерений, являющейся мерой различий их результатов.

Установленное значение – метод-зависимое значение определяемого показателя, указываемое изготовителем контрольного материала в паспорте или инструкции.

Специфичность (селективность) – это способность метода выявлять лишь тот компонент, для определения которого данный метод исследования предназначен. На специфичности анализа сказывается прежде всего интерференция веществ, т.е. влияние посторонних продуктов на ход реакции.

ПОГРЕШНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ

Воспроизводимость и правильность являются основными показателями качества результата лабораторного исследования, определяющими общую погрешность (точность) результата измерения – разность между результатом измерения определяемого показателя и истинным значением измеряемой величины. Последнее не может быть установлено абсолютно точно, поэтому на практике вместо термина «истинное значение» используется термин «установленное значение».

В клинической лабораторной диагностике в качестве установленного значения принимают метод-зависимое значение определяемого показателя, приводимое в паспорте (инструкции) к контрольному материалу, разрешенному Минздравом России к использованию в клинико-диагностических лабораториях.

Источниками погрешностей, выявляемых системой внутрилабораторного контроля качества, могут быть внутренние (лабораторные) и внешние факторы. К внешним факторам относятся принципы аналитического метода, качество приборов и реактивов, калибровочных средств. К внутренним – несоблюдение условий, установленных

методикой проведения аналитического исследования: времени, температуры, объемов, правил приготвления и хранения реактивов и т.п. В зависимости от характера влияния на результаты аналитического исследования различают систематические и случайные погрешности, которые выявляются с помощью многократного исследования контрольного материала в аналитических сериях.

Систематическая погрешность характеризует правильность измерений, которая определяется степенью совпадения среднего результата повторных измерений контрольного материала ($\bar{X}_{cp}$) и установленного значения измеряемой величины ($U3$). Разность между ними называется величиной систематической погрешности или смещением, сдвигом и может быть выражена в абсолютных или относительных величинах. Систематическая погрешность, выраженная в относительных величинах, или относительная систематическая погрешность рассчитывается в процентах по формуле

$$B = \frac{X_{cp} - U3}{U3} \times 100\%, \quad (1)$$

где X_{cp} – среднее значение измерений контрольного материала, $U3$ – установленное значение.

Случайная погрешность отражает разброс измерений и проявляется в различии между собой результатов повторных измерений определяемого показателя в одной и той же пробе. Случайные погрешности обуславливаются влиянием большого числа факторов, которые нельзя выделить, учесть по отдельности и полностью устранить. Математически величина случайной погрешности выражается среднеквадратическим отклонением (S) и коэффициентом вариации (CV), которые рассчитываются следующим образом:

- среднеквадратическое отклонение (S):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Xi - X_{cp})^2}{n - 1}}, \quad (2)$$

где X_{cp} – среднее арифметическое значение результатов n измерений ($x_1, x_2, \dots, x_n$); X – результат отдельного определения; n – число определений;

- коэффициент вариации (CV):

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100\%. \quad (3)$$

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Из представленных вопросов выберите один правильный ответ

1. Врач клинической лабораторной диагностики отвечает за постановку лабораторного анализа на этапе:

- лабораторного периода анализа;
- аналитической стадии;
- после лабораторного этапа;
- за все перечисленные стадии анализа.

2. На результаты анализа могут повлиять следующие факторы внелабораторного характера:

- физическое и эмоциональное напряжение больного;
- циркадные ритмы, влияние климата;
- положение тела;
- прием медикаментов;
- все перечисленные.

3. Виды систематических погрешностей:

- методические;
- зависящие от прибора;
- оперативное;
- зависящие от реактива;
- все перечисленные.

4 Для проведения контроля качества биохимических исследований рекомендуется использовать:

- водные растворы субстратов;
- донорскую кровь;
- промышленную сыворотку (жидкую или лиофилизированную);
- реактивы зарубежных фирм;
- все перечисленные.

5 При работе с контрольной сывороткой погрешностью является:

- использование контрольной сыворотки в качестве калибратора;
- несоблюдение времени растворения пробы;
- хранение контрольной сыворотки при комнатной температуре;
- многократное замораживание контрольной сыворотки;
- все перечисленное.

ных методикой проведения аналитического исследования: времени, температуры, объёмов, правил приготовления и хранения реактивов и т.п. Очень часто при определении гемоглобина выявляются систематические аппаратные ошибки:

- неправильная калибровка измерительного прибора (составляющая до 40% от общего числа допускаемых ошибок). Она может быть связана с:
 - ошибками при построении калибровочного графика;
 - ошибками при расчёте фактора;
 - использованием некачественных калибровочных растворов;
 - нелинейностью характеристик измерительного прибора, нестабильностью прибора;
- использование неточно откалиброванных пипеток, что приводит к ошибкам разведения, составляющим – 50% от общего числа ошибок;
- неправильный выбор способа дозирования пробы.

Требования, предъявляемые к контрольным растворам гемоглобина:

- растворы должны быть гомогенными;
- не содержать сгустков крови и механических включений;
- хорошо очищены от липидов и других примесных соединений. Наличие этих примесей создаст лёгкую мутность реакционной смеси и способствует завышению результатов определения гемоглобина, которое в дальнейшем приведёт к неправильным результатам анализа.

Определение гемоглобина в контрольных растворах проводят аналогично определению гемоглобина в крови.

Для этой цели используют контрольные растворы гемоглобина с концентрацией – 80,120,160 г/л. Следует использовать наборы, концентрация гемоглобина в которых аттестована с погрешностью не более + 2%.

Стандартный раствор гемоглобинцианида должен находиться в пределах 1,58-1,68; в среднем – 1,60 при длине волны 540 нм (max) и 504 нм (min), соответственно. Спектр поглощения является критерием чистоты раствора.

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Критерии качественного измерения имеют общий характер для многих видов деятельности. Статистический анализ вероятных ошибок в лабораторной практике можно экстраполировать на возможные ошибки, которые допускает стрелок целясь в выбранную мишень (рис.1).

В КДЛ стрельба в цель сопоставима с повторением анализа из одной и той же пробы. Здесь могут возникнуть несколько ситуаций:

- если при каждом выстреле пули попадают близко к десятке (в середине мишени). В этом случае стрелок не допускает ошибок, и инструктор оценивает его стрельбу как правильную (рис.2);
- если при каждом выстреле пули легли рядом, но достаточно далеко от центра мишени. В этом случае имеет место плохая правильность стрельбы при хорошей воспроизводимости. Для того чтобы улучшить качество стрельбы, в частности добиться правильности (точности) стрельбы инструктор обязан исправить ошибки (систематический фактор) допущенные стрелком, т.е. сделать поправки к стрельбе (рис.3);

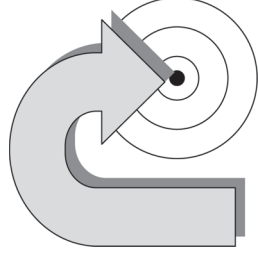


Рис. 1. Мишень с указанием цели (правильного значения).

ность стрельбы при хорошей воспроизводимости. Для того чтобы улучшить качество стрельбы, в частности добиться правильности (точности) стрельбы инструктор обязан исправить ошибки (систематический фактор) допущенные стрелком, т.е. сделать поправки к стрельбе (рис.3);

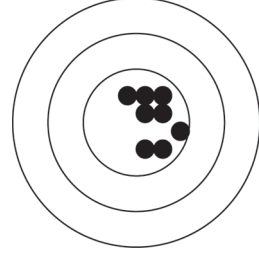


Рис. 2. Мишень с правильной стрельбой (хорошая воспроизводимость и хорошая правильность).

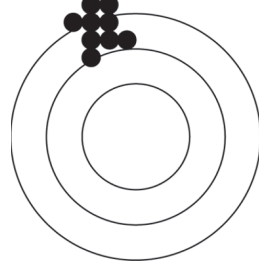


Рис. 3. Мишень с неточной стрельбой из-за влияния систематического фактора (хорошая воспроизводимость, плохая правильность).

- если при каждом выстреле пули летели в правильном направлении, но при этом попадали в самые разные части мишени. В этом случае стрельба характеризуется плохой сходимостью/воспроизводимостью при достаточной правильности (рис.4);

• если пули не попали в мишень. В этом случае стрелок допустил грубые ошибки, характерные для человека не умеющего стрелять. В этом случае действия инструктора будут направлены на организацию учебного процесса (организационные мероприятия) по обучению стрельбе, с целью устранения грубых ошибок (рис.5).

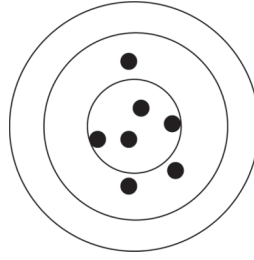


Рис.4. Мишень со стрельбой, характеризующейся плохой схожимостью из-за влияния случайных факторов (хорошая правдивость, плохая воспроизводимость).

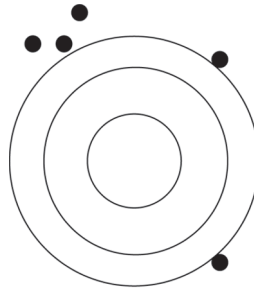


Рис.5. Стрельба мимо мишени (с грубыми ошибками).

Наглядный пример сравнения стрельбы стрелка и работы врача КЛД сводится к точности выполнения своей деятельности, с целью снижения количества ошибок и «попадание в яблочко» (ожидаемый диапазон лабораторных значений совпадает с контрольными показателями).

КОНТРОЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ: ВИДЫ, ТРЕБОВАНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ, ПРАВИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Контрольным называется однородный материал, результаты исследования которого используются для оценки погрешности выполняемого аналитического измерения. Как правило, исследование контрольных материалов выполняется на аналитическом этапе лабораторного исследования и, соответственно, позволяет оценить погрешности, возникающие только на этом этапе. Контрольный материал не может быть использован одновременно в качестве калибровочного.

Виды контрольных материалов. При внутрилабораторном контроле используются контрольные материалы промышленного изготовления, допущенные в установленном порядке к применению на территории России. Вместе с тем, при невозможности приобрести контрольные материалы промышленного изготовления, в лабора-

Вернемся к разбору нашего примера. Рассчитаем относительную систематическую погрешность в процентах. Напомним, что относительная систематическая погрешность рассчитывается в процентах по формуле:

$$B = \frac{X_{cp} - U3}{U3} \times 100,$$

где X_{cp} – среднее значение измерений контрольного материала, $U3$ – установленное значение.

В нашем случае $U3$ – установленное значение аттестованного контрольного раствора гемоглобина берётся из паспорта контрольного материала, в данном случае – 140 г/л (требования, предъявляемые к контрольным растворам гемоглобина будут описаны ниже), а X_{cp} равняется 144,6 (см. рис. 8).

Таким образом, рассчитаем относительную систематическую погрешность в процентах, подставив полученные значения X_{cp} и $U3$:

$$B = 144,6 - 140 = 4,6;$$

$$4,6/140 = 0,03;$$

$$0,03 \times 100\% = 3\%.$$

Обсуждение полученных результатов. Полученное значение 3% сравниваем с предельно допустимыми значениями относительной систематической погрешностью, определяемого показателя, проведённой в приложении. Предельно допустимое значение относительной систематической погрешности для гемоглобина составляет 5% ($B10$). В нашем случае, полученное значение не превышает предельно допустимого уровня систематической погрешности. Следовательно, можно сделать вывод, что выбранная нами методика правильна и пригодна для лабораторной диагностики. В случае, если полученный результат будет превышать предельно допустимое значение, т.е. $\geq 5\%$ (для гемоглобина), то делают вывод о невозможности использования данной методики для лабораторной диагностики или проводят работу по устранению источников повышенного смещения (погрешности).

Источником погрешностей могут быть внутренние (лабораторные) и внешние факторы. К внешним факторам относятся принцип аналитического метода, качества приборов и реактивов, калибровочных средств. К внутренним – несоблюдение условий, установленных

Когда тест в «контроле», то все исследования последующих проб будут приближаться к установленной средней, и только малые отклонения будут иметь место вокруг линии средней. Карта покажет, что имеются нарушения в методе, приборе, пипетках или реактивах, если наблюдается хотя бы один случай из следующих:

- результат контрольной пробы вне $+2S$;
- несколько последовательных величин показывают тенденцию возрастания или снижения;
- несколько последовательных величин попадают на одну сторону от средней;
- два или более результатов из 20 попадают на прямые $+2S$ или $-2S$

Действие 9. Определение контроля правильности систематической ошибки (B).

Контроль правильности результатов гематологических исследований осуществляют с помощью контрольных материалов с установленным содержанием компонентов, расчёта статистических параметров и определения достоверности различий между полученным и паспортным значениями.

При этом следует сделать 10 параллельных исследований компонента в контрольном материале, рассчитать из полученных результатов среднюю арифметическую величину и сравнить с паспортными данными этого компонента. Если полученный результат укладывается в пределы допустимых отклонений, имеющих в паспорте контрольного материала, то правильность исследований – удовлетворительная. В противном случае следует оценить достоверность различий результатов с помощью статистических критериев (например, по тесту Стьюдента).

Представленный выше способ оценки контроля правильности носит субъективный характер. На сегодняшний день более точным методом оценки систематической погрешности является расчет величины систематической погрешности или величины относительного смещения (B10) по двум аттестованным или неаттестованным контрольным материалам, с последующим сравнением полученных показателей (B10) с предельно допустимыми значениями для каждого определяемого показателя контрольного материала (приведены в приложении).

тории могут использоваться контрольные материалы, которые готовятся из неиспользованных остатков образцов пациентов – слитые сыворотки, плазма, моча, приготовленные в самой лаборатории.

Контрольные материалы промышленного производства выпускаются как с исследованными (установленными, аттестованными), так и неисследованными значениями контролируемых параметров. В инструкции (паспорте) к аттестованным контрольным материалам указываются установленные значения и, как правило, допустимые диапазоны результатов измерения, определенные производителем. Контрольные материалы с исследованным содержанием используются для контроля правильности и воспроизводимости результатов лабораторного анализа, с неисследованным – для контроля воспроизводимости.

Для биохимических, иммунохимических и гормональных исследований выпускаются контрольные материалы (контрольные сыворотки) промышленного производства, которые разделяются на универсальные и специальные. Универсальные содержат большое количество компонентов, концентрация или активность которых исследована по широкому спектру методов.

Специальные контрольные сыворотки предназначены для контроля качества определения отдельных показателей, исследуемых с определенной диагностической целью, например для диагностики анемий, повреждения сердечной мышцы (креатинкиназа, лактатдегидрогеназа и их изоферменты), отдельных компонентов (C-реактивного белка; ревматоидного фактора; гормонов; этанола; аммиака; газов крови – водные, забуференные растворы); компонентов, определяемых при терапевтическом мониторинге лекарств, в том числе методами тонкослойной и высокоразрешающей жидкостной хроматографии; компонентов, исследуемых методами «сухой» химии на отражательных фотометрах.

Рекомендации по выбору и приобретению контрольных материалов. При выборе контрольных материалов следует обращать внимание на следующие его характеристики:

- срок годности стабилизированной формы материала;
- срок годности материала после вскрытия флакона или раствора лиофилизированного содержимого;
- время растворения (реконструкции) лиофилизированных форм;

- тип матрикса матрицы контрольного материала (предпочтительнее использование материалов с матриксом чечеловеческого происхождения, в отсутствие таковых допускается использование контрольных материалов животного происхождения, за исключением некоторых аналитических методов);
- значения определяемых показателей должны находиться в клинически значимом диапазоне.

Для осуществления ежесерийного внутрилабораторного контроля рекомендуется использовать два контрольных материала со значениями определяемых показателей в нормальном и патологических диапазонах соответственно. При использовании во внутрилабораторном контроле только одного контрольного материала желательно, чтобы эти значения были близки к «границе принятия решения» (граница нормальных и патологических значений).

Соответствие перечня аналитов в закупаемом контрольном материале аналитам, исследуемым в лаборатории;

- наличие в паспорте контрольного материала установленных метод-зависимых значений, соответствующих методам, используемым в лаборатории;
- достаточность количества закупаемого контрольного материала для возможности его использования в течение длительного времени (от 6 месяцев до 3 лет, в зависимости от срока годности контрольного материала).

Использование контрольных материалов. Перед использованием контрольного материала необходимо тщательно изучить инструкцию (паспорт) к нему. Несмотря на то, что в инструкции изготовителей обычно содержатся сведения об отсутствии в контрольном материале антигенов вирусных гепатитов и ВИЧ, обращаться с ним следует как с потенциально инфекционным. Перед вскрытием флакона необходимо зарегистрировать серию и номер контрольного материала.

Подготовка контрольного материала к исследованию проводится в соответствии с инструкцией производителя. Особое внимание следует обращать на:

- аккуратное вскрытие флакона, чтобы избежать потерь материала;

образом, в случае гемоглобина для мужчин нормальная область колеблется 130-170 г/л. S исследований должна быть <4 г/л; CV 2,5-3%.

Результаты наших исследований показывают, что имеется большая разница между низким и высоким уровнями гемоглобина (10 г/л). Однако в целом исследования гемоглобина выполнены на должном уровне в точности для клинических целей.

Используя полученные значения X и S, можно построить контрольную карту, предварительно высчитав значения:

$$X = 144,6 \text{ г/л} \quad S = 3,3 \text{ г/л} \quad 2S = 3,3 \times 2 = 6,6 \text{ г/л}$$

$$X + S = 144,6 + 3,3 = 147,9 \text{ г/л}$$

$$X + 2S = 144,6 + 6,6 = 150 \text{ г/л}$$

$$X - S = 144,6 - 3,3 = 141,3 \text{ г/л}$$

$$X - 2S = 144,6 - 6,6 = 138 \text{ г/л}$$

Действие 8. После установления статистических критериев строится карта контроля качества, представляющая собой систему координат, на оси абсцисс которой откладывают дни исследований, а на оси ординат – концентрацию компонента в соответствующих единицах. Через середину оси ординат параллельно абсциссе проводят прямую (обозначает среднюю арифметическую X_{cp}) вверх и вниз от средней и параллельно ей проводят в соответствии с выбранным масштабом прямые, которые обозначают контрольные пределы $X + 2S$ и $X - 2S$ (рис. 8).

Контрольная карта строится на каждый компонент и на одну серию контрольного материала. При перемене серии контрольного материала нужно провести 20-дневные исследования и построить новую контрольную карту.

Каждый результат, полученный в дальнейшем при исследовании контрольного материала той же серии в последующие дни, отмечается на карте в виде точек и служит для оценки воспроизводимости результатов данного компонента.

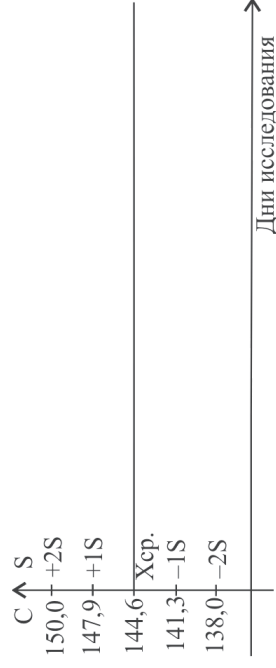


Рис. 8. Контрольная карта

Действие 1. Рассчитываем сумму полученных результатов:

$$\sum x = 142 + 141 + 146 + \dots = 1591.$$

Действие 2. Рассчитываем среднюю арифметическую полученных результатов: $\bar{X} = \sum x / n = 1591 / 11 = 144,6$ (n – число исследований).

Действие 3. Рассчитываем разницу между средней арифметической и каждым измерением $d = (X_{\text{ср}} - X)$; т.е. $144,6 - 142 = 2,6$; $144,6 - 141,0 = 3,6$ и т.д. (полученные данные отображены во 2-ом столбце табл. 7).

Действие 4. Рассчитываем квадрат разницы между средней арифметической и каждым измерением $d_2 = (X_{\text{ср}} - X)^2$. В нашем случае это будет следующим образом: $2,6^2 = 6,76$; $3,6^2 = 12,96$ и т.д. (полученные результаты отражены в 3 столбце табл. 8).

Действие 5. Рассчитываем сумму квадратов разницы между средней арифметической и каждым измерением

$$\sum d_2 = (6,76 + 12,96 + \dots + 1,96)^2 = 110,56.$$

Действие 6. Рассчитываем среднее квадратичное отклонение S по формуле 2, где $\sum d_2$ – сумма квадратов различий; n – число исследований (в нашем случае число исследований равно 11 – смотри первый столбец табл. 7).

$$\text{Следовательно } S = 110,56 / (11 - 10) = 11,05 = 3,32$$

Действие 7. Рассчитываем коэффициент вариации (CV) по формуле 3.

Подставляя полученные значения для нашего случая находим коэффициент вариации (CV).

$$CV = 3,32 / 144,6 \times 100\% = 2,29\%.$$

S и CV представляют собой индекс точности. Желаемый уровень точности должен быть таким, чтобы ошибки, вызываемые процедурой измерения, незначительно влияли на клиническую интерпретацию измерения. Таким образом, если клиницисты обычно диагностируют, что анемия наблюдается, когда гемоглобин падает на 10% от его предварительного уровня, то необходимо быть уверенным, что CV теста $< 5\%$. Это значит, что S не должно быть выше 4 г при 80 г/л или 8 г при 160 г/л. Желаемый уровень точности должен быть таким, чтобы ошибки, вызываемые процессом измерения, не влияли на область величин нормальной популяции. Это положение достигается, если $S < 1/12$ нормальной области здоровой популяции (т.е. пределы, в которые попадает 95% нормальной популяции). Таким

- точное пипетирование растворителя бидистиллированной или деионизированной воды (для анализа кальция, фосфора, железа, хлоридов);
- осторожное перемешивание содержимого после того, как флакон закрыт пробкой так, чтобы омыть частички материала на пробке (не допуская пенообразования);
- соблюдение времени растворения.

Для уменьшения погрешности пипетирования необходимо при добавлении растворителя использовать одну и ту же стеклянную пипетку (класса А или другую тщательно откалиброванную весовым способом), хорошо отмытую и отвечающую требованиям для анализа за кальция, фосфора, железа.

Для экономного использования контрольного материала содержимое флакона после его растворения и перемешивания разливают в пробирки или флаконы с герметичными крышками на объемы, достаточные для поведения контроля исследований в течение одного дня (но не менее 0,5 мл), и замораживают при -20°C и более низких температурах. Материал, из которого изготовлены пробирки или флаконы, не должен при длительном хранении адсорбировать кальций, альбумин и другие компоненты.

Допускается только однократное замораживание и оттаивание контрольной сыворотки и только для тех компонентов и методов, для которых оно допустимо. Оттаивание контрольной сыворотки следует проводить при комнатной температуре. Далее работа с ней проводится так же, как с жидкими контрольными материалами. При этом всегда должно соблюдаться правило: контрольные материалы должны исследоваться так же, как обычные пробы пациентов, т.е. в тех же сериях и в тех же условиях.

Результаты исследования компонентов в контрольной сыворотке сравниваются с метод-зависимыми установленными значениями, указанными в инструкции (паспорте) производителя (контроль правильности). При выборе установленного значения учитываются: принцип метода и прибор, а при определении ферментов – температура реакции, буфер, субстрат, активирующие добавки в реактивы (например, наличие или отсутствие пиридоксальфосфата для методов определения аспартат- и аланинаминотрансфераз, N -ацетилцистеина

– для креатинкиназы, трансфосфорилирующего буфера для щелочной фосфатазы и др.).

Правила работы с контрольными материалами для гематологических исследований и исследований мочи приводятся в приложениях 2 и 3 приказа МЗ СССР от 23.04.1985г. №545; коагулологических исследований – в методических рекомендациях Минздрава России, утвержденных в 1993 г.

Порядок проведения внутрилабораторного контроля качества. Введение и дальнейшее осуществление внутрилабораторного контроля качества для каждой из методик состоят из трех последовательных стадий:

1. Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики.
 2. Оценка систематической погрешности и общей воспроизводимости методики, построение контрольной контрольных карты.
 3. Оперативный (текущий) внутрилабораторный контроль качества.
- Первая стадия может быть выполнена с использованием пробы пациента или контрольного материала со значением определяемого показателя в нормальном диапазоне, т.е. проведение оперативного (текущего) контроля качества результатов лабораторных исследований в каждой аналитической серии.

Для выполнения третьей, основной стадии внутрилабораторного контроля лаборатория должна располагать достаточным количеством одного (допускается) или двух разных (рекомендуется) неаттестованных контрольных материалов, которые используются также и на второй стадии. Помимо этого, для выполнения второй стадии требуется использование одного (допускается) или двух разных (рекомендуется) разных аттестованных контрольных материалов. Как уже указывалось, при использовании двух контрольных материалов значениями определяемых показателей в них должны соответствовать нормальному и патологическому диапазонам, соответственно. При использовании одного контрольного материала желательно, чтобы эти значения были близки к границам между нормальными и патологическими значениями со значениями определяемых показателей в нормальном и патологических диапазонах, соответственно, а также двух неаттестованных контрольных материалов, выбранных лабораторией для использования в третьей стадии внутрилабораторного контроля, с аналогичными значениями определяемых показателей.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА

Метод: повторные исследования на контрольных образцах.

Принцип метода: повторное измерение одного образца как определение ошибки воспроизводимости. Метод оценивает технические возможности и прибор, который не стабилен в работе.

Материал: возможность выполнения исследования на любой пригодной пробе крови пациента. Лучше использовать контрольный материал, в частности контрольный раствор гемоглобина с аттестованными значениями: 80; 120; 140; 160 г/л любого производителя.

Ход исследования: в течение 11 дней определяют содержание гемоглобина в контрольном растворе гемоглобина (гемолизат крови) в диапазоне от 60 до 140 г/л по выбранной методике (гемоглобинцианидный или гемихромный метод) и измеряют концентрацию полученного на любом фотомере или анализаторе (используют всегда один и тот же прибор). Рассчитывают X_{cp} , затем разницу между средней и каждым измерением. Рассчитывают среднеквадратичное отклонение (S) по формуле 2 (описанной выше). После подсчета среднеквадратичного отклонения рассчитывают коэффициент вариации (формула 3).

К примеру, в ходе лабораторного исследования гемоглобина гемоглобинцианидным методом получены показатели, представленные в табл. 7.

Таблица 7. Показатели определения гемоглобина

№ пробы	Результат	$d = (X_{cp} - X)$	$d_s = (X_{cp} - X)^2$
1	142	2,6	6,76
2	141	3,6	12,96
3	146	1,4	1,96
4	144	0,6	0,36
5	143	1,6	2,56
6	140	4,6	21,16
7	146	1,4	1,96
8	150	5,4	29,16
9	150	5,4	29,16
10	143	1,6	2,56
11	146	1,4	1,96

В настоящее время существует ряд программ для ведения внутрилабораторного контроля качества: «QC»; *ALTEY Laboratory Quality Control*; «UNITY» и другие.

В качестве примера рассмотрим программу «QC» (*Quality Control* – контроль качества), обеспечивающую автоматизированное ведение внутрилабораторного контроля качества в полном соответствии с требованиями нормативно-методических документов (Приказы МЗ СССР №380 от 16.04.1975 г. и №545 от 23.04.1985 г., Приказ МЗ РФ №45 от 7.02.2000 г.) при минимальных временных и трудовых затратах и высокой достоверности контроля (программа создана в ЗАО «Аналитика» № в 1991 г. и исторически является первой из разработанных в РФ программ для внутрилабораторного контроля качества). Программа «QC» разрешена МЗ РФ к использованию в медуучреждениях РФ (Сертификат МЗ МП РФ №176 от 22.12.1995 г., Свидетельство МЗ РФ №058 от 05.09.2000 г.)

При работе с программой «QC» лаборант неоднократно вводит список контрольных материалов и контрольных карт (контролируемых тестов), а впоследствии вводит только результаты исследований контрольных материалов для каждого теста. Все расчеты, построение контрольных карт по каждому тесту, анализ ситуации (нарушения контрольных правил) и т.п. программа производит автоматически.

Программа поддерживает все виды контроля качества: 4 по контрольным материалам с известными и неизвестными значениями определяемых параметров; 4 по слитой сыворотке; 4 с повторным измерением контрольного материала или пробы пациента; 4 по ежедневным средним (с использованием только результатов измерения проб пациентов).

Программа *ALTEY Laboratory Quality Control* разработана и адаптирована к требованиям ОСТ 91500.13.0001–2003 совместно с ГосНИЦ МЗ ПМ РФ.

ALTEY Laboratory Quality Control – компьютерная программа для внутрилабораторного контроля качества. Программа устанавливается с CD-диска; оболочка *Windows 98/2000/XP*. Позволяет реализовать современную методологию внутрилабораторного контроля качества: по контрольным образцам; по слитой сыворотке; контроль правильности по ежедневным средним; контроль воспроизводимости по дубликатам; возможность проверки соответствия смещения и вариации методики предельно допустимым значениям.

Примечание. Допускается применение схемы внутрилабораторного контроля качества, рекомендуемого производителем в инструкции к конкретному средству лабораторной диагностики (анализатору, диагностическому) при условии, что данное средство лабораторной диагностики разрешено к применению Минздравом России.

Стадия 1 (вводная): оценка внутрисерийной воспроизводимости методики. На данной стадии проводится проверка соответствия внутрисерийной воспроизводимости методики установленным нормам точности. С этой целью проводится 10 измерений определяемого показателя в одном и том же материале (контрольный материал или проба пациента со значением определяемого показателя в нормальном диапазоне) в одной и той же аналитической серии. Из полученных 10 результатов по формулам 2-4 рассчитывается коэффициент внутрисерийной вариации методики ($CV_{\text{вс}}$) и проверяется, что он не превышает половины предельно допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации для 10 измерений CV_{10} (см. приложение), т.е. выполняется неравенство

$$CV_{\text{вс}} \leq 0,5 \times CV_{10}.$$

Если это неравенство не выполняется, т.е. коэффициент внутрисерийной вариации методики составляет больше половины предельно допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации, следует провести работу по снижению внутрисерийной вариации данной методики или избрать другую методику определения данного показателя с лучшей внутрисерийной воспроизводимостью.

Если внутрисерийная вариация методики отвечает установленным нормам, переходят к следующей стадии.

Стадия 2 (вводная): оценка смещения и коэффициента общей аналитической вариации методики, построение контрольной карты. На данной стадии одновременно решаются две задачи:

- во-первых, оценивается соответствие величин систематической погрешности (смещения) и коэффициента общей аналитической вариации методики установленным нормам, т.е. окончательно решается вопрос о возможности ее использования для целей лабораторной диагностики;

- во-вторых, для каждого из двух (одного) контрольных материалов, предназначенных для использования на третьей стадии, создается контрольная карта (диаграмма) – основной инструмент внутрилабораторного контроля качества количественных исследований.

Для решения первой задачи выполняют следующее:

- 1) в 10 аналитических сериях измеряют значение определяемого показателя, выполняя по 1 измерению в каждой серии одновременно в двух неаттестованных контрольных материалах, выбранных для оперативного (ежесерийного) контроля, и в двух аттестованных контрольных материалах;

- 2) указанные 10 серий рекомендуются выполнять по одной в день. При необходимости сократить период их выполнения (например, из-за ограничения срока годности реактивов, приготовленных из готового набора) допускается проведение по 2-3 серии в день (например, утром, днем, вечером);

- 3) по 10 результатам, полученным для каждого из двух аттестованных материалов, с использованием формулы 1 рассчитывают, соответственно, две величины относительного смещения (B10);

- 4) по 10 результатам, полученным для каждого из двух неаттестованных материалов, с использованием формул 2-3 рассчитывают, соответственно, два значения коэффициента общей аналитической вариации (CV10);

- 5) проверяют, что полученные значения B10 и CV10 не превышают их предельно допустимых значений, приведенных в приложении 1 данного документа. Если последнее выполняется, переходят к выполнению следующего шага (пункт 6).

В случае превышения одной одним из полученных значений B10 или CV10 соответствующих или обеими величинами B10 и/или CV10 предельно допустимых значений проводят работу по устранению источников повышенных смещения и/или вариации или избирают другую методику определения данного показателя (с более высокими аналитическими характеристиками), после чего выполняют пункты 1-4 заново;

- 6) таким же образом, как описано в пункте 1, выполняют измерения в 10 дополнительных аналитических сериях;

В случае если требуется выявить дрейф, для расчета индекса надо использовать не результаты группы сравнения, а кумулятивные статистические параметры лаборатории – среднее арифметическое значение и среднеквадратическое отклонение, полученные во всех предыдущих сериях, и среднее арифметическое контрольных измерений в 20 последних сериях. Выражение для SDI в этом случае будет выглядеть следующим образом:

$$SDI = \frac{X_{20 \text{ последних}} - X_{\text{кумулятивное}}}{S_{\text{кумулятивное}}},$$

где $X_{\text{последних}}$ – среднее арифметическое контрольных измерений в 20 последних сериях; $X_{\text{кумулятивное}}$ и $S_{\text{кумулятивное}}$ – среднее арифметическое и среднеквадратическое всех предыдущих контрольных измерений.

Значение SDI, превышающее $\pm 1,5$, означает, что дрейф весьма вероятен. При таких значениях требуется провести обслуживание прибора и/или перекалибровку аналитической системы. После чего повторить контрольные измерения.

АВТОМАТИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ВНУТРИ ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ

Ведение внутрилабораторного контроля качества в полном объеме вручную требует от лаборатории больших затрат труда и времени. Кроме того, при этом часто допускаются ошибки, что снижает эффективность контроля.

Практика показывает, что в современных условиях эффективное ведение контроля качества при минимальных трудовых, временных и финансовых затратах возможно только при использовании компьютерных программ, удовлетворяющих следующим основным требованиям:

- соответствие реализованной в программе методологии требованиям современных стандартов, рекомендаций и нормативно-методических документов МЗ РФ;
- наличие разрешительного документа, выдаваемого органом МЗ РФ после проверки программы и разрешающего использование программы в медицинских учреждениях РФ.

Начинаем расчет *CUSUM*. Последующее значение (123 Ед/л) выше предела, но в этом случае в вычислении *CUSUM* учитывается разность с нижним допустимым пределом ($123,0 - 114,5 = 8,5$), которое было нарушено предыдущим контрольным значением (108,0 Ед/л). Исходя из расчетов разницы составила +8,5; а значение *CUSUM* составила +2,0 ($+8,5 - 6,5 = 2,0$). В данном случае произошло изменение знака, после чего накопление *CUSUM* останавливается и значение обнуляется. Это хороший качественный признак. Шестой результат (126,0) превышает верхнее пограничное значение, и вычисление *CUSUM* возобновляется. Все последующие уровни ЛДГ превышают максимальные значения, следовательно показатель *CUSUM* только увеличивается. Расчет *CUSUM* прекращается на девятом показателе, т.к. нарушено верхнее пограничное значение. В этом случае требуется тщательная аналитическая проверка методики исследования ЛДГ, выявление возможных ошибок и их устранение.

Данная методика оценки (*CUSUM*) позволяет более детально по сравнению с правилами *Westgard* выявить лабораторные ошибки в системе внутрилабораторного контроля качества. Семь из девяти значений были выше среднего и четыре значения – на грани основного контрольного правила *Westgard*: $X \pm 2S$, которое «включает» признание других критериев для уточнения ситуации.

Применяется и другой подход к расчету пороговых пределов *CUSUM*: $\pm 1S \pm 2,75S$. Однако данный расчет обладает меньшей чувствительностью выявления систематической ошибки.

В целом, характеризуя метод *CUSUM*, следует указать, что методика расчета вручную весьма затруднительна и трудоемкая. В век компьютерных технологий, используя соответствующие программы метод кумулятивных сумм (*CUSUM*) широко используется для ведения внутрилабораторного контроля качества (ВКК).

Индекс среднеквадратического отклонения (SDI). Как правило, *SDI* применяют в системах внешней оценки качества, однако его можно использовать и для слежения за ВКК. Например, если возникает подозрение на появление дрейфа результатов контрольных измерений. Дрейф – это тенденция к отклонению в одном направлении или постепенное, часто едва заметное, увеличение или уменьшение результатов контрольных измерений. Тип систематической ошибки.

7) для каждого аттестованного материала по 20 результатам, полученным для каждого из двух аттестованных материалов в 20 выделенных сериях, с использованием формулы 1 рассчитывают соответственно две величины относительного смещения (B20);

8) для каждого неаттестованного материала по 20 результатам, полученным для каждого из двух неаттестованных материалов в 20 выделенных сериях, с использованием формул 2-4 рассчитывают, соответственно, два значения коэффициента общей аналитической вариации (CV20).

Примечание. При использовании на стадии 3 для текущего контроля качества аттестованных контрольных материалов и в том числе и для текущего ежесерийного контроля (вместо неаттестованных материалов) значения CV10 (пункт 4) и CV20 (пункт 8) рассчитывают по результатам их исследований;

9) проверяют, что полученные значения B20 и CV20 не превышают их предельно допустимые значения, приведенные в приложении 1 данного документа. Если это условие выполняется, делают окончательный вывод о возможности использования рассматриваемой методики для целей лабораторной диагностики и переходят к построению контрольных карт. В случае превышения одним из полученных значений одной или обеими величинами B20 и/или CV20 соответствующих предельно допустимых значений проводят дополнительную работу по устранению источников повышенных смещения и/или вариации или избирают другую методику определения данного показателя (с более высокими аналитическими характеристиками).

Примечание. Если лаборатория располагает ограниченным количеством аттестованных контрольных материалов, не позволяющим выполнить по 20 измерений в каждом из ограниченных количеством неаттестованных контрольных материалов, допускается сделать окончательную оценку смещения методики по величинам B10, определенным провести только по 10 измерений каждого из материалов, выполненным в каждом из них, выполняя эти измерения по одному по одному в каждой второй из 20-ти аналитических серий, и сделать окончательную оценку смещения методики по величинам B10, рассчитанным по результатам таких измерений.

Если лаборатория располагает только одним аттестованным контрольным материалом, допускается также выполнить окончательную оценку смещения методики по величине B20, полученной для единственного аттестованного материала. В исключительных случаях допускается сделать окончательную оценку смещения методики с использованием единственного аттестованного материала по величине B10.

Для решения второй задачи (построения контрольной карты) выполняются следующие:

Из полученных 20 результатов исследований определяемого показателя для каждого из двух контрольных материалов, предназначенных предназначенного для текущего ежесерийного контроля, рассчитывают:

- среднюю арифметическую величину $\bar{X}$;
- среднее квадратическое отклонение S ;
- контрольные пределы: $\bar{X} \pm 1S$, $\bar{X} \pm 2S$ и $\bar{X} \pm 3S$.

Если для в ряду результатов, полученных для одного из контрольных материалов, результатов есть значение, выходящее за пределы $\pm 3S$, то его отбрасывают и для этого материала проводят еще одну аналитическую серию, после чего снова подсчитывают значения $\bar{X}$ и S .

Для каждого из материалов с использованием рассчитанных значений строят контрольную карту. Последняя представляет собой график, на оси абсцисс которого откладывают номер аналитической серии (или дату ее выполнения), а на оси ординат – значения определяемого показателя в контрольном материале (рис. 1). Через среднюю ось ординат проводят линию, соответствующую средней арифметической величине $\bar{X}$, и параллельно этой линии отмечают линии, соответствующие контрольным пределам:

- $\bar{X} \pm 1S$ - контрольный предел – «1 среднее квадратическое отклонение»;
- $\bar{X} \pm 2S$ - контрольный предел – «2 средних квадратических отклонения»;
- $\bar{X} \pm 3S$ - контрольный предел – «3 средних квадратических отклонения».

Последовательность процедур при введении внутрилабораторного контроля качества и рассчитываемые при этом показатели приведены в табл. 5.

го значения $CUSUM$. Это обеспечивает низкую вероятность ложной выбраковки результатов и выявление минимальной систематической погрешности.

Пример применения метода $CUSUM$. Предположим в ходе расчета среднего значения ($\bar{X}_{ср}$) аналита лактатдегидрогеназы (ЛДГ) получен показатель равный 117 Ед/л, а среднеквадратическое отклонение (S) – 5 Ед/л. Соответственно, критерием для начала подсчета $CUSUM (\pm 0,5S = 5/2 = 2,5 \text{ Ед/л})$ будет – 114,5 (117 – 2,5 = 114,5 Ед/л) и 119,5 (117 + 2,5 = 119,5 Ед/л). Пороговое значение, определяемое данным методом будет $\pm 5,1S (\pm 5,1S = 5,1 \times 5 \text{ Ед/л} = 25,5 \text{ Ед/л})$.

Наблюдение ведется за каждым контрольным измерением. Вычисление $CUSUM$ начинается в случае, если полученное значение выходит за пределы, установленных заранее (в нашем примере, ниже значение – 114,5 и верхний предел – 119,5 Ед/л). Разность между каждым новым полученным значением и установленными пределами накапливается с учетом знака этой разницы и сравнивается с величиной порогового значения (в нашем примере – 25,5 Ед/л). Вычисление $CUSUM$ продолжается до тех пор, пока не произойдет изменение знака или значение не выйдет за пороговое значение (табл. 6).

В приведенном примере первые два значения для контрольного материала не выходят за установленные границы. Третий результат (108 Ед/л) ниже установленного минимального предела (114,5 – 108,0 = 6,5) на 6,5 Ед/л.

Таблица 6. Пример применения метода $CUSUM$

Дата	Серия	Значение	Разность	$CUSUM$	Комментарий
02.01	1	119	–	–	–
02.01	2	117	–	–	–
02.01	1	108	-6,5	-6,5	Начало вычисления $CUSUM$
03.01	1	123	+8,5	+2,0	Конец $CUSUM$
04.01	3	119	–	–	–
05.01	3	126	+6,5	+6,5	Начало вычисления $CUSUM$
06.01	1	127	+7,5	+13,5	–
07.01	1	126	+6,5	+20,0	–
07.01	1	126	+6,5	+26,5	Выход из-под контроля

Примечание: аналит – ЛДГ; серия – 103; нижний предел – 114,5 Ед/л; среднее значение – 117 Ед/л; верхний предел – 119,5 Ед/л; $S = 5 \text{ Ед/л}$; пороговое значение – $\pm 25,5 \text{ Ед/л}$.

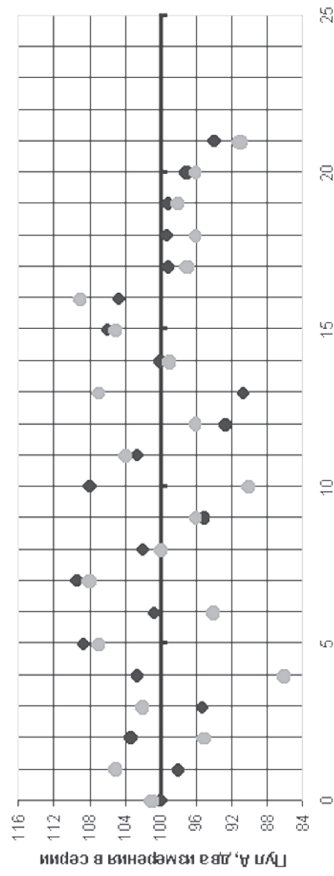


Рис. 7. Примеры нарушений контрольных правил в случае двух измерений в серии одного и того же контрольного материала.

Дополнительные критерии в системе внутрилабораторного контроля качества. Хорошим дополнением к контрольным правилам Westgard, в практической работе КДЛ, могут быть использованы:

- метод кумулятивных сумм (CUSUM);
- индекс среднеквадратичного отклонения (SDN);
- повторные измерения пробы пациента.

CUSUM – метод кумулятивных сумм. Для выявления небольших систематических погрешностей в вызывающем сомнении тесте можно использовать данный подход. При этом подразумевается, что для каждого исследуемого субстрата, содержание которого измеряется в контрольном материале, определено среднее арифметическое значение (X_{cp}) и среднеквадратическое отклонение (S). Используя расчетные показатели, устанавливаются некоторый верхний и нижний пределы для каждого уровня контрольных материалов и пороговое значение CUSUM. Появление любого результата, выходящего за один из пределов, инициирует вычисление CUSUM. Вычисление продолжается для последовательных результатов контрольных измерений до тех пор, пока кумулятивная сумма либо выходит за пределы порогового показателя, что характеризуется как выход результатов измерения исследуемого материала из-под контроля, либо изменит знак.

Для постоянного использования этого метода во внутрилабораторном контроле Westgard рекомендует устанавливать эти значения следующим образом: $\pm 0,5S$ от средней арифметической в качестве пределов для начала подсчета CUSUM и $\pm 5,1S$ в качестве порогово-

Таблица 5. Последовательность процедур при введении внутрилабораторного контроля качества (стадии 1, 2)

Название процедуры	Исследуемый материал	Число серий	Число измерений в серии	Рассчитываемые показатели
Стадия 1				
Оценка внутрисерийной вариации методики	контрольный материал или проба пациента	1	10	$CV_{вс}$
Стадия 2				
Предварительная оценка систематической погрешности методики	аттестованные контрольные материалы	10	1	B10
Предварительная оценка воспроизводимости методики	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	10	1	CV10
Окончательная оценка систематической погрешности методики	аттестованные контрольные материалы	20	1	B20
Окончательная оценка воспроизводимости методики	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	20	1	CV20
Построение контрольной карты	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	20	1	X, S

Стадия 3 (основная): оперативный (текущий) внутрилабораторный контроль качества. С использованием построенных контрольных карт осуществляют оперативный (текущий) контроль качества результатов определения исследуемого показателя, который проводится в каждой аналитической серии. С этой целью проводится по одному измерению в каждом из двух контрольных материалов, или два измерения в одном и том же контрольном материале, если используется единственный материал (в последнем случае на контрольную карту наносят по две точки на серию). При этом образцы контрольных материалов распределяют равномерно среди анализируемых проб пациентов, в каждой серии для каждого из двух мате-

риалов выполняют по одному определению распределяют равномерно среди анализируемых проб пациентов.

Оценку результатов исследования контрольных материалов проводят с использованием по соответствующим контрольным правилам (признакам) *Westgard*, получившим название (по имени их автора) «множественных правил *Westgard*» вручную или с помощью специальных компьютерных программ.

«Контрольные» правила *Westgarda* (*Westgard*):

$12S$ – если одно контрольное измерение оказалось за пределами $X_{cp} \pm 2S$, тогда проводится проверка нижеследующих контрольных признаков:

$13S$ – одно контрольное измерение выходит за пределы ($X_{cp} \pm 3S$);

$22S$ – два последних контрольных измерения превышают предел ($X_{cp} \pm 2S$);

$R4S$ – два контрольных измерения одной аналитической серии находятся по разные стороны $X_{cp} \pm 2S$ (этот признак не проверяется при одном измерении в серии одного контрольного материала);

$41S$ – четыре последних контрольных измерения превышают предел ($X_{cp} \pm 1S$);

$10x$ – десять последних контрольных измерений лежат по одну сторону $X_{cp} \pm 1S$.

Если присутствует хотя бы один из вышеперечисленных контрольных признаков, аналитическая серия бракуется. Следует найти источник ошибки, устранить причину, после чего переделывается вся серия – и контрольные материалы и пробы пациентов. Если ни один из признаков *Westgarda* не определяется, серия принимается, и результаты пациентов сообщаются лечащим врачам.

Целесообразность использования данного алгоритма для проверки стабильности работы заключается в простоте его применения в случае «ручного» способа интерпретации контрольной карты. Применение правила 1_{25} в качестве предупредительного позволяет экономить время и усилия, поскольку не нужно проверять весь набор признаков, если текущее контрольное измерение находится в пределах $X_{cp} \pm 2S$.

Использование компьютерных программ (например, «*QC*») для ведения внутрिलाбораторного контроля качества позволяет не только автоматизировать все расчеты, построение контрольных карт, анализ по правилам для всех контролируемых тестов (в соответствии с Приказом №45 МЗ РФ от 7.02.2000г.), но и предоставляет

дополнительные возможности лаборатории при интерпретации результатов оперативного контроля. Лаборатория может по желанию применять для проведения оперативного контроля дополнительный набор «предупредительных» правил (по выбору). Предупредительные правила сигнализируют о возможной недопустимой ошибке до того, как обнаружится «контрольное» правило. При этом можно выявить и устранить причины, приводящие к изменению характеристик метода, пока ситуация не вышла из-под контроля.

Примеры «предупредительных» правил:

1_{25} – результат находится за пределами $X_{cp} \pm 2S$.

$7x$ – семь результатов подряд лежат по одну сторону от среднего;

$7t$ – семь результатов подряд имеют тенденцию к возрастанию или убыванию;

3_{1S} – три результата подряд находятся за пределами $X_{cp} - 1S$ или $X_{cp} - 1S$.

$5x$ – пять результатов подряд лежат по одну сторону от среднего

Контрольная карта позволяет контролировать как правильность, так и воспроизводимость метода.

Пример контрольных карт для двух контрольных материалов, на которых представлены серии, являющиеся неудовлетворительными ввиду нарушения разных контрольных правил, приведен на рис. 6. Аналогичный пример контрольной карты в случае использования одного контрольного материала с двумя измерениями в серии представлен на рис. 7.

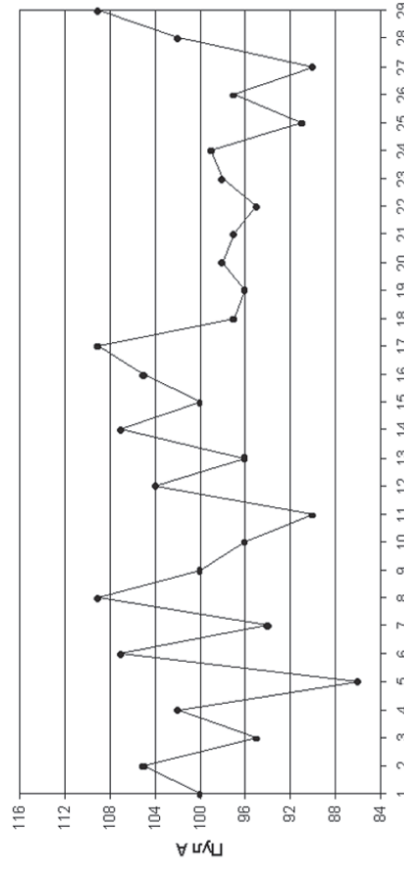


Рис. 6. Примеры нарушения контрольных правил в случае одного контрольного материала
Пул А – контрольный материал с нормальными значениями: $X = 100$, $S = 4$