МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 17511— 2011

Изделия медицинские для диагностики *in vitro*

ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ

Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам

(ISO 17511:2003, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

Предисловие

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

Сведения о стандарте

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

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

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

За принятие проголосовали:

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

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1276-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 17511—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

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

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 17511—2006

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

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

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

© Стандартинформ, 2013

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

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 2
4 Цепочка метрологической прослеживаемости и иерархия калибровки . . . 6
4.1 Принципы . . . 6
4.2 Структура и номенклатура . . . 8
4.3 Требования к установлению метрологической прослеживаемости . . . 11
4.4 Предназначение стандартных образцов . . . 12
5 Протоколы переноса калибровки . . . 13
5.1 Доступность и структура . . . 13
5.2 Иерархия калибровки при наличии первичной референтной методики выполнения измерений и первичного калибратора (калибраторов), обеспечивающих метрологическую прослеживаемость до единиц СИ . . . 13
5.3 Иерархия калибровки при наличии международно признанной референтной методики выполнения измерений (не являющейся первичной) и международно признанного калибратора (калибраторов) без метрологической прослеживаемости до единиц СИ . . . 14
5.4 Иерархия калибровки в случае наличия международно признанной референтной методики выполнения измерений (не являющейся первичной), калибратора, не являющегося международно признанным, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ . . . 16
5.5 Иерархия калибровки при наличии международно признанного калибратора (не являющегося первичным), референтной методики выполнения измерений, не являющейся международно признанной, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ . . . 17
5.6 Иерархия калибровки при наличии выбранной производителем методики выполнения измерений, не являющейся международно признанной референтной методикой выполнения измерений, калибратора, не являющегося международно признанным, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ . . . 18
5.7 Контрольные материалы правильности . . . 18
6 Выражение неопределенности измерения . . . 19
7 Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки . . . 19
8 Информация о метрологической прослеживаемости, приводимая в инструкции по применению медицинского изделия для диагностики *in vitro* . . . 21
Библиография . . . 22
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам (документам) . . . 24

Введение

Для измерений величин в лабораторной медицине существенно, чтобы величина была адекватно определена и результаты, сообщенные врачам или другому медицинскому персоналу и пациентам, были точны (правильны и прецизионны), что позволит обеспечить правильную медицинскую интерпретацию и сопоставимость во времени и пространстве.

Для достижения правильной медицинской интерпретации необходимо учесть не только метрологические (аналитические) аспекты цепочки прослеживаемости. Поскольку результаты измерений используются врачом в интересах пациентов, врач должен учитывать информацию относительно многих аспектов, таких как пре- и постаналитическая фазы, диагностическая чувствительность и специфичность и соответствующий референтный интервал (интервалы). Настоящий стандарт рассматривает только аналитические аспекты измерений в лабораторной медицине.

Измерение величин в биологических пробах требует использования систем референтных измерений, включая:

- определение аналита в биологической пробе по отношению к предполагаемому клиническому использованию результатов;
- референтную методику выполнения измерения выбранной величины в человеческих пробах;
- подходящие стандартные образцы для выбранной величины, т. е. первичные эталоны и основанные на матрице вторичные калибраторы, которые должны быть коммутабельными.

Правильность измерения значения, приписанного определенной величине калибратора или контрольного материала, зависит от метрологической прослеживаемости значения через непрерывную цепь альтернативных методик выполнения измерений и эталонов (стандартных образцов, калибраторов), обычно имеющих существенно меньшие неопределенности измерений (см. рисунок 1). Неопределенность приписанного данному калибратору или контрольному материалу значения зависит от установленной цепочки метрологической прослеживаемости и суммарных неопределенностей их звеньев.

Идеальной конечной точкой цепочки метрологической прослеживаемости является определение соответствующей единицы Международной системы единиц (СИ), однако выбор этапов и уровней, на которых заканчивается метрологическая прослеживаемость для данного значения, зависит от доступности методик выполнения измерений и эталонов высшего уровня. Во многих случаях в настоящее время метрологическая прослеживаемость не может быть проведена до уровня более высокого порядка, чем методика, выбранная производителем, или рабочий калибратор производителя. В таких случаях правильность относится к тому уровню иерархии калибровки, на котором становятся доступными международно признанная референтная методика выполнения измерений и/или стандартный образец (калибратор).

Объектом избранной метрологической прослеживаемости калибровки является перенос степени правильности стандартного образца и/или референтной методики выполнений измерений до методики низшего метрологического уровня, т. е. рутинной методики.

Метрологическая прослеживаемость калибровки требует, чтобы методики выполнения референтного и рутинного измерений были применены для измерения одной и той же измеряемой величины с аналитом, обладающим одними и теми же соответствующими характеристиками.

Важно учитывать, что различные методики, предназначенные для измерений одной и той же величины, могут давать различающиеся результаты при исследовании конкретной пробы или стандартного образца. Это возможно, например, когда две или более иммунопроцедуры, предназначенные для измерения концентрации гормона, например тиротропина [тироидстимулирующего гормона (ТСГ)], применены для исследования стандартного образца гормона, поскольку соответствующие реагенты в разной степени распознают различные эпитопы (антигенные доминанты) материала и неодинаково реагируют с ними, что приводит к результатам, характеризующим различные, хотя и связанные величины.

Лабораторная медицина повседневно выдает результаты для 400—700 видов величин. Для большинства из них метрологическая прослеживаемость приписанного значения калибратора продукта прерывается всего через одну метрологически более высокую ступень, представленную референтной методикой выполнения измерений, или через две ступени, состоящие из методики выполнения измерений и (стандартного образца) калибратора. Причина этого заключается в том, что такие величины связаны со смесью разновидностей молекул, обладающих общими клинически значимыми свойствами, но различающихся по структуре и молекулярной массе в различных пропорциях, например гликопротеины.

В зависимости от возможностей метрологической прослеживаемости до единиц СИ и от достижимости различных метрологических уровней методик выполнения измерений и калибраторов можно идентифицировать следующие пять типичных верхних пределов цепочки метрологической прослеживаемости.

a) Величины, для которых результаты измерений метрологически прослеживаемы до единиц СИ.

Доступны первичная референтная методика выполнения измерений и один или несколько аттестованных стандартных образцов, используемых как калибраторы. Эти уровни существуют примерно для 25—30 видов величин, имеющих хорошо определенные компоненты, включая электролиты, метаболиты, стероидные гормоны и некоторые тироидные гормоны. Эти виды величин охватывают большую часть рутинных результатов, предоставляемых медицинскими лабораториями (4.2.2, 5.2, рисунки 1 и 2).

b) Величины, для которых результаты измерений не могут быть метрологически прослежены до единиц СИ.

1) Доступны международно признанная референтная методика выполнения измерений (3.12) (которая не может быть названа первичной референтной методикой выполнения измерений) и один или несколько международно признанных стандартных образцов (калибровочных материалов) (3.11) со значениями, приписанными этой процедурой. Эти условия относятся к величинам с такими компонентами, как гликированный гемоглобин HbA_{1c} (5.3 и рисунок 3).

2) Имеется международно признанная референтная методика выполнения измерений, но отсутствуют международно признанные калибровочные материалы. Эти условия относятся примерно к 30 видам величин с компонентами, подобными факторам гемостаза (5.4 и рисунок 4).

3) Имеется один или несколько международно признанных стандартных образцов (используемых как калибраторы) с протоколом для приписывания значения, однако отсутствует международно признанная референтная методика выполнения измерений. Эти условия применимы в отношении более чем 300 видов величин, например величин, оцениваемых в соответствии с международными стандартами Всемирной организации здравоохранения, таких как белковые гормоны, некоторые антитела, опухолевые маркеры (5.5 и рисунок 5).

4) Отсутствуют и референтная методика выполнения измерений, и стандартные образцы для калибровки. В этом случае производитель может сам установить методику (методики) выполнения измерений и калибратор (калибраторы) для приписывания значения производимому им калибратору. Эти условия можно отнести примерно к 300 видам величин с такими компонентами, как маркеры опухолей и антитела (5.6 и рисунок 6).

Принципы соответственных протоколов переноса размеров величин (иерархии калибровки) представлены согласно положениям ISO 15193 об описании референтной методики выполнения измерений и ISO 15194 об описании стандартных образцов.

Целью метрологии в лабораторной медицине является улучшение метрологической прослеживаемости результатов измерений величин тех видов, условия для которых описаны в перечислениях b2), b3) и b4), до уровней, которые описаны в перечислении b1), путем разработки недостающих референтных методик выполнения измерений и предоставления стандартных образцов, основанных на международном консенсусе.

Специальные проблемы метрологической прослеживаемости значений каталитической концентрации ферментов рассмотрены в ISO 18153.

Выделенные курсивом сноски в тексте настоящего стандарта приведены для пояснения некоторых положений примененного в нем международного стандарта ISO 17511.

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

Изделия медицинские для диагностики *in vitro*

ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ

Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам

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

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

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

Образцы, используемые для внешней оценки качества (круговых опытов) с подтвержденной коммутабельностью, значения которых должны быть приписаны с помощью международно признанных систем референтных измерений или международно признанных общепринятых систем референтных измерений, относятся к области применения настоящего стандарта.

Настоящий стандарт не применяют в отношении:

a) контрольных материалов, которые не имеют приписанного значения и используются только для оценки прецизионности процедуры измерения, ее повторяемости или воспроизводимости (контрольные материалы прецизионности);

b) контрольных материалов, предназначенных для целей внутрилабораторного контроля качества и поставляемых с пределами предполагаемых приемлемых значений, когда каждый интервал получен путем межлабораторного консенсуса в отношении одной заданной методики выполнения измерений, а значения пределов метрологически не прослежены;

c) согласованности между результатами двух методик выполнения измерений одного и того же метрологического уровня, предназначенных для измерения одной и той же величины, поскольку такая «горизонтальная» корреляция не дает метрологической прослеживаемости;

d) калибровки, вытекающей из согласованности между результатами двух методик выполнения измерений на различных метрологических уровнях, но с величинами, имеющими аналиты с различными характеристиками;

e) метрологической прослеживаемости рутинных результатов до изготовленного производителем калибратора и их отношений с каким-либо медицинским пределом принятия решения;

f) свойств, описанных в номинальной (классификационной) шкале, т. е. там, где не устанавливается размер (например, идентификация клеток крови).

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие нормативные документы:

ISO Guide 35:1989 Certification standard obraztsov. Obschie and statistical principles (Сертификация стандартных образцов. Общие и статистические принципы)

Издание официальное

EN 375:2001 Information supplied by the manufacturer with reagents for *in vitro* diagnostics for professional use (Информация, предоставляемая производителем с реагентами для диагностики *in vitro*, для профессионального использования)

International vocabulary of basic and general terms in metrology (MSM), 2nd Edition, ISO, Geneva, 1993 (Международный словарь основных и общих терминов в метрологии (МСМ), 2-е издание, ИСО, Женева, 1993[1])

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **точность измерения** (accuracy of measurement): Степень близости результата измерения к истинному значению измеряемой величины.

[МСМ, статья 3.5]

Примечание 1 — Точность измерения связана как с правильностью измерения, так и с прецизионностью измерения.

Примечание 2 — Точности не может быть придано числовое значение в терминах измеряемой величины, может быть дана лишь описательная характеристика как «достаточной» или «недостаточной» для установленной задачи.

Примечание 3 — Оценкой обратной меры точности может быть «смещение», определяемое как «значение минус принятое истинное (опорное) значение».

Примечание 4 — В международном стандарте ISO 3534-1[1] вместо «истинного значения» использовано понятие «принятое опорное значение», которое может быть теоретическим (истинным), приписанным, согласованным консенсусом, метод-зависимым значением.

Примечание 5 — В настоящем стандарте понятие «точность измерения» связано как с правильностью (trueness) измерения (3.33), так и с прецизионностью (precision) измерения (3.23).

3.2 **аналит** (analyte): Компонент, представленный в наименовании измеряемой величины.

Пример — В наименовании величины «масса белка в 24-часовой моче» «белок» является аналитом. В «количестве вещества глюкозы в плазме» «глюкоза» является аналитом. В обоих случаях весь термин представляет собой измеряемую величину (3.17).

3.3 **аналитическая специфичность** (analytical specificity): Свойство процедуры измерения измерять только измеряемую величину.

3.4 **смещение измерения** (bias of measurement): Разница между ожиданием результата измерения и истинным значением измеряемой величины.

Примечание — Оценкой является «статистическая проба смещения измерения», которая представляет собой «среднее значение минус ее опорное значение».

3.5 **калибровка** (calibration): Совокупность операций, устанавливающих в заданных условиях соотношения между значениями величин, показанных средством измерений или измерительной системой, или значениями, представленными материальной мерой или стандартным образцом, и соответствующими значениями, воспроизводимыми эталонами.

[МСМ, статья 6.11]

3.6 **протокол переноса (калибровки)** [(calibration) transfer protocol]:

Детальное описание приписывания значения величины стандартному образцу с использованием заданной последовательности методик выполнения измерений, калиброванных стандартными образцами высшего уровня для величины того же вида.

---

[1] Этот словарь подготовлен и издан от имени: Международного бюро мер и весов — МБМВ (International Bureau of Weights and Measures — BIMP); Международной электротехнической комиссии — МЭК (International Electrotechnical Commission — IEC); Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины — МФКХЛМ (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine — IFCC); Международной организации по стандартизации — ISO (International Organization for Standardization — ISO); Международного союза чистой и прикладной химии — МСЧПХ (International Union of Pure and Applied Chemistry — IUPAC); Международного союза чистой и прикладной физики — МСЧПФ (International Union of Pure and Applied Physics — IUPAP); Международной организации законодательной метрологии — МОЗМ (International Organization of Legal Metrology — OIML).

3.7 **калибратор** (calibrator) [**калибровочный материал** (calibration material)]: Стандартный образец, числовое значение которого используется как независимая переменная в калибровочной функции.

3.8 **аттестованный стандартный образец** (certified reference material; CRM): Стандартный образец с приложенным к нему сертификатом, одно или несколько значений свойств которого установлены при аттестации по методике, обеспечивающей метрологическую прослеживаемость единицы размера свойства, а каждое аттестованное значение сопровождается значением неопределенности с заданной доверительной вероятностью.

[МСМ, статья 6.14]

3.9 **коммутабельность материала** (commutability of a material): Близость соответствия между математическим отношением результатов измерений, полученных двумя методиками выполнения измерений для установленной величины в данном материале, и математическим отношением результатов измерений, полученных теми же двумя методиками выполнения измерений для величины в рутинных пробах.

Примечание — Это правило относится также к первичным эталонам и вторичным калибраторам с учетом матрицы.

3.10 **влияющая величина** (influence quantity): Величина, которая не является измеряемой, но оказывает влияние на результат измерения.

[МСМ, статья 2.7]

3.11 **международно признанный калибратор** (international conventional calibrator); [**международно признанный калибровочный материал** (international conventional calibration material)]: Калибратор, значение величины которого метрологически не прослежено до единицы СИ, а приписано на основе международного соглашения.

Примечание — Величина определена по отношению к предполагаемому клиническому применению.

3.12 **международно признанная референтная методика выполнения измерений** (international conventional reference measurement procedure): Методика выполнения измерений, дающая значения, которые являются метрологически непрослеживаемыми до единиц СИ, но которые по международному соглашению используются как эталонные значения для определенной величины.

Примечание — Величина определена по отношению к предполагаемому клиническому применению.

3.13 **международный эталон измерения** (international measurement standard) [**международный эталон (**international standard)]: Эталон, признанный международным соглашением для того, чтобы служить на международном уровне основой для значений других эталонов единицы данной величины.

[МСМ, статья 6.2]

3.14 **матрица (материальной системы)** [matrix (of a material system)]: Совокупность компонентов материальной системы за исключением аналита [2].

3.15 **матричный эффект** (matrix effect): Влияние свойств пробы, отличающихся от свойств измеряемой величины, на измерение измеряемой величины в соответствии с заданной процедурой измерения и, следовательно, на значение измеряемой величины.

Примечание 1 — Специфической причиной матричного эффекта является влияющая величина.

Примечание 2 — Матричным эффектом иногда ошибочно называют отсутствие коммутабельности, вызванное денатурацией аналита или добавлением несвойственного компонента («суррогатного аналита») с целью симулировать аналит.

3.16 **величина (измеримая)** [(measurable) quantity)]: Свойство явления, тела или вещества, которое может быть различимо качественно и определено количественно.

[МСМ, статья 1.1]

Примечание 1 — Свойства, которые выражены в номинальной шкале, не являются измеримыми величинами.

Примечание 2 — «Измеримую величину» не следует путать с «аналитом» (3.2).

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

[МСМ, статья 2.6]

Примечание 1 — См. 3.2, пример.

3.18 **методика выполнения измерений** (measurement procedure): Совокупность конкретно описанных операций, используемых при выполнении конкретных измерений в соответствии с данным методом.

[МСМ, статья 2.5]

3.19 **эталон** (measurement standard): Материальная мера, средство измерений, стандартный образец или измерительная система, предназначенная для установления, реализации, хранения и воспроизведения единицы или одного или более значения какой-то величины.

[МСМ, статья 6.1]

Примечание 1 — Данный эталон (измерений) с приписанным значением для одной величины может иногда служить стандартным образцом для методики выполнения измерений, дающей значения для более чем одного типа величин. (Например, стандартный образец для холестерина выполняет ту же роль для эфиров холестерина при их определении в виде холестерина после гидролиза.)

Примечание 2 — Термин «стандарт» используется в двух значениях: «стандарт измерения» и «нормативный документ». Полные термины должны быть использованы, когда возникает сомнение.

3.20 **метод измерения** (method of measurement): Логическая последовательность операций, описанная в общем виде, используемая при выполнении измерений.

[МСМ, статья 2.4]

Примечание 1 — Метод измерения, будучи описан в общем виде, не имеет заданных числовых характеристик выполнения. Данный метод может быть основой одной или нескольких методик выполнения измерений, каждая из которых имеет присущие ей числовые значения характеристик выполнения.

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

[МСМ, статья 6.10]

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

Примечание 2 — Имеются различные типы прослеживаемости. В настоящем стандарте использован термин «метрологическая прослеживаемость».

3.22 **метрология** (metrology): Наука об измерениях.

[МСМ, статья 2.2]

Примечание — Метрология включает в себя все теоретические и практические аспекты, связанные с измерениями, независимо от погрешности и области науки или техники, в которой их проводят.

3.23 **прецизионность измерения** (precision of measurement): Степень близости между независимыми результатами измерений, полученными в определенных условиях [1].

Примечание 1 — Прецизионность измерения не может быть приведена в числовом значении в терминах измеряемой величины, а только в описательной форме, например «достаточная» или «недостаточная» для данной задачи.

Примечание 2 — Степень прецизионности обычно выражают численно статистическими мерами неприцизионности измерений, такими как среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации, которые находятся в обратных отношениях с прецизионностью.

Примечание 3 — Прецизионность данной методики подразделяют соответственно специфическим условиям прецизионности. Повторяемость[1)] связана с существенно не меняющимися условиями, ее часто называют внутрисерийной прецизионностью. Воспроизводимость связана с изменениями условий, например выполнение исследований в разное время, в разных лабораториях, разными операторами, разными измерительными системами (включая различия калибраторов и партий реагентов).

3.24 **первичный стандартный образец** (primary reference material): Стандартный образец, который широко признан как обладающий наивысшими метрологическими свойствами и воспроизводимое значение которого определено с помощью первичной референтной методики выполнения измерений.

Примечание 1 — Понятие «первичный калибратор» подчинено калибратору (см. 3.7) и первичному стандартному образцу.

Примечание 2 — См. 3.26, примечание.

3.25 **первичная референтная методика выполнения измерений** (primary reference measurement procedure): Референтная методика выполнения измерений, имеющая наивысшие метро-

---

[1)] *Аналогичным термином является «сходимость».*

логические характеристики и состоящая из полностью описываемых и понятных операций, для которой может быть установлена полная характеристика неопределенности и результаты которой поэтому принимают без ссылки на эталон измеряемой величины.

Примечание — Консультативный комитет по количеству вещества; КККВ (The Consultative Committee on Amount of Substance; CCQM) при Международном бюро весов и мер; МБВМ (International Bureau of Weights and Measures; BIPM) определил «первичный метод измерения» как метод, имеющий наивысшие метрологические характеристики, с подробно изложенными и понятными методиками, для которого установление полной неопределенности может быть описано в терминах единиц СИ и результаты которого принимают без ссылки на эталон измеряемой величины. Для определения количества вещества в качестве первичных референтных методик были установлены следующие принципы измерения: масс-спектрометрия с изотопным разбавлением; кулонометрия; гравиметрия; титриметрия и криометрия. Термин «определяющий метод» опущен в МСМ, однако его иногда применяют в отношении тщательно изученной и оцененной референтной методики выполнения измерений (см. 3.29) высокой точности.

3.26 **первичный эталон** [primary (measurement) standard]: Эталон, который установлен или широко признан как обладающий наивысшими метрологическими свойствами и воспроизводимое значение которого принято без сравнения с другими эталонами той же величины.

[МСМ, статья 6.4]

Примечание — Для стандартных образцов значение может быть получено с помощью первичной референтной методики выполнения измерений.

3.27 **калибратор продукта** (product calibrator): Калибратор, изготовленный производителем и предназначенный для применения с конечным продуктом производителя.

3.28 **стандартный образец** (reference material; RM): Материал или вещество, значения одной или более количественной оценки свойств которого достаточно однородны и определены для использования их для калибровки прибора, оценки методики выполнения измерений или приписывания значений материалам.

Примечание 1 — Адаптировано (в МСМ, статья 6.13 этот термин определен как «образцовое вещество»).

Примечание 2 — Прилагательное «однородный» относится к физической гомогенности между макроскопическими частями материала, а не к микрогетерогенности между молекулами аналита.

3.29 **референтная методика выполнения измерений** (reference measurement procedure): Тщательно изученная методика выполнения измерений, дающая значения с неопределенностью измерения, соответствующей предполагаемому применению, особенно при оценке правильности других процедур измерения для той же величины и при характеристике стандартных образцов [3].

3.30 **вторичный эталон** [secondary (measurement) standard]: Эталон, воспроизводимое значение величины которого устанавливают в результате сличения с первичным эталоном той же величины.

[МСМ, статья 6.5]

3.31 **истинное значение (величины)** [true value (of a quantity)]: Значение, адекватное определению данной конкретной величины.

[МСМ, статья 1.19]

Примечание 1 — Это значение, которое могло бы быть получено путем идеального измерения.

Примечание 2 — Истинные значения по своей природе неопределимы.

Примечание 3 — В иностранных языках с понятием «истинное значение» используется, как правило, неопределенный артикль (a, une, ein, un), а не определенный (the, la, der, el), так как может быть много значений, соответствующих определению данной конкретной величины.

Примечание 4 — «Определение данной конкретной величины» может быть включено в применяемую методику выполнения измерений. Поэтому истинное значение может зависеть от конкретной методики выполнения измерений.

3.32 **контрольный материал правильности** (trueness control material): Стандартный образец, применяемый для оценки смещения измерения в измерительной системе.

3.33 **правильность измерения** (trueness of measurement): Степень близости среднего значения, полученного из большой серии результатов измерений, к истинному значению.

Примечание 1 — Определение, адаптированное из ISO 3534-1[1], пункт 3.12: «...результаты теста и принятое опорное значение», которое может быть теоретическим (истинным), приписанным, принятым путем консенсуса или метод-зависимым значением.

Примечание 2 — Относительно выражения «истинное значение» см. 3.31, примечание 2.

Примечание 3 — Правильности измерения не может быть придано числовое значение в терминах измеряемой величины, а лишь порядковое (например, достаточная, недостаточная).

Примечание 4 — Степень правильности обычно выражают численно через статистическую меру «смещение», которое обратно по отношению к правильности и представляет собой разницу между ожидаемыми результатами измерения и истинным значением измеряемой величины.

3.34 **неопределенность измерения** (uncertainty of measurement): Параметр, связанный с результатом измерения, характеризующий рассеяние (разброс) значений, которые могут быть обоснованно приписаны измеряемой величине[1)].

[МСМ, статья 3.9]

Примечание 1 — В качестве параметра может быть использовано, например, среднее квадратическое отклонение или кратное ему, или половина интервала с заданным уровнем доверительной вероятности.

Примечание 2 — Компоненты неопределенности оценивают экспериментально из статистических распределений (тип А) или оценивают из допускаемой вероятности распределения, основанной на эксперименте или другой информации (тип В) (см. [4]). Все компоненты выражают как стандартные неопределенности, которые объединяют в одну итоговую неопределенность.

3.35 **валидация** (validation): Подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены ([5], пункт 3.8.5).

3.36 **верификация** (verification): Подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что установленные требования были выполнены ([5], пункт 3.8.4).

3.37 **рабочий эталон** [working (measurement) standard]: Эталон, обычно используемый для калибровки (поверки) или контроля мер, средств измерений или стандартных образцов.

[МСМ, статья 6.7]

4 Цепочка метрологической прослеживаемости и иерархия калибровки

4.1 Принципы

4.1.1 Перед установлением цепочки метрологической прослеживаемости измеряемая величина должна быть определена со ссылкой на предполагаемое использование результата для принятия медицинских решений. Основаниями для этого определения должны быть следующие:

a) предполагаемое использование в отношении конкретного медицинского решения [например, хориогонадотропин (hCG) в плазме как маркер опухоли или при установлении и мониторинге беременности];

b) биологическая система (например, человеческая плазма) и какой-либо определенный компонент (например, ион натрия) для характеристики величины, как это установлено соответствующими международными научными организациями (например, Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины, Международным комитетом стандартизации в гематологии) и /или производителем;

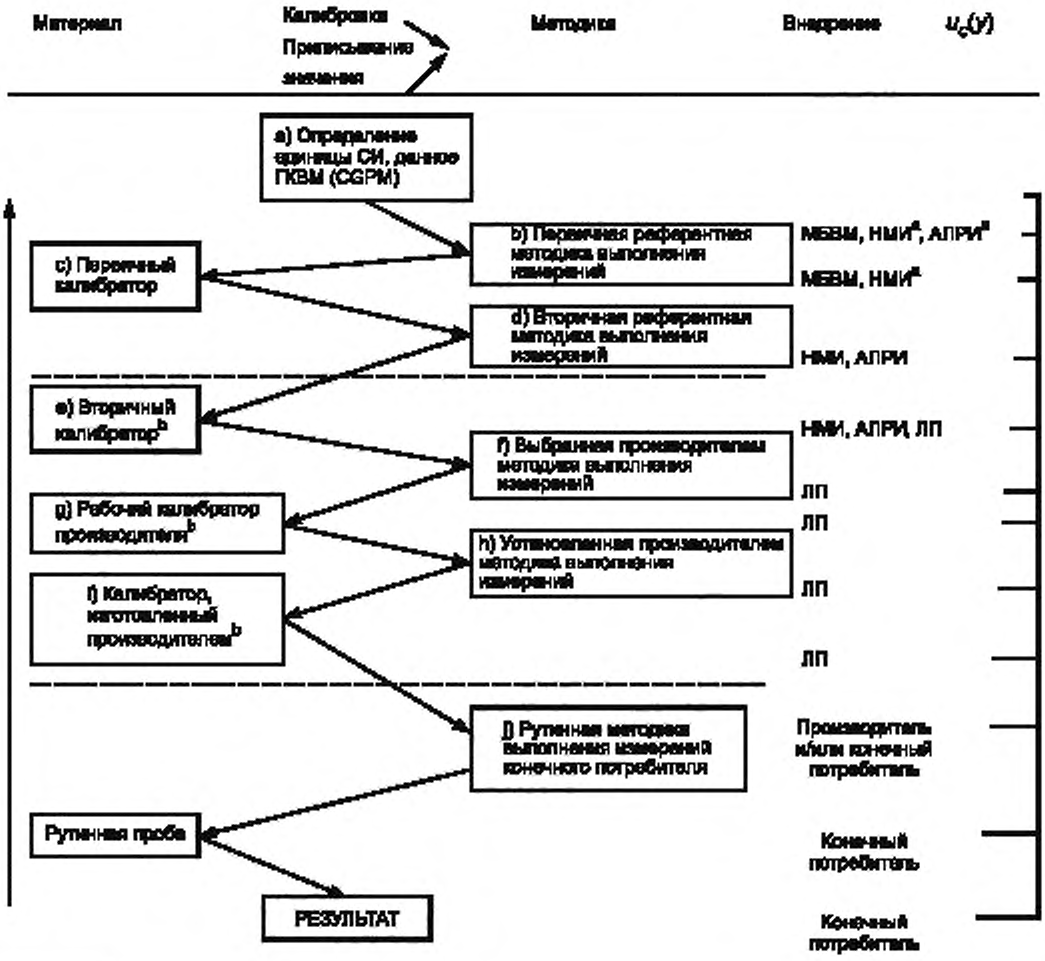
c) род величины (например, концентрация количества вещества), определенный Генеральной конференцией по весам и мерам (ГКМВ), Международной организацией по стандартизации (ИСО), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), международными научными организациями и/или производителем;

d) единица измерения (например, ммоль/л) или иная, определенная ГКМВ, ВОЗ, международными научными организациями и/или производителем.

4.1.2 Целью метрологической прослеживаемости является достижение возможности выражать результаты, полученные с помощью калиброванной (аттестованной) рутинной методики выполнения измерений, в терминах значений, полученных на наивысшем доступном уровне иерархии калибровки. Цепь метрологической прослеживаемости должна быть установлена до начала окончательного измерения и должна быть описана иерархией калибровки, нисходящей в противоположном направлении, т. е. от метрологически высшего эталона до результата конечного потребителя (см. рисунок 1).

4.1.3 Каждый уровень в иерархии калибровки должен быть представлен методикой выполнения измерений или эталоном, причем последний является измерительной системой или стандартным образцом, выполняющим функции калибратора.

[1)] *Дополнительная информация содержится в ISO 5725 [6]—[11].*



[a] При утверждении международными научными/медицинскими организациями, например Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины, Всемирной организацией здравоохранения.

[b] Калибратор может быть материалом с матрицей, напоминающей пробы человеческого происхождения, которые должны быть измерены рутинными методиками выполнения измерений конечных потребителей.

Сокращения. АПРИ — аккредитованная лаборатория референтных измерений (независимая лаборатория или лаборатория производителя); МБВМ — Международное бюро весов и мер (International Bureau on Weights and Measures; BIPM); ГКВМ — Генеральная конференция весов и мер (General Conference on Weights and Measures, CGPM); ЛП — лаборатория производителя; НМИ — национальный метрологический институт.

Обозначение u_c (ось y) установлено для суммарной стандартной неопределенности измерения.

Горизонтальные черточки, расположенные справа под обозначением u_c (ось y), не образуют шкалу.

Определения понятий приведены в 4.2.2, перечислениях от a) до j) соответственно.

Ответственность производителя за метрологическую прослеживаемость, должна начинаться с приписанного значения для изготовляемого калибратора и заканчиваться на вторичном калибраторе или вторичной референтной методике выполнения измерений в случаях, которые могут иметь место. (Последний сегмент ограничен горизонтальными прерывистыми линиями). Производитель должен также отвечать за инструкцию по применению.

Метрологическая прослеживаемость значения, приписанного контрольному материалу правильности, должна использовать иерархию калибровки, показанную в соответствии с перечислением i) как «контрольный материал правильности, изготовленный производителем».

Рисунок 1 — Экстенсивная иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до единиц СИ (см. 4.2.2)

4.1.4 Данный эталон измерения с его приписанным значением должен служить калибратором эталона следующего низшего уровня через методику выполнения измерений или через заданный протокол переноса.

Примечание — Когда калибровочная функция основана более чем на одном калибраторе, такие калибраторы могут быть различными по происхождению или быть приготовлены из одного эталона, например путем разбавления.

4.1.5 Значение, приписанное эталону измерения на данном уровне, должно сопровождаться неопределенностью измерения, которая должна включать в себя все последовательные неопределенности эталонов и методик выполнения измерений всех высших уровней иерархии калибровки.

Примечание — Избранная характеристика неопределенности должна предпочтительно быть оценена в соответствии с «Руководством по выражению неопределенности измерения» [4] (см. раздел 6).

4.1.6 Для обеспечения подтверждения цепочки метрологической прослеживаемости величина должна быть одной и той же на всех уровнях. Аналитическая специфичность описанной рутинной методики и референтной методики выполнения измерений метрологически более высокого уровня, а также стабильность и коммутабельность калибраторов должны быть известны или изучены. Общий итог должен быть описан в технической документации производителя.

4.1.7 Ответственность производителя за описание цепочки метрологической прослеживаемости должна начинаться со значения калибратора, изготовленного производителем, и заканчиваться на эталоне метрологически более высокого уровня, использованном производителем. Неопределенность этого эталона должна включать в себя неопределенности всех предыдущих уровней.

4.2 Структура и номенклатура

4.2.1 Поскольку структура современной цепочки метрологической прослеживаемости зависит от метрологических возможностей, любое описание элементов цепочки должно включать в себя (или ссылаться на) определения терминов и подтверждение метрологических свойств измерительных систем и используемых стандартных образцов.

Примечание 1 — Ряды эталонов, определенных в МСМ, основаны на необходимости иерархии калибровки для физических величин, таких как длина, время, температура, давление, разность электрических потенциалов, объем и абсорбция, и включают в себя

- первичный эталон,
- вторичный эталон,
- опорный эталон,
- рабочий эталон.

Примечание 2 — Для практических целей – особенно для величин в химии — следует учитывать различие между элементами иерархии калибровки, которые являются измерительными системами, описываемыми и оперирующими соответственно методике выполнения измерений, и теми элементами, которые используются для калибровки измерительных систем. Последний тип элементов иерархии калибровки называется калибровочным материалом или калибратором. При измерении величин в химии понятие «стандартный образец» включает в себя калибровочный материал и контрольный материал правильности.

4.2.2 В данной иерархии калибровки, представляющей метрологическую прослеживаемость до единиц СИ, должны быть идентифицированы следующие понятия, соответственно (см. рисунок 1, а также 4.2.3 и 4.2.4):

a) Единица измерения Международной системы единиц (СИ), как основная, так и производная, до которой предпочтительно должна быть осуществлена метрологическая прослеживаемость, например моль, килограмм, моль на кубический метр (= миллимоль на литр), грамм на килограмм (= 10^{-3}).

b) Первичная референтная методика выполнения измерений должна быть основана на принципе измерения, являющемся аналитически специфичным, метрологически прослежена до единицы СИ без ссылки на калибратор той же величины и должна иметь наименьшую неопределенность измерения.

Примечание 1 — Международный комитет весов и мер; МКВМ (International Committee on Weights and Measures; BIPM) в 1994 г. образовал Консультативный комитет по количеству вещества; ККВ (Consultative Council on Amount of Substance; CCQM), который временно идентифицировал возможные принципы измерения для первичных референтных методик выполнения измерений: масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, кулонометрия, гравиметрия, титриметрия, криометрия (для определения осмоляльности).

Примечание 2 — Первичная референтная методика выполнения измерения обычно одобрена международным или национальным метрологическим институтом или международной научной организацией. Измерения предпочтительно должны быть выполнены метрологическим институтом или лабораторией, аккредитован-

ной признанным аккредитующим органом в качестве калибровочной лаборатории для такой методики выполнения измерений.

Примечание 3 — Может существовать более чем одна первичная референтная методика выполнения измерений в данное время для приписывания значений величин данному виду первичных калибраторов. (Значения, полученные двумя такими методиками для данной измеряемой величины, не должны существенно различаться в пределах установленной неопределенности и при установленном уровне доверительной вероятности.)

c) Первичный калибратор является воспроизведением (материализацией) единицы измерения с наименьшей достижимой неопределенностью измерения. Первичный калибратор должен иметь значение, приписанное или непосредственно с помощью первичной референтной методики выполнения измерений, или косвенно путем определения степени чистоты материала соответствующим аналитическим методом.

Первичный калибратор — это материал, обычно высокоочищенный и содержащий точно определенный физико-химическими методами аналит, изученный на стабильность, целостность состава и сопровождаемый сертификатом [аттестованный стандартный образец].

Примечание 4 — Сертификация первичного калибратора обычно осуществляется лабораториями, обладающими наивысшими метрологическими возможностями, такими как международные или национальные метрологические институты.

d) Вторичная референтная методика выполнения измерений должна описывать измерительную систему, которая калибрована одним или несколькими первичными калибраторами.

Примечание 5 — Вторичная референтная методика выполнения измерений может быть установлена национальным метрологическим институтом или лабораторией референтных измерений, аккредитованной для этой процедуры измерений признанным аккредитующим органом.

Примечание 6 — Вторичная референтная методика выполнения измерений может быть основана на принципе измерения, отличающемся от принципа первичной методики.

e) Вторичный калибратор должен иметь значение, приписанное с помощью одной или нескольких вторичных референтных методик выполнения измерений и обычно должен иметь сертификат.

Примечание 7 — Вторичный калибратор обычно передает единицу измерения из национального метрологического института в аккредитованные калибровочные лаборатории и центры калибровки у производителей.

Примечание 8 — Вторичный калибратор может быть, например, материалом с матрицей, напоминающей матрицу проб человеческого происхождения, которые должны быть измерены рутинными методиками выполнения измерений конечных пользователей.

f) Избранная производителем методика выполнения измерений должна определять измерительную систему, которая калибрована одним или несколькими первичными или вторичными доступными калибраторами.

Примечание 9 — Избранная производителем методика выполнения измерений может быть вторичной референтной методикой выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление d)].

g) Рабочий калибратор производителя должен иметь значение, приписанное с помощью одной или нескольких методик выполнения измерений, выбранных производителем. Этот калибратор иногда называют «внутренним калибратором производителя». Коммутабельность калибровочного материала должна быть продемонстрирована как в отношении методики выполнения измерений, выбранной производителем, так и в отношении методики, которая должна быть калибрована (аттестована).

Примечание 10 — Рабочий калибратор производителя может быть, например, материалом с матрицей, напоминающей пробы человеческого происхождения, которые должны быть измерены рутинными методиками выполнения измерений конечных потребителей.

h) Установленная производителем методика выполнения измерений должна определять методику выполнения измерений, предписывающую калибровку одним или несколькими рабочими калибраторами производителя или калибраторами более высоких уровней, и должна иметь подтвержденную аналитическую специфичность.

Примечание 11 — Установленная производителем методика выполнения измерений может быть основана на том же принципе и методе измерения, что и рутинная методика выполнения измерений, однако должна иметь меньшую неопределенность измерения, обусловленную большим числом повторных измерений или более строгой системой контроля.

i) Калибратор, изготовляемый производителем, должен иметь значение, приписанное в соответствии с установленной производителем методикой выполнения измерений, и должен быть предназначен для калибровки (аттестации) рутинной методики выполнения измерений конечных потребителей.

Примечание 12 — Калибратор, изготовленный производителем, может быть материалом с матрицей, напоминающей пробы человеческого происхождения, которые должны быть измерены рутинными методиками выполнения измерений конечных потребителей.

j) Рутинная методика выполнения измерений конечного потребителя описывает измерительную систему, часто поставленную производителем, калиброванную одним или несколькими калибраторами продукта производителя.

Примечание 1 — В зависимости от доступности методик выполнения измерений и калибраторов цепь метрологической прослеживаемости может заканчиваться на любом уровне вверх от методики выполнения измерений (j)) конечного потребителя.

Примечание 2 — Когда не доступны ни первичный, ни вторичный калибраторы, калибратором высшего метрологического уровня предпочтительно должен быть международно признанный калибратор.

Примечание 3 — Когда не существует ни первичной, ни вторичной референтной методики выполнения измерений, методикой более высокого уровня предпочтительно должна быть международно признанная референтная методика выполнения измерений.

Примечание 4 — Экстенсивная иерархия калибровки может быть укороченной соответственно, но все же предоставлять метрологическую прослеживаемость до единицы СИ, опуская даже несколько последовательных уровней, за исключением указанных в перечислениях a), b) и i).

4.2.3 Когда пары последовательных уровней (калибратор и методика или наоборот) иерархии калибровки пропущены, неопределенность может быть уменьшена. В принципе, элементы из 4.2.2, перечисления a), b), i) следует рассматривать как необходимые, если для значения, приписанного калибратору, изготовленному производителем, предъявлена метрологическая прослеживаемость до единицы СИ.

4.2.4 Когда верхних уровней иерархии калибровки, описанных в 4.2.2, не существует, должна быть установлена ссылка на методику выполнения измерений или калибровочный материал метрологически более высокого уровня (см. 5.3—5.6). В некоторых случаях это может быть рабочий калибратор производителя [см. 4.2.2, перечисление g)] или установленная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)].

4.2.5 Исходя из терминов для калибратора, приведенных в 4.2.2, перечисления c), e), g) и i), для данного калибратора должна быть представлена следующая информация:

a) признание (например, международное, региональное, национальное);

b) выпустившая калибратор организация (например, WHO, BCR, IRMM, NIST)[1];

c) сертификат (сертифицирован, не сертифицирован);

d) происхождение (например, неорганическое, человеческое или животное, растительное или микробное);

e) изготовление (например, синтетическое, натуральное, рекомбинантное);

f) молекулярная форма (формы) или суррогат аналита (например, стерический изомер для аминокислоты или глицерин для эфиров глицерина);

g) матрица (например, забуференный раствор бычьего альбумина);

h) агрегатное состояние [(состояния) газ, жидкость, твердое вещество];

i) фаза (фазы) (раствор, взвесь, лиофилизированное состояние);

j) предполагаемое использование.

4.2.6 Для измеряемой величины, не имеющей значений, метрологически прослеженных до единицы СИ, может не существовать первичной референтной методики выполнения измерений или первичного калибратора. В этом случае методикой или калибратором высшего уровня должны быть международно признанная референтная методика выполнения измерений (см. 3.12) или международно признанный калибровочный материал (см. 3.11), утвержденные международным метрологическим органом или международной научной организацией. Их внедрение должно быть проведено метрологи-

[1] WHO (World Health Organization) — ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения); BCR (Community Bureau of Reference) — Бюро эталонов Сообщества (Европейский Союз); IRMM (Institute of Reference Materials and Measurement) — Институт референтных материалов и измерений (Европейский Союз), NIST (National Institute of Standards and Technology) — Национальный институт стандартов и технологий (США).

ческими институтами или аккредитованными лабораториями референтных измерений, осуществляющих метрологическую прослеживаемость до возможного международного уровня.

Примечание 1 — Различные протоколы переноса калибровки приведены в 5.3—5.5.

Примечание 2 — Международное соглашение по таким системам референтных измерений, не имеющим метрологической прослеживаемости до единиц СИ, необходимо для того, чтобы избежать положения, при котором различные региональные или национальные системы референтных измерений, имеющие различающиеся цепи метрологической прослеживаемости, могут давать различающиеся результаты на пробах пациентов, тем самым нарушая соответствие во времени и пространстве.

Примечание 3 — Экспертный комитет по биологической стандартизации ВОЗ (ЭКБС) установил международные биологические стандартные образцы, называемые «международными стандартами (IS)» (первоначально — «международные референтные препараты, IRP»), для применения с биопроцедурами и иммунопроцедурами (см. [12]). Для первой партии такого материала «международная единица» определена как произвольное заданное количество материала, охарактеризованное его заданной биологической активностью. Последующие партии калибруются путем согласованных межлабораторных измерений по отношению к предыдущему материалу. Партии международных стандартов (эталонов) в их ряду обозначаются знаками «1-й IS», «2-й IS» и т. д. Приписанное значение такого стандартного образца, даже если это высокочистое вещество, связано с предписанной биологической методикой выполнения измерений без метрологической прослеживаемости до единиц СИ. Поэтому такой материал не может называться первичным стандартным образцом (см. 3.24).

Примечание 4 — Международно признанный калибровочный материал (например, международный стандарт ВОЗ) может быть использован как калибратор только в том случае, если материал был разработан на основе четко определенной величины, связанной с предполагаемым клиническим применением, и если приписанное значение материала имеет неопределенность, приемлемую для калибровки рутинных измерительных систем. Некоторые международные стандарты ВОЗ были первоначально предназначены служить калибраторами для процедур измерения *in vivo*, основанных на биологической активности (особенно для терапевтических целей). Использование таких материалов для калибровки иммунопроцедур измерений *in vitro* может вызвать серьезные проблемы (см. 4.3).

Примечание 5 — Методика выполнения измерений, результаты которых метрологически не прослеживаются до единиц СИ, может предъявлять требования к оборудованию, для которого необходимо такое прослеживание, например при определении объема, времени, массы, давления.

4.3 Требования к установлению метрологической прослеживаемости

4.3.1 При установлении метрологической прослеживаемости должны быть учтены следующие возможные ошибки:

a) Неудовлетворительное определение аналита в пробах человеческого происхождения.

b) Технические проблемы при реализации единицы количества вещества — моля — как ультрачистого материала данного химического соединения (см. также 4.2.6, примечание 2).

c) Неоднородность (гетерогенность) аналита в калибраторе (изоформы, производные), затрудняющая его физико-химическое описание, например в случае ферментов, антител, гликопротеинов.

d) Методики выполнения измерений, имеющие различную специфичность и избирательность в отношении аналита в данном калибраторе.

Примечание 1 — Эта проблема касается ряда методик выполнения измерений в данной иерархии калибровки, включая рутинную методику, а также совокупности двух и более рутинных методик с использованием одного и того же калибратора продукта производителя, что может нарушить коммутабельность калибратора.

Примечание 2 — Эта проблема типична для иммунопроцедур, где антитела, используемые в различных методиках, могут иметь разную реактивность по отношению к эпитопу (эпитопам) антигена аналита или антигены, используемые как реагенты, могут иметь разную реактивность по отношению к антителу аналита.

e) Измеряемые пробы человеческого происхождения, имеющие аналиты с индивидуальной различной микрогетерогенностью по отношению к калибратору, например: измерение концентрации (общего) белка в сыворотке по биуретовой реакции, калиброванной по раствору альбумина, иммунохимическое измерение концентрации ферритина в сыворотках с различной микрогетерогенностью аналита, где индивидуальные изоформы распознаются в разной степени различными моноклональными антителами.

f) Пробы человеческого происхождения, имеющие матрицы, отличающиеся от матрицы калибратора.

g) Калибраторы с несоответствующим «суррогатным аналитом».

h) Физическая или химическая модификация при измерении пробы, включая аналит, например денатурация, см. (ISO Guide 35, пункт 9.3.1).

4.3.2 Когда ряд нативных проб человеческого происхождения используют как вторичные калибраторы [см. 4.2.2, перечисление e)] или альтернативно как рабочие калибраторы производителя [(см. 4.2.2, перечисление g)] для подтверждения коммутабельности на таком уровне через соответствие состава аналита и матрицы, пробы этого ряда должны охватывать измерительный интервал соответственно его диапазону на практике при измерении в рутинных пробах.

Примечание 1 — Если аналит в пробе увеличен или уменьшен, должна быть подтверждена коммутабельность модифицированной пробы.

Для каждой пробы значение и неопределенность должны быть приписаны методикой выполнения измерений более высокого уровня. Ряд проб человеческого происхождения должны быть использованы для калибровки (аттестации) выбранной производителем методики выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление f)] или установленной производителем методики выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)], которую затем используют для приписывания значения (значений) рабочему калибратору (калибраторам) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)] или калибратору (калибраторам), изготовленному производителем [см. 4.2.2, перечисление i)].

Если ряд проб человеческого происхождения используют в качестве вторичного калибратора [см. 4.2.2, перечисление e)] для калибровки (аттестации) избранной производителем методики выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление f)] и рабочего калибратора производителя [см. 4.2.2 g)], то для обеспечения метрологической прослеживаемости эти пробы должны быть также измерены соответственно выбранной методикой выполнения измерений более высокого уровня (например, методикой выполнения измерений, использованной для приписывания значений ряду проб человеческого происхождения). Значения, полученные при этих измерениях, должны быть указаны в технической документации на данную продукцию.

Примечание 2 — Результаты этих измерений должны облегчить оценку аналитической специфичности методики выполнения измерений, выбранной производителем, и обеспечить оценку коммутабельности рабочего калибратора.

Примечание 3 — Рабочий калибратор производителя [см. 4.2.2, перечисление g)] может быть предназначен для того, чтобы представить партию изготовленного производителем калибратора [или контрольного материала правильности]. В этом случае требуется прямое измерение измеряемой величины в соответствии с выбранной методикой более высокого уровня только единственного образца рабочего калибратора из партии.

Если ряд человеческих проб используют в качестве рабочего калибратора [4.2.2, перечисление g)] для калибровки установленной производителем методики выполнения измерений [4.2.2, перечисление h)] и изготовленного производителем калибратора [4.2.2, перечисление i)] (или контрольного материала правильности), то для обеспечения метрологической прослеживаемости эти пробы также должны быть измерены выбранной методикой выполнения измерений более высокого уровня (например, методикой выполнения измерений, использованной для приписывания значений ряду проб человеческого происхождения). Значения, полученные при этих измерениях, должны быть указаны в технической документации на данную продукцию.

Примечание 4 — Когда партии изготовленного производителем калибратора (или контрольного материала правильности) выпускают последовательно, согласно стабильной формуле и производственному процессу, а гомогенность и стабильность демонстрируют от партии к партии, прямое измерение значения измеряемой величины в калибраторе продукта (или контрольного материала правильности) выбранной методикой выполнения измерений более высокого уровня должно быть проведено только в отношении одной представительной партии. Для последующих партий изготовленного производителем калибратора (или контрольного материала правильности) значение измеряемой величины, определенное методикой выполнения измерений более высокого уровня, может быть оценено на основе предшествующего опыта. Метрологическая прослеживаемость до калибраторов и методик более высокого уровня, указанная для представительной партии изготовленного производителем калибратора (или контрольного материала правильности), применима и для любой последующей партии.

Для подтверждения коммутабельности соответствующих калибраторов (см. 7.2) и метрологической прослеживаемости приписанных им значений (см. 7.3—7.7) не должна быть применена одна и та же серия нативных человеческих проб.

4.4 Предназначение стандартных образцов

4.4.1 Калибраторы (см. 3.7), имеющие приписанное значение с известной неопределенностью измерения и применяемые для калибровки измерительной системы, обеспечивают метрологическую прослеживаемость результата, полученного данной системой.

4.4.2 Контрольные материалы правильности (см. 3.32), имеющие приписанное значение, метрологически прослеживаемое до методики выполнения измерений или калибровочного материала более

высокого метрологического уровня, применяют для оценки смещения измерения. Значение контрольного материала должно иметь неопределенность измерения, не превышающую неопределенность изготовленного производителем калибратора.

4.4.3 Стандартный образец в определенной измерительной системе может быть использован либо только как калибратор, либо только как контрольный материал.

5 Протоколы переноса калибровки

5.1 Доступность и структура

Протокол переноса калибровки предназначен для приписывания (с применением стандартных образцов и референтных методик выполнения измерений высокого метрологического уровня) значения, связанного с данной величиной, данному стандартному образцу. Описание протокола переноса калибровки должно включать в себя соответственно:

a) основания для выбора стандартных образцов и их стабильность и коммутабельность;

b) основания для выбора методики выполнения измерений, включая оборудование;

c) соответствующие статистические методы;

d) оценку влияния матрицы и любых модификаций аналита.

Примечание 1 — Одной из проблем, отмечаемых как производителями, так и потребителями медицинских изделий диагностики *in vitro*, является отсутствие стандартных образцов, как аттестованных так и неаттестованных, проявляющих в данной измерительной системе свойства аналита и матрицы, подобные тем, какие им присущи в рутинных человеческих пробах (кровь, плазма, сыворотка, моча и т. д.) (см. 4.3). Кроме того, для многих измеряемых величин нет референтных методик выполнения измерений.

Примечание 2 — Когда у используемого стандартного образца на данном уровне иерархии калибровки отсутствует коммутабельность, допустимо использование ряда проб человеческого происхождения, охватывающих весь измерительный диапазон (см. 4.3.2).

Примечание 3 — Окончательный выбор метрологических уровней в данном случае зависит от приемлемости неопределенности измерения конечного результата, наличия методик, калибраторов, технологий и экономических возможностей. Эти факторы обусловливают тенденцию к необходимости международного признания и метрологической прослеживаемости до единиц СИ.

Примечание 4 — Типичный пример протокола переноса калибровки с иерархиями, избранными из полного ряда методик выполнения измерений и калибраторов, перечисленных и в общем виде описанных в 4.2.2 и на рисунке 1, приведен в 5.2—5.6 и на связанных с ними рисунках 2—6.

5.2 Иерархия калибровки при наличии первичной референтной методики выполнения измерений и первичного калибратора (калибраторов), обеспечивающих метрологическую прослеживаемость до единиц СИ

В принципе, к таким измеримым величинам, как электролиты, метаболиты, глюкоза, холестерин, стероидные гормоны и некоторые тироидные гормоны, а также лекарства, применима иерархия калибровки по рисунку 2:

- Первичная референтная методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление b)].

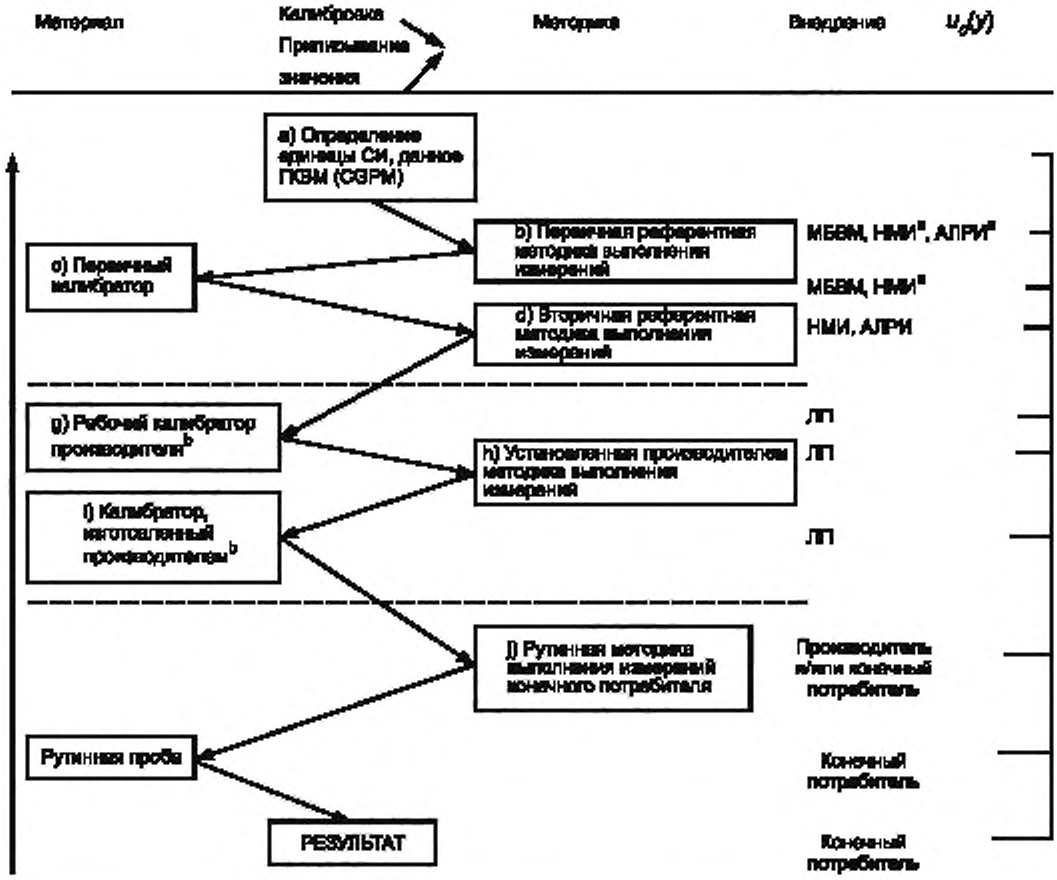
Пример 1 — Для кортизола в плазме крови: гравиметрия, комбинированная с оценкой степени чистоты химическими методами.

- Первичный калибратор [см. 4.2.2, перечисление c)].

Пример 2 — Холестерин как CRM 911b из Национального института стандартов и технологий (NIST, Gaithersburg, MD, USA); массовая доля 0,998 ± 0,001, где «чистота и оцененная неопределенность основана на научном суждении и оценке многочисленными аналитическими тестами, примененными к этому аттестованному стандартному образцу в процессе сертификации. Приведенная неопределенность составляет примерно два стандартных отклонения относительно сертифицированного значения». (Значение 0,001 является расширенной неопределенностью с фактором покрытия k = 2 при уровне доверительной вероятности примерно 0,95).

- Вторичная референтная методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление d)].

Пример 3 — Для концентрации кортизола в плазме: изотопное разбавление — газовая хроматография — масс-спектрометрия (ИР-ГХ/МС).



[a] При утверждении международными научными/медицинскими организациями, например Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (МФКХЛМ) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

[b] Калибратором может быть материал с матрицей, напоминающей матрицу проб человеческого происхождения, которые должны быть измерены с помощью процедуры измерений конечного потребителя.

Рисунок 2 — Выбранная иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до единиц СИ (см. 5.2 и рисунок 1)

- Рабочий калибратор (калибраторы) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)], определенный производителем и имеющий значение, приписанное путем:

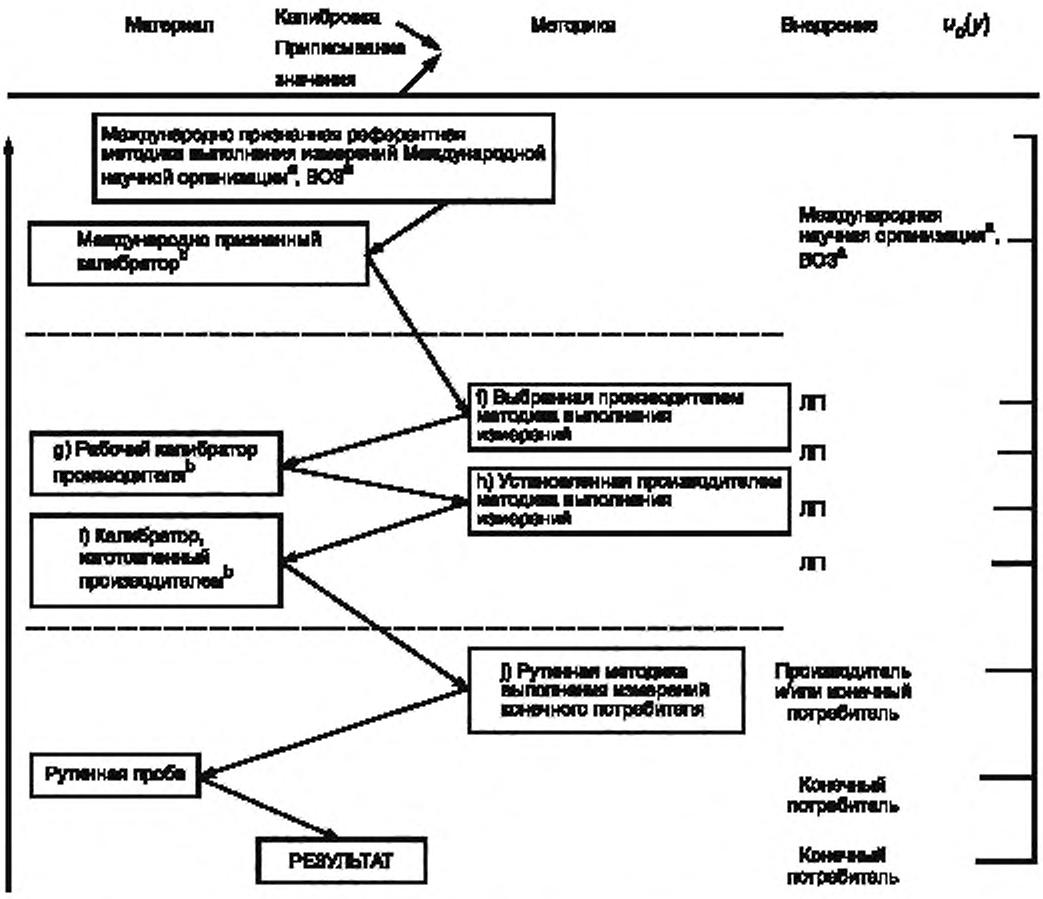
a) либо гравиметрии, т. е. взвешиванием аналита в форме первичного калибратора и взвешиванием матрицы;

b) либо измерения, т. е. применением первичной или вторичной референтной методики выполнения измерений.

- Установленная производителем методика выполнения измерений [см.4.2.2, перечисление h)].
- Калибратор, изготовленный производителем [см.4.2.2, перечисление i)].

5.3 Иерархия калибровки при наличии международно признанной референтной методики выполнения измерений (не являющейся первичной) и международно признанного калибратора (калибраторов) без метрологической прослеживаемости до единиц СИ

Для видов измеримых величин с компонентами, подобными гемоглобину HbA_{1c} (в препарате), иерархия калибровки, в принципе, должна быть следующей (см. рисунок 3):



[a] В сотрудничестве с Международным бюро весов и мер, национальными метрологическими институтами, аккредитованными лабораториями референтных измерений и с производителями.

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

Рисунок 3 — Иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до международно признанной референтной методики выполнения измерений и международно признанного калибратора (калибраторов), не являющихся первичными (см. 5.3 и рисунок 1)

- Международно признанная референтная методика выполнения измерений (см. 4.2.6).

Пример 1 — Для доли количества вещества HbA_{1c} в гемоглобине крови процедура-кандидат жидкостная хроматография высокого давления — масс-спектрометрия (ВД-ЖХ/МС) [13].

- Международно признанный калибратор (см. 4.2.6).

Пример 2 — Для концентрации количества вещества гемоглобина (Fe) в крови: абсорбциометрия его цианидного деривата, калиброванного CRM 522 гемоглобин цианид (HiCN) в лизате бычьей крови от Бюро эталонов Сообщества (EU-BCR) с концентрацией количества вещества (Hi(Fe)CN) (49,61 ± 0,08) мкмоль/л при данной расширенной неопределенности, составляющей половину интервала с уровнем доверительной вероятности 0,95.

- Выбранная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление f)].

- Рабочий калибратор (калибраторы) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)], определенный производителем и имеющий значение, приписанное путем:

a) либо гравиметрии, т. е. взвешиванием аналита в форме международного калибратора и взвешиванием матрицы;

b) либо измерения, т. е. применением выбранной производителем референтной методики выполнения измерений.

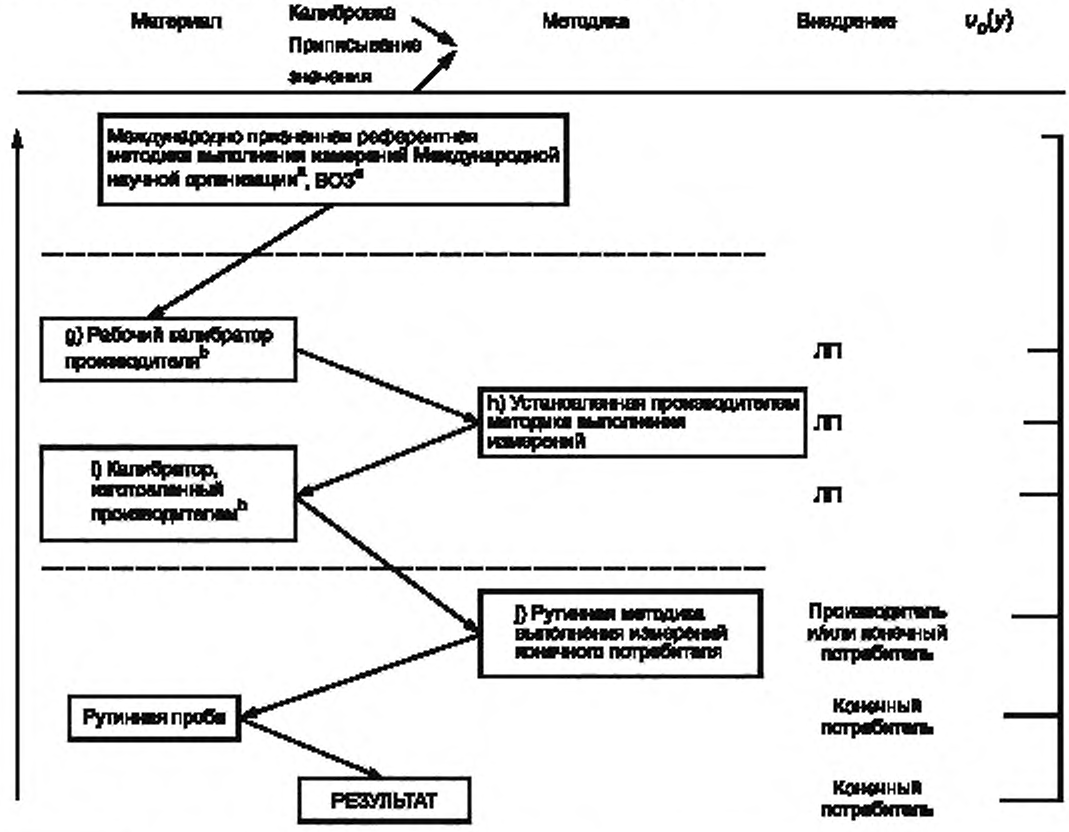
- Установленная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)].
- Калибратор (калибраторы), изготовленный производителем [см. 4.2.2, перечисление i).

5.4 Иерархия калибровки в случае наличия международно признанной референтной методики выполнения измерений (не являющейся первичной), калибратора, не являющегося международно признанным, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ

Иерархия калибровки, применимая к величинам с такими компонентами, как холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛВП), клетки крови и некоторые факторы гемостаза, в принципе должна быть следующей (см. рисунок 4):

- Международно признанная референтная методика выполнения измерений (см. 4.2.6).

Пример — Методика выполнения измерений, специфицированная Международным советом по стандартизации в гематологии (International Council on Standardization in Hematology, ICSH) для измерения концентрации эритроцитов и лейкоцитов в крови человека [14].



[a] В сотрудничестве с Международным бюро весов и мер, национальными метрологическими институтами, аккредитованными лабораториями референтных измерений и с производителями.

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

Рисунок 4 — Иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до международно признанной референтной методики выполнения измерений, не являющейся первичной, и без международно признанного калибратора

(см. 5.4 и рисунок 1)

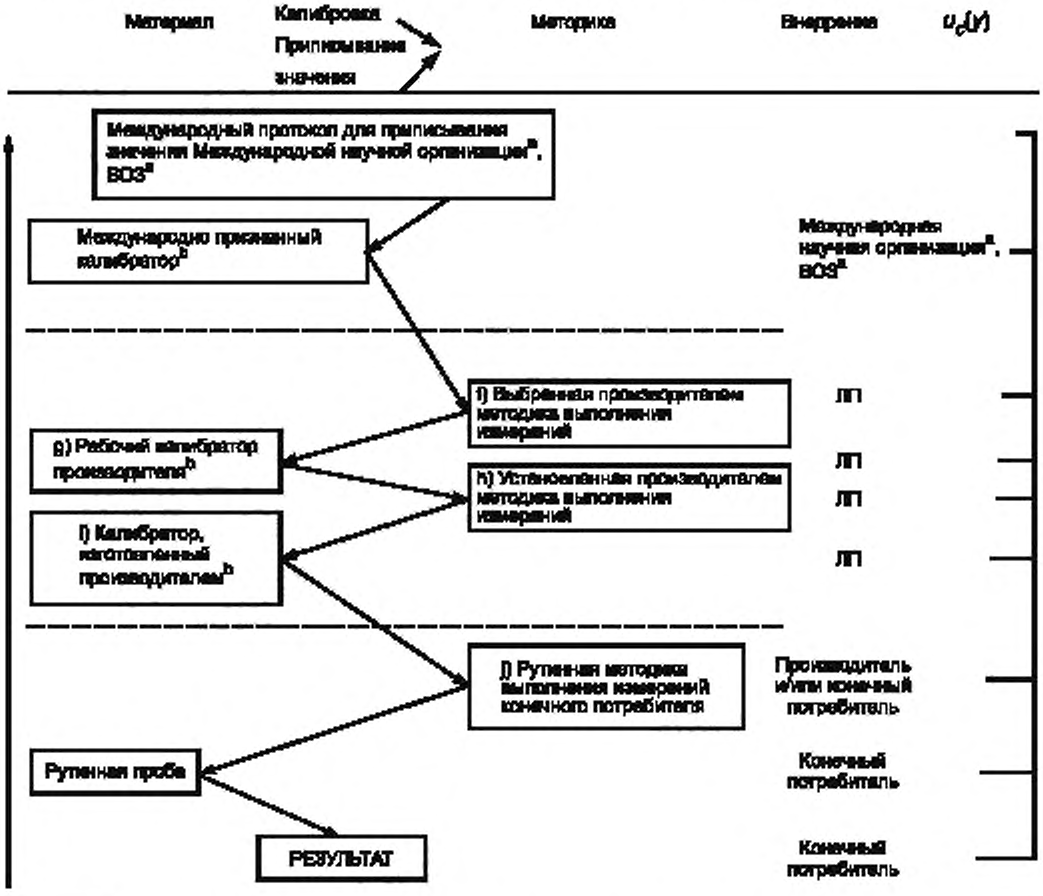
- Рабочий калибратор (калибраторы) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)], имеющий значение, приписанное международной референтной методикой выполнения измерений.
- Установленная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)].
- Калибратор (калибраторы), изготовленный производителем [см. 4.2.2, перечисление i)].

5.5 Иерархия калибровки при наличии международно признанного калибратора (не являющегося первичным), референтной методики выполнения измерений, не являющейся международно признанной, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ

Иерархия калибровки, применимая к величинам с такими компонентами, как поверхностный антиген гепатита В (подтип ad) и хориогонадотропин, а также антитела, в принципе должна быть следующей (см. рисунок 5):

- Международно признанный калибратор (калибраторы) со значением, выраженным в соответствующих определенных единицах, не являющихся единицами СИ (таких, как международные единицы ВОЗ) и приписанным в соответствии с международно принятым протоколом (см. 4.2.6) [15].

Примечание — Приписанное значение должно сопровождаться неопределенностью.



[a] В сотрудничестве с Международным бюро весов и мер, национальными метрологическими институтами, аккредитованными лабораториями референтных измерений и с производителями.

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

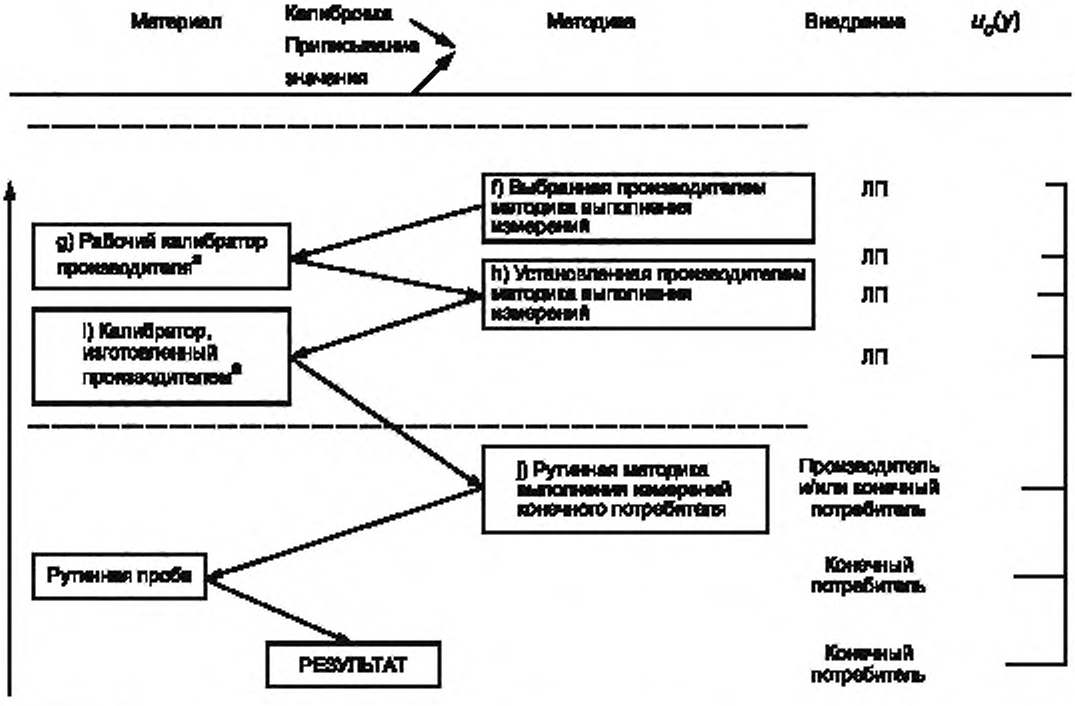
Рисунок 5 — Иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до международно признанного калибратора, не являющегося первичным, и без международно признанной референтной методики выполнения измерений (см. 5.5 и рисунок 1)

- Выбранная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление f)].
- Рабочий калибратор (калибраторы) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)], определенный и произведенный как указано в 5.3.
- Установленная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)].
- Калибратор (калибратор), изготовленный производителем [см. 4.2.2, перечисление i)].

5.6 Иерархия калибровки при наличии выбранной производителем методики выполнения измерений, не являющейся международно признанной референтной методикой выполнения измерений, калибратора, не являющегося международно признанным, и без метрологической прослеживаемости до единиц СИ

Иерархия калибровки, применимая к величинам с такими аналитами, как продукты разрушения фибрина (D-димер) и маркеры опухолей, подобные раковому антигену 125 (CA-125), а также антитела против таких антигенов, как *Chlamydia*, в принципе должна быть следующей (см. рисунок 6):

- Выбранная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление f)].
- Рабочий калибратор (калибраторы) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)].
- Установленная производителем методика выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисление h)], иногда идентичная выбранной производителем методике выполнения измерений.
- Калибратор (калибраторы), изготовленный производителем [см. 4.2.2, перечисление i)].



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

Рисунок 6 — Иерархия калибровки и метрологическая прослеживаемость до выбранной производителем методики выполнения измерений, не являющейся первичной (см. 5.6 и рисунок 1)

5.7 Контрольные материалы правильности

5.7.1 Контрольные материалы правильности должны иметь:

а) матрицу, подобную той, которая присуща пробам, подлежащим измерению в соответствии с методикой выполнения измерений, подвергаемой проверке.

Примечание 1 — В этом заключается отличие от калибраторов более высоких метрологических уровней, где предпочтителен высокоочищенный компонент, часто в простой матрице;

b) значение с неопределенностью измерения, соответствующей предполагаемому применению.

Примечание 2 — Принципиально протоколы переноса калибровки для приписывания целевых значений контрольным материалам правильности, предназначенным для подтверждения правильности измерения, напоминают протоколы, применяемые для калибраторов.

5.7.2 В зависимости от их предназначения контрольным материалам правильности должно быть приписано значение того же или более высокого уровня, чем соответствующему калибратору (калибраторам) в данной иерархии калибровки.

6 Выражение неопределенности измерения

Неопределенность измерения должна быть выражена в терминах, присущих приписанному значению каждой измеряемой величины, имеющей отношение к стандартному образцу.

Примечание — Предпочтительно следовать принципам, изложенным в Руководстве для выражения неопределенности при измерении [4]. Должны быть установлены характеризующие стандартный образец приписанное значение y и его расширенная неопределенность U [или суммарная стандартная неопределенность $u_c(y)$], относящиеся к измеряемой величине. Должна быть приведена следующая минимальная информация:

(числовое значение y ± числовое значение U) единиц,

где $U = u_c(y) \times k$, при факторе охвата $k = 2$, что дает уровень доверительной вероятности примерно 95 %.

7 Подтверждение метрологической прослеживаемости калибровки

7.1 Для метрологического прослеживания калибровки должны быть соблюдены следующие условия:

a) Референтную и рутинную методики выполнения измерений применяют для измерения одной и той же величины.

b) Математическое отношение между результатами измерений, полученными с помощью рутинной методики выполнения измерений, и результатами измерений, полученными с помощью методики выполнения измерений более высокого уровня, должно быть одно и то же для всех исследуемых проб человеческого происхождения.

c) Математическое отношение между результатами измерений измеряемой величины в данном калибраторе с использованием референтной и рутинной методик должно быть то же, что и отношение, ожидаемое для измерений измеряемых величин с использованием этих методик в рутинных пробах человеческого происхождения. Это допущение обозначают как коммутабельность стандартного образца (см.3.9).

Примечание 1 — Цель применения метрологически прослеженных калибраторов в рутинных методиках выполнения измерений, таких как применяемые с медицинскими изделиями для диагностики *in vitro*, — получить результат измерения измеряемой величины настолько близкий, насколько требуется, к результату, который был бы получен при исследовании тех же проб с помощью референтной методики выполнения измерений с метрологически прослеженными калибраторами. Таким образом, правильность результатов, получаемых с помощью калиброванной (аттестованной) рутинной методики выполнения измерений, является производной из правильности результатов, получаемых с помощью соответствующей референтной методики выполнения измерений.

Примечание 2 — Если условия по перечислениям a), b) и c) не выполнены, применение изготовленного производителем калибратора с приписанным значением не может гарантировать, что результаты рутинной методики метрологически прослежены до референтной методики выполнения измерений.

7.2 Коммутабельность рабочего калибратора (калибраторов) производителя [см. 4.2.2, перечисление g)] должна быть оценена производителем путем применения как референтной методики выполнения измерений [см. 4.2.2, перечисления b) или d)], так и рутинной процедуры измерения [см. 4.2.2, перечисление j)] к рабочему калибратору производителя и ряду соответствующих рутинных проб человеческого происхождения.

Если математическое отношение между результатами, полученными референтной методикой выполнения измерений *x*, и результатами, полученными рутинной методикой *y*, для проб человеческого происхождения не отличаются существенно от полученных для рабочего калибратора (калибраторов) производителя, это демонстрирует коммутабельность калибратора.

Примечание — Если разброс точек (*x*, *y*) вокруг линии регрессии и/или их отклонение от нее неприемлемы, причиной такого исхода может быть различие аналитической специфичности между двумя процедурами измерения.

7.3 Коммутабельность калибратора, изготовленного производителем, должна быть продемонстрирована путем сравнения результатов измерений, выполненных как референтной методикой, так и рутинной методикой на ряде реальных проб того типа, для исследования которых предназначена рутинная методика выполнения измерений.

Примечание 1 — Для частей и последовательно выпущенных партий калибратора, изготовленного производителем, первоначально может быть проведено полное их подтверждение, а затем — в сокращенном виде, если отмечена достаточная гомогенность и стабильность от партии к партии.

Пробы должны быть аутентичными человеческими пробами, предпочтительно взятыми однократно, не имеющими пиковых значений и имеющими такое же распределение, как и обычно наблюдаемое в заданном интервале измерения для величин данного типа.

Примечание 2 — Пиковые значения допустимы только в случае имитации натуральных проб.

7.4 Параллельные измерения с помощью референтной и калиброванной (аттестованной) рутинной методик выполнения измерений должны быть проведены в отношении каждой пробы. Для достижения метрологической прослеживаемости результаты, полученные с помощью рутинной методики, должны быть соотнесены с результатами референтной методики путем применения линейной регрессии с угловым коэффициентом (slope), близким к единице, и нулевым отсекаемым отрезком на оси ординат (intercept) при установленной доверительной вероятности.

Примечание — При применении линейной регрессии наблюдаемое значение углового коэффициента линии регрессии должно быть задано, включая его неопределенность.

Угловой коэффициент, близкий к единице, ожидается, однако допустимо отклонение в пределах установленного интервала значений величины. В отдельном случае пределы допустимости (как отклонение от неопределенности измерения) будут зависеть от состояния разработки методов измерения и от медицинского предназначения результатов.

Наблюдаемое значение отсекаемого отрезка на оси ординат должно быть установлено. Если существенное отличие его значения от нуля при данной вероятности расценивают как допустимое, должны быть установлены основания для этого. Если вводят поправку, ее происхождение и применение должны быть предоставлены по запросу. Неопределенность значения, приписанного калибратору, изготовленному производителем, должна быть увеличена на неопределенность поправки, если она существенная. Значительное отличие отсекаемого отрезка на оси ординат при рутинной методике выполнения измерений может указывать на различие аналитической специфичности между двумя методиками и, следовательно, поставить под сомнение принцип метрологической прослеживаемости.

Ожидаемые отклонения значений вокруг линии регрессии (пределы предсказания) могут быть оценены при данной доверительной вероятности исходя из числа проб и соответствующих неопределенностей двух методик выполнения измерений. Более выраженные вариации, чем это показывает зависящая от аберрантных проб вероятность отношений между методиками, ставят под сомнение метрологически прослеженные рутинные результаты для определенных проб. В другом случае предел максимально допустимой относительной вариации между результатами референтной и калиброванной (аттестованной) рутинной методик выполнения измерений может быть задан производителем. Вариации, находящиеся ниже допустимого предела и включающие в себя этот предел, следует учесть, чтобы указать приемлемое постоянство отношения между процедурами.

7.5 Если в процессе приписывания значения калибратору, изготовленному производителем, используется ряд проб человеческого происхождения, этот же ряд не должен быть использован для подтверждения метрологической прослеживаемости.

8 Информация о метрологической прослеживаемости, приводимая в инструкции по применению медицинского изделия для диагностики *in vitro*

Неопределенность приписанного значения калибраторов и контрольных материалов правильности должна быть предоставлена по запросу профессионального конечного потребителя. Применяют требования EN 375, пункт 5.16.

Должна быть также приведена информация о коммутабельности калибратора продукта как в отношении методики выполнения измерений, которой приписано значение материалу, так и в отношении рутинной методики конечного потребителя, для которой предназначен материал.

Примечание — Детали протокола переноса для калибратора продукта должны быть включены в техническую документацию, сопровождающую продукт.

Библиография

[1] ISO 3534-1:1993 — Statistics; vocabulary and symbols; part 1: probability and general statistical terms (Статистика. Словарь и обозначения. Часть 1. Вероятность)

[2] ISO 15194: 2002 — *In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологической природы. Описание стандартных образцов)

[3] ISO 15193:2002 — *In vitro* diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin. Presentation of reference measurement procedures (Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологической природы. Описание методик референтных измерений)

[4] GUM — Guide to the expression of uncertainty in measurement, 1st edit., ISO, Geneve, 1993 (Руководство по выражению неопределенности измерения, подготовленное МБМВ, МЭК, МФКХЛМ, МСЧПФ и МОЗМ (Пер. с англ. — Санкт-Петербург: ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 1999)

[5] ISO 9000:2005 — Quality management systems — Fundamentals and vocabulary (Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь)

[6] ISO 5725-1:1994 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 1. General principles and definitions (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения)

[7] ISO 5725-2:1994 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений)

[8] ISO 5725-3:1994 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 3. Intermediate measures of the precision of a standard measurement method (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений)

[9] ISO 5725-4:1994 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 4. Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений)

[10] ISO 5725-5:1998 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 5. Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений)

[11] ISO 5725-6:1994 — Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6. Use in practice of accuracy values (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике)

[12] — WHO Guidelines for the preparation, characterization and establishment of international and other .standards and reference reagents for biological substances. Techn Rep Ser 1990; No 800 (Annex 4): 181—214

[13] — Kobold U, Jeppsson JO, Dulfer T, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Candidate reference methods for $HbA1_c$ based on peptide mapping. Clin. Chem. 1997; 43: 1944—51

[14] — Clin. Lab.Haemat. 1994; 16. 131—138

[15] — Report of the Expert Committee on Biological Standardization's yearly meetings, WHO Technical Report series 1989—1997, and WHO Weekly Epidem. Rec., 1997—1999

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

ISO/REMCO 181:1989 — The hierarchy and traceability of certified reference materials (Иерархия и прослеживаемость аттестованных стандартных образцов)

ISO Guide 33:1989 Uses of certified reference materials (Использование аттестованных стандартных образцов)

ISO Guide 30:1992 Terms and definitions used in connection with reference materials (Термины и определения, касающиеся стандартных образцов)

ISO Guide 32:1997 Calibration in analytical chemistry and use of certified reference materials (Калибровка в аналитической химии и использование аттестованных стандартных образцов)

ENV 1614:1995 Health care informatics — Structure for nomenclature, classification, and coding of properties in clinical laboratory sciences (Информатика в медицине. Представление видов установленных свойств в лабораторной медицине)

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

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 307—10

Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. Lancet 1995; 1085—7

Buettner J. Reference methods as a basis for accurate measuring systems. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 223—35

Dybkaer R. Reference materials — A main element in a coherent reference measurement system. . Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 241—6

Eurachem, CITAC. Quantifying uncertainty in analytical measurement. 2nd edit. 2000:ii+120 pp

European cooperation for Accreditation of Laboratories. Traceability of measuring and test equipment to national standards. EAL-G12. 1st ed. 1995—11

European Diagnostic Manufacturers Associaton. General Aspects of medical and metrological traceability in Laboratory Medicine. Position Paper. 2001—03—14, 8pp

Gramlich JW, Machlan LA, Britic KA, Kelly WR. Thermal ionization isotope dilution mass spectrometry as a definitive method for the determination of potassium in serum. Clin Chem 1982;28: 1309—13

Hyltoft Petersen P, Stockl D, Blaabjerg O, Pedersen B, Birkemose E, Thienpont L., et al. Graphical interpretation of analytical data from comparison of a field method with a reference method by use of difference plots. Clin Chem 1997;43. 2039—46

King B. Metrology in chemistry. Current activities and future requirements in Europe. Brussels: European Commission, DGXII/C/4, 1998—11: 31 pp

Kose V. Dissemination of units in Europe. Traceability and its assurance in a national and regional context. Metrologia 1994/95; 31: 457—66

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).Terminology and definitions for use in NCCLS Documents, Approved Standard, NRSCL8-A, 1998—11

National Institute of Standards and Technology. (Taylor BN, Kuyatt CE) Guidelines for evaluating and expressing the uncertainty of NIST measurement results. NIST Technical Note 1297. Washington: US Department of Commerce. 1994

Quinn TJ. Base units of the Systeme Internationale d`Unites, their accuracy, dissemination and international traceability. Metrologia 1994/95; 31: 515—27

Quinn TJ. Primary methods of measurement and primary standards. Metrologia 1997; 34: 61—5

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

Rigg JC, Brown SS, Dybkaer R, Olesen H. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences (IUPAC/ IFCC Recommendations 1995). Oxford: Blackwell Science Ltd. 1995:xi+290

Stöckl D, Franzini C, Kratochvila J, Middle J, Ricos C, Siekmann L, Thienpont LM. Analytical specifications of reference methods. Compilation and critical discussion (From the members of the European EQA — organizers Working Group B) [Review]. Eur J Clin Chem Clin Bochem 1996; 34: 319—37

Velapoldi RA, Paule RC, Schaffer R, Mandel J, Machlan LA, Gramlich JW. A reference method for the determination of potassium in serum (Special Publication 260—60). Gaitersburg: National Bureau of Standards; 1979

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам (документам)

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта (документа)	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO Руководство 35:1989 Сертификация стандартных образцов. Общие и статистические принципы	—	*
EN 375:2001 Информация, предоставляемая производителем с реагентами для диагностики *in vitro*, для профессионального использования	—	*

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта (документа). Перевод данного международного стандарта (документа) находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

УДК 64:003:054:006.354 МКС 11.100.10 Р20

Ключевые слова: метрологическая прослеживаемость, калибраторы, контрольные материалы правильности, иерархия калибровки, неопределенность измерения, референтные методики выполнения измерений

Редактор *Д.И. Кульчицкий*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *Ю.М. Прокофьева*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 08.02.2013. Подписано в печать 01.03.2013. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,30. Тираж 59 экз. Зак. 235.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

ИПК ИПК 17511-2011