Лабораторная служба
2021, Т. 10, №1, с. 24–31
https://doi.org/10.17116/labs20211001124

Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba
2021, vol. 10, no. 1, pp. 24–31
https://doi.org/10.17116/labs20211001124

Эффективность практического применения СОП с использованием сигматметрии на примере тестирования гликированного гемоглобина HbA1c

© В.Е. КОЛУПАЕВ[1], С.С. СУХОВОЛЬСКАЯ[2], О.А. ЕФИМУШКИНА[2]

[1]ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «ДКЦ №1 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Концентрация фракции HbA1c гликированного гемоглобина является важным интегральным показателем уровня гипергликемии и широко используется для диагностики, мониторинга эффективности терапии и прогноза осложнений сахарного диабета. Для обеспечения прослеживаемости результатов тестирования характеристики аналитического процесса должны соответствовать строгим международным критериям, что требует от лаборатории обращать особое внимание на обеспечение качества исследований. Показано, что эффективным индикатором качества является сигматметрия контрольных результатов относительно общепринятых пределов общей ошибки, которые поставлены перед лабораторией в качестве аналитических целей. В настоящей статье рассматривается практическая эффективность этого подхода в рутинном тестировании HbA1c в практике централизованной лаборатории с большим потоком анализов.

Ключевые слова: *СОП, контроль качества.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Колупаев В.Е. — e-mail: vsevolod_kolupaev@bio-rad.com; https://orcid.org/0000-0002-1037-196X
Суховольская С.С. — e-mail: doktor108uv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0938-3450
Ефимушкина О.А. — e-mail: kdl9312@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9215-2719
Автор, ответственный за переписку: Колупаев Всеволод Евгеньевич — e-mail: vsevolod_kolupaev@bio-rad.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Колупаев В.Е., Суховольская С.С., Ефимушкина О.А. Эффективность практического применения СОП с использованием сигматметрии на примере тестирования гликированного гемоглобина HbA1c. *Лабораторная служба*. 2021;10(1):24–31. https://doi.org/10.17116/labs20211001124

Efficiency of practical application of standard operational procedures using sigmametry on the example of testing glycated hemoglobin HbA1c

© V.E. Kolupaev, S.S. Suhovolskaja, O.A. Efimushkina
[1]OOO «Bio-Rad Laboratorii», Moscow, Russia;
[2]Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

ABSTRACT

The concentration of glycated hemoglobin HbA1c is an important indicator of the hyperglycemia level. It is widely used for diagnostic, monitoring the therapy effectiveness and as a predictor of complications of diabetes mellitus. Characteristics of the analytical process must correspond strict international criteria, so the laboratories should pay attention to the quality management to ensure traceability of clinical test results. It is shown that the sigma metrics, which is calculated according to allowable total error limits, is an effective indicator of quality. Generally accepted limits of the total error can be established as analytical goals of the lab. The practical effectiveness of this approach in the centralized laboratory routine testing of HbA1c is discussed in this article.

Keywords: *standard operational procedure, quality control.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kolupaev V.E. — e-mail: vsevolod_kolupaev@bio-rad.com; https://orcid.org/0000-0002-1037-196X
Suhovolskaja S.S. — e-mail: doktor108uv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0938-3450
Efimushkina O.A. — e-mail: kdl9312@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9215-2719
Corresponding author: Kolupaev V.E. — e-mail: vsevolod_kolupaev@bio-rad.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Kolupaev VE, Suhovolskaja SS, Efimushkina OA. Efficiency of practical application of standard operational procedures using sigmametry on the example of testing glycated hemoglobin HbA1c. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2021;10(1):24–31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20211001124

Введение

Гликированный гемоглобин (гликогемоглобин, HbA1c) в течение многих лет используется в качестве интегрального показателя для мониторинга транзиторной гликемии при сахарном диабете (СД).

Чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние 3 мес и соответственно больше риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД [1].

Показано, что частота и время развития поздних сосудистых осложнений, скорость их прогрессирования имеют прямую корреляцию со степенью компенсации СД. Интенсивный контроль уровня гликированного гемоглобина значительно снижает риск долгосрочных осложнений. Этот параметр также используется для оценки качества лечения СД за 3 предшествующих месяца. Показателем успеха терапии является достижение целевого уровня гликированного гемоглобина. Для большинства взрослых пациентов, страдающих СД, адекватным является целевой уровень HbA1c <7,0% (53,0 ммоль/моль) [2].

В 2010 г. специалисты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) предложили использовать тест на гликированный гемоглобин в качестве критерия диагностики СД HbA1c ⩾6,5% (47,5 ммоль/моль). Согласно этим рекомендациям ADA, HbA1c в диапазоне 5,7—6,4% (38,8—46,4 ммоль/моль) соответствует категории повышенного риска развития СД [3]. Для постановки диагноза первичный результат определения HbA1c должен быть подтвержден повторным измерением.

В связи с высокой клинико-диагностической эффективностью определения HbA1c еще в 1996 г. в США была создана Национальная программа стандартизации гликогемоглобина — NGSP, требования которой позднее стали международными. В нашей стране для исследования гликированного гемоглобина рекомендовано использовать методы, сертифицированные по NGSP [1]. В настоящее время для обеспечения прослеживаемости результатов согласно требованиям NGSP коэффициент вариации (CV) метода должен быть <3% [4].

Однако сопоставимость данных повторных измерений гликированного гемоглобина в рамках диагностического критерия ADA [3] требует большей надежности результатов. Показано, что изменение уровня HbA1c на 0,5% (5,5 ммоль/моль) может являться клинически значимым, поэтому точное измерение HbA1c имеет решающее значение [5]. Для сохранения уверенности в том, что изменение уровня гликированного гемоглобина не связано с аналитической вариабельностью, CV используемого метода должен быть <2% [5, 6]. Далеко не всем лабораториям под силу удовлетворить такие высокие требования к воспроизводимости [7]. Известно, что использование даже высокотехнологичных автоматизированных аналитических систем не дает гарантии качества результатов. Это может быть связано с особенностями работы анализатора в данной лаборатории, уровнем сервисного обслуживания, условиями хранения и транспортировки реагентов. Причины появления «проблемных тестов» являются индивидуальными для каждой лаборатории [8].

Поэтому одним из основных направлений деятельности лаборатории, занимающейся исследованием гликированного гемоглобина в настоящее время, должно быть построение системы обеспечения качества лабораторных исследований. Контроль качества позволяет выявлять ошибки и предпринимать корректирующие и предупреждающие действия, сводящие их к минимуму, что способствует существенному повышению степени надежности результатов. Для этого необходимо выбрать эффективную статистическую процедуру внутрилабораторного контроля качества (ВЛК), позволяющую контролировать аналитическое качество количественным, т.е. объективным способом, а также создать стандартные операционные процедуры (СОПы), относящиеся к аналитическому качеству и мониторировать их эффективность.

Программы внешней оценки качества (ФСВОК, EQAS), используемые в нашей лаборатории, содержат подробные индивидуальные статистические анализы, полученные в результате сравнения с группами аналогичных лабораторий. Программа Unity Real Time («Bio-Rad»), обеспечивая одновременный доступ к данным по воспроизводимости результатов из ежедневного ВЛК и смещению из межлабораторной части в программе межлабораторного сравнения, дает возможность использовать современные и полезные инструменты для эффективной оценки аналитических показателей, такие как сигматметрия и долгосрочный коэффициент вариации.

В последние годы для комплексной оценки аналитических характеристик тестов на гликированный гемоглобин начали использовать метод сигматметрии [9, 10]. Термин «сигматметрия» связан с расчетом количества стандартных отклонений (сигма) процесса, которые укладываются в интервал от нижнего предела допустимых значений до верхнего. Сигма рассчитывается с использованием коэффициента вариации (CV), величины смещения (B) и общей допустимой ошибки (Total Error allowable (Tea)), а уровень 6 сигм гарантирует высокую надежность результатов [11]. Таким образом, результаты сигматметрии определения HbA1c могут быть использованы как интегральный индикатор качества в практике рутинного тестирования. Однако опубликованные исследования [9, 10] описывают скорее «идеальные», чем реальные условия внедрения этого показателя: например, использование только что установленного оборудования [9] или ограниченного количества образцов в составе панелей для профессионального тестирования [10]. Все это может приводить к искажению оценки

практической эффективности сигмаметрии в реальных условиях.

Цель настоящей работы — изучить возможность использования сигмаметрии результатов исследования гликированного гемоглобина как индикатора качества рутинного аналитического процесса в централизованной лаборатории. Достигнутый уровень сигмаметрии являлся также показателем эффективности СОП, относящихся к аналитическому качеству определения HbA1c.

Материал и методы

Исследование было выполнено в централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения Москвы» в период с марта по сентябрь 2019 г. Тест на HbA1c в цельной крови проводили с помощью 2 анализаторов Variant II Turbo HbA1c (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) и наборов Variant II Turbo HbA1c Kit-2.0 того же производителя. Метод — высокоэффективная жидкостная катионобменная хроматография (ВЭЖХ). Оба анализатора эксплуатируются в лаборатории с 2013 г. и выполняют в настоящее время 4—5 тыс. тестов в 1 мес.

Для ВЛК ежедневно используются два уровня контрольных материалов (КМ) Lyphochek Диабет Контроль, уровень 1 и уровень 2 («Bio-Rad Laboratories», США) со средними значениями 5,3% (диапазон 4,50—5,90%) и 9,5% (диапазон 8,60—10,5%) для уровней 1 и 2 соответственно. В течение всего периода исследований контрольные измерения выполнялись на одной и той же партии контрольного материала (№ партии 33 960). Установочная серия была выполнена в декабре 2018 г., к моменту начала исследований было накоплено 60 и 67 контрольных точек для уровней 1 и 2 соответственно. Контрольные измерения обоих уровней КМ выполнялись каждый день до начала тестирования клинических образцов. Полученные данные от обоих анализаторов автоматически вводились в программу Unity Real Time («Bio-Rad Laboratories», США) для статистических расчетов и построения контрольной карты. Оценка приемлемости каждого контрольного результата осуществлялась Ответственным за контроль качества с помощью диаграммы Леви — Дженингса и критериев Вестгарда в программе Unity.

В период исследований выполнялись нестатистические формы контроля качества, которые включали в себя ведение лабораторной документации с календарной фиксацией всех событий, потенциально влияющих на качество (визиты сервисных инженеров, смена лотов реагентов/калибраторов/расходных материалов, проблемы с водой/электричеством, температурный режим в холодильниках/морозильных камерах, калибровки и т.д.), внутренний аудит работы и соответствие действий операторов документам СОП. События, потенциально влияющие на качество, фиксировались в программе Unity Real Time. С целью корректировки СОП оценивали соответствие моментов выхода аналитических систем из-под контроля и предшествующих событий.

Дальнейший статистический анализ и расчет сигмаметрии осуществлялся автоматически с помощью программы Unity Real Time. Среднее значение, среднеквадратичное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV%) для уровней контрольного материала рассчитывались ежемесячно из 100 предыдущих контрольных данных ВЛК уровня 1 и уровня 2. Этот алгоритм использовался в течение всего периода исследований за исключением данных за февраль 2019 г., для расчета которых использовали по 60 контрольных измерений для каждого уровня КМ.

Величина смещения (bias, B) оценивалась ежемесячно относительно среднего по группе сравнения в процедуре межлабораторного сличения результатов ВЛК, которую предоставляет программное обеспечение Unity Real Time. Данная процедура основана на автоматическом сравнении результатов ВЛК, полученных в разных лабораториях с использованием одной и той же партии контрольных материалов на одинаковых аналитических системах [8].

В качестве значения для предельной общей ошибки (TEa) использовали величину 6%, что соответствует современным рекомендациям Национальной программы стандартизации гликогемоглобина (NGSP) и Колледжа американских патологов (CAP) [9, 10, 12]. Значения сигмы рассчитывались по формуле:

$$\text{Сигма}=(\text{TEa}\%-\text{B}\%)/\text{CV}\%,$$

где TEa% = 6; B% — наихудшее из 2 уровней КМ смещение, рассчитанное относительно группы сравнения результатов ВЛК лабораторий, участвующих в межлабораторном сличении Unity Real Time (*N* не менее 263); CV% — наихудший коэффициент вариации, рассчитанный на основании 100 предшествующих контрольных точек ВЛК.

Итоговые графики были построены в программе Excel с помощью приложения Analyse-it.

Для оценки эффективности корректирующих СОП использовались раздельные вычисления сигмаметрии для двух уровней КМ [9]. Аналитические характеристики каждого из анализаторов Variant II Turbo HbA1c оценивали в соответствии с достигнутыми наихудшими значениями.

Результаты и обсуждение

Полученные при исследовании одних и тех же образцов контрольного материала в период с 20.03.19 по 19.09.19 аналитические характеристики 2 анализаторов Variant II Turbo представлены на **рис. 1**. Точки на графиках соответствуют ежемесячным данным для каждого анализатора, представленным в координатах коэффициент вариации (CV%, ось абсцисс)

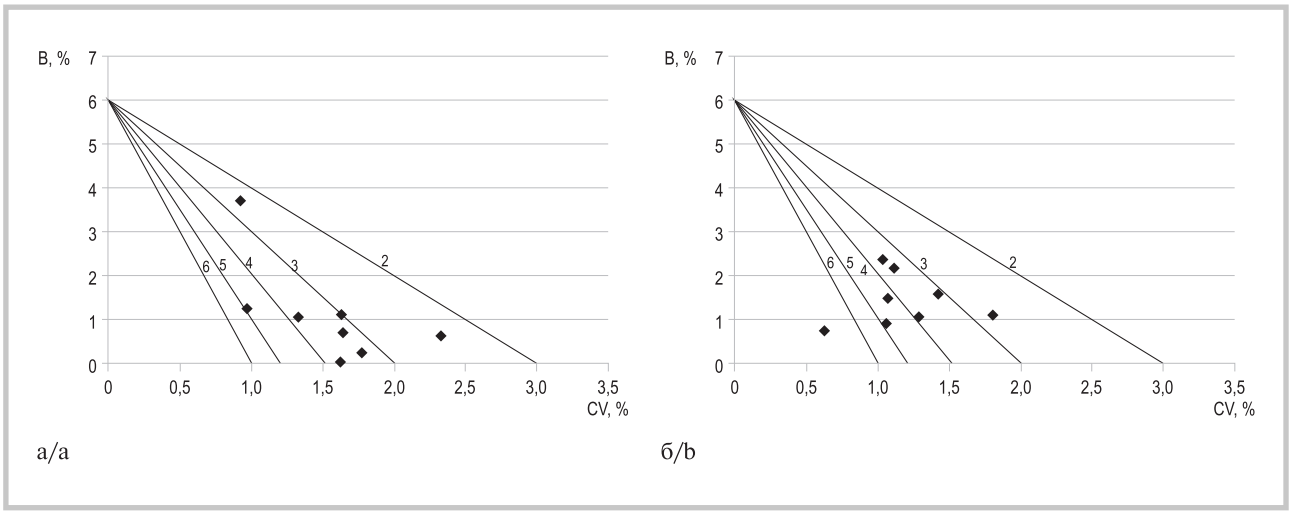

Рис. 1. **Диаграмма распределения результатов между уровнями сигмы.**
(На графике показаны линиями с цифрами 2–6). По оси X — коэффициенты вариации (CV%), получаемые ежемесячно в период исследования. По оси Y — ежемесячные данные смещения (B%). Представлены данные для обоих анализаторов (Анализатор Variant II TURBO №1 (а) и №2 (б)).

Fig. 1. **Diagram of the results' distribution between levels of sigma.**
Shown in the graph by lines with numbers 1—6 in bold). On the X-axis — the coefficients of variation (CV%) obtained monthly during the study period. The Y-axis is the monthly bias data (B%). Data are shown for both analyzers (Variant II TURBO Analyzer No 1 (a) and No 2 (b)).

Динамика результатов ежемесячной сигмаметрии за период исследований для Анализаторов 1 и 2

Dynamics of monthly sigma metry results over the research period for analyzers 1 and 2

Месяц	Значение сигмы (TEa=6%)	
	Анализатор 1	Анализатор2
Март	2,30	2,35
Апрель	3,71	4,56
Май	3,69	4,28
Июнь	3,25	5,94
Июль	2,65	3,66
Август	3,00	4,70
Сентябрь	4,88	4,88
Среднее значение	3,44	4,34

и смещение (B%, ось ординат). Поле графиков разделено на зоны, соответствующие результатам сигмаметрии (2 сигмы, 3 сигмы и т.д.). Разделительные линии обозначены цифрами, которые соответствуют количеству сигм (2—6).

Динамика результатов сигмаметрии по месяцам показана в **таблице**.

В целом результаты сигмаметрии для Анализатора 2 были выше, чем для Анализатора 1, но их динамика совпадала для обоих анализаторов в течение всего периода исследования. Показано **(см. рис. 1)**, что большинство значений для Анализатора 1 располагается в зоне, соответствующей интервалу 3—4 сигмы и 4—5 для Анализатора 2. Также следует отметить, что практически все время CV% для обоих анализаторов был ниже 2%, что соответствует требованиям NGSP (CV% <3, [4]). Для этого требования легко рассчитать желаемый результат сигмаметрии при идеальном условии отсутствия систематической ошибки (B%=0):

$$\text{Сигма}=(\text{TEa\%}-\text{B\%})/\text{CV\%}=(6-0)/3=2(!)$$

В соответствии с исследованием разработки целевых показателей контроля качества измерений HbA1c, проведенным группой Международной федерации клинической химии (IFCC), было показано, что модель с использованием сигмаметрии является предпочтительной. Было определено также, что уровень сигма должен быть не менее 2 для измерений HbA1c в рутинных лабораториях [13]. С точки зрения предложенной IFCC модели качества характеристики наших аналитических систем также удовлетворяют международным требованиям (среднее значение за период 3,44 и 4,34 для Анализаторов 1 и 2 соответственно). Однако улучшение аналитического качества, отражающееся в увеличении уровня сигм при тестировании гликированного гемоглобина, поможет клиницистам уверенно использовать результаты для мониторинга лечения больных СД и его диагностики [9, 10], поэтому в период исследования проводились мероприятия по улучшению качества.

Худшие значения сигмы были получены в марте — 2,30 и 2,35 и в июле — 2,65 и 3,66 для Анализаторов 1 и 2 соответственно **(см. таблицу)**. Из графика на **рис. 1** видно, что низкое качество работы Анализатора 1 связано с высоким смещением (3,74%), тогда как июльское ухудшение качества определяется повышением вариабельности данных (2,33%). Для Анализатора 2 в апреле было характерно также относительно высокое значение CV (1,88%), которое сопровождалось значительным смещением результатов (1,58%).

Для уменьшения систематической ошибки и увеличения воспроизводимости результатов в период исследований был проведен внутренний аудит аналитического процесса, в ходе которого были проверены следующие этапы работы [14]:

— процесс подготовки приборов к работе;
— подготовка к использованию КМ и калибраторов;
— условия хранения вскрытых КМ и их аликвот;
— построения контрольной карты температурного режима в лаборатории;
— правильность маркировки пробирок с КМ и калибраторами;
— проверка точности измерения дозаторов для разведения КМ;
— порядок выполнения работы согласно официальной инструкции к КМ;
— периодичность проведения калибровки и действия при некорректной калибровке;
— порядок проведения и оценка результатов ежедневного контроля качества;
— порядок действия при обнаружении несоответствий контрольных результатов критериям качества.

В результате аудита в методику подготовки контрольных материалов, принятую в лаборатории, были внесены изменения, направленные на увеличение точности дозирования при приготовлении КМ в рабочей концентрации. Также были изменены контрольные пределы значений ВЛК в связи с накоплением более чем 50 контрольных точек согласно ГОСТ Р 53133.2 — 2008 [15]. Указанные изменения были зафиксированы в СОП.

На основе протокола Внутреннего аудита и Руководства по эксплуатации к анализатору созданы стандартные операционные процедуры и разработан алгоритм контроля их эффективной работы для обобщенной аналитической системы, который представлен в виде диаграммы на **рис. 2**. Схема алгоритма разделена на три поля. Первое поле содержит перечень документов, фиксирующих стандартные действия (СОПы) и независимые события, происходящие в лаборатории, которые потенциально могут повлиять на качество (Журнал). В результате выполнения контрольных процедур, которые перечислены во втором поле диаграммы, лаборатория фиксирует показатели величины случайной (результаты ВЛК, коэффициент вариации CV) и систематической (результаты ВОК, смещение B) ошибок, которые служат для расчета сигмаметрии, как показано в третьем поле схемы. Данные сигмаметрии служат индикатором качества работы аналитической системы и одновременно, в случае снижения ниже поставленного предела, являются сигналом, что СОПы, по которым работала в этот период лаборатория, нуждаются в оптимизации. При внедрении алгоритма и в процессе достижения стабильного уровня качества этот предел допустимых значений сигмаметрии постоянно увеличивался (3 сигмы в начале периода исследования, 3,5 — в конце). Как было сказано выше, параллельно со статистическим контролем качества календарно прослеживались все события, которые потенциально могли на него влиять. К ним относились техническое обслуживание анализаторов, замена хроматографических картриджей и префильтров, смена партий реагентов и калибраторов, изменение свойств воды, температуры в рабочем помещении и т.д. Если аналитическая система в период, последующий за наступлением такого события, выходила из-под контроля, то его учитывали, как фактор риска при поиске корневой причины ошибки. При прослеживаемости закономерностей в последовательности «событие — сбой работы системы» целенаправленно разрабатывали превентивные меры, смягчающие риск аналитической ошибки после наступления события, потенциально влияющего на качество. Превентивные меры и оптимальные корректирующие действия фиксировали в обновленных версиях соответствующих СОП. Следует отметить, что постоянная оптимизация стандартных процедур в рамках описанного алгоритма позволила не только снизить частоту выходов системы из-под контроля, но и поддерживать на стабильно высоком уровне характеристики аналитического процесса. Это отразилось в данных сигмаметрии, которые на протяжении всего периода исследований оказывались стабильно высокими по сравнению с рекомендациями IFCC и данными, представленными в литературе [9, 10].

Проведенные мероприятия позволили улучшить качество работы аналитических систем, что в свою очередь отразилось в результатах сигмаметрии в апреле (3,71 и 4,56 соответственно Анализатор 1 и 2, **см. таблицу**).

Для выявления проблемных зон (наличие несоответствий) и потенциальных источников ошибок в поле комментариев программы Unity календарно фиксировались все события, которые потенциально могут влиять на качество исследований [8]. Когда в период июнь — июль ситуация вновь ухудшилась, что отразилось в изменении уровней сигмы в июле (2,65 и 3,66; **см. таблицу**), эта форма нестатистического контроля позволила оперативно выявить возможные корневые причины. Отмеченное ухудшение качества проявилось в виде увеличения вариабельности контрольных данных: CV одной из аналитических систем достигло 2,33% (**см. рис. 1**, Анализатор 1).

Возможными корневыми причинами нестабильности аналитических процессов в этот период могло быть резкое ухудшение качества воды (ремонт городской сети водоснабжения). Были предприняты следующие меры: 1) ужесточение процедуры контроля состояния прибора перед началом исследований с проведением корректирующих процедур в случае несоответствий, 2) увеличение частоты постановки контролей 1-го и 2-го уровней до 2 раз в смену.

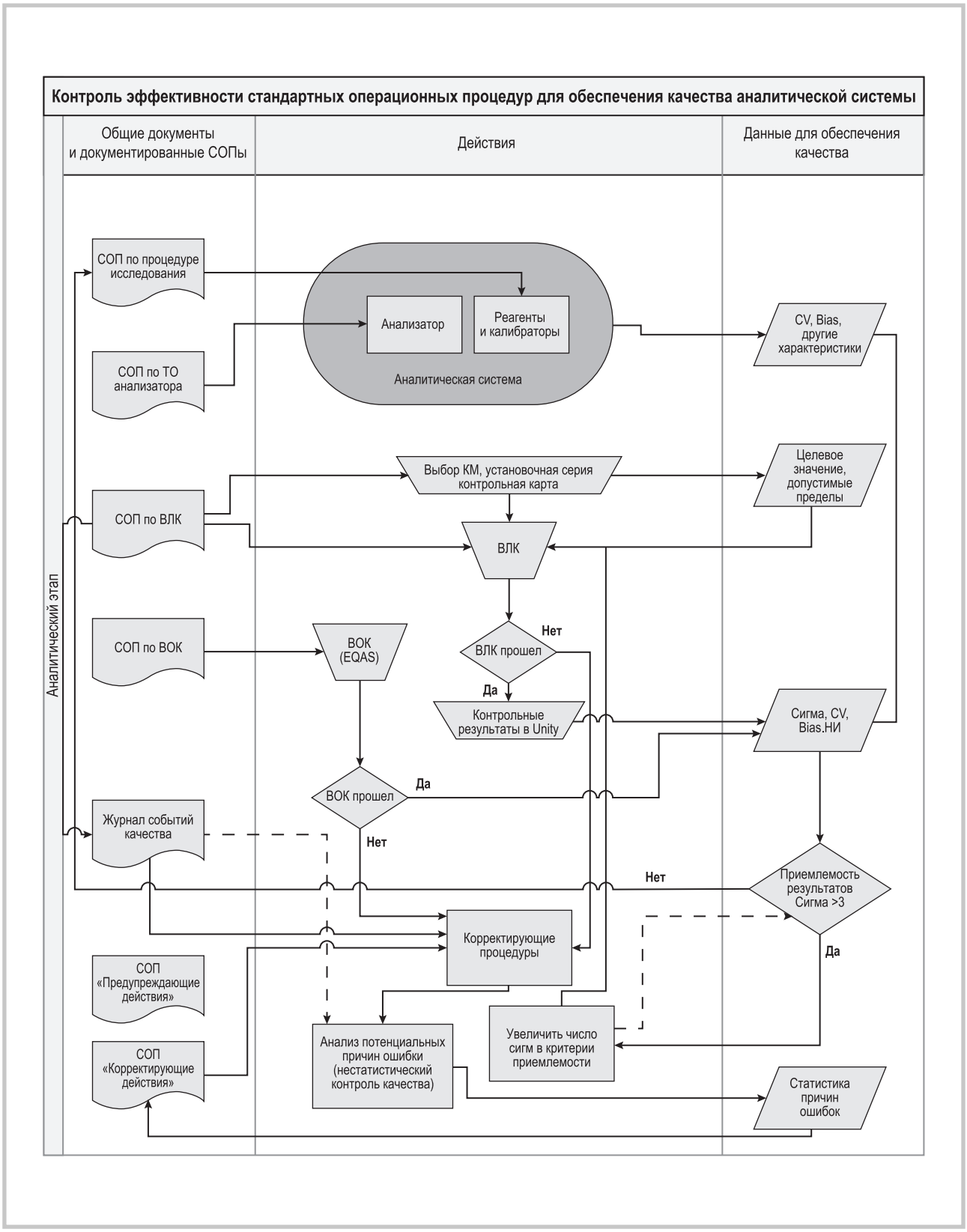

Рис. 2. **Диаграмма функциональных связей между действиями лаборатории, документами и контрольными данными в контроле эффективности документированных стандартных операционных процедур аналитической системы.**
Пояснения в тексте.

Fig. 2. **Diagram of the functional relationships between laboratory activities, documents and control data in monitoring the effectiveness of the documented standard operating procedures of the analytical system.**
Find explanation in the text.

Указанные мероприятия продемонстрировали положительный эффект, который проявился в сентябре, когда результаты сигмаметрии восстановились до прежнего уровня (4,88 для обоих анализаторов, **см. таблицу**).

Заключение

Правильность оценки уровня гликированного гемоглобина имеет большое клиническое значение в диагностике СД, определении риска осложнений и успеха лечения. Клиницисты должны быть уверены, что изменение результата HbA1c по сравнению с предыдущим измерением, предоставленное специалистом лаборатории, является показателем успеха или неудачи лечения, но не связано с аналитическими отклонениями в измерении уровня гликированнного гемоглобина. Для этого анализатор должен иметь высокие аналитические характеристики. Тот факт, что анализатор Variant II Turbo HbA1c, который используется в нашей лаборатории, несмотря на длительный срок эксплуатации (>6 лет), имеет приемлемый средний уровень сигма, создает уверенность в наших результатах HbA1c, предоставленных нашей лабораторией. Однако достигнутый аналитический уровень необходимо поддерживать путем постоянного улучшения качества работы системы.

Для обеспечения качества необходима стандартизация исследования. Одним из инструментов стандартизации является создание СОП, не только фиксирующее текущее состояние процедуры, но и содержащее контроль собственной эффективности по индикаторам качества тестирования гликированного гемоглобина, лучшим из которых является сигмаметрия.

Автоматическая сигмаметрия, реализованная в программе Unity Real Time за счет идеи использовать данные ВЛК, полученные в разных лабораториях, в качестве группы сравнения в процедуре межлабораторного сличения, позволила оперативно реагировать на ухудшение аналитического качества до выхода системы из-под контроля, редактировать корректирующие процедуры и внедрять первентивные мероприятия вовремя.

СОП «Измерение гликированного гемоглобина $HbA1_c$ на анализаторе Variant II Turbo» содержит основные алгоритмы обеспечения качества результатов исследований гликированного гемоглобина на данном анализаторе и мероприятия по его улучшению. Благодаря внедрению СОП и алгоритма оптимизации имеется возможность постоянно проводить анализ работы персонала и оборудования, тем самым совершенствуя качество лабораторных услуг [12, 13].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20:1S:1-121. Ссылка активна на 20.01.20.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20:1S:1-121. Accessed: Jan., 20 2020. (In Russ.).
https: //doi.org/10.14341/DM20171S8, https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algosd.pdf
2. DCCT Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/ 10.1056/NEJM199309303291401
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):14-31. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.2337/dc20-S002
4. NGSP Harmonizing Hemoglobin A1c Testing. Protocol. Updated January 2019. Accessed: Jan., 20 2020.
https://www.ngsp.org/docs/Protocol.pdf
5. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem*. 2011;57:205-214. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148841
6. Sacks DB, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011;57:793-798. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161596
7. Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA1c Measurement in the Practice. The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):687-695. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1177/1932296815572254
8. Колупаев В.Е., Окша Т.Я. Использование программного обеспечения Unity в планировании аналитического качества медицинской лаборатории. *Справочник заведующего КДЛ*. 2018;2:48-59.
Kolupaev V.E., Oksha T.Ya. Ispol'zovanie programmnogo obespecheniya Unity v planirovanii analiticheskogo kachestva medicinskoj laboratorii. Spravochnik zaveduyushchego KDL. 2018;2:48-59. (In Russ.).
9. Bozkaya G, et al. Evaluation of analytical performance of Variant II Turbo HbA1c analyser according to sigma metrics. *J Med Biochem*. 2018;37:1-13. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.2478/jomb-2018-0014
10. Westgard SA, Bayat H, Westgard JO. Selecting a Risk-Based SQC Procedure for a HbA1c Total QC Plan. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2018;12(4):780-785. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1177/19322968177294
11. Westgard JO, Westgard SA. The Quality of Laboratory Testing Today: An assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the clia criteria

for acceptable performance. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:343-354. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1309/V50H4FRVVWX12C79

12. Woodworth A, et al. Utilization of assay performance characteristics to estimate hemoglobin A1c result reliability. *Clin Chem*. 2014;60:1073-1079. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.220772

13. Weykamp C, et al. Investigation of 2 models to set and evaluate quality targets for HbA1c: biological variation and sigma-metrics. *Clin Chem*. 2015;61:752-759. Accessed: Jan., 20 2020.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.235333

14. Эмануэль А.В. и др. Методика проведения внутренних аудитов медицинских лабораторий на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15189-2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетенции». Пособие для врачей. Часть 4. *Лабораторная служба*. 2014;3(2):48-52. Доступно 20.01.20.
https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/3/downloads/ru/032305-2198201436

15. ГОСТ Р 53133.2 — 2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов: стр. 13. Доступно 20.01.20.
https://meganorm.ru/Data/489/48967.pdf

Поступила 21.10.2020
Received 21.10.2020
Принята к печати 24.02.2021
Accepted 24.02.2021