



¹ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Оценка аналитической и клинической точности трех систем контроля уровня глюкозы в крови

Э.Т. Хайбулина¹, Р.А. Мамонов¹, К.А. Горст², А.В. Тимофеев²

Адрес для переписки: Алексей Валентинович Тимофеев, alvaltim@gmail.com

Индивидуальные системы контроля уровня глюкозы в крови (глюкометры) позволяют больным сахарным диабетом самостоятельно корректировать медикаментозное лечение. Эффективность и безопасность коррекции определяются прежде всего аналитической и клинической точностью глюкометров. Проведена оценка этих параметров для трех моделей глюкометров: Контур ТС, Сателлит Экспресс и ВанТач Селект. Аналитическую точность оценивали согласно требованиям ГОСТ ISO 15197-2011, клиническую точность – согласно требованиям международного стандарта ISO 15197-2013. Показано, что глюкометры Контур ТС и ВанТач Селект по аналитической точности соответствуют, а глюкометр Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ГОСТ ISO 15197-2011. По клинической точности глюкометры Контур ТС и ВанТач Селект соответствуют, а глюкометр Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ISO 15197-2013.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкометры, аналитическая точность, клиническая точность, безопасность

Портативными системами контроля уровня глюкозы в крови (СКГ), которые обычно называют глюкометрами, сегодня пользуются практически все больные сахарным диабетом (СД). Основной задачей лечения СД и профилактики его осложнений является поддержание кон-

центрации глюкозы ($C_{гг}$) в крови, близкой к норме. С этой целью применяют медикаментозную терапию – инсулин и пероральные сахароснижающие средства. Эффективность и безопасность терапии зависят от правильности подбора доз этих препаратов. Если дозы недостаточны, у больных нарастает гипергликемия, что

резко повышает риск осложнений. При передозировке инсулина и пероральных сахароснижающих средств $C_{гг}$ резко падает и развивается гипогликемия. Для контроля правильности терапии (для поддержания эугликемии) больные должны самостоятельно измерять $C_{гг}$ в крови, иногда до 10 раз в день. СКГ используют не только больные СД. Эти системы применяют в амбулаторных медицинских учреждениях для приблизительной оценки $C_{гг}$ при подозрении на СД. В эндокринологических стационарах с помощью СКГ проводят мониторинг $C_{гг}$ у больных СД для подбора доз инсулина и пероральных сахароснижающих средств. Кроме того, СКГ стоят на вооружении скорой помощи, медицинской службы МЧС России, военных и спортивных медиков. Надежность показаний СКГ зависит от их аналитических характеристик, среди которых главной является аналитическая точность. Под аналитической точностью понимают степень близости результатов измерений $C_{гг}$, выполненных с помощью СКГ, к результатам референтных (эталонных) измерений. Требования к точности СКГ, применяемых в России, сформу-



лированы в межгосударственном стандарте ГОСТ ISO 15197-2011: как минимум 95% результатов, полученных с помощью СКГ, должны отклоняться от референтных результатов не более чем на $\pm 20\%$ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л и не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л [1]. Проверка СКГ на соответствие этим требованиям в обязательном порядке проводится производителями в ходе медико-технических и клинических испытаний перед выводом на рынок.

Еще одна важная характеристика СКГ – клиническая точность, то есть способность давать результаты, не приводящие к ошибкам при определении тактики лечения. По сути, клиническая точность – это показатель клинической безопасности СКГ для пациентов. Согласно рекомендациям нового стандарта Международной организации по стандартизации (ISO – International Organization for Standardization) 15197-2013, клиническую точность СКГ оценивают с помощью номограмм Паркс [2, 3]: СКГ считается клинически точной, если не менее 99% резуль-

татов попадают в зоны А и В согласованной номограммы Паркс для СД 1 типа.

Нередко случается, что после вывода на рынок аналитическая и клиническая точность СКГ по тем или иным причинам снижаются. Это ведет к ухудшению самоконтроля $C_{гг}$. В результате падает эффективность терапии СД и профилактики его осложнений, повышается риск гипогликемии. Увеличивается вероятность ошибок в диагностическом и лечебном процессах при использовании СКГ врачами и другими медицинскими работниками. И то и другое причиняет вред больным и повышает затраты здравоохранения. Поэтому во многих странах периодически проводятся инициативные исследования, направленные на проверку аналитической и клинической точности СКГ [4, 5, 6].

Цель исследования

Оценить в соответствии с рекомендациями ГОСТ ISO 15197-2011 аналитическую точность и в соответствии с рекомендациями ISO 15197-2013 клиническую точность трех СКГ, широко распространен-

ных на российском рынке: Контур ТС, Сателлит Экспресс и ВанТач Селект.

Материал и методы

Принцип оценки точности СКГ. Точность оценивали путем сравнения результатов одновременных измерений $C_{гг}$ в пробах свежей цельной капиллярной крови добровольцев с помощью СКГ и референтного метода.

Характеристика добровольцев. В экспериментах по оценке точности участвовали 104 человека (средний возраст 47 лет, 32 мужчины и 72 женщины), из них 35 здоровых людей и 69 больных СД 1 или 2 типа.

Условия и сроки проведения исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при Научно-исследовательском институте физико-химической медицины. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в экспериментах. Эксперименты проводили в амбулаторных условиях, в поликлинике НИИ физико-химической медицины с апреля по июнь 2014 г. **Характеристика СКГ.** Все СКГ,

Таблица 1. Основные характеристики СКГ

Характеристики	СКГ		
Полное торговое название	Система контроля уровня глюкозы в крови «Контур ТС» (Contour TS®)	Система контроля уровня глюкозы в крови ПКГ-03 «Сателлит Экспресс»	Система контроля уровня глюкозы в крови «ВанТач® Селект (OneTouch® Select™)»
Производитель	Компания Bayer HealthCare, Швейцария	ООО «Компания «ЭЛТА»», Россия	Компания LifeScan, Inc., США
Диапазон измерения $C_{гг}$	0,6–33,3 ммоль/л	0,6–35 ммоль/л	1,1–33 ммоль/л
Допустимый гематокрит в пробах	0–70%	20–55%	30–55%
Принцип калибровки	По плазме крови	По цельной крови	По плазме крови
Принцип измерения $C_{гг}$	Электрохимический, глюкозодегидрогеназный	Электрохимический, глюкозооксидазный	Электрохимический, глюкозооксидазный
Принцип кодирования	Автоматический	По кодирующей полоске	Ручной ввод кода
Средства проверки	Контрольный раствор	Контрольная полоска	Контрольный раствор
Заводские номера глюкометров	№ 1: 5455436 № 2: 6020637	№ 1: 2038680 № 2: 3062914	№ 1: DAZPD423 № 2: DCDHL4FF
Партии тест-полосок и сроки их годности	№ 1: DP2GD3E10B, до 07.2014 № 2: DP2HD3E04C, до 08.2014	№ 1: 068, до 05.09.2014 № 2: 087, до 15.01.2015	№ 1: 3525368, до 04.2015 № 2: 3588999, до 09.2015



в том числе глюкометры и полоски, а также средства проверки СКГ были приобретены в российской аптечной сети. СКГ хранили и эксплуатировали согласно инструкциям производителей. В исследовании использовали по два глюкометра и по две партии тест-полосок каждого вида СКГ. Основные сведения о СКГ приведены в табл. 1.

Описание референтного метода измерения $C_{гг}$. Для референтных измерений применили полуавтоматический лабораторный анализатор глюкозы Biosen C-Line GP+ производства компании EKF Diagnostic (Германия). Основные характеристики анализатора приведены в табл. 2.

Описание экспериментов по оценке точности СКГ. У доброволь-

ца брали пробу крови из пальца (50–80 мкл) и определяли гематокрит методом центрифугирования в капилляре. Если гематокрит находился в пределах 30–55%, добровольца допускали к участию в экспериментах. Схема экспериментов представлена на рис. 1. Эксперименты проводили в строгом соответствии с ГОСТ ISO 15197-2011 [1]. При оценке точности каждой СКГ измеряли $C_{гг}$ в 100 пробах крови в такой последовательности:

- глюкометр № 1, полоска партии № 1;
- глюкометр № 2, полоска партии № 1;
- глюкометр № 1, полоска партии № 2;
- глюкометр № 2, полоска партии № 2.

Таким образом, для каждой СКГ выполнили 400 измерений. Кровь набирали в тест-полоски непосредственно из капли, сформированной на пальце.

Таблица 2. Характеристики анализатора Biosen

Характеристики	Описание
Тип пробы	Цельная кровь
Объем пробы	20 мкл
Принцип анализа	Кровь вносят в пробирку с гемолизирующим раствором и перемешивают. Пробирку с гемолизатом устанавливают в анализатор. Анализатор отбирает пробу гемолизата и переносит ее в ячейку с биосенсором, где измеряется $C_{гг}$
Принцип измерения	Ферментативный, амперометрический, глюкозооксидазный
Диапазон измерения $C_{гг}$	0,5–50 ммоль/л
Аналитические характеристики	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ для пробы с $C_{гг}$ 12 ммоль/л, собственный дрейф $\leq 3\%$ для 10 проб с $C_{гг}$ 12 ммоль/л

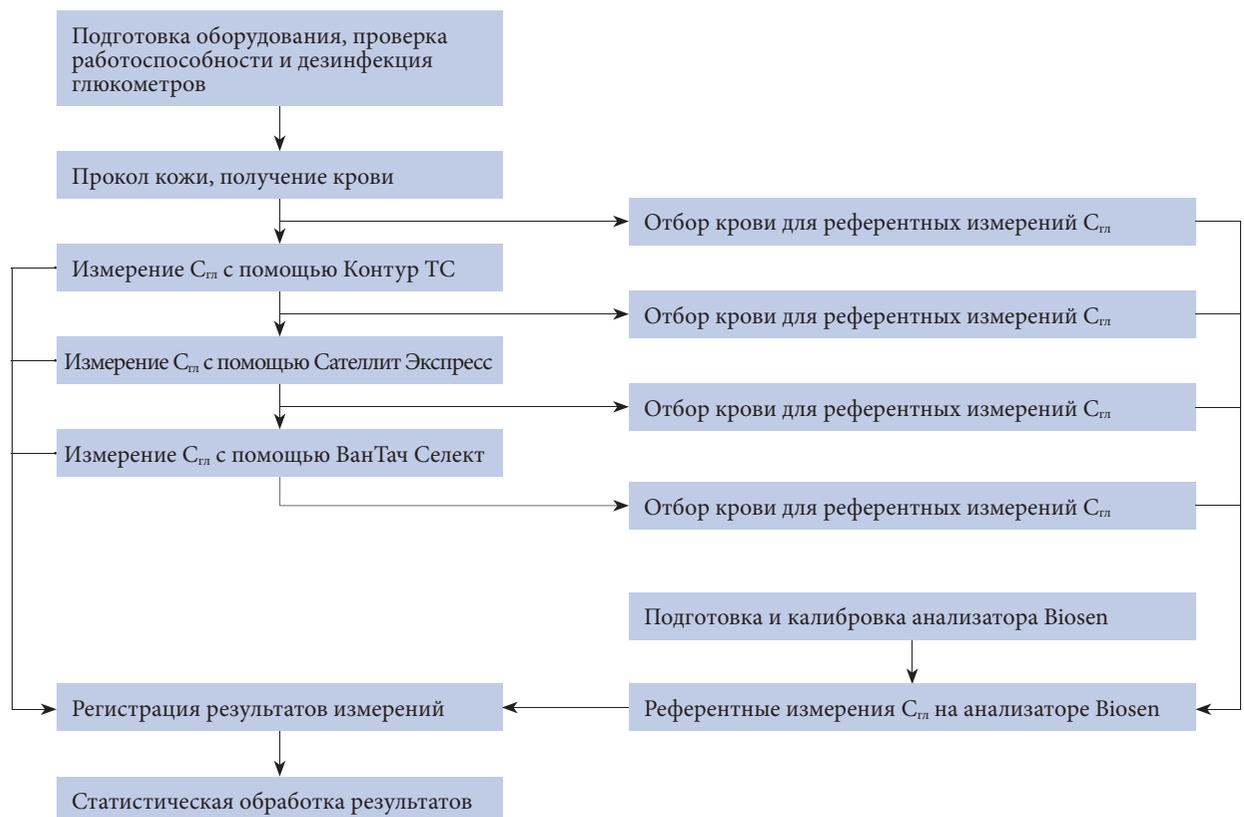


Рис. 1. Схема экспериментов по оценке точности СКГ

эндокринология



Таблица 3. Интервальное распределение проб крови по $C_{гг}$ при оценке точности СКГ

Интервал	Доля проб, %	$C_{гг}$, ммоль/л
1	5	$\leq 2,77$
2	15	$> 2,77$ и $\leq 4,44$
3	20	$> 4,44$ и $\leq 6,66$
4	30	$> 6,66$ и $\leq 11,1$
5	15	$> 11,1$ и $\leq 16,65$
6	10	$> 16,65$ и $\leq 22,2$
7	5	$> 22,2$

До и после измерений $C_{гг}$ с помощью СКГ брали по две пробы крови для референтных измерений: на поверхности чашки Петри собирали 50–60 мкл крови в большую каплю, с помощью автоматической пипетки отбирали 20 мкл крови и переносили ее в микропробирку с гемолизирующим раствором. Пробирки встряхивали на вихревом смесителе и до измерения $C_{гг}$ хранили при температуре $+4...+8$ °С. Продолжительность эксперимента для каждой из СКГ не превышала трех минут.

После референтных измерений оценивали дрейф их результатов. Для этого рассчитывали относительные (в %) и абсолютные (в ммоль/л) разности между средними $C_{гг}$ измеренными на анализаторе Biosen в двух первых и двух вторых пробах. При средней $C_{гг} > 5,5$ ммоль/л в первых пробах и относительном дрейфе $< 4\%$ либо при средней $C_{гг} \leq 5,5$ ммоль/л в первых пробах и абсолютном дрейфе $< 0,22$ ммоль/л результаты эксперимента включали в статистический анализ.

Оценку точности каждой СКГ проводили в семи интервалах $C_{гг}$ (табл. 3). Приведенные в таблице границы интервалов взяты из ISO 15197-2013 [2], так как и в ГОСТ ISO 15197-2011, и в ISO 15197-2003 [7] указаны неправильные $C_{гг}$, выраженные в ммоль/л. Для получения проб крови с $C_{гг} < 2,8$ ммоль/л применяли методику состаривания нативных проб, а для получения проб крови с $C_{гг} > 22,2$ ммоль/л к нативным пробам добавляли концентрированный раствор глюкозы в 0,9%-ном растворе натрия хлорида.

Обработка первичных данных и их статистический анализ. Ре-

зультаты экспериментов регистрировали в рабочем журнале, а затем переносили в базу данных Microsoft Access. При сравнении результатов СКГ Контур ТС и ВанТач Селект с результатами анализатора Biosen использовали коэффициент 1,11 для пересчета показаний анализатора «из крови на плазму» [8]. Для статистических вычислений и графического представления результатов применили программу MedCalc (MedCalc for Windows, version 12.6.1; MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Минимально приемлемую аналитическую точность СКГ оценивали согласно разделам 7.3 и 7.4 ГОСТ ISO 15197-2011 по диаграммам погрешностей Блэнда – Алтмана [1, 9], а клиническую точность – согласно п. 6.3.7.4 ISO 15197-2013 по согласованным номограммам Паркс для СД 1 типа.

Результаты

Результаты оценки аналитической точности СКГ представлены на рис. 2.

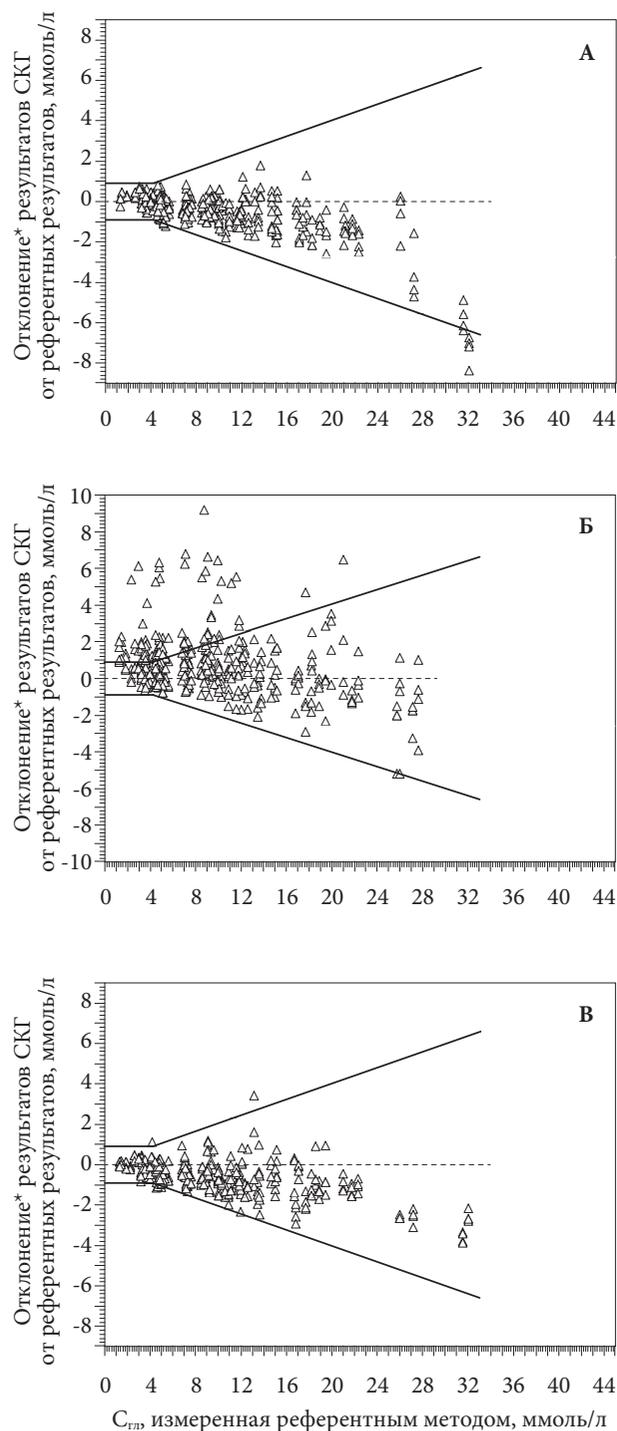
Как следует из рис. 2, количества и доли результатов, находящихся в пределах ГОСТ ISO 15197-2011, составили:

для СКГ Контур ТС:

- ✓ в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л – 80 из 80 (100%);
- ✓ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л – 312 из 320 (97,5%);
- ✓ во всем диапазоне $C_{гг}$ – 392 из 400 (98%);

для СКГ Сателлит Экспресс:

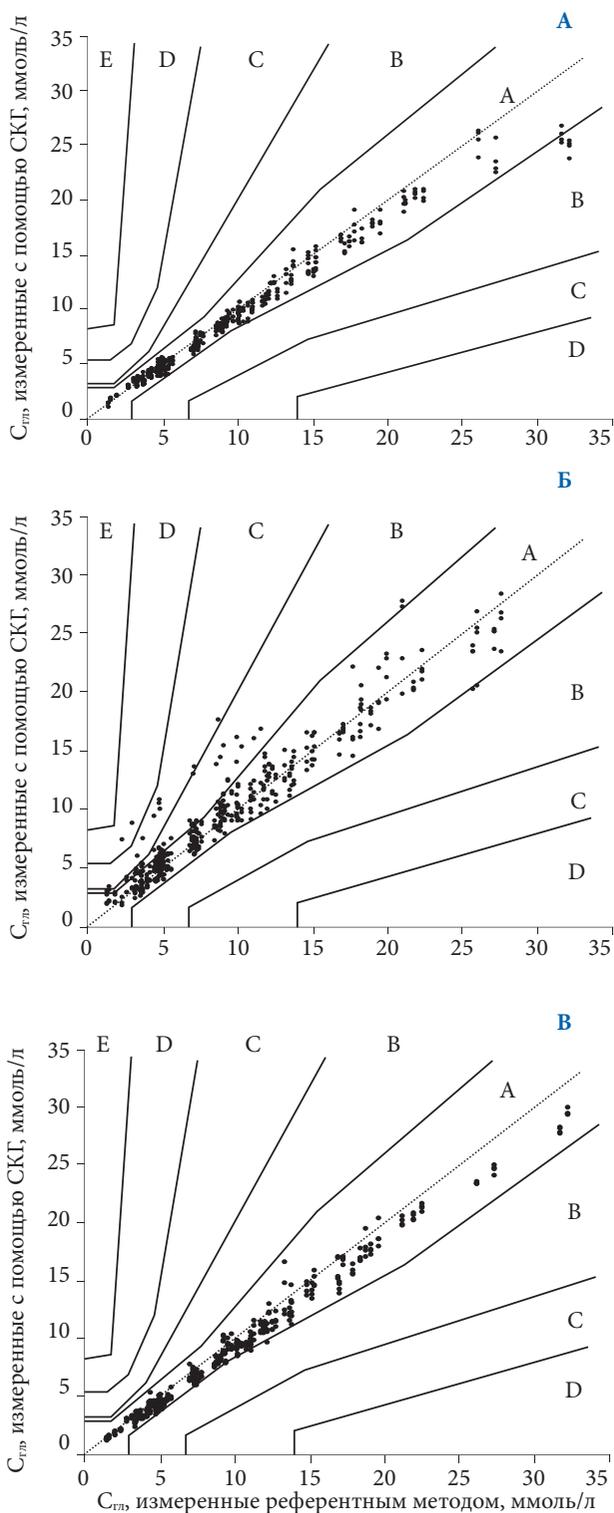
- ✓ в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л – 45 из 76 (59,2%);
- ✓ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л – 255 из 324 (78,7%);
- ✓ во всем диапазоне $C_{гг}$ – 300 из 400 (75%);



* Отклонение результатов СКГ от референтных результатов – это разность $C_{гг}$, измеренных с помощью СКГ, и $C_{гг}$, измеренных референтным методом.

Примечание. Точечные линии – линии нулевых отклонений, сплошные линии – допустимые пределы отклонений результатов СКГ.

Рис. 2. Оценка минимально приемлемой аналитической точности СКГ по диаграммам погрешностей Блэнда – Алтмана (А – Контур ТС, Б – Сателлит Экспресс, В – ВанТач Селект)



для СКГ ВанТач Селект:
 ✓ в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л – 74 из 76 (97,37%);
 ✓ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л – 320 из 324 (98,77%);
 ✓ во всем диапазоне $C_{гг}$ – 394 из 400 (98,5%).

Обобщенные результаты оценки соответствия СКГ требованиям ГОСТ ISO 15197-2011 в части аналитической точности представлены в табл. 4.

Результаты оценки клинической точности СКГ представлены на рис. 3. Характеристика зон на номограммах: А – результат СКГ, находящийся в этой зоне, не повлияет на тактику лечения и безопасен для пациента; В – может повлиять на лечение, но его исход не изменится, результат СКГ безопасен для пациента; С – обязательно повлияет на лечение, его исход изменится и может быть неблагоприятным, результат СКГ может быть опасен для пациента; D – существенно повлияет на лечение, его исход будет неблагоприятным, результат СКГ опасен для пациента; E – результат СКГ приведет к неправильному лечению, его исход будет весьма неблагоприятным, результат СКГ угрожает жизни пациента. На рис. 3 видно, что количества и доли результатов СКГ, находящихся в разных зонах номограмм Паркс, составили:

для СКГ Контур ТС:
 ✓ в зонах А и В – 400 из 400 (100%);
 ✓ в зоне С – 0 из 400 (0%);
 ✓ в зоне D – 0 из 400 (0%);
 ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%);
 для СКГ Сателлит Экспресс:
 ✓ в зонах А и В – 384 из 400 (96%);
 ✓ в зоне С – 14 из 400 (3,5%);

✓ в зоне D – 2 из 400 (0,5%);
 ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%);
 для СКГ ВанТач Селект:
 ✓ в зонах А и В – 400 из 400 (100%);
 ✓ в зоне С – 0 из 400 (0%);
 ✓ в зоне D – 0 из 400 (0%);
 ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%).

Обобщенные результаты оценки соответствия СКГ требованиям ISO 15197-2013 в части клинической точности представлены в табл. 5.

Обсуждение

Исследования, нацеленные на проверку точности и клинической безопасности СКГ, имеющихся на медицинском рынке, периодически проводятся за рубежом [4, 5, 6] и в нашей стране [10, 11]. Выполненная нами работа стала первым в России независимым исследованием аналитической точности СКГ разных производителей, проведенным в строгом соответствии с ГОСТ ISO 15197-2011. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при использовании разных (случайно выбранных) глюкометров и партий тест-полосок аналитическая точность СКГ Контур ТС и ВанТач Селект соответствует, а аналитическая точность СКГ Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ГОСТ ISO 15197-2011.

Показано также, что клиническая точность Контур ТС и ВанТач Селект соответствует ISO 15197-2013, а клиническая точность СКГ Сателлит Экспресс не соответствует требованиям этого стандарта: 4% результатов Сателлит Экспресс попадают в зоны клинической значимости риска С и D и, следовательно, представляют потенци-

Таблица 4. Результаты оценки соответствия минимально приемлемой аналитической точности СКГ требованиям п. 7.4.1 и 7.4.3 ГОСТ ISO 15197-2011

СКГ	Доля результатов измерений $C_{гг}$, удовлетворяющих требованиям ГОСТ, %	Соответствие требованиям ГОСТ
Контур ТС	98	Да
Сателлит Экспресс	75	Нет
ВанТач Селект	98,5	Да

Примечание. Точечные линии – линии нулевых отклонений, сплошные линии – границы зон клинической значимости погрешностей СКГ.

Рис. 3. Оценка клинической точности СКГ по номограммам Паркс (А – Контур ТС, Б – Сателлит Экспресс, В – ВанТач Селект)



альную опасность для пациентов. Таким образом, необходимо периодически проводить независимые испытания СКГ, представленных на российском медицинском рынке. Подобные испытания позволяют выявить СКГ с неудовлетворительными аналитическими и клиническими характеристиками и предупредить ошибки, обусловленные недопустимыми погрешностями СКГ. 

Таблица 5. Результаты оценки соответствия клинической точности СКГ требованиям п. 6.3.7.4 ISO 15197-2013

СКГ	Доля результатов измерений $S_{пл}$ в зонах А и В номограмм Паркс, %	Соответствие требованиям стандарта ISO
Контур ТС	100	Да
Сателлит Экспресс	96	Нет
ВанТач Селект	100	Да

Литература

- Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 15197-2011. Системы диагностические in vitro. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М.: Стандартинформ, 2013.
- International Standard EN ISO 15197:2013. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Second Edition 2013-05-15. International Organization for Standardization, 2013.
- Parke J.L., Slatin S.L., Pardo S. et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 8. P. 1143–1148.
- Baumstark A., Pleus S., Schmid C. et al. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197 // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012. Vol. 6. № 5. P. 1076–1086.
- Freckmann G., Baumstark A., Schmid C. et al. Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility // *Diabetes Technol. Ther.* 2014. Vol. 16. № 2. P. 113–122.
- Kristensen G.B., Christensen N.G., Thue G., Sandberg S. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. № 9. P. 1632–1636.
- International Standard EN ISO 15197:2003. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization, 2003.
- D’Orazio P., Burnett R.W., Fogh-Andersen N. et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. № 9. P. 1573–1576.
- Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet*. 1986. Vol. 1. № 8467. P. 307–310.
- Ильясов И.П., Картавенков С.А., Мищенко Б.П., Смирнов В.А. Многоцентровое клинико-лабораторное исследование точности портативного глюкометра «Сателлит плюс» // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 8. С. 23–25.
- Пашинцева Л.П., Бардина В.С., Ильясов И.П. и др. Клинико-лабораторная оценка точности портативных глюкометров «Сателлит экспресс» и «Сателлит экспресс мини» // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 11. С. 33–35.

Analytical and Clinical Accuracy of Three Blood Glucose Control Systems

E.T. Khaybulina¹, R.A. Mamonov¹, K.A. Gorst², A.V. Timofeev²

¹ Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alexei Valentinovich Timofeev, alvaltim@gmail.com

Blood glucose self-monitoring systems (glucose meters) enable diabetic patients to control and adjust their therapy. Effectiveness and safety of therapy adjustment depends on meter analytical performance, particularly on their analytical and clinical accuracy. We evaluated three glucose meters – Contour TS, Satellite Express, and OneTouch Select for minimal acceptable system accuracy according to the Russian State Standard GOST ISO 15197-2011, and for clinical accuracy according to International Standard ISO 15197-2013. It was shown, that Contour TS and OneTouch Select fulfill, while Satellite Express does not fulfill minimal accuracy requirements of the GOST ISO 15197-2011. Additionally, Contour TS and OneTouch Select fulfilled, while Satellite Express did not fulfill clinical accuracy requirements of the ISO 15197-2013.

Key words: diabetes mellitus, blood glucose meters, analytical accuracy, clinical accuracy, safety

Эндокринология