

На правах рукописи

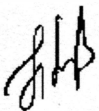
Муравская Наталья Павловна

**НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ И МЕТОДЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЕДИНСТВА
ОПТИКО-ФИЗИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ В ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЕ**

Специальность: 05.11.17

Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук



Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном унитарном предприятии «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений» (ФГУП «ВНИИОФИ») и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана»

Официальные оппоненты:

Сушкова Людмила Тихоновна – доктор технических наук, профессор, Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых, кафедра биомедицинской инженерии, заведующая кафедрой;

Селищев Сергей Васильевич – доктор физико-математических наук, профессор, Национальный исследовательский университет «МИЭТ», кафедра биомедицинских систем, заведующий кафедрой;

Белов Сергей Владимирович – доктор технических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, лаборатория лазерной технологии, старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Защита диссертации состоится «25» марта 2014 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Автореферат разослан 28 января 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Самородов
Андрей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Диссертационная работа посвящена созданию системы обеспечения единства оптико-физических измерений в сфере лабораторной медицины. Работа выполнена во ФГУП «ВНИИОФИ» и на кафедре БМТ-1 МГТУ им.Н.Э.Баумана и включает исследования, проводившиеся в течение 2001-2013 гг.

Актуальность проблемы

Анализ современного состояния аналитических возможностей лабораторной медицины, применительно к широкому кругу компонентов биологических жидкостей, показывает, что в последние годы происходит быстрое развитие методов и средств оптико-физических измерений и их применения в сфере клинико-диагностических исследований. При этом опережающими темпами идет развитие исследований крови, химических компонентов эндогенного и экзогенного происхождения, иммунных тел, а также бактерий, вирусов, микотоксинов и паразитарных организмов. Однако, существующие в настоящее время научно-методические и научно-практические подходы к обеспечению единства оптико-физических измерений (ОФИ) в лабораторной медицине многообразны, несистемны, противоречивы и нуждаются в совершенствовании, и, в первую очередь, в целях клинико-диагностических исследований. Клиническая медицина, в свою очередь, все более широко использует аналитические возможности лабораторной медицины для диагностики болезней, в том числе ранее неизвестных, а также слежения за их течением, включая оценку эффективности лечения, контроль безопасности и качества лабораторных исследований. Очень важной проблемой является также повышение качества и достоверности исследований, проводимых в медицинских аналитических лабораториях различного уровня. Поэтому решение задач обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине является важной социально-экономической проблемой и актуальной темой исследования.

Цель работы

Цель работы – разработка научных, методических, нормативных и организационных основ обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Основные задачи исследования

- Разработка концепции системы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине, базирующаяся, в том числе, на референтных методиках измерений, референтных лабораториях, референтных материалах и эталонных мерах.

НТБ МГТУ им. Н. Э. Баумана



2051830

Муравская Н. П. Научные осн

- Анализ и систематизация методов и средств оптико-физических измерений в лабораторной медицине.
- Теоретические и экспериментальные исследования метрологических характеристик средств измерений, используемых в лабораторной медицине.
- Создание эталонных комплексов аппаратуры для оптико-физических измерений в лабораторной медицине.
- Обоснование использования принципов квантовых измерений и фундаментальных констант при создании эталонной базы и поверочных схем для обеспечения единства ОФИ в лабораторной медицине.
- Создание Государственного первичного эталона единиц величин состава и свойств веществ и материалов биопроб и разработка принципов построения современной системы метрологического обеспечения в лабораторной медицине для развития международного сотрудничества в области метрологии.

Методы исследования и достоверность результатов

Поставленные в диссертации задачи решались как экспериментальными, так и теоретическими методами.

К экспериментальным методам относятся исследования и испытания средств измерений, применяемых в лабораторной медицине, в целях утверждения их типа, исследование метрологических характеристик эталонных средств измерений, эталонных мер, стандартных образцов, а также аттестации методик измерений состава биопроб, в том числе референтных.

Теоретические методы исследований включают математическое моделирование, статистический анализ показателей точности на основе анализа и оценки погрешностей, точности и неопределенности результатов измерений с учетом требований их прослеживаемости к Государственным первичным эталонам.

Достоверность полученных результатов измерений обеспечивалась применением средств измерений утвержденных типов и аттестованных методик измерений.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту

1. Принципы систематизации оптико-физических методов ин-витро диагностики для обнаружения глюкозы и метаболитов углеводного обмена, белков и аминокислот, низкомолекулярных азотистых веществ, билирубина, липидов, ферментов неорганических веществ в крови и определения их количества.

2. Принципы построения метрологического обеспечения оптико-физических измерений в области лабораторной медицины, позволяющие впервые сформировать в Российской Федерации систему эталонов, мер, эталонных материалов.

3. Государственный первичный эталон (ГПЭ) единиц величин молярной доли (%), молярной концентрации (мг/дм³), массовой доли (%) и массовой концентрации (мг/дм³) компонентов в жидких и твердых веществах и материалах, в том числе биопроб, на основе спектральных методов, обеспечивающий достоверность и иерархии прослеживаемости результатов измерений компонентов в жидких и твердых веществах и материалах в лабораторной медицине.

4. Результаты исследований ГПЭ, средств поверки биохимических анализаторов и референтных методик измерений содержания компонентов в крови позволили обеспечить повышение точности и достоверности результатов оптико-физических измерений содержания компонентов в пробах крови.

Научная новизна работы

1. Впервые разработана концепция системы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

2. Выполнено теоретическое и экспериментальное исследование метрологических характеристик средств оптико-физических измерений, используемых в лабораторной медицине, разработаны методы и средства обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине; установлена закономерность воспроизведения размера единиц оптико-физических величин для оценки и подтверждения точности и достоверности клинико-диагностических исследований.

3. Экспериментально обосновано использование принципов квантовых измерений и фундаментальных констант для создания эталонной базы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Личный вклад автора:

1. Под руководством и при личном участии автора за период с 2007 по 2013 год были проведены исследования более 100 типов средств измерений для лабораторной медицины, в том числе биохимические, спектрофотометрические, иммуноферментные, люминесцентные анализаторы, ПЦР-анализаторы, глюкометры, коагулометры, измерители гемостаза и др.) как отечественных, так и зарубежных производителей.

2. Под руководством и при личном участии автора проведены:

- научно-исследовательские работы по определению закономерности воспроизведения единиц величин молярной доли (%), молярной концентрации (мг/дм³), массовой доли (%) и массовой концентрации (мг/дм³) компонентов путем косвенных измерений величин в интервале значений, воспроизводимых посредством эталонов других величин, функционально связанных с использованием фундаментальных физических констант.

3. Под руководством и при личном участии автора разработаны:

- Государственный первичный эталон для воспроизведения и передачи единиц массовой (молярной) концентрации и массовой (молярной) доли содержания компонентов веществ и материалов в твердой и жидкой фазе, в том числе биопроб, спектральными методами (ГЭТ 196-2011);

- рабочие эталоны, эталонные меры оптической плотности для оценки метрологических характеристик различных биохимических анализаторов (спектрофотометрических, фотометрических), люминесцентных анализаторов, ПЦР- анализаторов, калибраторов и контрольных материалов биопроб, а также проведения аттестации методик измерений содержания компонентов в биопробах;

- методы и средства обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине; установлена закономерность воспроизведения размера единиц оптико-физических величин для оценки и подтверждения точности и достоверности клинико-диагностических исследований;

- проект национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 8.735.2 «Государственная поверочная схема для средств измерений состава и свойств веществ и материалов, в том числе биопроб, в спектральными методами»;

- референтные методики измерений молярной концентрации солей тяжелых металлов в сыворотке и плазме крови атомно-абсорбционными методами (пламенная атомизация);

- нормативные документы по поверке биохимических анализаторов и измерителей глюкозы в крови.

Практическое значение и реализация результатов работы

Практическая значимость работы состоит в разработке принципов, обеспечивающих реализацию законодательных форм государственного регулирования в сфере технического регулирования и обеспечения единства измерений в здравоохранении и производстве медицинской техники, на базе разработанных в работе научных, методических, организационных основ обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Исследованные закономерности и предложенные решения в работе обеспечивают новые подходы к разработке и реализации методов обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине в соответствии с международными и национальными стандартами с использованием специальных эталонов, мер и аттестованных стандартных образцов и гармонизированных требований к точности (правильности и прецизионности), неопределенности и погрешности измерений.

Конкретные положения, сформулированные в работе, практически реализованы в стандартах, методиках измерений, методиках и программах испытаний, диагностики и аналитического контроля, в том числе:

1. На основе проведенных исследований создан Государственный первичный эталон ГЭТ 196-2011 для воспроизведения и передачи единиц

массовой (молярной) концентрации и массовой (молярной) доли содержания компонентов веществ и материалов в твердой и жидкой фазе спектральными методами.

2. Созданы и внедрены в практику:

- рабочие эталоны, эталонные меры оптической плотности для оснащения Центров стандартизации и метрологии Федерального агентства по техническому регулированию (Тульский, Орловский, Белгородский, Архангельский, Алтайский, Ростовский, Ростест-Москва, Уралтест и др):

- комплекты мер диффузного отражения ОДО-2, ОДО-3, ОД-4;
- комплекты мер оптической плотности КС 10.2 и КС 10.5
- набор мер оптической плотности (в жидкой фазе) КМОП;
- набор мер флуоресценции КФМ.

3. На основе созданных первичного, вторичных и рабочих эталонов разработаны и внедрены в практику методики измерений состава и свойств образцов материалов и веществ в биопробах.

4. Выполнено комплексное обеспечение методиками поверки средств измерений, применяемых в лабораторной медицине, апробированных в процессе испытания в Государственном центре испытаний средств измерений Всероссийского научно-исследовательского института оптико-физических измерений (ГЦИ СИ ВНИИОФИ) для целей утверждения типа и регистрации в Госреестре средств измерений.

5. Впервые в Российской Федерации разработан проект национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 8.735.2 - « Государственная поверочная схема для средств измерений состава и свойств веществ и материалов, в том числе биопроб, спектральными методами».

Апробация работы

Диссертация является результатом обобщения опубликованных работ, выполненных автором в период 1995-2013 гг.

Основные положения диссертационной работы докладывались на 9 Международных, Всероссийских, региональных, отраслевых конференциях, семинарах и совещаниях 2000-2013 г.г. по проблемам метрологического обеспечения в области здравоохранения и производства медицинской техники, фотометрии.

Публикации работы

По теме диссертации опубликовано 66 научных работ, в том числе одна монография, 16 статей в рекомендуемых ВАК изданиях, методических рекомендаций и других нормативных материалов.

Основное содержание диссертации отражено в 39 публикациях, список которых приведен.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертация состоит из введения, пяти глав, основных выводов по диссертационной работе, списка литературы из 100 наименований. Объем диссертации составляет 252 страницы машинописного текста, 24 рисунков, 28 таблиц.

Во Введении обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследований, изложены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, приведена общая характеристика работы, данные об апробации и реализации результатов.

Клиническая лабораторная медицина представляет собой общую прикладную сферу медико-биологических измерений, метрологического обеспечения и научного медико-аналитического приборостроения. Клиническая лабораторная медицина использует достижения фундаментальных и прикладных НИР и ОКР, их теоретические и методические достижения для практического применения при исследованиях и получении достоверной информации о характеристиках внутренней среды конкретных пациентов, состояния их здоровья, диагностики и прогнозирования лечебных и профилактических мер.

В первой главе рассмотрены результаты исследований и проведен анализ проблем метрологии как научной основы обеспечения единства оптико-физических измерений, эталонной базы и калибровочных возможностей в области лабораторной медицины.

Проведена оценка соответствия существующей системы метрологического обеспечения оптико-физических измерений в области лабораторной медицины мировому уровню с учетом прогноза развития законодательной метрологии в соответствии с рекомендациями Международного бюро мер и весов (МБМВ).

Метрологическое обеспечение оптико-физических измерений в лабораторной медицине - это комплекс законодательных, научных, методических и организационных основ, технических средств, метрологических норм и правил, необходимых для получения достоверной измерительной информации о значениях характеристик и/или показателей соответствия результатов исследований, анализов, качества медицинских изделий, или иных объектов, процессов медицинских технологий требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров (контрактов).

В настоящее время законодательные требования определены Федеральным законом «Об обеспечении единства измерений», № 102-ФЗ от 26.06.2008 года, в котором сфера здравоохранения определена как приоритетное направление реализации законодательных требований.

Анализ состояния метрологического обеспечения в здравоохранении и производстве медицинской техники на основании ежегодных семинаров в течение более 10 лет, а также систематический анализ тенденций развития средств измерений медицинского назначения по результатам испытаний в ГЦИ СИ ВНИИОФИ показывают, что для реализации законодательных требований в действующей в настоящее время системы метрологического обеспечения опико-физических измерений в области лабораторной медицины необходимо решить ряд научных, технических и организационных проблем.

Рассмотрены различные опико-физические методы клинко-диагностических исследований крови и проведен анализ основных метрологических характеристик методик измерений (диапазон измерений, погрешности измерений).

В результате проведенного анализа сформулированы требования к точности воспроизведения и передачи единиц для целей обеспечения единства измерений. При этом учитывалось, что на неопределенность результатов лабораторных исследований могут влиять такие факторы как генетические особенности, физиологическая и биохимическая индивидуальность пациента, возраст, профессиональная деятельность, токсические и лекарственные факторы, а также целый ряд географических, климатических и других факторов. При испытаниях средств измерений в целях утверждения типа для лабораторной медицины учитывались также возможные отклонения результатов измерений от норм точности, принятых в лабораторной медицине на основе установившейся практики оценки чувствительности, специфичности и адекватности применяемых методов.

Количество средств измерений, используемых в клинко-диагностических лабораториях, лабораториях санитарно-эпидемиологического надзора, а также в лабораториях первичного звена системы здравоохранения, продолжает расти, а требования к точности приблизились к эталонному уровню. В настоящее время во многих случаях требуется информация о содержании компонентов в биологических пробах на уровне фемтомолей, в кратчайшие сроки, не допускающих возможности выполнения операций выполнения пробоподготовки и измерений в специальных условиях дозирования.

Анализ научной и практической деятельности в области метрологического обеспечения опико-физических измерений в области лабораторной медицины выявил необходимость разработки концепции построения новой системы обеспечения единства опико-физических измерений в области лабораторной медицины, включая обоснование и разработку эталонных комплексов средств опико-физических измерений.

Одним из основных направлений, рассмотренных в диссертации, является определение единиц величин, используемых в медицине. Отмечено, что особое место в медицине занимает так называемая лабораторная диагностика. Поэтому, учитывая большой объем и

номенклатуру измеряемых биожидкостей и их компонентов, в этом направлении диагностики используется большое количество единиц величин.

Специализированной организацией (Quest Diagnostics), объединяющей различные исследовательские институты в области лабораторной медицины, был разработан перечень единиц измерений (UOM).

Перечень этих единиц величин довольно обширен и включает в себя практически все направления в области лабораторной медицины. Он включается в себя 320 единиц, многие из них являются единицами величин СИ, многие единицы величин привязаны к определенным компонентам биожидкостей (форменные элементы крови, инфекционные составляющие, элементы цельной крови, элементы состава сыворотки и плазмы крови, показателя коагуляции, состава белков и протеинов, липазы, концентрации солей тяжелых металлов и др.)

Особенно следует отметить такие единицы величин, как RLU (относительная световая единица) и RFU (относительная единица флуоресценции). В настоящее время эти единицы величин наиболее часто используются в приборах для цитофлуориметрии, ПЦР-анализаторах, высокоскоростной жидкостной хроматографии и др.

Как уже говорилось выше номенклатура объектов и компонентов, подлежащих измерениям очень обширна и многообразна, поэтому в данной диссертации рассматриваются только биопробы, основанные на матрице крови (цельной, сыворотке, плазме), и входящие в них специфические компоненты, по которым ставится диагноз.

Измеряемые компоненты, входящие в состав крови, обычно зависят от вида исследований.

Основными видами исследований компонентов крови являются:

Гематологические исследования

Биохимические исследования

Гормональные исследования

Иммунологические исследования

Основными измеряемыми компонентами являются:

Группы крови

Форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и их различные формы)

Протеины (гемоглобин, альбумин, глобулин, гликозилированный гемоглобин, иммуноглобулин, антигены, трансферин и производные)

Коагуляционный фактор (антитромбин, коагуляционный фактор различных уровней, фибриноген, протеин, тромбопластин, фактор Виллибранда)

Метаболиты и субстраты (билирубин, холестерол, креатинин, глюкоза, глицириды, мочева кислота и др.)

Не пептидные гормоны (кортизол, прогестерон, тестостерон и др.)

Соли тяжелых металлов, ртуть, мышьяк и др.

Основные измеряемые компоненты при определении некоторых заболеваний приведены в табл. 1.

Таблица 1

Измеряемые компоненты Заболевания	Форменные элементы крови	Протеины	Коагуля- ционный фактор	Метабо- литы и субстра- ты	Непеп- тидные гормоны	Соли тяжелых металлов
Инфекционные заболевания	+	+	+	+		
Заболевания системы крови	+	+	+	+	+	+
Онкология	+	+	+	+		
Воспалитель- ные заболева-	+	+	+	+		+
Патология печени	+	+	+	+		+
Сердечно- сосудистые заболевания	+	+	+	+	+	
Заболевания легких	+	+	+			+
Заболевания желудочно- кишечного тракта	+	+		+		+
Ревматические заболевания	+	+	+	+		+
Диабет	+	+	+	+	+	
Заболевания мочеполовой системы	+	+	+	+	+	
Эндокринные заболевания	+	+	+	+	+	+

Методики (методы) измерений, используемые при определении компонентов крови, в основном основаны на оптико-физических методах.

Так, например, при определении солей тяжелых металлов в крови, в основном используются методы:

- Пламенная атомно-абсорбционная спектрометрия;
- Пламенная атомно-эмиссионная спектрометрия;
- ИСП- оптико-эмиссионная спектрометрия;
- Ионная хроматография;
- ИСП- масс-спектрометрия;
- Спектрофотометрия;
- Хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением.

Некоторые методы оптико-физических измерений для определения компонентов крови приведены в табл.2.

Таблица 2. Методы определения компонентов крови

Наименование компонента	Матрица	Метод
Альбумин	Сыворотка крови	Турбидиметрия/иммуннефелометрия
Билирубин	Сыворотка или плазма	Спектрофотометрия
Глюкоза	Сыворотка крови	Хроматомасс-спектрометрия с изотопным разбавлением
Кальций	Сыворотка крови	Атомная абсорбция
Кортизол	Сыворотка или плазма	ИР/ГХ/МС
Хлориды	Сыворотка крови	Атомная абсорбция
Холестерин	Сыворотка или плазма	ИР/ГХ/МС

Во второй главе рассматривается международная система прослеживаемости результатов измерений и обеспечение качества измерений содержания компонентов биопроб в лабораторной медицине.

В настоящее время международное метрологическое сообщество уделяет особое внимание обеспечению прослеживаемости результатов измерений до национальных эталонов единиц величин или единиц СИ.

В июне 2002 г. был создан Объединенный комитет по прослеживаемости в области лабораторной медицины (JCTLM). Этот комитет образован Международным бюро мер и весов (МБМВ), Международной федерацией по клинической химии и лабораторной медицине (МФКХИЛМ), Международной ассоциацией по аккредитации (ИЛАК). Принципы действия данного комитета основаны на Директиве 98/79 ЕС (IN VITRO-диагностика).

В состав JCTLM на сегодняшний день входит 23 организации различных стран (США, Япония, Бельгия, Германия, Корея, Великобритания, Франция, Китай, Россия), в том числе 10 метрологических институтов.

Созданием данного Объединенного комитета были установлены критерии, которые могут быть использованы для международного признания референсных материалов, процедур измерений и услуг референтных лабораторий в области лабораторной медицины. Основой критериев являются доступные базы данных более высокого порядка материалов (стандартных образцов) и более высокого порядка процедуры измерений, а также перечень услуг, предоставляемых референтными лабораториями, которые могут быть использованы IVD промышленностью и другими пользователями для выполнения требований прослеживаемости для диагностики и измерений в лабораторной медицине.

Помимо Исполнительного комитета, в состав которого входят ведущие специалисты национальных метрологических институтов ведущих стран мира, в Объединенном комитете созданы две рабочие группы (WG-1 и WG-2).

Рабочая группа WG-1 отвечает за организацию процесса идентификации, рассмотрения на основе согласованных критериев, а также издание перечней референсных материалов и референтных процедур, необходимых для промышленности в соответствии с Европейской директивой по ин-витро диагностике.

Рабочая группа WG-2 отвечает за установление критериев для референтных лабораторий при включении их в перечень услуг.

Рабочей группой WG-2 был разработан документ WG-2-P-00 «Иерархическая схема калибровки и измерений в области лабораторной медицины. Политика в области качества».

В данном документе указано, что основным принципом для каждой национальной системы прослеживаемости в измерениях является:

- развитие и поддержание национальных (главным образом первичных) эталонов как основы прослеживаемости в пределах страны;
- обеспечение международной эквивалентности этих эталонов;
- распространение прослеживаемости до уровня рабочих средств.

Объединенным комитетом также определены Измерительные категории по разделу «Биологические жидкости и материалы», такие как: плазма крови, сыворотка крови, цельная кровь, моча, калибровочные растворы, высокочистые материалы и т.п.

Также определены первичные методы для передачи единиц величин: атомно-абсорбционная спектрометрия, спектрофотометрия, ионная хроматография, ICP (индуктивно-связанная плазма), ID/GC/MS (газовая хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением), ID/LC/MS (жидкостная хромато-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением), ID/HPLC/MS (высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия с

изотопным разбавлением), ID/ICP-MS (индуктивно-связанная плазма с масс-спектрометрией и изотопным разбавлением).

Поскольку основным принципом для каждой страны в целях обеспечения единства измерений, в том числе в области лабораторной медицины, является международная эквивалентность эталонов, большое внимание в Объединенном комитете уделяется проведению международных сличений эталонов. Учитывая сложность исследуемых в лабораторной медицине компонентов, следует отметить, что в качестве эталонов очень часто используются референсные материалы (по принятой в РФ классификации – (стандартные образцы).

По правилам, принятым в Международном комитете по мер и вес, признание международной эквивалентности эталонов возможно только в результате проведенных международных сличений.

Так, за последние 5 лет по планам МБМВ было проведено 6 международных сличений эталонов в области лабораторной медицины.

Из них:

Холестерин в сыворотке крови (2000, 2001, 2012 годы)

Глюкоза в сыворотке крови (2001, 2012 годы)

Креатинин в сыворотке крови (2001, 2005, 2010, 2012 годы)

Кальций в сыворотке крови (2003 год)

Не пептидные гормоны в сыворотке крови (кортизол) - 2007 год

Не пептидные гормоны в сыворотке крови (прогестерон) - 2007 год

ПЦР - 2007 год

ДНК (2010 год)

Креатинин в сыворотке крови (ЕВРОМЕТ) – 2011 год

Планируемые:

Элементы и селен в сыворотке крови

Фолат в сыворотке

В результате проведенных сличений и их результатов, каждая страна, участвующая в международных сличениях, имеет право опубликовать свои калибровочные возможности в данном виде измерений (так называемые СМС-таблицы).

Сличения эталонов обычно проводятся каждые пять лет или в случае возможности улучшения тех или иных метрологических характеристик эталонов, или участия других стран в этом процессе.

В JCTLM в настоящее время зарегистрировано 211 референсных материалов состава биопроб и 123 референтных методик для метрологического обеспечения состава биопроб. Суммарное количество заявленных на утверждение и утвержденных МБМВ референсных материалов и референтных методик состава биопроб приведено в табл. 3.

Многие ведущие национальные институты мира проводят большой объем работ в области обеспечения прослеживаемости результатов

измерений в области лабораторной медицины путем создания и аттестации референсных материалов.

НИСТ (США) разработал и внедряет более 100 типов референсных материалов (стандартных образцов) по компонентам биопроб (глюкоза в крови; холестерол в крови и сыворотке, фибриноген, креатинин в крови и др.).

Таблица 3. Суммарное количество заявленных на утверждение и утвержденных МБМВ референсных материалов и референтных методик состава биопроб

Категория аналитов	Количество поданных заявок		Количество зарегистрированных МБМВ	
	Референсных материалов	Референтных методик измерений	Референсных материалов	Референтных методик измерений
Газы в крови	1	1	0	0
Лекарства	84	5	23	3
Электролиты	70	23	29	23
Энзимы	20	7	11	6
Метаболиты и Субстраты	69	44	39	35
Не электролитные металлы	43	50	30	15
Не пептидные гормоны	15	26	14	22
Нуклеиновые кислоты	5	0	0	0
Витамины	8	2	7	0
Протеины	114	20	43	19
Группы крови	3	0	0	0
Коагуляционный фактор	34	0	12	0
Антиген- антитело	10	8	0	0
Другие	6	2	3	0
Всего	482	188	211	123

ПТБ (Германия) разработал и внедряет референсные материалы (стандартные образцы) эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также меры для цитофлуориметрии.

В этом направлении также активно работают национальные метрологические институты Республики Корея, Японии, Франции, Китая, Великобритании, Австралии.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также уделяет большое внимание развитию работ по прослеживаемости измерений в области ин-витро диагностики. Был создан специальный комитет по определению международных единиц и созданию международных эталонов, референсных материалов.

Использование средств метрологического обеспечения средств измерений в виде референсных материалов (стандартных образцов) позволяет определять концентрацию компонентов в биопробах на достаточно высоком уровне. Однако всякий референсный материал является веществом химического или биологического происхождения и поэтому обладает малым сроком пригодности к измерениям, а сроки хранения таких веществ очень ограничены. Помимо этого при поверке (калибровке) средств измерений с использованием референсных материалов приходится проводить пробоподготовку, что может привести к увеличению погрешности измерений.

Многие средства измерений лабораторной медицины в процессе проведения измерений состава биопроб определяют физические величины, такие как оптическая плотность, интенсивность люминесценции или флуоресценции, поглощение, рассеяние света и т.п.

Поэтому, если это технически возможно, целесообразно при определении метрологических характеристик ряда оптико-физических средств измерений лабораторной медицины применять меры в виде фильтров, оптических решеток и др. В этом случае измеряется значение единицы физической величины, часто это оптическая плотность, и после этого по формуле, например Бугера-Ламберта-Бера, рассчитывается значение концентрации.

В современных средствах измерений (СИ) для лабораторной медицины диапазон измерений оптической плотности составляет от 0,01 до 3,5 Б, а в некоторых случаях и до 4,0 Б, вместо прежних 0,01-2,00 Б.

Проверка фотометрических каналов биохимических анализаторов при сервисном обслуживании осуществляется с помощью так называемых «жидких» светофильтров (растворы бихромата калия $K_2Cr_2O_7$ в $HClO_4$, раствор сульфата кобальта $CoSO_4$ в SO_4H_2 , п-нитрофенола $C_6H_5NO_3$).

Также существуют «закрытые системы», где проверка работоспособности средств измерений (СИ) осуществляется только с материалами фирм-изготовителей, (например, Анализаторы гематологические автоматические MICROS 60 мод. OT, CT, выпускаемые фирмой "Horiba ABX Diagnostics", Франция).

На сегодняшний момент имеется спектр проблем, связанных с метрологическим обеспечением СИ, способных определять концентрацию таких элементов как Са, Mg, К, Na и др. в сыворотке крови. При рутинных измерениях электролитов (соли, кислоты, основания, которые в водном растворе в большей или меньшей степени распадаются на свободные подвижные ионы) в основном применяются два метода: фотометрический и потенциометрический.

В связи с этим, автором диссертации совместно с коллективом ГЦИ СИ ФГУП ВНИИОФИ была разработана мера оптической плотности КМОП. Мера состоит из смеси нигрозина водорастворимого 7 разных концентраций. Рассчитанные значения линейности в диапазоне от 0,1 до 0,5 Б составили не более 4,32%, в диапазоне от 0,5 до 3,5 Б – не более 2,28%, среднеквадратическое отклонение (СКО) на всем диапазоне оптической плотности не превысило 0,39%, что полностью удовлетворяло требованиям технической документации фирмы.

Одно из не менее важных проблем метрологического обеспечения в лабораторной медицине является определение метрологических характеристик анализаторов биопроб, принцип действия которых основан на так называемой «сухой» химии.

Технология «сухой» химии в лабораторной практике используется много лет. Для качественной и полуколичественной оценки некоторых субстанций в моче или крови использовались полоски с нанесенными реагентами.

Анализаторы на основе «сухой» химии получают все большее распространение в лабораторной медицине и ветеринарии с внедрением слайдовой технологии.

Принцип слайдовой технологии основан на измерении и оценке отраженного (а не проходящего, как в жидкостных анализаторах) светового потока. А далее оптическая плотность также пересчитывается в значение концентрации на основе калибровочной кривой, имеющейся в памяти анализатора.

Проверка метрологических характеристик таких анализаторов в настоящее время затруднена в связи с отсутствием стандартных образцов для определения всего спектра аналитов, определяемых анализаторами.

Поскольку по своим физическим основам приборы лабораторной медицины, используемые при контроле различных параметров биожидкостей, основой которых может быть и концентрация, и время прохождения реакции, хемилюминесценция, флуоресценция, цветовые характеристики и др., довольно различны, это, соответственно, приводит к большому количеству нерешенных метрологических проблем.

Особое место в лабораторной медицине занимают аттестованные стандартные образцы, калибраторы, контрольные материалы, а также биопробы.

Передача единиц величин стандартным образцам и средствам измерений в клиничко-диагностических лабораториях является одной из основных по обеспечению единства измерений в области лабораторной медицины.

Классическое представление передачи единицы величины – это наличие цепочки: национальный эталон - рабочий эталон в виде высокоточных приборов или установок, или стандартных образцов – рабочее средство измерений – методика измерений – результат измерений.

Поскольку в области лабораторной медицины, во многих случаях, представляется невозможным осуществление такой классической цепочки в процессе проведения различных исследований, было определено, что возможно передавать единицу величины с помощью референтной методики измерений, которая включает в себя как инструментальные средства измерений, так и стандартные образцы, которые в некоторых случаях имеют матрицу исходных биожидкостей (цельная кровь, сыворотка, плазма и др.).

Исходя из выше сказанного, можно определить пути получения достоверных результатов измерений параметров биопроб.

К ним относятся:

- использование аттестованных стандартных образцов (референсных материалов);

- использование эталонных средств и мер;

- использование референтных методик измерений.

Самым удобным методом является, конечно, использование стандартных образцов, которые учитывают матрицу пробы и при определенных условиях обеспечивать высокую точность проведения измерений.

Аттестация (испытания) стандартных образцов можно провести тремя возможными методами (ГОСТ 8.315):

1. Расчетный метод – довольно сложный при расчете, так как молекулы биопроб, почти все, находятся в состоянии движения и имеют довольно низкую концентрацию.

2. Метод аттестации (испытаний) на государственном первичном эталоне.

3. Межлабораторные сличения – метод неудобен тем, что необходимо найти не менее 10 лабораторий с условием, что лаборатории должны иметь аналогичное оборудование, методики измерений и персонал. Задача довольно не простая, т.к. во многих лабораториях этого достичь по разным причинам невозможно.

В результате проведенных исследований метрологических характеристик различных средств измерений для лабораторной медицины автором было установлено, что:

- более 50% процентов испытанных средств измерений на сегодняшний день возможно проверить только при помощи использования аттестованных смесей с определенной рецептурой приготовления и определения

концентраций исследуемого компонента. Учитывая, что при приготовлении таких смесей используется довольно большое количество различных средств измерений (колбы, весы, дозаторы и т.п.) погрешности таких смесей не всегда могут удовлетворять уровню заявленных метрологических характеристик приборов;

- существующие национальные эталоны не полностью удовлетворяют потребностям в диапазонах воспроизводимых величин, которые необходимы для приборов лабораторной медицины(например, Государственный первичный эталон ГЭТ 156-91, воспроизводит единицу величины оптической плотности до 2Б, хотя в настоящее время необходимо измерение оптической плотности биопроб в диапазоне 3-6 Б);

- отсутствуют в России в полном объеме стандартные образцы состава биопроб для определения метрологических характеристик приборов лабораторной медицины (коагулометры, приборы для измерения гликозилированного гемоглобина, ПЦР-анализаторы и т.п.). а также аттестации методик измерений состава биопроб.

В связи с изложенным автором было определено, что для построения системы метрологического обеспечения единства оптико-физических измерений в области лабораторной медицины необходимо создание национального эталона.

В настоящее время во ФГУП ВНИИОФИ при личном участии автора (в разработке схемы эталона, выбора и обоснования метрологических характеристик) создан и утвержден государственный первичный эталон массовой концентрации компонентов в твердых и жидких средах, опирающихся на основные международные референсные методы (ГЭТ 196-2011).

Автором была проведена работа по аттестации и внедрению методик для определения концентрации электролитов (таких как Ca, K, Mg и Na) в сыворотке крови методами ICP-спектрометрии, пламенной атомной абсорбционной спектрометрии, пламенной атомной эмиссионной спектрометрии и потенциометрии, а также при его участии произведена установка и запуск газового хромато-масс-спектрометра, с помощью которого предполагается постановка методик для определения концентрации некоторых метаболитов и субстратов.

Проведенный автором анализ методов и средств оптико-физических измерений позволил установить, что требуемую точность измерений в лабораторной медицине можно обеспечить несколькими методами in-vitro на основе физических и физико-химических эквивалентов состава биопроб.

В главе приведены результаты математического моделирования и расчеты для обоснования способов минимизации неопределенности при подготовке проб и градуировочных растворов.

В третьей главе описаны состав, конструкция и метрологические характеристики средств измерений, входящих в состав государственного

первичного эталона массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации на основе методов спектральных измерений – ГЭТ 196-2011.

Автором были предложены основные первичные методы для определения состава биопроб, которые представлены Международным бюро мер и весов, а также была разработана структурная схема эталона.

В состав эталона входят три основных эталонных комплекса:

- спектральный;
- люминесцентный;
- газовый хромато-масс-спектрометрический.

Структурная схема эталона представлена на рис.1.

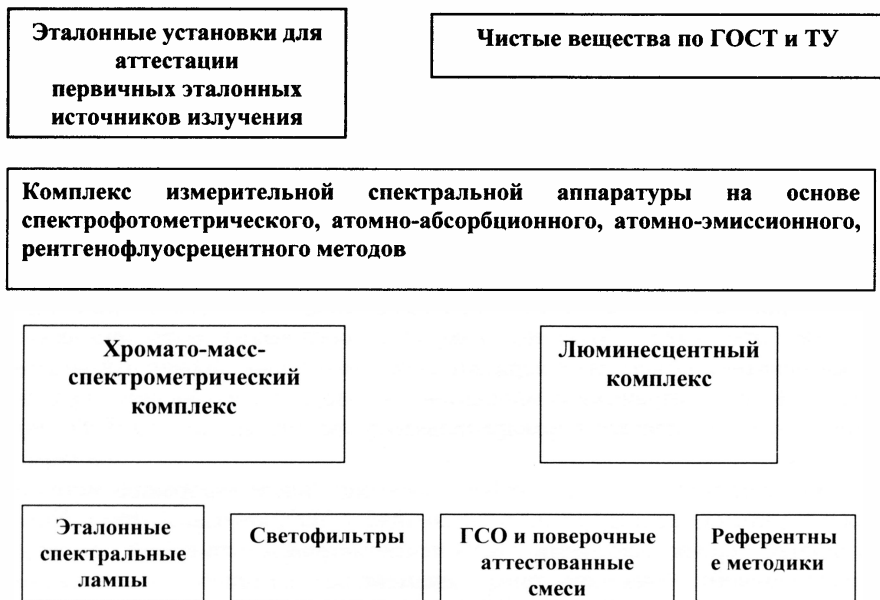


Рис.1. Структурная схема ГПЭ

В состав эталона входит ряд элементов, разработанных при участии или под руководством автора:

- комплект светофильтров КНС 10.2 (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- комплект светофильтров КНС 10.5 (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- меры КСП 01 (ГМП «МАРТ», Россия)
- комплект мер КМОП – Н (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- эталонные лампы с полым катодом на различные элементы (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- ГСО веществ и материалов

- Референтные методики измерений
- Методики измерений.

В связи с предстоящими новыми определениями единиц физических величин с учетом физических констант при создании эталона также использовались фундаментальные физические константы:

- Атомная единица массы, а.е.м $1,66056 \cdot 10^{-27}$ кг
- Постоянная Планка h $6,626176 \cdot 10^{-34}$ Дж·с
- Заряд электрона e $1,602 \cdot 10^{-19}$ Кл
- Постоянная Авогадро N_A $6,02204 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹
- Скорость света в вакууме c $2,99792 \cdot 10^8$ м/с
- Энергия фотона $\Delta E = h \cdot \nu$ эВ (Дж)
- Потенциал ионизации E_I эВ

Все эталонные комплексы, входящие в состав государственного первичного эталона построены на известных физических законах, основанных на применении фундаментальных физических констант.

Обобщенные метрологические характеристики ГЭТ 196-2011 приведены в таблице 4.

Таблица 4. Обобщенные метрологические характеристики ГЭТ 196-2011.

Наименование физической величины, диапазон измерений	Стандартная неопределенность			Расширенная неопределенность при $k=2$
	По типу А	По типу В	Суммарная	
Массовая доля компонентов, % 10^{-8} - 99,99	0,04 - 0,7	0,05 - 0,6	0,06 - 1	0,12 - 2,0
Молярная доля компонентов, % 10^{-6} - 99,99	0,04 - 0,7	0,05 - 0,6	0,06 - 1	0,12 - 2,0
Массовая концентрация компонентов, г/дм ³ 10^{-8} - 99,99	0,02 - 0,5	0,03-0,7	0,04 - 0,9	0,08 - 1,8
Молярная концентрация компонентов, моль/дм ³ 10^{-8} - 2	0,02 - 0,5	0,03-0,7	0,04 - 0,9	0,08 - 1,8

Созданный Государственный первичный эталон массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации на основе методов спектральных

измерений обеспечивает реально достигаемые показатели неопределенности воспроизведения и передачи единиц концентрации в диапазоне $1 \cdot 10^{-8}$ - 100 %; с суммарной неопределенностью $u_c = (0,005 - 1) \%$.

Из этого следует, что основными, эталонными комплексами воспроизведения единиц должны быть комплексы на основе первичных методов и средств, обеспечивающих методами масс-спектрометрии, ИСП-спектрометрии и АА-спектрометрии, которым могут быть приписаны характеристики неопределенности по водным растворам чистых веществ: чистое вещество + чистая вода = растворы различной концентрации, по которым будут могут быть определены первичные показатели точности на основе ряда чистых веществ с *минимально возможной* неопределенностью.

Наличие национального эталона, обеспечивающего построение иерархии прослеживаемость измерений состава и свойств биопроб опико-физическими методами, позволит улучшить качество проводимых лабораторных медицинских исследований, а, следовательно, поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение.

В четвертой главе анализируются требования к разработке мер, стандартных образцов и референтных методик измерений.

Как уже говорилось выше разработка эталонных средств измерений, мер, стандартных образцов и референтных методик измерений является одной из основ для обеспечения единства опико-физических измерений в области лабораторной медицины.

Автором при его участии и его руководством были созданы комплекты мер:

- комплект светофильтров КНС 10.2 (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- комплект светофильтров КНС 10.5 (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- комплект мер КМОП – Н (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)
- комплект мер флуоресценции КМФ (ФГУП «ВНИИОФИ», Россия)

Метрологические характеристики комплектов мер КНС 10.2, КМОП– Н, КФМ приведены в таблицах 5-7.

Внешний вид указанных мер представлен на рисунках 2-4.

Таблица 5. Метрологические характеристики комплекта мер КНС 10.2

№№ пп	Наименование характеристики	Значение характеристики
1.	Спектральный диапазон, нм	260-900
2.	Диапазон спектральных коэффициентов пропускания (СКНП), %	2-92
3.	Погрешность измерения длин волн, нм	± 5
4.	Погрешность измерения СКНП, %	$\pm 0,2$

Таблица 6. Метрологические характеристики комплекта мер КМОП-Н

№№ пп	Наименование характеристики	Значение характеристики
1.	Спектральный диапазон, нм	340 – 800
2.	Диапазон оптической плотности мер, Б	0,01 – 4,0
3.	Погрешность измерения оптической плотности, Б	$\pm 0,007$

Таблица 7. Метрологические характеристики комплекта мер флуоресценции КМФ

№№ пп	Наименование характеристики	Значение характеристики
1.	Спектральный диапазон эмиссии, нм	470-669
2.	Спектральный диапазон возбуждения, нм	300-500
3.	Диапазон интенсивности флуоресценции, отн.ед.флуор.	0,0005-1,2
4.	Погрешность измерения интенсивности флуоресценции, %	± 2



Рис. 2. Внешний вид комплекта мер КНС 10.2

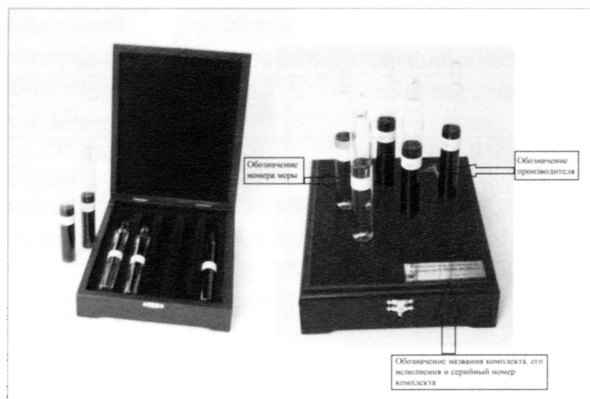


Рис.3. Внешний вид Комплекта мер КМОП-Н

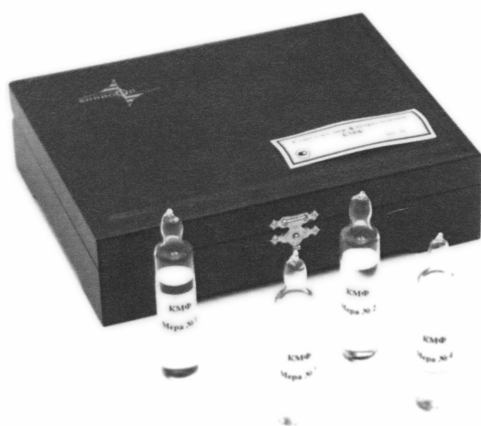


Рис.4. Внешний вид комплекта мер флуоресценции КМФ

Особое внимание автором уделено разработке и аттестации референтных методик измерений параметров биопроб как одного из главных направлений в обеспечении единства оптико-физических измерений в области лабораторной медицины. В настоящее время под руководством и при участии автора ФГУП «ВНИИОФИ» провел работу по разработке и аттестации 6 референтных методик измерений солей тяжелых

металлов в сыворотке и плазме крови методом пламенной атомной абсорбции:

- Референтная методика измерений молярной концентрации лития в сыворотке крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной атомизацией (ФР.1.39.2010.09096);

- Референтная методика измерения молярной концентрации кальция в плазме крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной атомизацией (ФР.1.39.2010.09097);

- Референтная методика измерения магния в сыворотке крови (ФР.1.39.2010.09098);

- Референтная методика измерения молярной концентрации магния в плазме крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной атомизацией (ФР.1.39.2010.09099).

Аналогичные методики утверждены МБМВ и это позволяет в дальнейшем клиничко-диагностическим лабораториям войти в состав международно-признанных лабораторий по применению референтных методик измерений.

Автором диссертации была проведена работа совместно с ФГУП «ВНИИМ Д.И.Менделеева» (г.Санкт-Петербург) в рамках ТК 1.8 КООМЕТ «Физхимия» по разработке программы создания отечественных стандартных образцов в области лабораторной медицины.

За последние 2-3 года ФГУП «ВНИИМ Д.И.Менделеева» - национальным метрологическим институтом были разработаны и зарегистрированы в государственном реестре стандартных образцов:

- стандартные образцы молярной доли холестерина в крови - ГР 9913-2011;

- стандартные образцы форменных элементов крови – гематологический контроль (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин) - ГР 9624-2010;

- стандартные образцы ДНК СОИ – ГР 9866-2011.

Приведены описания стандартных образцов состава биопроб, разработанных ВНИИ метрологии им. Д.И. Менделеева (г. Санкт-Петербург), а также определены задачи развития создания новых стандартных образцов и участие в международных сличениях.

В пятой главе автором рассмотрена система воспроизведения и передачи единиц величин, обеспечивающих единство оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Схема воспроизведения и передачи единиц физических величин для обеспечения единства измерений для целей клинической лабораторной диагностики приведена на рис.5.

При создании эталона были проанализированы специфические источники неопределенности, которые возникают при подготовке проб и

выполнении измерений, что обеспечивает достоверность результатов измерений.



Рис.5. Схема воспроизведения и передачи единиц физических величин для обеспечения единства измерений для целей клинической лабораторной диагностики

Эталон состоит из трех комплексов:

Спектральный комплекс

Хромато-масс-спектрометрический комплекс

Люминесцентный комплекс

Основные метрологические характеристики эталона:

Массовая (молярная) доля компонентов $(1 \cdot 10^{-8} - 100,0) \%$

Стандартная неопределенность $(0,005-1)\%$

Массовая (молярная) концентрация компонента $(1 \cdot 10^{-8} - 100) \text{ г/дм}^3$

Стандартная неопределенность $(0,015-2)\%$

Государственный первичный эталон реализует спектральные методы и метод хромато-масс-спектрометрии, основанные на законах Максвелла, Стефана-Больцмана, Бугера-Ламберта-Бера, Паркера, формулы Ломакина-Шайбе, которые устанавливает связь между массой вещества и интенсивностью свечения его на определенной длине волны, присущей характеристическому спектру химического элемента.

Особенности спектральных измерений определяются особенностями методов, которые основаны на принципах перевода измеряемых объектов (веществ, материалов, проб, образцов) в атомизированную и (или) ионизированную форму с последующим разделением и регистрацией образующихся при этом многомерных потоков частиц, излучений и структурных элементов веществ (составных частей в пробе), преобразуемых в виде спектров.

Однородность измеряемых величин спектральных измерений определяется размерностями производных единиц величин, отражающими их связь с физическими величинами, принятыми в системе СИ за основные : длина (L), масса (M), время (T), температура (Θ), количество вещества (N).

Неопределенность воспроизведения единицы массовой концентрации первичным эталоном на основе метода атомно-эмиссионной спектрометрии содержания компонентов в жидких веществах и материалах.

Концентрация *i*-ого компонента в многокомпонентном веществе или материале в растворе в общем случае определяется по формуле:

$$C_{\text{эп}i} = \frac{1000 \times (m_i \times p_i + C_{\text{vi}} \times V_{\text{кол}})}{V_{\text{кол}}}, \text{ где} \quad (1)$$

m_i – масса навески *i* – ого компонента;

p_i – степень чистоты *i* – ого компонента.

$C_{\text{эп}i}$ – массовая концентрация *i* – ого компонента в градуировочном растворе, мг/дм³

1000 – коэффициент пересчета в дм³,

$V_{\text{кол}}$ – объем раствора в мерной колбе, см³

C_{vi} – концентрация примесей *i*-ого компонента в разбавляющей воде, мг/см³

Таким образом, на концентрацию вещества в градуировочном растворе при его приготовлении влияют:

1. Неопределенность объема раствора в мерной колбе;
2. Неопределенность степени чистоты вещества;
3. Неопределенность массы навески вещества;
4. Неопределенность концентрации примесей в разбавляющей воде.

Процентный вклад каждого из влияющих факторов в итоговую неопределенность вычисляется по формуле:

$$U_b(n_i) = \frac{\partial C}{\partial n_i} \times U(n_i) \quad (2)$$

$$U(\Delta n_i) = \frac{U_b^2(n_i)}{U_b^2(C)} \times 100\% \quad (3)$$

где $U_b(n_i)$ – изменение концентрации, вызванное изменением компонента n_i

$U(n_i)$ – неопределенность компонента n_i ,

$U(\Delta n_i)$ – процентный вклад неопределенности компонента n_i в итоговую неопределенность концентрации раствора $U_b(C)$

Стандартная неопределенность концентрации i -ого компонента в градуировочном растворе определяется по формулам:

$$U_b(C_i) = \sqrt{\left(\left(\frac{\partial C_i}{\partial V}\right) \times U(V_{\text{кол}})\right)^2 + 2\left(\left(\frac{\partial C_i}{\partial m_i}\right) \times U(m_i)\right)^2 + \left(\left(\frac{\partial C_i}{\partial p_i}\right) \times U(p_i)\right)^2 + \left(\left(\frac{\partial C_i}{\partial C_{v_i}}\right) \times U(C_{v_i})\right)^2} \quad (4)$$

или

$$U_b(C_i) = \sqrt{(U_b(V_{\text{кол}}))^2 + 2(U_b(m_i))^2 + (U_b(p_i))^2 + (U_b(C_{v_i}))^2} \quad (5)$$

где $U_b(V_{\text{кол}})$ – неопределенность концентрации, вызванная неопределенностью объема раствора в мерной колбе

$U_b(m_i)$ – неопределенность концентрации, вызванная неопределенностью массы навески i -ого компонента в растворе

$U_b(p_i)$ – неопределенность концентрации, вызванная неопределенностью степени чистоты i -ого компонента

$U_b(C_{v_i})$ – неопределенность концентрации, вызванная неопределенностью содержания i -ого компонента в растворителе.

Стандартная неопределенность измерения массы должна быть учтена дважды, так как происходит взвешивание тары и тары с навеской.

Неопределенность концентрации i -ого компонента в пробе рассчитывается по формуле

$$U_b(C_i) = \sqrt{2 * U_b^2(m_i) + 2 * U_b^2(M_i) + U_b^2(p_i) + U_b^2(\eta) + U_b^2(\mu) + U_b^2(\nu)} \quad (6)$$

Содержание компонента рассчитывают и представляют для твердых веществ в единицах массовой (молярной) доли компонента, %, для жидких

веществ – в единицах массовой (молярной) концентрации компонента, г/дм³ (моль/дм³).

$P\lambda = BN_0 \exp(-E_{\min}/kT)$ - атомная эмиссия

$A\lambda = aI C$ (атомная абсорбция),

$I\lambda = I_0 a + b \cdot I_0 C$ (формула Ломакина-Шайбе)

$I_f = 2,303 \Phi_f I_0 x \varepsilon(\lambda)$ (Закон Паркера) - люминесценция

$C = D/\varepsilon \cdot l$ (закон Бугера-Ламберта-Бера) – фотометрия и спектрофотометрия,

где: $A\lambda$ – массовая (молярная) доля определяемого компонента, %;

C – массовая (молярная) концентрация определяемого компонента, г/дм³ (моль/дм³);

l – длина оптического пути

$P\lambda$ – мощность излучения на длине волны, Вт

N_0 – количество возбужденных атомов

$E_{\min}$ – энергия излучения

k – постоянная Стефана-Больцмана

Необходимость создания государственного первичного эталона (ГПЭ) единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонента в жидких и твердых веществах и материалах на основе спектральных методов, обусловлена следующим:

- востребованностью первичного эталона и первичных стандартных образцов состава биопроб (для градуировки, поверки и калибровки средств измерений, контроля метрологических характеристик при проведении их испытаний; метрологической аттестации методик измерений (МИ) и контроля их характеристик погрешности в процессе применения МИ);

- задачей обеспечения прослеживаемости и высокой точности измерений содержания компонентов в биопробах.

ВЫВОДЫ

Основным результатом выполненной работы является решение крупной научно-технической проблемы, имеющей важное социальное и экономическое значение – создание основ построения современной системы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине величин, характеризующих содержание жизненно важных компонентов в организме человека.

Совокупность решенных автором в диссертации задач охватывает функционирование основных направлений системы метрологического обеспечения оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Автором в процессе выполнения работы были систематизированы оптико-физические методы ин-витро диагностики для определения компонентов крови. Работа проводилась на основе исследований

метрологических характеристик более 100 типов приборов лабораторной медицины.

Концепция и принципы построения метрологического обеспечения оптико-физических измерений в области лабораторной медицины включает разработку новых методик измерений для клинико-диагностических анализов крови, создание эталонных установок, начиная с аппаратуры для эталонных комплексов Государственного первичного эталона (ГПЭ) единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации в жидких и твердых веществах и материалах, и кончая рабочими средствами оптико-физических измерений для гематологических исследований, в том числе, для обеспечения различных видов высокотехнологичной медицинской помощи.

Результаты исследований ГПЭ, проведенные автором, показали, что уровень точности воспроизведения и передачи размеров единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации в жидких и твердых веществах и материалах обеспечивает в полном объеме потребности лабораторной медицины и соответствует международным требованиям JCTLM в области лабораторной медицины.

Совокупность решаемых в концепции и диссертации задач охватывает все ступени системы метрологического обеспечения от нового, впервые созданного, Государственного первичного эталона ГЭТ 196 – 2011 до различных вторичных и рабочих эталонов, мер сравнения и рабочих средств измерений и обобщенной поверочной схемы ГОСТ Р 8.735. 0 – 2011.

Большое внимание автором уделено созданию Государственных стандартных образцов веществ и материалов, мер, методик измерений и испытаний в целях утверждения типа средств измерений, а также методам и средствам поверки рабочих средств оптико-физических измерений. Эти разработки используются медицинскими предприятиями и учреждениями, а также в других отраслях науки и техники, в том числе в производстве медицинской техники.

Все это подтверждает актуальность, востребованность и практическую ценность и важность работ, составивших основу концепции и диссертации.

Таким образом, выполненный комплекс исследований включает разработки по всем основным составляющим системы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине:

- научных и организационных основ, технических средств, правил и норм, необходимых для достижения единства и точности измерений.

Наиболее значимыми результатами являются:

- совершенствование медицинских изделий, отнесенных в установленном порядке к средствам измерений для лабораторной медицины;

- активное внедрение в медицинскую практику новых лабораторных технологий, референтных методик и автоматизированных измерительно-информационных систем, базирующихся на достижениях фундаментальных исследований в таких областях как биология, физика, химия, математика,

метрология оптико-физических быстропротекающих процессов, в том числе на основе явлений флуоресценции и люминесценции.

Рассмотрение основных видов и форм метрологического обеспечения медицинских изделий в целом имеют важное значение для повышения качества медико-технических технологий GMP, GLP, проведения оценки медицинских технологий с учетом Директивы 98/79/ЕЕС по медицинским средствам для лабораторной диагностики *in-vitro*, а также для терапии, хирургии и контроля лекарственных средств.

В свете реализации Федеральных Законов РФ «О техническом регулировании» и «Об обеспечении единства измерений» в результате выполненной работы становится возможным расширение взаимодействия чисто метрологических процедур (испытания для целей утверждения типа, поверка, калибровка, нормативное обеспечение данных работ и др.) с работами, проводимыми по метрологическому обеспечению клиничко-диагностических лабораторных технологий.

Суммируя выше рассмотренные аспекты, структура диссертации связана с решением проблемы метрологического обеспечения лабораторной медицины к на основе законодательных принципов правового регулирования и обеспечения единства измерений в Российской Федерации.

Это подтверждает актуальность, востребованность и практическую важность работ, составивших основу диссертации.

Таким образом, выполненный автором комплекс исследований включает разработки по всем основным составляющим системы обеспечения единства оптико-физических измерений в лабораторной медицине.

Основное содержание диссертации отражено в публикациях

1. Воздействие на организм человека опасных и вредных факторов окружающей среды. Метрологические аспекты / Н.П., Муравская [и др.] // Экометрия энциклопедия. – М. - Изд.стандартов, в двух томах - 2004 – С. 621.
2. Муравская Н.П. Метрологическое обеспечение здравоохранения и производства медицинской техники // Приборы - 2003 - № 11 – С.45-47.
3. Роль ВНИИОФИ в повышении качества метрологического обеспечения в области здравоохранения и производства медицинской техники / Н.П., Муравская [и др.] // Измерительная техника -2005- № 11- С.58-60.
4. Муравская Н.П., Кайдалов С.А. Основа компетентности аналитических лабораторий // Компетентность – 2006, № 4 – С.40-46.
5. Муравская Н.П.. Нормативные и правовые основы обеспечения единства измерений в области здравоохранения и производства медицинской техники // Законодательная и прикладная метрология – 2007 - № 2 – С.6-8.

6. Муравская Н.П. Метрологическое обеспечение в области производства медицинской техники // Компетентность – 2007 - № 4-5 –С.66-69.

7. Муравская Н. П. Проблемы метрологического обеспечения средств измерений в клинической лабораторной медицине // Клиническая лабораторная диагностика – 2007- №9 - С.31-32.

8. Муравская Н. П. Проблемы создания эталонной базы в области лабораторной медицинской аналитики // Клиническая лабораторная диагностика – 2008- №9 - С.47.

9. Муравская Н. П., Маленков И.В. Вопросы метрологического обеспечения средств измерений характеристик люминесценции // Метрология – 2008 -№9- С.30-39.

10. Муравская Н.П., Писаренко Е.М., Маленков И.В. Оценка неопределенности приготовления градуировочных и поверочных растворов ионов металлов и аденозин-5'-трифосфата // Измерительная техника – 2008- №11 – С.69-72.

11. Муравская Н.П. Современное состояние метрологического обеспечения в области параметров люминесценции // Законодательная и прикладная метрология - 2009 – Т.98 - № 1 – С.47-51.

12. Муравская Н.П., Кайдалов С.А., Иванов А.В. Лахов В.М., Оптико-физические измерения в химической физике, физической химии и нанохимии // Измерительная техника – № 7, 2010, с.70.

13. Оптико-физические измерения в химической физике, физической химии и нанохимии / Н.П., Муравская [и др.] // Измерительная техника - 2010- № 7- С.70-72.

14. Муравская Н.П., Грязских Н.Ю. Метрологическое обеспечение анализаторов биохимических автоматических // Измерительная техника – 2013 - № 11- С.

15. Muravskaya N.P., Malenkov I.V. Problems of the metrological backup of instruments for measuring luminescence characteristics // Measurements Techniques -2008- Т.51- №9 – Р.1012-1017.

16. Muravskaya N.P., Pisarenko E.M., Malenkov I.V. Estimating uncertainties in preparing calibration and test solutions of metal ions and adenosine-5'- triphosphate // Measurements Techniques -2008- Т.51- № 11 – Р.1246-1251.

17. Muravskaya N.P., Kaidalov S.A., Ivanov A.V, Lakhov V.M. Optophysical measurements in chemical physics, physical chemistry, and nanochemistry Measurements Techniques -2010- Т.53- № 7 – Р.828-832.

18. Муравская Н.П. Стратегия развития метрологического обеспечения в области здравоохранения // Партнеры и конкуренты. – 2001 - № 10 – С.31-34.

19. Муравская Н.П. Обеспечение прослеживаемости результатов измерений в клинической лабораторной медицине // Мир измерений - 2007 - № 8- С.49.

20. Муравская Н.П. Состояние и перспективы развития метрологического обеспечения в области здравоохранения и производства медицинской техники // Мир измерений – 2005 - № 6 – С.4.

21. Муравская Н.П., Кайдалов С.А. Метрологическое обеспечение медицинских приборов и аппаратов // Учебное пособие. Изд.МГТУ им.Н.Э.Баумана- 2009- С.18.

22. Муравская Н.П., Кайдалов С.А., Кузнецов А.В. Погрешности средств измерений медицинского назначения // Учебное пособие. Изд.МГТУ им.Н.Э.Баумана – 2009- С.22.

23. Муравская Н.П. Внедрение стандартов ИСО в области лабораторной медицины // Клинико-лабораторный консилиум – 2009 - № 4 – С.23-25.

24. О концепции развития метрологического обеспечения в области здравоохранения и производства медицинской техники / Н.П. Муравская [и др.] // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 1-го Всероссийского научно-технического семинара. - М. – 2000- С.3-7.

25. Особенности метрологического обеспечения анализаторов биологических проб / Н.П. Муравская [и др.] // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 1-го Всероссийского научно-технического семинара. - М. – 2000- С.54.

26. Муравская Н.П. Стратегия развития метрологического обеспечения в области здравоохранения // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 2-го Всероссийского научно-технического семинара. - М. – 2001- С.3-6.

27. Проблемы обеспечения настройки, калибровки и поверки закрытых клинико-диагностических измерительных комплексов / Н.П., Муравская [и др.] // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 2-го Всероссийского научно-технического семинара. - М. – 2001- С.26-27.

28. Классификация измерительных планшетных систем. Вопросы метрологического обеспечения планшетных фотометров / Н.П. Муравская [и др.] // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 3-го Всероссийского научно-технического семинара. - Сочи – 2002- С.40-42.

29. Обеспечение единства и качества оптико-физических измерений в технике иммунологических исследований / Н.П. Муравская [и др.] // Проблемы метрологического обеспечения здравоохранения и производства медицинской техники: Тезисы докладов 4-го Всероссийского научно-технического семинара. - Сочи. – 2003- С.37-38.

30. Вопросы обеспечения единства атомных спектральных измерений / Н.П. Муравская [и др.] // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 17-й Всероссийской научно-технической конференции. – М.- 2008 - С. 179-181.

31. Муравская Н.П., Лахов В.М. Проблемы обеспечения единства измерений в лабораторной медицине // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 17-й Всероссийской научно-технической конференции. – М.- 2008 – С.204-206.

32. Муравская Н.П., Грязских Н. Ю. Современное состояние метрологического обеспечения средств измерений медицинского назначения в области лабораторной медицины // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 18-й Всероссийской научно-технической конференции - М. - 2009 – С.227-228.

33. Муравская Н.П., В.М.Лахов. Проблемы создания эталонной базы в области лабораторной медицины // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 18-й Всероссийской научно-технической конференции - М. - 2009 – С.225-226.

34. Муравская Н.П., Грязских Н.Ю. Современное состояние метрологического обеспечения средств измерений медицинского назначения в области лабораторной медицины // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 18-й Всероссийской научно-технической конференции - М. - 2009 – С.227-228.

35. Муравская Н.П. О внедрении стандартов ИСО в области лабораторной медицины // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 18-й Всероссийской научно-технической конференции - М. - 2009 – С.231-236.

36. Муравская Н.П. О метрологических исследованиях в области лабораторной медицины, проводимыми национальными метрологическими в рамках JCTLM // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 19-й Всероссийской научно-технической конференции – М.- 2013 – С.186-187.

37. Муравская Н.П. Применение референтных методик измерений при передаче единиц величин стандартным образцам и средствам измерений в клинико-диагностических лабораториях // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 19-й Всероссийской научно-технической конференции – М.- 2013 – С.188-189.

38. Муравская Н.П., Грязских Н.Ю. Метрологическое обеспечение анализаторов, работающих на «сухой» химии, в лабораторной диагностике // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 19-й Всероссийской научно-технической конференции – М.- 2013 – С.190-191

39. Муравская Н.П., Грязских Н.Ю. Применение мер оптической плотности КМОП-Н в целях метрологического обеспечения приборов в лабораторной медицине // Фотометрия и ее метрологическое обеспечение: Тезисы докладов 19-й Всероссийской научно-технической конференции – М.- 2013 – С.192-193.