



<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Автономное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Центр профессиональной патологии»

# Оценка качества измерений глюкозы с помощью прибора диагностики возле пациента Акку-Чек Актив

Л.А. Хоровская<sup>1</sup>, О.В. Черничук<sup>2</sup>, Т.В. Лобачевская<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Лина Анатольевна Хоровская, lina\_khorov@mail.ru

В настоящее время отмечается увеличение количества больных сахарным диабетом, что требует исследования концентрации глюкозы не только в условиях медицинских лабораторий, но и вне лабораторий, на месте оказания помощи больным. Помимо контроля уровня глюкозы в лечении больных сахарным диабетом для клинициста очень важна надежность получаемых результатов. В статье приведена комплексная оценка качества измерения глюкометром Акку-Чек Актив в соответствии с международными стандартами (DIN EN ISO 15197-2:2013). Процедура верификации Акку-Чек Актив с помощью контрольных материалов производителя, прилагаемых к устройству, выполненная в соответствии с международным протоколом (CLSI EP15-A2:2005), показала, что прибор работает со стандартным отклонением 0,08 ммоль/л при концентрации глюкозы в крови 2,4–4,1 ммоль/л (< 5,6 ммоль/л) и с коэффициентом вариации 2,1% при концентрации 8,6–11,6 ммоль/л ( $\geq 5,6$  ммоль/л). Сравнение показателей, полученных при использовании Акку-Чек Актив и Synchron CX-9 (Beckman), выполнено при взятии 360 проб плановых пациентов в соответствии с протоколом CLSI EP 9-A2:2002, что позволило получить смещение 3,7% при концентрации глюкозы < 5,6 ммоль/л. При концентрации глюкозы от 5,6 до 7,8 ммоль/л смещение составило 0,5%, выше 7,8 ммоль/л – 0,7%. Оценка результатов по шкале ошибок Кларка в соответствии с CLSI EP27-P:2009 показала, что 99,7% полученных результатов попали в зоны А и В клинически точных результатов, что полностью соответствует требованиям DIN EN ISO 15197-2:2013. Межлабораторное сравнение результатов измерений трех лотов глюкометров Акку-Чек Актив («Рош Диагностика ГмбХ», Германия), One Touch Select (Jonson&Jonson, Великобритания), Сателлит-экспресс (Россия) и Contour TS (Bayer, США) с результатами условно референтного анализатора Олимпус AU 400 (США) показало соответствие результатов измерений глюкометров Акку-Чек Актив и One Touch Select аналитическим критериям качества, что позволяет правильно интерпретировать получаемые результаты, минимизируя риск получения ошибочных результатов.

**Ключевые слова:** глюкометры, диагностика на месте оказания помощи, процедура верификации, межлабораторное сравнение, шкала ошибок Кларка



Появлением понятия «эпидемия диабета» мы обязаны стремительному росту заболеваемости сахарным диабетом (СД). За последние годы во всем мире отмечено увеличение числа больных с СД в возрасте от 20 до 79 лет до 6,4%, что составляет 285 млн человек. Предполагается, что к 2030 г. эта цифра увеличится до 439 млн человек [1]. Рост заболеваемости обуславливает необходимость совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, проводимых как в стационаре, так и амбулаторно. Одним из наиболее значимых аспектов оказания помощи больным диабетом является интенсивный гликемический контроль [2]. Современная лабораторная диагностика предоставляет большой выбор приборов диагностики, позволяющих измерять концентрацию глюкозы в крови. Во-первых, это большие анализаторы, предназначенные для диагностики *in vitro*, которые находятся преимущественно в клинико-диагностических лабораториях стационаров, центральных лабораториях поликлиник и частных лабораториях. Во-вторых, большой спектр приборов предназначен для проведения теста вне лаборатории (point-of-care testing – РОСТ). Это клиническое лабораторное тестирование, выполняемое на месте оказания помощи, «непосредственно у постели больного». Оно обычно проводится в клинических подразделениях (непосредственно их персоналом, чье базовое образование не имеет отношения к лабораторной диагностике) или дома самими пациентами [3]. В клинической практике лечение СД представляет собой наиболее актуальное для РОСТ направление. Однако помимо контроля уровня глюкозы в лечении больных СД для клинициста очень важна надежность получаемых результатов.

Какой должна быть точность работы глюкометров, находящихся в пользовании у персонала клинических подразделений и клиницистов? Международная организация по стандартизации (International

Organization for Standardization – ISO) и Европейская комиссия по стандартизации (Comité Européen de Normalisation – CEN) в 2003 г. выпустили стандарт «Тестовые системы для диагностики *in vitro* – Требования к системам для мониторинга уровня глюкозы крови, предназначенным для самостоятельного использования пациентами с сахарным диабетом» (DIN EN ISO 15197:2003) [4]. Согласно этому документу 95,0% результатов измерений концентрации глюкозы < 4,2 ммоль/л должны выполняться с точностью  $\pm 0,8$  ммоль/л, а при концентрации  $\geq 4,2$  ммоль/л – с точностью  $\pm 20,0\%$ . В соответствии со второй редакцией стандарта 2013 г. (DIN EN ISO 15197-2:2013) [5] 95,0% результатов измерений для трех лотов тест-полосок при концентрации глюкозы < 5,6 ммоль/л должны выполняться с точностью  $\pm 0,83$  ммоль/л, а при концентрации  $\geq 5,6$  ммоль/л – с точностью  $\pm 15\%$ . Кроме того, точность результатов измерений концентрации глюкозы оценивается по шкале ошибок Кларка (Clark Error Grid – CEG) с 99,0%-ным нахождением данных в зонах А и В [6], в то время как предыдущая версия (2003) допускала погрешность до  $\pm 20,0\%$  [4]. Современные клинико-лабораторные подходы к интенсивному гликемическому контролю требуют более высокой точности работы портативных устройств

измерения глюкозы (допускается ошибка  $\pm 10,0\%$ ) для обеспечения безопасности пациента при назначении необходимых доз инсулина. Это было подтверждено научными работами, оценивающими взаимосвязь ошибок измерения глюкометра и ошибок назначения дозы инсулина [6, 7].

### Цель исследования

Целью настоящей работы явилось комплексное исследование точностных показателей глюкометра Акку-Чек Актив и сравнение качества его работы с качеством работы глюкометров One Touch Select (Jonson&Jonson, Великобритания), Сателлит-экспресс (Россия) и Contour TS (Bayer, США) и анализаторами, предназначенными для *in vitro* диагностики, в соответствии с требованиями международной стандартизации и безопасности пациентов методами, доступными для клинико-диагностических лабораторий практического здравоохранения.

### Материалы и методы

Аналитическая точность работы приборов по измерению глюкозы на месте оказания помощи (концепция РОСТ) проверялась с помощью:

- верификации работы глюкометра Акку-Чек Актив;
- сравнения результатов, полученных на глюкометре и услов-

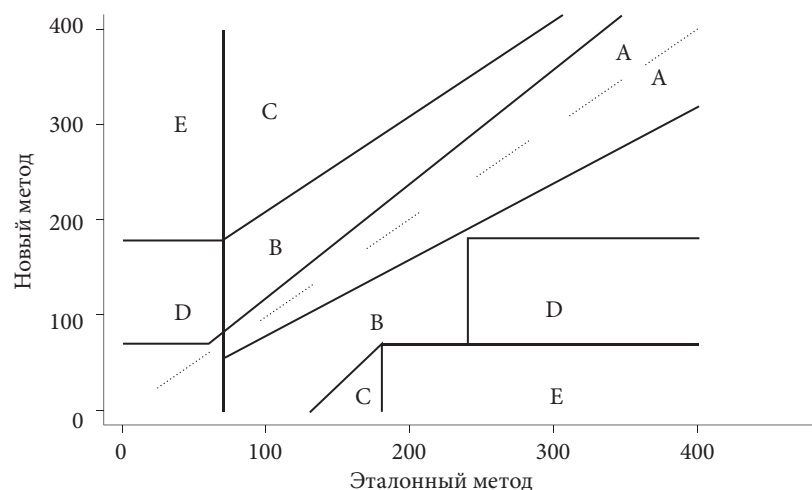


Рис. 1. Шкала ошибок Кларка результатов измерения глюкозы, разделенная на зоны А, В, С, D, E по CLSI EP27-P:2009

Эндокринология



но референтном биохимическом анализаторе Synchron CX-9 (Beckman Coulter);

- оценки клинической точности работы глюкометра посредством шкалы ошибок Кларка;
- межлабораторного сравнения показателей качества работы глюкометров четырех производителей с показателями, полу-

ченными на анализаторе Олимпус AU 400 (США) методом кураторского подхода и разделенной пробы пациента.

Процедура верификации (для изучения аналитической точности работы глюкометра Акку-Чек Актив) проводилась на основании протокола CLSI EP 15-A2:2005 «Верификация пользователем работы оборудования для оценки прецизионности и правильности» [8]. Было выполнено повторное измерение – по пять проб в одной серии (рабочий день) в течение 10 дней в двух уровнях концентрации (норма и патология) – с помощью контрольного материала, прилагаемого к тестируемому глюкометру, в уровнях концентрации глюкозы 2,4–4,1 и 8,6–11,6 ммоль/л. Точность прибора оценивалась с помощью показателей внутрисерийного и стандартного отклонения (standard deviation – SD) и коэффициента вариации (coefficient of variation – CV%), характеризующих внутрисерийную сходимость, и межсерийных SD и CV% для оценки воспроизводимости работы глюкометра.

Сопоставление результатов, полученных на глюкометре Акку-Чек Актив и биохимическом анализаторе Synchron CX-9 (Beckman Coulter), осуществлялось согласно международному протоколу «Метод сравнения и оценки смещения с помощью проб пациентов» (CLSI EP9-A:2002), разработанному Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) [9]. Было измерено 360 проб плановых пациентов (с диапазоном концентрации глюкозы в крови 2–15 ммоль/л): один раз на тестируемом глюкометре Акку-Чек Актив, второй раз – референтным методом *in vitro* диагностики, выполненным на анализаторе Synchron CX-9. Взятие проб капиллярной крови плановых пациентов осуществлялось в поликлиническом отделении с одновременным измерением цельной крови на глюкометре. Дополнительно капиллярная кровь собиралась в пробирки типа Эп-

пендорф, после чего она центрифугировалась в течение 5 минут со скоростью 300 об/мин и снова измерялась на референтном биохимическом анализаторе в центральной клиничко-диагностической лаборатории не позднее 30 минут после процедуры взятия крови.

Результаты 360 проб плановых пациентов, полученные на глюкометре Акку-Чек Актив и Synchron CX-9, оценивались по шкале ошибок Кларка. Данный метод позволяет изучить клиническую точность работы приборов для измерения концентрации глюкозы у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с учетом пяти зон риска. Результаты измерений, попавшие в зоны А и В, считаются клинически точными, практически исключающими назначение ошибочного лечения. Применение клиницистом результатов других зон (С, D, E) может привести к возникновению ошибок при назначении лечения или неправильному ведению больного (рис. 1). Оценка результатов по шкале ошибок Кларка рекомендована DIN EN ISO 15197-2:2013 и описана в международном протоколе CLSI EP27-P:2009 [10].

Для сравнения результатов, полученных на разных глюкометрах, использовалась остаточная кровь для гематологических исследований двух плановых пациентов с нормальными значениями гематокрита (0,36–0,42 л/л), которая измерялась на глюкометрах Акку-Чек Актив («Рош Диагностика ГмбХ», Германия), One Touch Select (Jonson&Jonson, Великобритания), Сателлит-экспресс (Россия) и Contour TS (Bayer, США). Пробы измерялись по шесть раз в эугликемической и гипергликемической концентрации глюкозы в трех лотах в соответствии со способом оценки качества клинических лабораторных исследований лабораторных анализов методом кураторского подхода и разделенной пробы пациента. Метод подразумевает проведение регрессионного анализа, построение графиков раз-

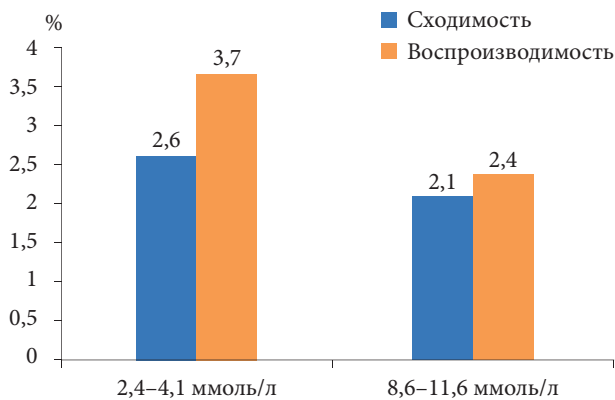


Рис. 2. Результаты процедуры верификации глюкометра Акку-Чек Актив

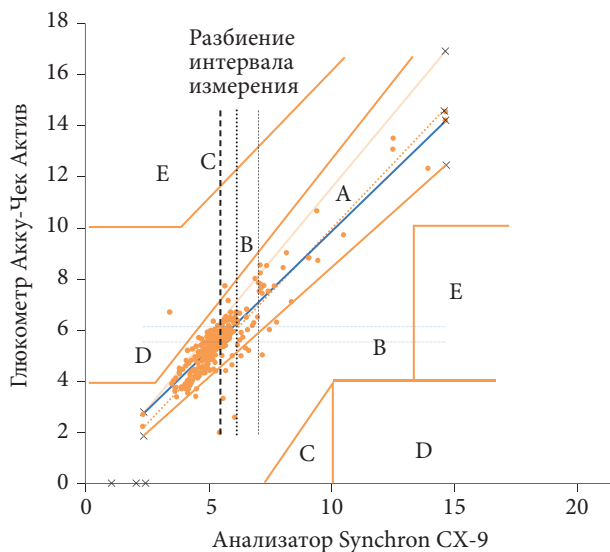


Рис. 3. Результаты сравнения измерения уровней концентрации глюкозы с помощью тестируемого глюкометра Акку-Чек Актив и условно референтного биохимического анализатора Synchron CX-9 по решетке ошибок Кларка. Точками указаны результаты измерений, пунктирная линия в центре под углом 45° – «равная линия» X=Y, вертикальные пунктирные линии – границы разбиения диапазона измеряемых концентраций глюкозы крови на интервалы: от 2,8 до 5,6 ммоль/л, от 5,6 до 7,0 ммоль/л, выше 7,0 ммоль/л

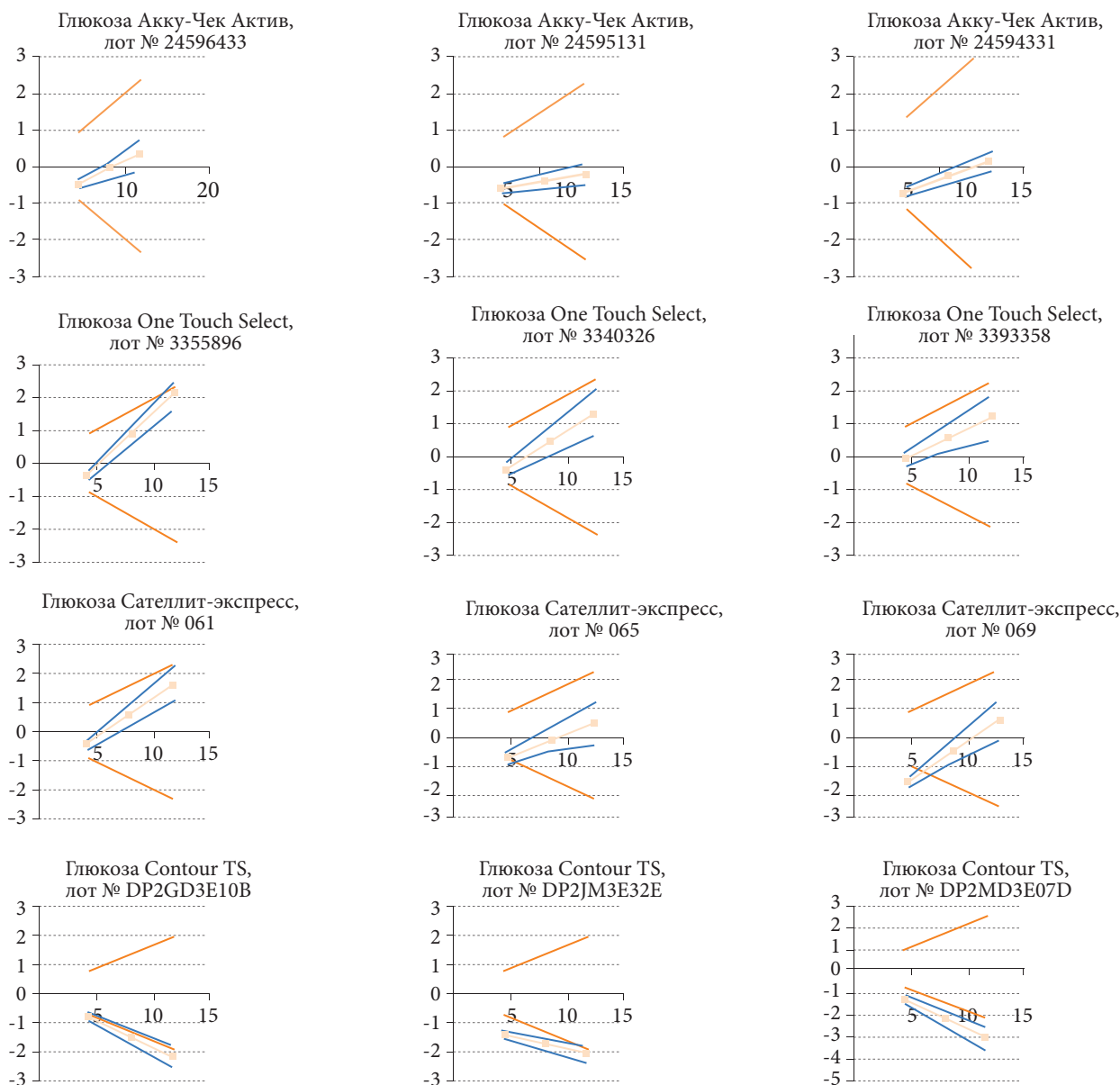


ности и вычисление показателей аналитического качества работы оборудования [11].

Из остаточной крови с помощью центрифугирования (1500 об/мин, 15 минут) была получена плазма ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота – ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA). Сразу после

указанной процедуры измерялось по шесть репликатов в низком и высоком уровнях концентрации на биохимическом анализаторе Олимпус AU 400 (США), который рассматривался в качестве референтного в рамках данного сравнения. Результаты измерений заносились в протоколы исследо-

вания и обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова совместно с Каролинским университетским госпиталем (Стокгольм, Швеция) [12, 13].



**Рис. 4.** Графики разности результатов, полученных при измерении двух уровней концентрации глюкозы на глюкометрах Акку-Чек Актив, One Touch Select, Сателлит-экспресс и Contour TS в трех лотах измерений. По оси абсцисс – концентрация глюкозы крови (ммоль/л); по оси ординат – разница между измерениями глюкозы крови, полученными на каждом глюкометре и анализаторе Олимпус AU 400; центральная линия – график разности, пунктирные линии вокруг графика разности – неопределенность вычисления разницы, расходящиеся пунктирные линии вдоль «0» отметки по оси абсцисс и ординат – критерии качества общей приемлемой ошибки (TAE) 10,0%

Эндокринология



## Результаты исследования

В результате проведения процедуры верификации глюкометра Акку-Чек Актив при измерении контрольного материала было выявлено, что стандартное отклонение при повторных измерениях тест-полосок в течение одной серии для низкого уровня концентрации глюкозы 2,4–4,1 ммоль/л составило 0,08 ммоль/л (CV% – 2,6%), а для гипергликемической концентрации 8,6–11,6 ммоль/л – 0,20 ммоль/л (CV% – 2,1%). Показатели точности между сериями были 0,12 ммоль/л (CV% – 3,7%) и 0,23 ммоль/л (CV% – 2,4%) соответственно (рис. 2).

Результаты процедуры верификации Акку-Чек Актив показали высокое качество работы глюкометра. Прибор удовлетворяет всем требованиям DIN EN ISO 15197-2:2013, критерии его качества могут конкурировать с международными критериями качества для приборов *in vitro* диагностики (www.westgard.com) [14].

Анализ систематической ошибки (смещения, %) при измерении результатов 360 проб плановых пациентов, получаемых на тестируемом глюкометре Акку-Чек Актив и анализаторе Synchron CX-9, показал, что при диапазоне измеряемых концентраций глюкозы от 2,3 до 14,6 ммоль/л % в среднем составило 2,5%, что говорит о приемлемой сопоставимости результатов. Для концентрации глюкозы менее 5,6 ммоль/л % было 3,7%, для концентрации от 5,6 до 7,8 ммоль/л – 0,5%, выше 7,8 ммоль/л – 0,7%.

Анализ результатов измерения 360 проб плановых пациентов в дубликатах на глюкометре Акку-Чек Актив и анализаторе Synchron CX-9 с оценкой результатов по шкале ошибок Кларка показал, что 99,7% полученных результатов попали в зоны А и В клинически точных результатов, что полностью соответствует требованиям DIN EN ISO 15197-2:2013 (не менее 99,0% результатов должны находиться в этих зонах) и исключает неправильную интерпретацию данных лабораторного исследова-

Использование глюкометра Акку-Чек Актив в клинической практике и для самостоятельного тестирования глюкозы в крови позволяет правильно интерпретировать получаемые результаты и проводить эффективный мониторинг больных сахарным диабетом, максимально снижая риск получения ошибочных результатов.

ния, а следовательно, минимизирует риск ошибок при применении глюкометра Акку-Чек Актив медицинским персоналом и пациентами (рис. 3).

С учетом значений биологической и аналитической вариаций по С. Frazer и К. Ricos [15, 16], общая приемлемая ошибка для безопасного интенсивного гликемического контроля, по данным R.T. Jansen и R.J. Slingerland, должна быть менее 10,0% для минимизации риска введения пациентам с сахарным диабетом неправильной дозы инсулина [10, 16]. При сравнении результатов измерений трех лотов глюкометров Акку-Чек Актив («Рош Диагностика ГмбХ», Германия), One Touch Select (Jonson&Jonson, Великобритания), Сателлит-экспресс (Россия) и Contour TS (Bayer, США) с результатами условно референтного анализатора Олимпус AU 400 (США) показания глюкометров Акку-Чек Актив и One Touch Select находились в пределах международных критериев качества (рис. 4). Результаты глюкометра Сателлит-экспресс не соответствовали установленным целям при измерении уровней концентрации глюкозы < 5,6 ммоль/л. Показания глюкометра Contour TS были занижены и находились за пределами критериев качества для всех уровней концентрации глюкозы крови. На рисунке 4 показаны результаты регрессионного анализа измерений глюкозы крови при тестировании каждого из трех лотов тест-полосок на глюкометрах Акку-Чек Актив, One Touch Select, Сателлит-экспресс и Contour TS в сравнении

с референтными значениями анализатора Олимпус AU 400.

## Выводы

Комплексная оценка качества работы глюкометра Акку-Чек Актив продемонстрировала высокую точность работы устройства с применением разных лотов тест-полосок как при использовании контрольного материала производителем, так и при измерении проб капиллярной крови пациентов. Качество измерений препарата соответствовало DIN EN ISO 15197-2:2013. Использование глюкометра Акку-Чек Актив в клинической практике и для самостоятельного тестирования глюкозы в крови позволяет правильно интерпретировать получаемые результаты и проводить эффективный мониторинг больных сахарным диабетом, максимально снижая риск получения ошибочных результатов. Результаты измерений трех лотов глюкометров Акку-Чек Актив («Рош Диагностика ГмбХ», Германия), One Touch Select (Jonson&Jonson, Великобритания), Сателлит-экспресс (Россия) и Contour TS (Bayer, США) и результаты референтного анализатора Олимпус AU 400 (США) показали соответствие результатов глюкометров Акку-Чек Актив и One Touch Select критериям приемлемой ошибки аналитического качества с учетом данных биологической вариации. Результаты глюкометров Сателлит-экспресс и Contour TS были за пределами установленных целей качества, что может вызвать ошибки в интерпретации данных и ведении больных сахарным диабетом. ❁



## Литература

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 4–14.
2. Sacks D.B., Fonseca V., Goldfine A.B. Diabetes: advances and controversies // *Clin. Chem.* 2011. Vol. 57. № 2. P. 147–149.
3. Nichols J. Point of care testing / Performance Improvement and Evidence Based Outcomes. N.Y.: Marcel Decker Inc., 2003.
4. DIN EN ISO 15197:2003. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Switzerland: ISO, 2003.
5. DIN EN ISO 15197-2:2013. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. 2<sup>nd</sup> ed. Switzerland: ISO, 2013.
6. Karon B.S., Boyd J.C., Klee G.G. Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modeling // *Clin. Chem.* 2010. Vol. 56. № 7. P. 1091–1097.
7. Jansen R.T., Slingerland R.J. SKML-Quality Mark for point-of-care test (POCT) glucose meters and glucose meters for home-use // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 7. P. 1021–1027.
8. CLSI EP15-A2:2005. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline. 2<sup>nd</sup> ed. Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2005.
9. CLSI EP9-A2:2002. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. 2<sup>nd</sup> ed. Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2002.
10. CLSI EP27-P:2009. How to Construct and Interpret an Error Grid for Diagnostic, 2009.
11. Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л., Каллнер А. Способ оценки качества клинических лабораторных исследований: патент РФ № 2304282. Приоритет 04.04.2006. Опубл. 10.08.2007.
12. Каллнер А., Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ 2005611346: Программа внешней оценки качества медицинских лабораторных анализов методом кураторского подхода и разделенной пробы пациента (Split sample). Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 6 июня 2005 г.
13. Черничук О.В., Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л. Глюкометры для практической медицины – исторические, аналитические и клинические аспекты // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2012. Т. XIX. № 3. С. 17–21.
14. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation // [www.westgard.com/biodatabase1.htm](http://www.westgard.com/biodatabase1.htm).
15. Ricós C., Alvarez V., Cava F. et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1999. Vol. 59. № 7. P. 491–500.
16. Fraser C.G. Biological variation in clinical chemistry: from principles to practice. Washington: AACCC Press, 2001.

## Quality assessments of glucose measurements of POCT devise Accu-Chek Active

L.A. Khorovskaya<sup>1</sup>, O.V. Chernichuk<sup>2</sup>, T.V. Lobachevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Autonomous institution of Khanty-Mansiysky avtonomnyy okrug – Yugra 'Center of professional pathology'

Contact person: Lina Anatolyevna Khorovskaya, lina\_khorov@mail.ru

Currently, it has been noted that a number of patients with diabetes mellitus increases who must be checked for blood glucose level not only by medical laboratories but by point of care testing devices as well. Here we provide results obtained after performing an integrated assessment of quality measurements by blood glucose meter Accu-Chek Active according to the DIN EN ISO 15197-2:2013. Verification procedure of Accu-Chek Active based on control samples supplied together with device by the manufacturer was conducted according to the protocol CLSI EP15-A2:2005 that allowed to reveal that standard deviation was 0,08 mmol/L for blood glucose concentration of 2,4–4,1 mmol/L (< 5,6 mmol/L) and coefficient of variation was 2,1% for blood glucose concentration of 8,6–11,6 mmol/L (≥ 5,6 mmol/L). Comparison of parameters obtained after using Accu-Chek Active vs. Synchron CX-9 (Beckman) was done on 360 samples from planned patients according to the CLSI EP9-A2:2002, and bias was 3,7% for blood glucose concentration less than 5,6 mmol/L. In case of blood glucose concentration ranging from 5,6 to 7,8 mmol/L bias was 0,5%, whereas for level higher than 7,8 mmol/L – 0,7%. Assessment of results by Clarke Error Grid according to the CLSI EP27-P:2009 showed that 99,7% of them were within region A and B of clinically accurate results, thus fully complying with DIN EN ISO 15197-2:2013. Results of measurements were evaluated during interlaboratory comparison after using 3 batches of blood glucose meters Accu-Chek Active (Roche Diagnostics GmbH, Germany), One Touch Select (Jonson&Jonson, Great Britain), Satellite-express (Russia) and Contour TS (Bayer, USA) vs. reference in vitro analyzer Olympus AU400 (USA). There was found that results of measurements obtained by using blood glucose meters Accu-Chek and One Touch Select corresponded to analytical quality criteria, thus allowing to correctly interpret results as well as minimize risk of obtaining erroneous results.

**Key words:** blood glucose meter, point-of-care testing, verification procedure, interlaboratory comparison, Clarke Error Grid